Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brigatinib (Alunbrig®)

Takeda GmbH

Modul 4 A

Alunbrig® als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen, NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.01.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 5
Abbildungsverzeichnis ... 14
Abkürzungsverzeichnis ... 18
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 21
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 22
4.2 Methodik ... 37
4.2.1 Fragestellung ... 37
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 38
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 42
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 42
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 42
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 43
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 45
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 48
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 48
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 49
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 68
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 69
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 70
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 71
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 82
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 82
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 82
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 82
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 83
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 85
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 86
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 86
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 86
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 89
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 90
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 90
4.3.1.3.1.1 <Endpunkt xxx> – RCT ... 91
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 93
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 93
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 94

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 94
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 94
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 94
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 94
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 95
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 97
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 97
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 97
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 98
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 98
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 98
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 99
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 100
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 100
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 100
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 102
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 104
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 105
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 106
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 118
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 118
4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen 120
4.3.2.3.3.2 Morbidität – weitere Untersuchungen 123
4.3.2.3.3.2.1 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen 123
4.3.2.3.3.2.2 Tumoransprechen – weitere Untersuchungen 128
4.3.2.3.3.2.3 Intrakranielles progressionsfreies Überleben 134
4.3.2.3.3.2.4 Intrakranielles Tumoransprechen – weitere Untersuchungen 138
4.3.2.3.3.2.5 Symptomatik – weitere Untersuchungen 143
4.3.2.3.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen 153
4.3.2.3.3.4 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen 159
4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 175
4.3.2.3.4 Indirekte Vergleiche auf Basis weiterer Untersuchungen 181
4.3.2.3.4.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 181
4.3.2.3.4.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers für indirekte Vergleiche 182
4.3.2.3.4.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 183
4.3.2.3.4.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 185
4.3.2.3.4.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen für indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 186
4.3.2.3.4.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 186
4.3.2.3.4.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 187
4.3.2.3.4.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 198

4.3.2.3.4.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 199
4.3.2.3.4.3.1 Gesamtüberleben – indirekte Vergleiche ... 207
4.3.2.3.4.3.2 Morbidität ... 212
4.3.2.3.4.3.2.1 Progressionsfreies Überleben – indirekte Vergleiche ... 212
4.3.2.3.4.3.2.2 Tumoransprechen – indirekte Vergleiche ... 217
4.3.2.3.4.3.2.3 Intrakranielles Tumoransprechen – indirekte Vergleiche 222
4.3.2.3.4.3.2.4 Symptomatik – indirekte Vergleiche ... 226
4.3.2.3.4.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – indirekte Vergleiche 236
4.3.2.3.4.3.4 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche ... 245
4.3.2.3.4.3.5 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 254
4.3.2.4 Weitere Untersuchungen außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets ... 255
4.3.2.4.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen außerhalb des Anwendungsgebiets ... 255
4.3.2.4.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 255
4.3.2.4.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 257
4.3.2.4.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 257
4.3.2.4.1.4 Resultierender Studienpool – Weitere Untersuchungen außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets ... 258
4.3.2.4.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets ... 258
4.3.2.4.3 Ergebnisse aus zulassungsrelevanten Studien außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets ... 267
4.3.2.4.3.1 Endpunkte – Weitere Untersuchungen außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets ... 269
4.3.2.4.3.1.1 Gesamtüberleben – Weitere Untersuchungen außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets ... 269
4.3.2.4.3.2 Morbidität – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des Anwendungsgebiets ... 272
4.3.2.4.3.2.1 Progressionsfreies Überleben – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets ... 272
4.3.2.4.3.2.2 Tumoransprechen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 275
4.3.2.4.3.2.3 Intrakranielles progressionsfreies Überleben – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets ... 279
4.3.2.4.3.2.4 Intrakranielles Tumoransprechen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets ... 282
4.3.2.4.3.3 Unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets ... 285
4.3.2.4.4 Subgruppenanalysen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets ... 301

4.3.2.4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse aus zulassungsrelevanten Studien außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets ... 301
4.3.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 306
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 320
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 320
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 322
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 339
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 339
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 339
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 340
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 341
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 341
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 342
4.7 Referenzliste ... 343
Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 350
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 360
Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 363
Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 365
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 386
Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 459

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 23
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel Brigatinib 25
Tabelle 4-3: Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brigatinib im Vergleich zu Ceritinib 34
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 39
Tabelle 4-5 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien (RCT) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel Brigatinib 41
Tabelle 4-6: Übersicht der Patientencharakteristika der ins Nutzendossier eingeschlossenen Studien 50
Tabelle 4-7: Patientenrelevante Endpunkte, die für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden 53
Tabelle 4-8: Operationalisierung von Gesamtüberleben 55
Tabelle 4-9: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben 57
Tabelle 4-10: Operationalisierung von Tumoransprechen 58
Tabelle 4-11: Operationalisierung von Intrakranielles Tumoransprechen und Dauer des intrakraniellen Ansprechens 61
Tabelle 4-12: Operationalisierung von Intrakranielles progressionsfreies Überleben 62
Tabelle 4-13: Operationalisierung von Symptomatik 63
Tabelle 4-14: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität 65
Tabelle 4-15: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse 67
Tabelle 4-16: Endpunkte - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 74
Tabelle 4-17: Prognostische Faktoren von Patienten der ALTA-Studie vor und nach der Adjustierung 80
Tabelle 4-18: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-19: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-20: Relevante Studien (einschließlich laufender Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-21: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
Tabelle 4-22: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 89
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 89
Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 90
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 91
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92
Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92
Tabelle 4-29: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 95
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 95
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 96
Tabelle 4-32: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 96
Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 101
Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 101
Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 104
Tabelle 4-36: Studienpool – weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 105
Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 107
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 111
Tabelle 4-39 Charakterisierung der Studienpopulationen, demografische Charakteristika – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 112
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen, krankheitsspezifische Charakteristika – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 113
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen, krebsspezifische Vortherapien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 114
Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 119
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 120

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen zum zu bewertenden Arzneimittel 121
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121
Tabelle 4-46: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Tumoransprechen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Intrakranielles progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Intrakranielles progressionsfreies Überleben - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Intrakranielles progressionsfreies Überleben - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Intrakranielles Tumoransprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Intrakranielles Tumoransprechen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Intrakranielles Tumoransprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141
Tabelle 4-58: Operationalisierung von Symptomatik – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Symptomatik - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146
Tabelle 4-61: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen 159
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen zum zu bewertenden Arzneimittel 162
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bei mehr als 10 % der Patienten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164
Tabelle 4-68: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse NCI CTCAE ≥ Grad 3 nach SOC und PT bei ≥ 2 Patienten aus Studien - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168
Tabelle 4-69: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bei ≥ 2 Patienten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171
Tabelle 4-70: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ALTA-Studie) 177
Tabelle 4-72: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 182
Tabelle 4-73: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 183
Tabelle 4-74: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 185
Tabelle 4-75: Studienpool – indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 186
Tabelle 4-76: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 188
Tabelle 4-77: Charakterisierung der Interventionen – Studien für indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 191
Tabelle 4-78: Charakterisierung der Studienpopulationen, demografische Charakteristika – Studien für indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 192
Tabelle 4-79: Charakterisierung der Studienpopulationen, krankheitsspezifische Charakteristika – Studien für indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 193
Tabelle 4-80: Charakterisierung der Studienpopulationen, krebsspezifische Vortherapien – Studien für indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 193
Tabelle 4-81: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 198
Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte für indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 199
Tabelle 4-83: Zusammenfassung der Ergebnisse - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 202

Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 207
Tabelle 4-85: Operationalisierung von Gesamtüberleben - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 208
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 209
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Gesamtüberleben - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 209
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Gesamtüberleben - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 210
Tabelle 4-89: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 212
Tabelle 4-90: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 212
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 214
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 214
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 215
Tabelle 4-94: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 217
Tabelle 4-95: Operationalisierung von Tumoransprechen - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 217
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen für indirekte Vergleiche 219
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Tumoransprechen - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 220
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Tumoransprechen - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 221
Tabelle 4-99: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 222
Tabelle 4-100: Operationalisierung von Intrakranielles Tumoransprechen - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 223
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Intrakranielles Tumoransprechen - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 224
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Intrakranielles Tumoransprechen - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 225
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Intrakranielles Tumoransprechen - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib 226

Tabelle 4-104: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 226
Tabelle 4-105: Operationalisierung von Symptomatik - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib ... 227
Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib ... 228
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Symptomatik - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib ... 229
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Symptomatik - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib ... 230
Tabelle 4-109: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 236
Tabelle 4-110: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib ... 237
Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib ... 238
Tabelle 4-112: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib ... 238
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib ... 240
Tabelle 4-114: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 245
Tabelle 4-115: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib ... 245
Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib ... 247
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib ... 248
Tabelle 4-118: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib ... 250
Tabelle 4-119: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets ... 256
Tabelle 4-120: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 256
Tabelle 4-121: Studienpool – Zulassungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets ... 258
Tabelle 4-122: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets ... 260

Tabelle 4-123: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 262

Tabelle 4-124: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT), demografische Charakteristika – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 262

Tabelle 4-125: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT), krankheitsspezifische Charakteristika – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 263

Tabelle 4-126: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT), vorausgegangene krebsspezifische Therapien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 264

Tabelle 4-127: Matrix der Endpunkte - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 267

Tabelle 4-128: Operationalisierung von Gesamtüberleben – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 269

Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials von Gesamtüberleben - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 269

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 270

Tabelle 4-131: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 273

Tabelle 4-132: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 274

Tabelle 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 277

Tabelle 4-134: Ergebnisse für Tumoransprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 277

Tabelle 4-135: Operationaisierung von Intrakranielles progressionsfreies Überleben - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 279

Tabelle 4-136: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Intrakranielles progressionsfreies Überleben - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 280

Tabelle 4-137: Ergebnisse zu Intrakranielles progressionsfreies Überleben – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 281

Tabelle 4-138: Operationalisierung von Intrakranielles Tumoransprechen - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 282

Tabelle 4-139: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Intrakranielles Tumoransprechen - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 283

Tabelle 4-140: Ergebnisse für Intrakranielles Tumoransprechen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 284

Tabelle 4-141: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 285

Tabelle 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets..... 287

Tabelle 4-143: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 288

Tabelle 4-144: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse bei ≥ 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm oder bei einer absoluten Differenz von ≥ 5 % zwischen den Behandlungsarmen (behandelte Patienten) - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets..... 289

Tabelle 4-145: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ Grad 3) bei ≥ 2 % der Patienten in jedem Behandlungsarm nach SOC und PT (behandelte Patienten) - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 293

Tabelle 4-146: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei ≥ 2 % der Patienten in jedem Behandlungsarm nach SOC und PT (behandelte Patienten) - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 296

Tabelle 4-147: Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Therapie führten, nach SOC und PT (behandelte Patienten) - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets..... 298

Tabelle 4-148: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation zum Tod führten und Todesfälle, die vermutlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen (Behandelte Population) - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets..... 300

Tabelle 4-149: Übersicht zu den Ergebnissen der randomisierten kontrollierten Studie ALTA-1L - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets..... 302

Tabelle 4-150: Ergebnisse zum indirekten Vergleich zwischen Brigatinib und Ceritinib – Mortalität und Morbidität..... 310

Tabelle 4-151: Ergebnisse zum indirekten Vergleich zwischen Brigatinib und Ceritinib – Gesundheitsbezogene Lebensqualität 313

Tabelle 4-152: Ergebnisse zum indirekten Vergleich zwischen Brigatinib und Ceritinib – Sicherheit..... 314

Tabelle 4-153: Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brigatinib auf Endpunktebene 324
Tabelle 4-154: Zusammenfassung der Ergebnisse des Nutzendossiers aus weiteren Untersuchungen als unterstützende Evidenz zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brigatinib gegenüber Ceritinib 326
Tabelle 4-155: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 339
Tabelle 4-156: Liste der eingeschlossenen Studien 342
Tabelle 4-157 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <AP26113-13-201 (ALTA-Studie)> 387
Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <AP26113-11-101> 401
Tabelle 4-159: Studiendesign und -methodik für Studie <AP26113-13-301 (ALTA-1L)> .. 425
Tabelle 4-160 Studiendesign und- methodik für Studie ASCEND-5 442
Tabelle 4-161 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie < AP26113-13-201 (ALTA)> 460
Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie < AP26113-11-101 > 472
Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie < AP26113-13-301 (ALTA-1L)> 480
Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie < ASCEND-5 > 491

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Methodik des Matching-adjustierten indirekten Vergleichs (MAIC) und Berechnung der effektiven Fallzahl ESS mittels Gewichtungsfaktoren gemäß der dargestellten Formel 81

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Brigatinib im Anwendungsgebiet 84

Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 92

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Diagramm zum Gesamtüberleben (ALTA-Studie) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Diagramm zum Gesamtüberleben (Studie AP26113-11-101) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Diagramm zum progressionsfreien Überleben (Beurteilung durch unabhängiges Prüfkomitee, ALTA-Studie) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Diagramm zum progressionsfreien Überleben (Beurteilung durch den Prüfarzt, ALTA-Studie) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Diagramm zum progressionsfreien Überleben (Beurteilung durch den Prüfarzt, Studie AP26113-11-101) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Diagramm zur Dauer des Ansprechens bei Patienten mit BIRC-beurteiltem bestätigtem Ansprechen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Diagramm zur Dauer des Ansprechens bei Patienten mit Prüfarzt-beurteiltem bestätigtem Ansprechen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Diagramm zur Dauer des Ansprechens bei Patienten mit Prüfarzt-beurteiltem bestätigtem Ansprechen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Diagramm zum BIRC-beurteilten intrakraniellen progressionsfreien Überleben bei Patienten mit messbaren Hirnmetastasen zu Baseline - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Diagramm zum BIRC-beurteilten intrakraniellen progressionsfreien Überleben bei Patienten mit messbaren Hirnmetastasen zu Baseline - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Diagramm zur Dauer des BIRC-beurteilten intrakraniellen Ansprechens bei Patienten mit messbaren Hirnmetastasen zu Baseline und

bestätigtem intrakraniellem Ansprechen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Diagramm zur Dauer des BIRC-beurteilten intrakraniellen Ansprechens bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline und bestätigtem intrakraniellem Ansprechen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Diagramm zu Fatigue – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Diagramm zu Schmerzen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier- Diagramm zu Übelkeit und Erbrechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier- Diagramm zum Appetitverlust – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier- Diagramm zur Diarrhoe – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
Abbildung 4-22: Kaplan Meier-Diagramm zur Verstopfung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Diagramm zu Schlafstörungen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier- Diagramm zu Dyspnoe – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier—Diagramm zu Finanzielle Schwierigkeiten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Diagramm zu Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Abbildung 4-27: Kaplan Meier-Diagramm zu Emotionale Funktion – weitere Untersuchungen 157
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Diagramm zu Kognitive Funktion – weitere Untersuchungen 157
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Diagramm zu Körperliche Funktion – weitere Untersuchungen 158
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Diagramm zu Rollenfunktion – weitere Untersuchungen .. 158
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Diagramm zu Soziale Funktion – weitere Untersuchungen 159
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Diagramm - Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisses (ALTA-Studie) 164
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Diagramm - Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisses (Studie AP26113-11-101) . 164

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Diagramm - Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unter der Behandlung auftretenden schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE ≥ Grad 3) in ALTA 167
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Diagramm - Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unter der Behandlung auftretenden schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE ≥ Grad 3) in AP26113-11-101 168
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Diagramm - Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unter der Behandlung auftretenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (ALTA-Studie) 170
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Diagramm - Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unter der Behandlung auftretenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (AP26113-11-101-Studie) 171
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Diagramm – Zeit bis zum Auftreten eines unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte (ALTA-Studie) 172
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Diagramm – Zeit bis zum Auftreten eines unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte (AP26113-11-101-Studie) 173
Abbildung 4-40: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib 184
Abbildung 4-41: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs 199
Abbildung 4-42: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zum Gesamtüberleben 207
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Diagramm zum Gesamtüberleben - Historischer Vergleich („Observed Brigatinib“) und MAIC („Adjusted Brigatinib“) zwischen Brigatinib und Ceritinib 211
Abbildung 4-44: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zum progressionsfreien Überleben 212
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Diagrammn zum progressionsfreien Überleben - Historischer Vergleich („Observed Brigatinib“) und MAIC („Adjusted Brigatinib“) zwischen Brigatinib und Ceritinib 216
Abbildung 4-46: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zum Tumoransprechen 217
Abbildung 4-47: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zum intrakraniellen Tumoransprechen 223
Abbildung 4-48: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zur Symptomatik 227
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Diagramm zu Diarrhoe - Historischer Vergleich („Observed Brigatinib“) und MAIC („Adjusted Brigatinib“) zwischen Brigatinib und Ceritinib 233
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Diagramm zu Übelkeit und Erbrechen - Historischer Vergleich („Observed Brigatinib“) und MAIC („Adjusted Brigatinib“) zwischen Brigatinib und Ceritinib 234

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Diagramm zu Appetitverlust - Historischer Vergleich („Observed Brigatinib“) und MAIC („Adjusted Brigatinib“) zwischen Brigatinib und Ceritinib 235

Abbildung 4-52: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität 236

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Diagramm zu Soziale Funktion - historischer Vergleich und MAIC zwischen Brigatinib (Behandlungsarm B von ALTA) und Ceritinib (Ceritinib-Arm aus ASCEND-5) 243

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Diagramm zu Körperliche Funktion - Historischer Vergleich und MAIC zwischen Brigatinib (Behandlungsarm B von ALTA) und Ceritinib (Ceritinib-Arm aus ASCEND-5) 243

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Diagramm zu Rollenfunktion - Historischer Vergleich und MAIC zwischen Brigatinib (Behandlungsarm B von ALTA) und Ceritinib (Ceritinib-Arm aus ASCEND-5) 244

Abbildung 4-56: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zu unerwünschten Ereignissen 245

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Diagramm zu Schwere unerwünschte Ereignisse - Historischer Vergleich („Observed Brigatinib“) und MAIC („Adjusted Brigatinib“) zwischen Brigatinib und Ceritinib 251

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Diagramm zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Historischer Vergleich („Observed Brigatinib“) und MAIC („Adjusted Brigatinib“) zwischen Brigatinib und Ceritinib 252

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Diagramm zu Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten - Historischer Vergleich („Observed Brigatinib“) und MAIC („Adjusted Brigatinib“) zwischen Brigatinib und Ceritinib 253

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Diagramm zu Gesamtüberleben in der Studie ALTA-1L - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 271

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Diagramm zum Progressionsfreien Überleben in der Studie ALTA-1L - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 275

Abbildung 4-62: Dauer des BIRC-beurteilten bestätigten Ansprechens in ALTA-1L - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 279

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Diagramm zum intrakraniellen progressionsfreien Überleben – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets 282

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische-Lymphomkinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
bid	Zweimal täglich (bis in die)
BIRC	Verblindetes unabhängiges Review-Komitee
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Ansprechen
CSP	Studienprotokoll
CSR	Studienbericht
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Krankheitskontrollrate
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic Case Record Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC-QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EORTC-QLQ-LC13	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13
EPAR	European Public Assessment Report
EoT	End of Treatment
ESS	Effektive Fallzahl (effective sample size)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Humanes Immunschwäche-Virus

HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
MAIC	Matching-adjustierter indirekter Vergleich
MEDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MTC	Mixed Treatment Comparison
MRT	Magnetresonanztomografie
NCI	National Cancer Institut
n.b.	Nicht berechenbar
NE	Nicht erreicht
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
n/v	Nicht verfügbar
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
RCT	Randomized Controlled Trial
PD	Progressive Erkrankung
PFS	Progressionsfreies Überleben
PR	Partielles Ansprechen
PT	Preferred Term
qd	Einmal täglich (quaque die)
QTcF	QT-Intervall korrigiert nach der Methode von Fridericia
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
Ref	Referenz
SD	Stabile Erkrankung
SGB	Sozialgesetzbuch
SLD	Summe der längsten Durchmesser
SOC	Systemorganklasse

SRS	Stereotaktische Radiochirurgie
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIA	Transiente ischämische Attacke
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Zeit bis zum Ansprechen
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of normal
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Besteht für die Behandlung mit Brigatinib (Alunbrig®) als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, ein Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib?

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und der Cochrane Library sowie eine Suche in den Studienregistern: ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Pharm-Net.Bund und über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal nach laufenden, abgeschlossenen und abgebrochenen randomisierten kontrollierten Studien mit Brigatinib versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib durchgeführt.

Die Selektion der für die Bewertung relevanten Studien zu Brigatinib und Ceritinib erfolgte durch zwei Reviewer unabhängig voneinander entsprechend der folgenden Ein- und Ausschlusskriterien für Studien (Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)	Begründung
1	Patienten-population	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden (E1)	Patientenpopulation nicht erfüllt (A1)	Zugelassene Population im Anwendungsgebiet (Zielpopulation) (1)
2	Prüfintervention	Brigatinib (E2)	Andere Prüfintervention als Brigatinib (A2)	Brigatinib ist das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet
3	Vergleichs-intervention	Ceritinib (E3)	Andere Vergleichsinterventionen (A3)	Ceritinib wurde im Beratungsgespräch vom G-BA als zVT festgelegt (2)
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der folgenden Kategorien: (E4) – Mortalität – Morbidität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Sicherheit/Verträglichkeit	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (A4)	Anforderungen von AM-NutzenV (3) und IQWiG Allgemeine Methoden Version 5.0 (4)
5	Studiendauer	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht anderweitig eingeschränkt (E5/A5)		
6	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien (E6)	Alle anderen Studientypen (A6)	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit (4, 5)
7	Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und Primärdaten enthält, die für die Beantwortung der im Dossier definierten Fragestellung relevant sind. (E7)	Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen, Konferenzabstrakts oder Poster (A7)	Anforderung gemäß VerfO des G-BA (4, 5)

A: Ausschluskriterium; ALK: Anaplastische-Lymphomkinase; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; E: Einschlusskriterium IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Die systematische Literaturrecherche ergab für das Anwendungsgebiet keine direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien mit Brigatinib und der zweckmäßigen Vergleichtherapie Ceritinib. Daher wurde nach randomisierten kontrollierten Studien mit Ceritinib gesucht, die sich für einen indirekten Vergleich eignen. Die Ein- und Ausschlusskriterien dieser systematischen Literaturrecherche sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel Brigatinib

Kriterium		**Einschlusskriterien (E)**	**Ausschlusskriterien (A)**	**Begründung**
1	Patienten-population	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden (E1)	Patientenpopulation nicht erfüllt (A1)	Zugelassene Population im Anwendungsgebiet (Zielpopulation) (6)
2	Prüfintervention	Ceritinib (E2)	Andere Prüfintervention als Ceritinib (A2)	Ceritinib ist die zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet
3	Vergleichs-intervention	Keine Einschränkung		
4	Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt der folgenden Kategorien: (E4) – Mortalität – Morbidität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Sicherheit/Verträglichkeit	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (A4)	Anforderungen von AM-NutzenV (3) und IQWiG Allgemeine Methoden Version 5.0 (4)
5	Studiendauer	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht anderweitig eingeschränkt (E5/ A5).		
6	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien (E6)	Alle anderen Studientypen (A6)	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit (4, 5)
7	Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und Primärdaten enthält, die für die Beantwortung der im Dossier definierten Fragestellung relevant sind (E7)	Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen, Konferenzabstrakts oder Poster (A7)	Die Publikation enthält die Informationen, die den Anforderungen der Nutzenbewertung entsprechen (4, 5)

ALK: Anaplastische-Lymphomkinase; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Eingeschlossene Studien für das vorliegende Nutzendossier

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und systematischen Suche in Studienregistern konnten für das vorliegende Anwendungsgebiet keine randomisierten

kontrollierten Studien mit Brigatinib versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib identifiziert werden. Daher wurde die Suchstrategie erweitert, um Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, die sich für einen indirekten Vergleich eignen. Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Brigatinib gegenüber Ceritinib auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz abgeleitet. Diese besteht grundsätzlich im Matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC) und im Einzelfall auch aus den Ergebnissen eines historischen Vergleiches. Für die indirekten Vergleiche wurden der Behandlungsarm B der pivotalen Zulassungsstudie ALTA („Brigatinib-Arm“) und der Interventionsarm der randomisierten kontrollierten Studie ASCEND-5 („Ceritinib-Arm“) herangezogen.

Weiterhin werden die Ergebnisse des Arms B der ALTA-Studie als Einzelstudie sowie der Studien AP26113-11-101 und ALTA-1L als unterstützende Evidenz beschrieben. Alle 3 Studien wurden im Zulassungsverfahren an die Zulassungsbehörde übermittelt und begründen die Zulassung von Brigatinib im Anwendungsgebiet zur Behandlung von „erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden“.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgt anhand der in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials. Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien zu Brigatinib wurden die relevanten Studienprotokolle und Studienberichte herangezogen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ASCEND-5 wurde basierend auf den Angaben aus dem Nutzendossier zu Ceritinib bewertet.

Die Bewertung erfolgte in zwei Schritten: Hierbei wurden als erstes die Verzerrungsaspekte auf Studienebene und als zweites auch auf Endpunktebene untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt getrennt betrachtet.

Beide Schritte wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und das Resultat anschließend verglichen. Etwaige Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern gelöst.

Gemäß den oben beschriebenen Kriterien wurden folgende Aspekte systematisch extrahiert und analysiert:

A. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Zeitliche Parallelität der Gruppen
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

B. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 5.0 (4) wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Details zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller relevanten Studien sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Methoden zur Synthese von Ergebnissen

Für die Beschreibung der randomisierten kontrollierten Studien ALTA-1L und ASCEND-5 wurden die Items 2b bis 14b des CONSORT-Statements herangezogen (7). Die Beschreibung der nicht vergleichenden Studien ALTA und AP26113-11-101 erfolgt orientierend an den Standards CONSORT (7), STROBE (8) und TREND (9). Alle eingeschlossenen Studien inklusive der Darstellung des Patientenflusses im Flussdiagramm finden sich in Anhang 4-E.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt keine randomisierte kontrollierte Studie mit Brigatinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib vor. Daher wird im vorliegenden Dossier der Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Brigatinib gegenüber Ceritinib auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz abgeleitet. Diese besteht grundsätzlich im Matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC) und im Einzelfall im historischen indirekten Vergleich. Für die indirekten Vergleiche wurden der Behandlungsarm B der pivotalen Zulassungsstudie ALTA („Brigatinib-Arm“) und der Interventionsarm der randomisierten kontrollierten Studie ASCEND-5 („Ceritinib-Arm“) herangezogen.

Weiterhin werden die Ergebnisse des Arms B der ALTA-Studie als Einzelstudie sowie der Studien AP26113-11-101 und ALTA-1L als unterstützende Evidenz beschrieben. Alle 3 Studien wurden im Zulassungsverfahren an die Zulassungsbehörde übermittelt und begründen die Zulassung von Brigatinib im Anwendungsgebiet zur Behandlung von „erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden“.

ALTA-Studie

Die Studie ALTA ist eine offene, multizentrische, internationale, randomisierte, nicht vergleichende Phase-II-Studie, die 222 erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (Stadium IIIB oder IV), ALK-positivem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt worden waren, inkludierte. Patienten wurden anhand der Stratifizierungsparameter Hirnmetastasen bei Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden) und bestes Ansprechen auf Crizotinib (komplettes/partielles Ansprechen vs. anderes Ansprechen/Ansprechen unbekannt) im Verhältnis 1:1 randomisiert in:

- Arm A: Brigatinib 90 mg einmal täglich (n=112)
- Arm B: Brigatinib 90 mg in einer siebentägigen Lead-In-Phase einmal täglich gefolgt von Brigatinib 180 mg einmal täglich (n=110).

Die Behandlung erfolgte kontinuierlich in Zyklen mit einer Dauer von 28 Tagen und wurde bis zur Tumorprogression, inakzeptabler Toxizität oder weiteren Abbruchgründen fortgesetzt. Patienten aus Arm A konnten die Dosis im Falle einer Progression auf 180 mg Brigatinib einmal täglich erhöhen. Patienten aus Arm-B konnten die Therapie mit Brigatinib nach einem Progress fortführen, sofern Evidenz für einen klinischen Nutzen vorlag.

Primärer Endpunkt der ALTA-Studie war die bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) entsprechend RECIST Version 1.1, beurteilt durch den Prüfarzt. Sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die Zeit bis

zum Ansprechen, die Dauer des Ansprechens, die Krankheitskontrollrate, das intrakranielle progressionsfreie Überleben, das intrakranielle Ansprechen, die Sicherheit und Verträglichkeit von Brigatinib (alle unerwünschten Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse) sowie patientenberichtete Ergebnisse zur Symptomatik und Lebensqualität.

Der erste Patient wurde am 04. Juni 2014 in die Studie eingeschlossen, die letzte Untersuchung bzw. Behandlung des letzten Patienten erfolgte am 29.02.2016. Nach Beendigung der Studienbehandlung wurden die Patienten alle drei Monate bis zu einem Zeitraum von zwei Jahren, nachdem der letzte Patient eingeschlossen wurde, nachbeobachtet.

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 29. September 2017 und eine mediane Nachbeobachtungszeit von 24,3 Monaten.

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Brigatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte für die im SGB V in § 35b und in der Arzneimittelnutzen-Verordnung (AM-NutzenV) genannten patientenrelevanten Endpunkt-Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit anhand der Ergebnisse des MAIC und im Einzelfall anhand der Ergebnisse des historischen indirekten Vergleichs (siehe Tabelle 4-7).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für die Behandlung mit Brigatinib zeigte sich im MAIC gegenüber Ceritinib eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens. Das Hazard Ratio (HR) betrug 0,40 (95 %-KI: [0,22; 0,75]), dementsprechend war das Risiko zu versterben unter Brigatinib um 60 % gegenüber einer Therapie mit Ceritinib verringert. Das mediane Gesamtüberleben lag im Brigatinib-Arm bei 27,73 Monaten (95 %-KI: [26,38; NE]), bei Patienten im Ceritinib-Arm wurde ein medianes Gesatmüberleben von 18,1 Monaten (95 %-KI: [13,4; 23,9]) beobachtet. Patienten, die Brigatinib erhielten, lebten im Median mehr als 9 Monate länger als Patienten unter der Behandlung mit Ceritinib.

Die statistisch signifikanten Effekte im Gesamtüberleben entsprechen einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) und würden deshalb einen erheblichen Zusatznutzen (gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG) rechtfertigen (4).

Unter Würdigung des hohen Verzerrungspotentials des indirekten Vergleichs wird der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib für den Endpunkt Gesamtüberleben mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet**.**

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

In der MAIC war das BIRC-beurteilte progressionsfreie Überleben mit Brigatinib gegenüber Ceritinib statistisch signifikant verbessert (HR [95% KI]: 0,19 [0,11; 0,34]). Die Wahrscheinlichkeit, eine Progression zu erleiden bzw. zu versterben, war für Patienten unter Brigatinib im Vergleich zu Patienten, die mit Ceritinib behandelt wurden, um 81 % verringert. Im Median war das progressionsfreie Überleben von Patienten die mit Brigatinib behandelt wurden, gegenüber den Patienten die mit Ceritinib behandelt wurden 4 Mal länger (21,13 vs. 5,4 Monate).

Diese Effekte entsprechen einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) und würden deshalb einen erheblichen Zusatznutzen (gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG) rechtfertigen (4).

Unter Würdigung des hohen Verzerrungspotentials des indirekten Vergleichs wird der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib für den Endpunkt progressionsfreies Überleben mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet**.**

Objektive Ansprechrate

Patienten erreichten unter der Behandlung mit Brigatinib eine deutlich höhere BIRC-beurteilte Gesamtansprechrate als Patienten, die Ceritinib erhielten (56,4 % vs. 39,1 %). Die im MAIC berechnete Odds Ratio lag bei 2,56 (95 %-KI: [1,06; 6,18]).

Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 5.0 entsprechen diese Effekte einem geringen Zusatznutzen gegenüber Ceritinib (4).

Unter Würdigung des hohen Verzerrungspotentials des indirekten Vergleichs wird der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib für den Endpunkt Objektive Ansprechrate mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet**.**

Objektive intrakranielle Ansprechrate

Für die Bewertung der objektiven intrakraniellen Ansprechrate wurde der historische Vergleich zwischen Brigatinib und Ceritinib als bestverfügbare Evidenz herangezogen. Dieser ergbab signifikante Vorteile zugunsten von Brigatinib (OR [95 %-KI]: 5,04 [1,11; 22,97]). Unter Brigatinib erreichten 73,3 % der Patienten, die zu Studienbeginn aktive und messbare Hirnmetastasen aufwiesen, ein bestätigtes objektives intrakranielles Ansprechen, unter Ceritinib waren es 35,3 %.

Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 5.0 entsprechen diese Effekte einem geringen Zusatznutzen gegenüber Ceritinib (4).

Unter Würdigung des hohen Verzerrungspotentials des indirekten Vergleichs wird der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib für den Endpunkt Objektive intrakranielle Ansprechrate mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet**.**

Symptomatik

In Bezug auf die Symptomatik wurden nur die Symptomskalen Appetitverlust, Diarrhoe sowie Übelkeit und Erbrechen für den MAIC herangezogen, da nur für diese Kaplan-Meier-Diagramme von der Vergleichstherapie vorlagen (siehe 4.2.5.6 zur Methodik des indirekten Vergleichs). Der MAIC ergab für diese Symptome einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Brigatinib.

Die Zeit bis zur Verschlechterung des Appetitverlusts lag mit Brigatinib im Median bei 19,32 Monaten (95 %-KI: [5,65; NE]) bzw. bei 1,5 Monaten (95 %-KI: [1,1; 2,8]) mit Ceritinib. Das Hazard Ratio betrug 0,37 (95 %-KI: [0,20; 0,69]). Für die Symptome Diarrhoe lag die mediane Zeit bis zur Verschlechterung bei 3,84 Monaten (95 %-KI: [1,02; NE]) und für Übelkeit und Erbrechen bei 2,17 Monaten (95 %-KI: [1,94; 4,67]). Im Ceritinib-Arm wurden für die Symptome Diarrhoe sowie Übelkeit und Erbrechen jeweils eine mediane Zeit bis zur Verschlechterung von 0,9 Monaten (95 %-KI: [0,9; 1,4] bzw. [0,8; 1,4]) beobachtet. Für Diarrhoe betrug das Hazard Ratio 0,50 (95 %-KI: [0,31; 0,80]), für Übelkeit und Erbrechen 0,57 (95 %-KI: [0,38; 0,85]). Das zeitadjustierte Risiko für eine Verschlechterung konnte mit Brigatinib im Vergleich zu Ceritinib folglich um 63 % (Appetitverlust), 50 % (Diarrhoe) bzw. 43 % (Übelkeit und Erbrechen) verringert werden.

Diese Effekte entsprechen einer großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV). Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 5.0 lässt sich daraus für Brigatinib gegenüber Ceritinib bezüglich des Appetitverlusts ein beträchtlicher Zusatznutzen bzw. für die Symptome Diarrhoe sowie Übelkeit und Erbrechen ein geringer Zusatznutzen ableiten (4).

Unter Würdigung des hohen Verzerrungspotentials des indirekten Vergleichs wird der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib für die Symptome Appetitverlust, Diarrhoe sowie Übelkeit und Erbrechen mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet**.**

Für die Symptome Schmerzen, Fatigue, Dyspnoe und Verstopfung wurde der historische Vergleich auf Basis der Ereigniszahlen mittels Odds Ratio als bestverfügbare Evidenz herangezogen, da für die Vergleichstherapie keine Hazards zur Verfügung standen. Der historische Vergleich ergab keine Anhaltspunkte für eine Über- oder Unterlegenheit der Therapieeffekte. Demzufolge gilt der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 für diese Symptomskalen als **nicht belegt**. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass Patienten in ALTA im Vergleich zu ASCEND-5 im Median etwa acht Monate länger nachbeobachtet wurden (24,3 vs. 16,5 Monate), weshalb von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Brigatinib auszugehen ist.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Symptomatik wird der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet.

Gesamtbewertung Morbidität

Die Effekte zu den Morbiditätsendpunkten Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, Objektive intrakranielle Ansprechrate und Symptomatik entsprechen einer großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) und würden deshalb einen beträchtlichen Zusatznutzen (gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG) rechtfertigen (4). Unter Würdigung des hohen Verzerrungspotentials des indirekten Vergleichs wird der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib für die Kategorie Morbidität mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet**.**

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Bezug auf die Gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nur die Funktionsskalen Soziale Funktion, Körperliche Funktion und Rollenfunktion für den MAIC herangezogen, da nur für diese Kaplan-Meier-Diagramme von der Vergleichstherapie vorlagen (siehe 4.2.5.6 zur Methodik des indirekten Vergleichs). Der MAIC ergab für die genannten Funktionsskalen keine Anhaltspunkte für eine Über- oder Unterlegenheit der Therapieffekte.

Im Hinblick auf die soziale Funktion wurde für Brigatinib im Rahmen der MAIC eine mediane Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion von 5,7 Monaten (95 %-KI: [2,1; NE]) berechnet, während unter Ceritinib eine mediane Zeit bis zur Verschlechterung von 2,8 Monaten (95 %-KI: [1,4; 8,3]) beobachtete wurde. Das Hazard Ratio betrug 0,68 (95 %-KI: [0,35; 1,34]). Es zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse der MAIC somit ein numerischer, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied für diesen Endpunkt. Diese Ergebnisse waren für die Skalen körperliche Funktion und Rollenfunktion ähnlich. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion lag unter Brigatinib bei 6,6 Monaten (95 %-KI: [2,9; NE]), im Ceritinb-Arm von ASCEND-5 bei 9,9 Monaten (95 %-KI: [4,2; NE) (HR [95 %-KI]: 1,09 [0,60; 1,98]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Rollenfunktion lag unter Brigatinib bei 2,9 Monaten (95 %-KI: [1,9; 19,3]), für Ceritinib wurde ein Wert von 5,6 Monaten (95 %-KI: [1,8; 8,5]) beobachtet (HR [95 %-KI]: 1,08 [0,62; 1,89]).

Auf Grundlage der vorgelegten Ergebnisse zum MAIC gilt für die Funktionsskalen Soziale Funktion, Körperliche Funktion und Rollenfunktion der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 als **nicht belegt**.

Für den allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualität und die Funktionsskalen Emotionale Funktion und Kognitive Funktion wurde der historische Vergleich auf Basis der Ereigniszahlen mittels Odds Ratio als bestverfügbare Evidenz herangezogen. In Bezug auf den allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualität zeigte sich Brigatinib der Behandlung mit Ceritinib statistisch signifikant überlegen (OR [95 %-KI]: 0,52 [0,30; 0,89]). Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität war mit Brigatinib gegenüber Ceritinib um mehr als 15 Monate verlängert (18,4 Monate [12,2; NE] vs. 3,0 Monate [1,5; 11,0]).

In Bezug auf die Funktionsskalen Emotionale Funktion und Kognitive Funktion gab es keine Anhaltspunkte für eine Über- oder Unterlegenheit der Therapieeffekte. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass Patienten in ALTA im Vergleich zu ASCEND-5 im Median etwa acht Monate länger nachbeobachtet wurden (24,3 vs. 16,5 Monate), weshalb von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Brigatinib auszugehen ist.

Die im historischen Vergleich berechneten Effekte von Brigatinib bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität entsprechen einer großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) und würden deshalb einen beträchtlichen Zusatznutzen (gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG) rechtfertigen (4). Unter Würdigung des hohen Verzerrungspotentials des indirekten Vergleichs wird der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib für den allgemeinen Gesundheitszustand/die Lebensqualität und den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet**.**

Sicherheit

Brigatinib zeigte im MAIC insgesamt ein besseres Sicherheitsprofil als Ceritinib. Das zeitadjustierte Risiko für das erstmalige Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3 oder 4) war unter Brigatinib im Vergleich zur Behandlung mit Ceritinib um mehr als 50 % verringert (HR: [95 %-KI]: 0,49 [0,30; 0,79]). Der MAIC ergab zudem hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, deutliche Vorteile zugunsten von Brigatinib. Das zeitadjustierte Risiko für das erstmalige Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses war um 24 % (0,76 [0,37; 1,55]), das zeitadjustierte Risiko für das erstmalige Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte, um 68 % (0,32 [0,07; 1,47]) verringert. Im historischen Vergleich zu unerwünschten Ereignissen konnte zwischen den Therapien kein Unterschied festgestellt werden (OR: nicht berechenbar), da bei allen Patienten des jeweiligen Behandlungsarms mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat.

Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 5.0 entsprechen die Effekte zu schweren unerwünschten Ereignissen einem beträchtlichen Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber Ceritinib (4). Für die anderen Sicherheitsendpunkte gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt.

Unter Würdigung des hohen Verzerrungspotentials des indirekten Vergleichs wird der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib für die Endpunktkategorie Sicherheit mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet**.**

Zusammenfassung

Eine Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brigatinib wird in Tabelle 4-3 präsentiert.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brigatinib im Vergleich zu Ceritinib

Endpunkt	**Brigatinib vs. Ceritinib Effektschätzer [95 %-KI]**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben	**Erhebliche Verbesserung** **HR: 0,40 [0,22; 0,75]** Median (Monate): 27,73 vs. 18,1	**Nicht quantifizierbar**
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben gemäß BIRC	**Erhebliche Verbesserung** **HR: 0,19 [0,11; 0,34]** Median (Monate): 21,13 vs. 5,4	**Nicht quantifizierbar**
Objektive Ansprechrate gemäß BIRC	**Geringe Verbesserung** **OR: 2,56 [95 %-KI: 1,06; 6,18]**	**Nicht quantifizierbar**
Objektive intrakranielle Ansprechrate	**Geringe Verbesserung** **OR: 5,04 [1,11; 22,97]**	**Nicht quantifizierbar**
Symptomatik		
Appetitverlust	**Beträchtliche Verbesserung** **HR: 0,37 [0,20; 0,69]** Median (Monate): 19,32 vs. 1,5	**Nicht quantifizierbar**
Diarrhoe	**Geringe Verbesserung** **HR: 0,50 [0,31; 0,80]** Median (Monate): 3,84 vs. 0,9	**Nicht quantifizierbar**
Übelkeit und Erbrechen	**Geringe Verbesserung** **HR: 0,57 [0,38; 0,85]** Median (Monate): 2,17 vs. 0,9	**Nicht quantifizierbar**
Schmerzen	**Kein Unterschied** **OR: 1,25 [0,73; 2,15]** Median (Monate): 5,7 vs. 2,8	**Zusatznutzen nicht belegt**
Fatigue	**Kein Unterschied** **OR: 0,80 [0,46; 1,38]** Median (Monate): 7,4 vs. 1,5	**Zusatznutzen nicht belegt**
Dyspnoe	**Kein Unterschied** **OR: 0,87 [0,50; 1,51]** Median (Monate): NE vs. 11,0	**Zusatznutzen nicht belegt**
Schlafstörungen	**Kein Unterschied**	**Zusatznutzen nicht belegt**

	OR: 1,68 [0,98; 2,87] Median (Monate): 7,4 vs. 7,2	
Verstopfung	**Kein Unterschied** **OR: 1,83 [1,06; 3,16]** Median (Monate): 9,3 vs. NE	**Zusatznutzen nicht belegt**
Gesamtbewertung Symptomatik		**Nicht quantifizierbar**
Gesamtbewertung Morbidität		**Nicht quantifizierbar**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Soziale Funktion	**Kein Unterschied** **HR: 0,68 [0,35; 1,34]** Median (Monate): 5,7 vs. 2,8	**Zusatznutzen nicht belegt**
Körperliche Funktion	**Kein Unterschied** **HR: 1,09 [0,60; 1,98]** Median (Monate): 6,6 vs. 9,9	**Zusatznutzen nicht belegt**
Rollenfunktion	**Kein Unterschied** **HR: 1,08 [0,62; 1,89]** Median (Monate): 2,9 vs. 5,6	**Zusatznutzen nicht belegt**
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	**Beträchtliche Verbesserung** **OR: 0,52 [0,30; 0,89]** Median (Monate): 18,4 vs. 3,0	**Nicht quantifizierbar**
Emotionale Funktion	**Kein Unterschied** **OR: 1,63 [0,93; 2,85]** Median (Monate): 14,8 vs. NE	**Zusatznutzen nicht belegt**
Kognitive Funktion	**Kein Unterschied** **OR: 1,27 [0,74; 2,17]** Median (Monate): 6,4 vs. 4,4	**Zusatznutzen nicht belegt**
Gesamtbewertung Gesundheitsbezogene Lebensqualität		**Nicht quantifizierbar**
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse	**Kein Unterschied** **OR: Nicht berechenbar** Median (Monate): 0,07 vs. 0,1	**Zusatznutzen nicht belegt**
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3oder 4)	**Beträchtliche Verbesserung** **HR: 0,49 [0,30; 0,79]** Median (Monate): 13,08 vs. 2,1	**Nicht quantifizierbar**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**Kein Unterschied** **HR: 0,76 [0,37; 1,55]** Median (Monate): 21,98 vs. 11,9	**Zusatznutzen nicht belegt**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	**Kein Unterschied** **HR: 0,32 [0,07; 1,47]** Median (Monate): NE vs. NE	**Zusatznutzen nicht belegt.**

Gesamtbewertung Sicherheit	**Nicht quantifizierbar**
Gesamtbewertung	**Nicht quantifizierbar**
BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NaN: Not a Number (keine Zahl); NE: nicht erreicht; OR: Odds Ratio Ref.: Zusatzanalysen Indirekte Vergleiche (10)	

Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Der Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib ergibt sich aus der erheblichen und klinisch bedeutsamen Verlängerung des Gesamtüberlebens, der signifikanten Senkung des Progressionsrisikos, der signifikanten Verbesserung der systemischen und intrakraniellen objektiven Ansprechrate, der signifikanten Verbesserung der Symptomatik (Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen) sowie dem signifikant längeren Erhalt des allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität. Brigatinib wies gegenüber Ceritinib zudem ein besseres Sicherheitsprofil auf. Dies zeigte sich unter anderem in einer signifikanten, beträchtlichen Verringerung des zeitadjustierten Risikos für das erstmalige Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses.

Insbesondere die Effekte zum Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben entsprechen einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (AM-NutzenV). Im Vergleich zu Ceritinib konnte das Gesamtüberleben mit Brigatinib um mehr als 9 Monate (27,7 vs. 18,1 Monate) und das progressionsfreie Überleben um mehr als 15 Monate (21,1 vs. 5,4 Monate) verlängert werden. Das Risiko zu versterben war unter der Behandlung mit Brigatinib im Vergleich zu Ceritinib um 60 %, das Risiko eines PFS-Ereignisses um 81 % verringert.

Die positiven Behandlungseffekte von Brigatinib würden insgesamt einen beträchtlichen Zusatznutzen (gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG) rechtfertigen (4). Obwohl die Literatur bestätigt, dass die hier verwendete Methode dem indirekten Vergleich nach Bucher zumindest ebenbürtig und insbesondere beim Vorliegen von Effektmodifikatoren sogar überlegen ist (11), ergibt sich unter Würdigung des hohen Verzerrungspotentials indirekter Vergleiche in der Gesamtabwägung für Brigatinib gemäß AM-NutzenV für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Besteht für die Behandlung mit Brigatinib (Alunbrig®) als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, ein Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib?

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung von Brigatinib erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens für erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

Intervention

Gemäß Fachinformation wurde die zu bewertende Intervention Brigatinib als Monotherapie einmal täglich 180 mg oral nach einer 7-tägigen Lead-In-Phase mit 90 mg einmal täglich oral verabreicht.

Vergleichstherapie

Für die vorliegende Indikation von Brigatinib hat der G-BA im Rahmen eines Beratungsgespräches vom 12. Juli 2018 Ceritinib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt (2)

Endpunkte

Der Zusatznutzen wird unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

Studientypen

Sowohl für Brigatinib als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Ceritinib wurden zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit klinische Studien der jeweils bestverfügbaren Evidenz herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brigatinib herangezogen werden, orientieren sich an den zuvor genannten Kriterien: Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte und Studientyp (siehe Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5).

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		**Einschlusskriterien (E)**	**Ausschlusskriterien (A)**	**Begründung**
1	Patienten-population	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden (E1)	Patientenpopulation nicht erfüllt (A1)	Zugelassene Population im Anwendungsgebiet (Zielpopulation) (1)
2	Prüfintervention	Brigatinib (E2)	Andere Prüfintervention als Brigatinib (A2)	Brigatinib ist das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet
3	Vergleichs-intervention	Ceritinib (E3)	Andere Vergleichsinterventionen (A3)	Ceritinib wurde im Beratungsgespräch vom G-BA als zVT festgelegt (2)
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der folgenden Kategorien: (E4) – Mortalität – Morbidität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Sicherheit/Verträglichkeit	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (A4)	Anforderungen von AM-NutzenV (3) und IQWiG Allgemeine Methoden Version 5.0 (4)
5	Studiendauer	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht anderweitig eingeschränkt (E5/A5)		
6	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien (E6)	Alle anderen Studientypen (A6)	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit (4, 5)
7	Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und Primärdaten enthält, die für die Beantwortung der im Dossier definierten Fragestellung relevant sind. (E7)	Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen, Konferenzabstrakts oder Poster (A7)	Anforderung gemäß VerfO des G-BA (4, 5)

A: Ausschluskriterium; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; E: Einschlusskriterium IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche

In der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib konnte im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Studie identifiziert werden. Daher wurde eine weitere systematische Recherche durchgeführt, um geeignete RCT für die Durchführung von indirekten Vergleichen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien (RCT) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel Brigatinib

Kriterium		**Einschlusskriterien (E)**	**Ausschlusskriterien (A)**	**Begründung**
1	Patienten-population	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden (E1)	Patienten unter 18 Jahren Andere Erkrankungen Keine oder andere Vorbehandlung als Crizotinib (A1)	Zugelassene Population im Anwendungsgebiet (Zielpopulation) (6)
2	Prüfintervention	Ceritinib (E2)	Andere Prüfintervention als Ceritinib (A2)	Ceritinib ist die zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet
3	Vergleichs-intervention	Keine Einschränkung		
4	Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt der folgenden Kategorien: (E4) – Mortalität – Morbidität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Sicherheit/Verträglichkeit	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (A4)	Anforderungen von AM-NutzenV (3) und IQWiG Allgemeine Methoden Version 5.0 (4)
5	Studiendauer	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht anderweitig eingeschränkt (E5/ A5).		
6	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien (E6)	Alle anderen Studientypen (A6)	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit (4, 5)
7	Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und Primärdaten enthält, die für die Beantwortung der im Dossier definierten Fragestellung relevant sind (E7)	Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen, Konferenzabstrakts oder Poster (A7)	Die Publikation enthält die Informationen, die den Anforderungen der Nutzenbewertung entsprechen (4, 5)

ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgte am 21.11.2018 in den Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® bzw. am 22.11.2018 in der Cochrane-Datenbank (Cochrane Central Register of Controlled Trials). Die Suchstrategien wurden in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut, und für die jeweilige Datenbank adaptiert. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wurde für die Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® der Filter nach Wong et al. 2006 (12) verwendet. Dieser Filter wurde bei der Suchstrategie für die MEDLINE Datenbank modifiziert („randomi?ed“, statt „randomized“), um sowohl Publikationen mit der englischen als auch der amerikanischen Schreibweise zu identifizieren. Die Suchstrategie für die Cochrane-Datenbanken wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es wurden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen bezüglich der Sprache vorgenommen. Für die Suchen in MEDLINE® und EMBASE® wurde die OVID-Plattform, für die Suche in der Cochrane-Datenbank die Cochrane Library verwendet. Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A in den Unterabschnitten 4-A1 und 4-A2 dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben. Die Ergebnisse der Literaturrecherche für die Suche nach randomsierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche sind in Abschnitt 4.3.2.3.4.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische Recherche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden randomisierten kontrollierten Studien erfolgte in den Studienregistern:

- ClinicalTrials.gov (22.11./05.12.2018)
- EU Clinical Trials Register (23.11.2018)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (26.11.2018)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (30.11.2018)

Es wurde jeweils eine für das jeweilige Studienregister adaptierte Suchstrategie angewendet. Die Suchstrategien wurden breit formuliert, um alle potenziell relevanten Studien zu identifizieren. Hierbei wurde nur der jeweilige Arzneimittelname als Suchkriterium ohne weitere Eingrenzungen eingegeben. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B in den Unterabschnitten 4-B1 und 4-B2 dokumentiert.

Die Ergebnisse der Suche in Studienregistern nach relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche in Studienregistern nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche sind in Abschnitt 4.3.2.3.4.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurde unter Einhaltung der Qualitätskriterien der Cochrane Collaboration von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet, basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien (13). Diese Selektion erfolgte in zwei Schritten: 1) Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstrakts; 2) Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbliebenen Publikationen. Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden durch Konsens gelöst, gegebenenfalls durch die Einbeziehung eines dritten Reviewers. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C in den Unterabschnitten Anhang 4-C1 und Anhang 4-C2 dokumentiert.

Die aus den Recherchen in den Studienregistern identifizierten Studien wurden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten und in Abschnitt 4.2.2 aufgelisteten Kriterien bezüglich ihrer Relevanz bewertet. Eventuell eintretende Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden durch Konsens aufgelöst. Die als relevant erachteten Studien wurden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Durch die Studienregistersuchen identifizierte, jedoch ausgeschlossene Studien wurden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D in den Unterabschnitten Anhang 4-D1 und Anhang 4-D2 dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen

– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien zu Brigatinib wurden die relevanten Studienprotokolle und Studienberichte herangezogen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ASCEND-5 wurde basierend auf den Angaben aus dem Nutzendossier zu Ceritinib bewertet.

Die Bewertung erfolgte in zwei Schritten: Hierbei wurden als erstes die Verzerrungsaspekte auf Studienebene und als zweites auch auf Endpunktebene untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt getrennt betrachtet.

Beide Schritte wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und das Resultat anschließend verglichen. Etwaige Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern gelöst.

Gemäß den oben beschriebenen Kriterien wurden folgende Aspekte systematisch extrahiert und analysiert:

A. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Zeitliche Parallelität der Gruppen
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

B. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 5.0 wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft (4). Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Details zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller relevanten Studien sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik der Studien zu Brigatinib wurden aus den jeweiligen Studienprotokollen und Studienberichten extrahiert.

Für die Darstellung des Designs und der Methodik der randomisierten kontrollierten Studie ASCEND-5 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib wurde das Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib herangezogen.

Für die Beschreibung der randomisierten kontrollierten Studien ALTA-1L und ASCEND-5 wurden die Items 2b bis 14b des CONSORT-Statements verwendet (7). Die Beschreibung der nicht vergleichenden Studien ALTA und AP26113-11-101 erfolgte orientierend an den Standards CONSORT (7), STROBE (8) und TREND (9).

Die Studienbeschreibung für alle eingeschlossenen Studien inklusive der Darstellung des Patientenflusses im Flussdiagramm ist in Anhang 4-E hinterlegt.

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt keine randomisierte kontrollierte Studie mit Brigatinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib vor. Daher wird im vorliegenden Dossier der Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Brigatinib gegenüber Ceritinib auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz abgeleitet. Diese besteht grundsätzlich im Matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC) und im Einzelfall im historischen indirekten Vergleich. Für die indirekten Vergleiche wurden der Behandlungsarm B der pivotalen Zulassungsstudie ALTA-Studie („Brigatinib-Arm“) und der Interventionsarm der randomisierten kontrollierten Studie ASCEND-5 („Ceritinib-Arm“) herangezogen.

Weiterhin werden die Ergebnisse des Arms B der ALTA-Studie als Einzelstudie sowie der Studien AP26113-11-101 und ALTA-1L als unterstützende Evidenz beschrieben. Alle 3 Studien wurden im Zulassungsverfahren an die Zulassungsbehörde übermittelt und begründen die Zulassung von Brigatinib im Anwendungsgebiet zur Behandlung von „erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden“.

Patientencharakteristika

Im Folgenden werden wesentliche Patientencharakteristika auf Basis der vorliegenden Studienberichte und Vollpublikationen dargestellt. Zu den Charakteristika zählen Angaben zur Demografie, zur Erkrankung sowie zu vorangegangenen Therapien (Tabelle 4-6).

Tabelle 4-6: Übersicht der Patientencharakteristika der ins Nutzendossier eingeschlossenen Studien

Studie	**ALTA**	**ASCEND-5**	**AP26113-11-101**	**ALTA-1L**
	Studien für die Herleitung des ZN		**Unterstützende Evidenz**	
Demografische Patientencharakteristika	Alter Alterskategorie Geschlecht Größe Gewicht BMI Ethnie Geographische Region ECOG-PS Raucherstatus	Alter Alterskategorie Ethnie Geographische Region Raucherstatus ECOG-PS Lokalisation von Metastasen	Alter Alterskategorie Geschlecht Größe Gewicht BMI Ethnie Geographische Region ECOG-PS Raucherstatus	Alter Alterskategorie Geschlecht Größe Gewicht BMI Ethnie Geographische Region ECOG-PS Raucherstatus
Krankheitsspezifische Patientencharakteristika	Histologischer Befund Krankheitsstadium bei Studienbeginn Hirnmetastasen zu Studienbeginn Metastasierte Organe zu Studienbeginn Anzahl an metastasierten Organen Bestes vorheriges Ansprechen auf Crizotinib	Histologischer Befund Krankheitsstadium bei Studienbeginn Hirnmetastasen zu Studienbeginn Erkrankungsdauer	Histologischer Befund Krankheitsstadium bei Studienbeginn Hirnmetastasen zu Studienbeginn Metastasierte Organe zu Studienbeginn Anzahl an metastasierten Organen Bestes vorheriges Ansprechen auf Crizotinib	Krankheitsstadium bei Studienbeginn Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline Metastasierte Organe Zeit zwischen Erstdiagnose und Studienbeginn
Krebsspezifische Vortherapien	Vorherige Therapie Crizotinib als vorherige letzte Behandlung Zeit von der letzten Crizotinib-Behandlung bis zur Gabe der ersten Brigatinib-Dosis Anzahl an vorherigen	Anzahl vorangegangener Therapielinien Vorherige antineoplastische Therapie Letzte Therapie vor der Randomisierung Behandlung von Hirnmetastasen Vorherige Strahlentherapie	Vorherige Therapie Crizotinib als vorherige letzte Behandlung Zeit von der letzten Crizotinib-Behandlung bis zur Gabe der ersten Brigatinib-Dosis Anzahl an vorherigen	Vorherige Chemotherapie Vorherige Strahlentherapie Vorherige Strahlentherapie (Gehirn) Anzahl an vorherigen antineoplastischen Therapieregimen

	antineoplastischen Therapieregimen Vorherige Strahlentherapie Gehirn)	Art der Behandlung von Hirnmetastasen	antineoplastischen Therapieregimen Vorherige Strahlentherapie (Gehirn)	

BMI: Body-Mass-Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; ZNS: Zentrales Nervensystem

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabellen 14.1.2.1 und 14.1.2.2 (14); AP26113-11-101 Zusatzanalysen Tabellen 14.1.2.6 und 14.1.3.6 (15); Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib (16); ALTA-1L Zusatzanalysen Tabellen 15.1.6.1 und 15.1.6.2 (17)

Patientenrelevante Endpunkte

Der Verfahrensordnung (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln nach § 35a und 35b SGB V, § 3 Nutzen und Zusatznutzen) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) entsprechend sollen zum Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Brigatinib die in den relevanten Sudien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit verwendet werden (5). Die patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-7 dargestellt.

Tabelle 4-7: Patientenrelevante Endpunkte, die für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden

	Studie	**ALTA**	**MAIC**	**Historischer Vergleich**	**AP26113-11-101**	**ALTA-1L**
Kategorie	**Endpunkt**					
Mortalität	Gesamtüberleben	O	✓	O	O	O
Morbidität	Progressionsfreies Überleben			O	O	O
	BIRC-beurteilt	O	✓			
	Prüfarzt-beurteilt	O	n/v			
	Objektive Ansprechrate			O	O	O
	BIRC-beurteilt	O	✓			
	Prüfarzt-beurteilt	O	n/v			
	Zeit bis zum Ansprechen			O	O	O
	BIRC-beurteilt	O	n/v			
	Prüfarzt-beurteilt	O	n/v			
	Dauer des Ansprechens			O	O	O
	BIRC-beurteilt	O	n/v			
	Prüfarzt-beurteilt	O	n/v			
	Krankheitskontrollrate			O	O	O
	BIRC-beurteilt	O	n/v			
	Prüfarzt-beurteilt	O	n/v			
	Objektive intrakranielle Ansprechrate	O	n/v	✓	O	O
	Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen	O	n/v	O	O	O
	Dauer des intrakraniellen Ansprechens	O	n/v	O	O	O
	Intrakranielle Krankheits-Kontrollrate	O	n/v	O	O	O
	Intrakranielles progressionsfreies Überleben	O	n/v		O	O
	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)				n/v	n/v
	Appetitverlust	O	✓	O		
	Diarrhoe	O	✓	O		
	Übelkeit und Erbrechen	O	✓	O		
	Schmerzen	O	n/v	✓		
	Fatigue	O	n/v	✓		
	Dyspnoe	O	n/v	✓		

	Schlafstörungen	O	n/v	✓		
	Verstopfung	O	n/v	✓		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EORTC QLQ-C30				n/v	n/v
	Soziale Funktion	O	✓	O		
	Körperliche Funktion	O	✓	O		
	Rollenfunktion	O	✓	O		
	Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	O	n/v	✓		
	Emotionale Funktion	O	n/v	✓		
	Kognitive Funktion	O	n/v	✓		
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse	O	n/v	O	O	O
	Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE ≥ Grad 3)	O	✓	O	O	O
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	O	✓	O	O	O
	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	O	✓	O	O	O
	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	O	n/v	n/v	O	O

✓: zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogener Endpunkt; O: Für die Zulassung eingereichte und im Dossier dargestellte untersützende Evidenz. n/v: nicht vorliegend

BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events QLQ-C13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13

Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte

Nachfolgend wird die Patientenrelevanz der oben genannten Endpunkte beschrieben und jeweils unter Berücksichtigung der Operationalisierung und Validität bewertet.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

a) **Patientenrelevanz**: Das Gesamtüberleben ist objektiv definiert, messbar und aus Patientensicht unbestritten von höchster Relevanz. Gemäß der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie stellt das OS in onkologischen Indikationen aufgrund der kurzen Lebenserwartung in fortgeschrittenen bzw. metastasierten Tumorstadien einen wichtigen und häufig herangezogenen Endpunkt dar (18). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) betont die patientenrelevante Bedeutung des OS, indem es als patientenrelevant erachtet, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt (4). Praktische wie auch ethische Gegebenheiten und Überlegungen erschweren jedoch die Verwendung des Gesamtüberlebens in onkologischen Studien. Ein entscheidendes Problem bei der Verwendung des Gesamtüberlebens zur Bestimmung des Nutzens bzw. Zusatznutzens einer Behandlung von Krebserkrankungen ist der unbestimmte Einfluss nachfolgender Therapien, die oft die eindeutige Quantifizierung des Effektes der Studienmedikation als einzelne Komponente erschweren oder gar unmöglich machen (19, 20).

b) **Operationalisierung**: Die Operationalisierung des Endpunkts in den jeweiligen Studien ist in Tabelle 4-8 dargestellt.

Tabelle 4-8: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
ALTA	Das Gesamtüberleben war definiert als Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und Tod jeglicher Ursache. Für den indirekten Vergleich gegenüber Ceritinib wurde das Gesamtüberleben in ALTA zusätzlich unter Verwendung des Startzeitpunkts „Zeit ab Randomisierung“ ausgewertet, da dies der Operationalisierung in der Studie ASCEND-5 entsprach (s.u.).
AP26113-11-101	Das Gesamtüberleben war definiert als Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und Tod jeglicher Ursache.
ASCEND-5	Das Gesamtüberleben war definiert als Zeit zwischen der Randomisierung und Tod jeglicher Ursache.
ALTA-1L	Das Gesamtüberleben war definiert als Zeit zwischen der Randomisierung und Tod jeglicher Ursache.
Ref.: Clinical Study Protocol ALTA (21); Clinical Study Protocol AP26113-11-101(22); Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib (16); Clinical Study Protocol ALTA-1L (23)	

c) **Validität**: Das Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner eindeutigen Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, da es unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden kann.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

a) **Patientenrelevanz**: Das progressionsfreie Überleben gewann in den vergangenen Jahren als Behandlungsergebnis in onkologischen Studien zunehmend an Bedeutung und gilt mittlerweile als etablierter und klinisch relevanter Morbiditätsendpunkt (18, 24). Die Vorteile des PFS liegen gemäß der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) darin, dass dieser vor einem möglichen Überlebensvorteil bestimmt werden kann und nicht durch antineoplastische Folgetherapien beeinträchtigt wird (25). Die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) bewertet ein verlängertes PFS als unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt (26). Darüber hinaus ist ein verlängertes PFS aus Sicht der DGHO in der palliativen Therapiesituation in der Regel als patientenrelevant einzustufen.

Wissenschaftliche Berater des Ausschusses für Humanarzneimittel der EMA bewerten die Verbesserung des progressionsfreien Überlebens neben dem Gesamtüberleben ebenfalls als klinisch- und patientenrelevanten Endpunkt, da hierdurch der Beginn einer Folgetherapie, die z.B. im Falle eine Chemotherapie mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein kann, hinausgezögert wird (27).

Die enorme Bedeutung des PFS für NSCLC-Patienten konnte durch zwei randomisierte kontrollierte Studien zu Afatinib belegt werden. Diese zeigten, dass die Krankheitsprogression bei den Studienteilnehmern mit einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität assoziiert war, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 (28). Überdies besteht bei NSCLC-Patienten eine Korrelation zwischen Krankheitsstatus und Krankheitssymptomen, wie Ergebnisse einer weiteren Studie zeigen. Demnach berichteten Patienten mit dokumentierter Progression von einer Verschlechterung aller mittels der Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) erhobenen Krankheitssymptome, darunter Appetitverlust, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Hämoptyse und Schmerz (29). Eine Studie zur Messung von Patientenpräferenzen, an der 211 deutsche NSCLC-Patienten teilnahmen, belegt zudem, dass das PFS für Betroffene zu den entscheidenden Kriterien für eine Therapieentscheidung gehört (30).

Das PFS wird im vorliegenden Dossier daher als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt.

b) **Operationalisierung**: Die Operationalisierung des Endpunkts in den jeweiligen Studien ist in Tabelle 4-9 dargestellt.

Tabelle 4-9: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
ALTA	Das progressionsfreie Überleben war definiert als Zeitraum zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und der ersten dokumentierten Progression (gemäß RECIST v1.1) oder dem Tod jeglicher Ursache (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat). Die Beurteilung erfolgte sowohl durch den Prüfarzt (Investigator, INV) als auch durch ein unabhängiges, verblindetes Prüfungskomitee (Blinded Independent Review Commitee, BIRC). Für den indirekten Vergleich gegenüber Ceritinib wurde das Progressionsfreie Überleben in ALTA zusätzlich unter Verwendung des Startzeitpunkts „Zeit ab Randomisierung“ ausgewertet, da dies der Operationalisierung in der Studie ASCEND-5 entsprach (s.u.).
AP26113-11-101	Das progressionsfreie Überleben war definiert als Zeitraum zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und der ersten dokumentierten Progression (gemäß RECIST v1.1) oder dem Tod jeglicher Ursache (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat). Die Beurteilung erfolgte durch den Prüfarzt.
ASCEND-5	Das progressionsfreie Überleben war definiert als Zeitraum zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und der ersten dokumentierten Progression (gemäß RECIST v1.1) oder dem Tod jeglicher Ursache (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat). Die Beurteilung erfolgte sowohl durch den Prüfarzt als auch durch ein BIRC.
ALTA-1L	Das progressionsfreie Überleben war definiert als Zeitraum zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und der ersten dokumentierten Progression (gemäß RECIST v1.1) oder dem Tod jeglicher Ursache (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat). Die Beurteilung erfolgte sowohl durch den Prüfarzt als auch durch ein BIRC.
BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; INV: Prüfarzt Ref.: Clinical Study Protocol ALTA (21); Clinical Study Protocol AP26113-11-101(22); Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib (16); Clinical Study Protocol ALTA-1L (23)	

c) **Validität:** Das progressionsfreie Überleben wird gemäß Response Evaluation Criteria for Solid Tumors (RECIST)-Kriterien v1.1 mittels bildgebender Verfahren und standardisierter Auswertungsmethoden beurteilt. Die Erhebung des Endpunktes durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee (BIRC) minimiert dabei mögliche Verzerrungen. Darüber hinaus kann das progressionsfreie Überleben unabhängig von Vor- und Folgetherapien erfasst werden und erlaubt somit eine Einschätzung der konkreten Intervention in Bezug auf die Tumorlast (31).

Tumoransprechen

a) **Patientenrelevanz**: Die objektive Ansprechrate hat bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen einen hohen Stellenwert und wird in klinischen Studien häufig als primärer Endpunkt gewählt. Die Patientenrelevanz des Tumoransprechens bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC kann direkt aus Untersuchungen abgeleitet werden, in denen eine Korrelation zwischen der ORR (32) und der Überlebenszeit bzw. der Reduktion der Tumorgröße zu Therapiewoche 8 gegenüber Baseline und der Überlebenszeit gezeigt werden konnte. (33)

Studienergebnisse belegen weiterhin, dass die ORR bei NSCLC-Patienten mit einer Reduktion der subjektiv empfundenen Symptomlast verbunden ist. So zeigten Patienten, die auf eine Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel ansprachen (CR oder PR) oder deren Erkrankung sich stabilisierte (SD), bei allen mittels Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) gemessenen Symptomausprägungen (ausgenommen Hämoptyse), eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu Baseline. Das Ausmaß der durchschnittlichen Verbesserung war bei Patienten mit PR/CR überdies ausnahmslos höher als bei Patienten mit SD. Patienten mit Progression hingegen berichteten von einer Verschlechterung aller untersuchten Krankheitssymptome (29).

Auch in weiteren Studien mit NSCLC-Patienten konnte eine positive Korrelation zwischen Tumoransprechen und einer Verringerung der tumorbedingten Symptomatik bzw. Verbesserung der Lebensqualität aufgezeigt werden. Demnach erreichten 96 % der Patienten mit partiellem Ansprechen unter der Therapie mit einem EGFR-Inhibitor eine Verbesserung der Krankheitssymptomatik. Diese wurde anhand des Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy – Lung (FACT-L) bestimmt und umfasste Dyspnoe, Gewichtsverlust, intellektuelle Aufmerksamkeit, Husten, Appetit, thorakaler Druck und mechanische Atembeschwerden. Der Anteil an Patienten mit stabiler Erkrankung bzw. Progression, bei denen sich die Symptomatik verbesserte, war jeweils signifikant niedriger (34).

Das Tumoransprechen ist somit mit dem Gesamtüberleben, der Krankheitssymptomatik und der Lebensqualität assoziiert. Daher wird die ORR im vorliegenden Dossier als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt. Die mit der ORR assoziierten Endpunkte Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens und Krankheitskontrollrate sind somit ebenfalls direkt patientenrelevant und werden für die Beurteilung des Zusatznutzens ebenfalls in Betracht gezogen.

Auch die EMA erkennt den hohen Stellenwert des Tumoransprechens an, indem sie das Ansprechen auf Therapie bei NSCLC-Patienten in klinischen Studien als relevanten Endpunkt erachtet (35). Nach Einschätzung der FDA ist das ORR in Studien mit NSCLC-Patienten ein Surrogatendpunkt, der mit großer Wahrscheinlichkeit einen klinischen Nutzen vorhersagen kann, sofern der Behandlungseffekt groß und das Ansprechen dauerhaft ist (27).

b) **Operationalisierung:** Die Operationalisierung des Endpunkts in den jeweiligen Studien ist in Tabelle 4-10 dargestellt.

Tabelle 4-10: Operationalisierung von Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
ALTA	Das Ansprechen war definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit einem bestätigten kompletten Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR), gemessen mittels RECIST v1.1, wobei die Bestätigung ≥ 4 Wochen nach initialem Ansprechen erfolgte. Ein CR bei Zielläsionen ist gemäß RECIST v1.1 dann gegeben, wenn alle der extranodalen Läsionen mit üblichen bildgebenden Verfahren

	nicht mehr nachweisbar sind sowie sich alle pathologischen Lymphknoten auf eine Größe von unter 10 mm (kurze Achse) verkleinert haben. Die RECIST-Definition der PR beinhaltet eine mindestens 30%ige Verminderung der Summendurchmesser der Zielläsionen, basierend auf dem Summendurchmesser zu Studienbeginn. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte sowohl durch den Prüfarzt als auch durch ein BIRC. Eine stabile Erkrankung lag vor, wenn die Patienten weder ein Ansprechen noch ein Progress zeigten. Die Zeit bis zum Ansprechen war definiert als Zeitraum von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zur ersten Beobachtung von CR oder PR. Die Dauer des Ansprechens war festgelegt als Zeitraum vom Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (CR oder PR) bis zur ersten dokumentierten Progression oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Krankheitskontrollrate wurde als Anteil der Patienten definiert, die auf die Therapie ansprechen (CR, PR) oder eine stabile Erkrankung (SD) aufweisen.
AP26113-11-101	Das Ansprechen war definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit einem bestätigten kompletten Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR), gemessen mittels RECIST v1.1, wobei die Bestätigung ≥ 4 Wochen nach initialem Ansprechen erfolgte. Ein CR bei Zielläsionen ist gemäß RECIST v1.1 dann gegeben, wenn alle der extranodalen Läsionen mit üblichen bildgebenden Verfahren nicht mehr nachweisbar sind sowie sich alle pathologischen Lymphknoten auf eine Größe von unter 10 mm (kurze Achse) verkleinert haben. Die RECIST-Definition der PR beinhaltet eine mindestens 30%ige Verminderung der Summendurchmesser der Zielläsionen, basierend auf dem Summendurchmesser zu Studienbeginn. Eine stabile Erkrankung lag vor, wenn die Patienten weder ein Ansprechen noch ein Progress zeigten. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte durch den Prüfarzt. Die Zeit bis zum Ansprechen war definiert als Zeitraum von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zur ersten Beobachtung von CR oder PR. Die Dauer des Ansprechens war festgelegt als Zeitraum vom Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (CR oder PR) bis zur ersten dokumentierten Progression oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Krankheitskontrollrate wurde als Anteil der Patienten definiert, die auf die Therapie ansprechen (CR, PR) oder eine stabile Erkrankung (SD) aufweisen.
ASCEND-5	Das Ansprechen war definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit einem bestätigten kompletten Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR), gemessen mittels RECIST v1.1, wobei die Bestätigung ≥ 4 Wochen nach initialem Ansprechen erfolgte. Ein CR bei Zielläsionen ist gemäß RECIST v1.1 dann gegeben, wenn alle der extranodalen Läsionen mit üblichen bildgebenden Verfahren nicht mehr nachweisbar sind sowie sich alle pathologischen Lymphknoten auf eine Größe von unter 10 mm (kurze Achse) verkleinert haben. Die RECIST-Definition der PR beinhaltet eine mindestens 30%ige Verminderung der Summendurchmesser der Zielläsionen, basierend auf dem Summendurchmesser zu Studienbeginn. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte sowohl durch den Prüfarzt als auch durch ein BIRC. Eine stabile Erkrankung lag vor, wenn die Patienten weder ein Ansprechen noch ein Progress zeigten. Die Zeit bis zum Ansprechen war definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Beobachtung von CR oder PR. Die Dauer des Ansprechens war festgelegt als Zeitraum vom Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (CR oder PR) bis zur ersten dokumentierten Progression oder bis zum Tod jeglicher

	Ursache. Die Krankheitskontrollrate wurde als Anteil der Patienten definiert, die auf die Therapie ansprechen (CR, PR) oder eine stabile Erkrankung (SD) aufweisen.
ALTA-1L	Das Ansprechen war definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit einem bestätigten kompletten Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR), gemessen mittels RECIST v1.1, wobei die Bestätigung ≥ 4 Wochen nach initialem Ansprechen erfolgte. Ein CR bei Zielläsionen ist gemäß RECIST v1.1 dann gegeben, wenn alle der extranodalen Läsionen mit üblichen bildgebenden Verfahren nicht mehr nachweisbar sind sowie sich alle pathologischen Lymphknoten auf eine Größe von unter 10 mm (kurze Achse) verkleinert haben. Die RECIST-Definition der PR beinhaltet eine mindestens 30%ige Verminderung der Summendurchmesser der Zielläsionen, basierend auf dem Summendurchmesser zu Studienbeginn. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte sowohl durch den Prüfarzt als auch durch ein BIRC. Eine stabile Erkrankung lag vor, wenn die Patienten weder ein Ansprechen noch ein Progress zeigten. Die Zeit bis zum Ansprechen war definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Beobachtung von CR oder PR. Die Dauer des Ansprechens war festgelegt als Zeitraum vom Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (CR oder PR) bis zur ersten dokumentierten Progression oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Krankheitskontrollrate wurde als Anteil der Patienten definiert, die auf die Therapie ansprechen (CR, PR) oder eine stabile Erkrankung (SD) aufweisen.
BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; CR: komplettes Ansprechen; PR: partielles Ansprechen; SD: stabile Erkrankung Ref.: Clinical Study Protocol ALTA (21); Clinical Study Protocol AP26113-11-101(22); Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib (2); Clinical Study Protocol ALTA-1L (23)	

c) **Validität:** Das Tumoransprechen wird gemäß RECIST-Kriterien v1.1 mittels bildgebender Verfahren und standardisierter Auswertungsmethoden beurteilt, sodass eine vergleichbare Messung von Behandlungseffekten auch studienübergreifend gegeben ist (36).

Intrakranielles Ansprechen

a) **Patientenrelevanz**: NSCLC ist die häufigste Ursache für die Entwicklung von Hirnmetastasen (37). So sind bei Diagnosestellung bereits zwischen 15 und 35 % der ALK-positiven NSCLC-Patienten von Hirnmetastasen betroffen (38-41). Im Laufe der Erkrankung kann der Anteil auf bis zu 70 % ansteigen (42). Sie sind bei rezidivierender oder fortgeschrittener Erkrankung ein bedeutender Faktor für Mortalität und Morbidität sind (43). Hirnmetastasen beeinträchtigen die Lebensqualität des Patienten erheblich und können zu epileptischen Anfällen, Gedächtnisverlust und kognitivem Verfall führen (44, 45). Sie stellen daher zusätzlich zu den Symptomen, die durch die Primärerkrankung verursacht werden, eine schwerwiegenden Belastung für Patienten dar. Aufgrund der Assoziation von Hirnmetastasen mit einer spezifischen, hohen Krankheitslast und dem Gesamtüberleben wird die objektive intrakranielle Ansprechrate im vorliegenden Dossier als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt.

b) **Operationalisierung**: Die Operationalisierung des Endpunkts in den jeweiligen Studien ist in Tabelle 4-11 dargestellt.

Tabelle 4-11: Operationalisierung von Intrakranielles Tumoransprechen und Dauer des intrakraniellen Ansprechens

Studie	Operationalisierung
ALTA AP26113-11-101 ASCEND-5 ALTA-1L	Die BIRC-bestätigte objektive intrakranielle Ansprechrate (ZNS-ORR) war in allen Studien definiert als Anteil an randomisierten Patienten mit aktiven ZNS-Metastasen bei Studieneinschluss, die gemäß modifizierter RECIST v1.1-Kriterien nach Initiierung der Studienmedikation eine CR oder PR erreichten (bestätigt ≥ 4 Wochen nach initialem Ansprechen). Ein CR bei Zielläsionen ist gemäß RECIST v1.1 dann gegeben, wenn alle intrakraniellen Läsionen mit üblichen bildgebenden Verfahren nicht mehr nachweisbar sind. Die RECIST-Definition der PR beinhaltet eine mindestens 30%ige Verminderung der Summe der längsten Durchmesser der intrakranialen Läsionen, basierend auf dem Summendurchmesser zu Studienbeginn. Dauer des intrakraniellen Ansprechens: Die DOIR wurde als sekundärer Endpunkt untersucht und bezog sich auf Patienten mit bestätigtem vollständigem oder partiellem Ansprechen. Sie war definiert als die Länge des Zeitintervalls von der erstmaligen Bestätigung des Ansprechens bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Tod.
BIRC: verblindestes unabhängiges Prüfkomitee; DOIR: Dauer des intrakraniellen Ansprechens ZNS: Zentrales Nervensystem Ref.: Clinical Study Protocol ALTA (21); Clinical Study Protocol AP26113-11-101(22); Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib (16); Clinical Study Protocol ALTA-1L (23)	

c) **Validität:** Das intrakranielle Tumoransprechen wird gemäß RECIST-Kriterien v1.1 mittels bildgebender Verfahren und standardisierter Auswertungsmethoden beurteilt, sodass eine vergleichbare Messung von Behandlungseffekten auch studienübergreifend gegeben ist (36). Die Erhebung des Endpunktes durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee (BIRC) minimiert dabei mögliche Verzerrungen.

Intrakranielles progressionsfreies Überleben

a) **Patientenrelevanz:** NSCLC ist die häufigste Ursache für die Entwicklung von Hirnmetastasen (37). So sind bei Diagnosestellung bereits zwischen 15 und 35 % der ALK-positiven NSCLC-Patienten von Hirnmetastasen betroffen (38-41). Im Laufe der Erkrankung kann der Anteil auf bis zu 70 % ansteigen (42). Sie sind bei rezidivierender oder fortgeschrittener Erkrankung ein bedeutender Faktor für Mortalität und Morbidität sind (43). Hirnmetastasen beeinträchtigen die Lebensqualität des Patienten erheblich und können zu epileptischen Anfällen, Gedächtnisverlust und kognitivem Verfall führen (44, 45). Sie stellen daher zusätzlich zu den Symptomen, die durch die Primärerkrankung verursacht werden, eine schwerwiegenden Belastung für Patienten dar. Aufgrund der Assoziation von Hirnmetastasen mit einer spezifischen, hohen Krankheitslast und dem Gesamtüberleben wird das intrakranielle progressionsfreie Überleben im vorliegenden Dossier als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt.

b) **Operationalisierung**: Die Operationalisierung des Endpunkts in den jeweiligen Studien ist in Tabelle 4-12 dargestellt.

Tabelle 4-12: Operationalisierung von Intrakranielles progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
ALTA	Das intrakranielle progressionsfreie Überleben war definiert als Zeit von der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten ZNS-Progression (in bildgebenden Verfahren dokumentierte Zunahme der Summe der längsten Durchmesser der intrakraniellen Läsionen ≥20% oder Auftreten neuer Läsionen) oder bis zum Tod jeder Ursache bei randomisierten Patienten mit aktiven ZNS-Metastasen bei Studieneinschluss.
AP26113-11-101	Das intrakranielle progressionsfreie Überleben war definiert als Zeit von der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten ZNS-Progression (in bildgebenden Verfahren dokumentierte Zunahme der Summe der längsten Durchmesser der intrakraniellen Läsionen ≥20% oder Auftreten neuer Läsionen) oder bis zum Tod jeder Ursache bei randomisierten Patienten mit aktiven ZNS-Metastasen bei Studieneinschluss.
ASCEND-5	In ASCEND-5 wurde der Endpunkt Intrakranielles progressionsfreies Überleben nicht erhoben.
ALTA-1L	Das intrakranielle progressionsfreie Überleben war definiert als Zeit von der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten ZNS-Progression (in bildgebenden Verfahren dokumentierte Zunahme der Summe der längsten Durchmesser der intrakraniellen Läsionen ≥20% oder Auftreten neuer Läsionen) oder bis zum Tod jeder Ursache bei randomisierten Patienten mit aktiven ZNS-Metastasen bei Studieneinschluss.
ZNS: Zentrales Nervensystem Ref.: Clinical Study Protocol ALTA (21); Clinical Study Protocol AP26113-11-101(22); Clinical Study Protocol ALTA-1L (23)	

c) **Validität:** Das intrakranielle progressionsfreie Überleben wird gemäß Response Evaluation Criteria for Solid Tumors (RECIST)-Kriterien v1.1 mittels bildgebender Verfahren und standardisierter Auswertungsmethoden beurteilt. Die Erhebung des Endpunktes durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee (BIRC) minimiert dabei mögliche Verzerrungen. Darüber hinaus kann das intrakranielle progressionsfreie Überleben unabhängig von Vor- und Folgetherapien erfasst werden und erlaubt somit eine Einschätzung der konkreten Intervention in Bezug auf die Tumorlast.

Symptomatik

a) **Patientenrelevanz:** Symptome sind die vom Patienten wahrgenommenen Zeichen der Erkrankung und wirken sich unmittelbar auf den Gesundheitszustand, sowie das physische und psychische Wohlbefinden des Patienten aus. Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist ein Haupttherapieziel bei der Behandlung von Lungenkrebspatienten (46). Da das Lungenkarzinom im frühen Stadium häufig asymptomatisch ist, weisen zum Zeitpunkt der Diagnose etwa 90 % der Betroffenen Symptome auf (47). Besonders in den fortgeschrittenen Stadien leiden die Patienten infolge von Raumforderungen des Primärtumors und/oder von Infiltrationen in andere

Gewebe und der damit einhergehenden Beeinträchtigung von Organfunktionen. Zu den lokal tumorbedingten und allgemeinen Symptomen zählen Husten, Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Hämoptysen, Heiserkeit, Gewichtsverlust, Schwäche und Fieber. Metastasen können darüber hinaus symptomatisch in Form von Knochen- oder Kopfschmerzen, Schwindel, neurologischen Ausfällen, Verwirrtheit, Krampfanfällen, Lymphknotenschwellungen (supraklavikulär) und Ikterus in Erscheinung treten (46). Die krankheitsbedingten Symptome führen zu einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität und sind daher unmittelbar patientenrelevant (48). Bei der Nutzenbewertung eines Arzneimittels zur Behandlung von NSCLC-Patienten sollte daher ein Behandlungseffekt in Bezug auf die Symptome und die Lebensqualität in besonderem Maße berücksichtigt werden.

Gemäß G-BA-Verfahrensordnung und IQWiG-Methodenpapier haben patientenberichtete Endpunkte wie Symptome der Erkrankung einen wichtigen Einfluss auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen von Arzneimitteln (4, 5).

b) **Operationalisierung:** Die Operationalisierung des Endpunkts in den jeweiligen Studien ist in Tabelle 4-13 dargestellt.

Tabelle 4-13: Operationalisierung von Symptomatik

Studie	Operationalisierung
ALTA	Die Symptomatik wurde anhand des validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 gemessen. Dieser besteht aus 30 Items und erfasst neben der Lebensqualität die für Patienten mit Krebserkrankungen typischen Symptome Schmerzen, Fatigue, Übelkeit/Erbrechen (Multiitem-Skalen) sowie Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhoe (Einzelitem-Skalen) (49) Für die Bewertung der Symptomatik wurden die Werte der Symptomskalen des QLQ-C30 (Subskalen und Einzelitems) jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert, wobei ein höherer Wert einer stärkeren Belastung entspricht. Die Auswertung erfolgte post hoc als Ereigniszeit-Analyse gemäß der Analyse des Endpunkts in ASCEND-5. Ein Ereignis war dabei definiert als eine Zunahme des Wertes um mindestens 10 Punkte, die als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wird. Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Subscores war definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Eintreten des Ereignisses (50).
AP26113-11-101	In der Studie AP26113-11-101 wurde die Symptomatik nicht erhoben.
ASCEND-5	Der Endpunkt „Symptomatik“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung, wobei eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung (50).
EORTC-QLQ-C30: European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EORTC-QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module Ref.: Clinical Study Protocol ALTA (21); IQWiG – Addendum zur Nutzenbewertung von Ceritinib (50)	

c) **Validität:** Der EORTC QLQ-C30 wurde für Lungenkrebs validiert (49) und ist vielfach zur Erhebung von Symptomen und der Lebensqualität in der Indikation NSCLC eingesetzt worden (51, 52).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

a) **Patientenrelevanz:** Das Robert Koch-Institut beschreibt Gesundheitsbezogene Lebensqualität als multidimensionales Konstrukt aus physischen, psychischen und sozialen Dimensionen, das den Gesundheitszustand aus der Perspektive des Individuums einschätzt (53). Die Lebensqualität von Menschen, die an Lungenkrebs leiden, ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erniedrigt und in der Regel geringer als jene von anderen Krebspatienten (48). Sie wird maßgeblich durch die Schwere und die Anzahl krankheitsspezifischer Symptome wie Fatigue, Appetitverlust, Husten, Dyspnoe, Hämoptyse und Schmerz beeinträchtigt. Neben körperlichen Beschwerden führt die psychische Belastung, die mit der Krebserkrankung einhergeht, zu einer massiven Einschränkung der Lebensqualität. Die Verbesserung der Lebensqualität zählt daher neben der Verringerung von Mortalität und Morbidität zu den wichtigsten Zielen einer therapeutischen Intervention und ist gemäß G-BA-Verfahrensordnung (5)und IQWiG-Methodenpapier (4) unmittelbar patientenrelevant.

b) **Operationalisierung**: Die Operationalisierung des Endpunkts in den jeweiligen Studien ist in Tabelle 4-14 dargestellt.

Tabelle 4-14: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	**Operationalisierung**
ALTA	Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des validierten EORTC-QLQ-C30 Fragebogens gemessen. Dieser besteht aus 30 Items und erfasst die Domänen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität sowie die für Patienten mit Krebserkrankungen typischen Symptome (49) Für die Bewertung der Lebensqualität wurden die Werte der Domäne allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität und der Funktionsskalen des QLQ-C30 jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert, wobei ein höherer Wert einer höheren Lebensqualität bzw. einem besseren Empfinden entspricht. Die Auswertung erfolgte post hoc als Ereigniszeit-Analyse gemäß der Analyse des Endpunkts in ASCEND-5. Ein Ereignis war dabei definiert als eine Abnahme des Wertes um mindestens 10 Punkte, die als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wird. Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Subscores war definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Eintreten des Ereignisses (50).
AP26113-11-101	In der Studie AP26113-11-101 wurde die Lebensqualität nicht erhoben.
ASCEND-5	Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen und der Skala Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30 operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung, wobei eine Abnahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung (50).
EORTC-QLQ-C30: European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ref.: Clinical Study Protocol ALTA (21); IQWiG – Addendum zur Nutzenbewertung von Ceritinib (50)	

c) **Validität**: Der EORTC QLQ-C30 wurde als patiententenrelevanter Fragebogen für Lungenkrebs validiert (49) und ist vielfach zur Erhebung der Lebensqualität in der Indikation NSCLC eingesetzt worden (51, 52).

<u>Sicherheit</u>

a) **Patientenrelevanz**: Alle Arzneimittel üben neben erwünschten auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist dabei abhängig von ihrer Schwere und Häufigkeit sowie der Reversibilität der aufgetretenen Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung. Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen kann zu einer Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führen, wodurch diese direkten Einfluss auf den Patienten ausüben und als patientenrelevant betrachtet werden.

b) **Operationalisierung:** Die Operationalisierung des Endpunkts in den jeweiligen Studien ist in Tabelle 4-14 dargestellt.

Tabelle 4-15: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ALTA AP26113-11-101 ALTA-1L	Der Endpunkt umfasste folgende Operationalisierungen: – Unerwünschte Ereignisse – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Early Onset Pulmonary Events (EOPE) – Later-onset Pneumonitis Unerwünschte Ereignisse: Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als unerwünschte Reaktion eines Patienten, der mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielt. Jedes unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich anormaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Verwendung eines medizinischen Produktes auftraten, wurden somit unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel als UE bewertet. Alle unerwünschten Ereignisse wurden durch den Prüfarzt erhoben und dokumentiert. Schwere unerwünschte Ereignisse: Als schweres unerwünschtes Ereignis wurde jedes UE klassifiziert, das gemäß NCI CTCAE, Version 4.03 mit einem Schwergrad von 3 oder höher klassifiziert wurde. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde jedes UE klassifiziert, das fatal oder lebensbedrohlich war, in einer Krankenhauseinweisung oder der Verlängerung einer Krankenhausbehandlung resultierte, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler zur Folge hatte oder medizinisch signifikant war. Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse: Patienten mit einem unerwünschten Ereignis (UE), das zum dauerhaften Abbruch der Studienbehandlung führte. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Ineresse: EOPE: Als EOPE war jedes pulomalen UE definiert, das prospektiv als MedDRA Preferred Term (PT) spezifiziert worden waren und innerhalb von 14 Tagen nach Behandlungsbeginn, einer Dosiseskalation oder Wiederaufnahme der Therapie nach mindestens 7-tägiger Behandlungsunterbrechung auftrat. Later-onset Pneumonitis: Als Later-onset Pneumonitis war jedes pulomalen UE definiert, das prospektiv als MedDRA Preferred Term (PT) spezifiziert worden waren und mehr als 7 Tage nach Behandlungsbeginn, einer Dosiseskalation oder Wiederaufnahme der Therapie nach mindestens 7-tägiger Behandlungsunterbrechung auftrat.

ASCEND-5	Der Endpunkt umfasste folgende Operationalisierungen – Unerwünschte Ereignisse gesamt – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten Betrachtet wurde jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Diese war definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Die Patienten wurden kontinuierlich bis 30 Tage nach der letzten Behandlung hinsichtlich unerwünschter Ereignisse überwacht. Diese wurden mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03) in Bezug auf ihren Schweregrad klassifiziert. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen (Sicherheitspopulation).
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis Ref.: Clinical Study Report ALTA (54); Clinical Study Report AP26113-11-101(55); Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib (16); Clinical Study Report ALTA-1L (56)	

c) **Validität:** Unerwünschte Ereignisse wurden in allen Studien gemäß internationaler Standards erfasst.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*

Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da im Anwendungsgebiet keine randomisierten kontrollierten Studien zwischen Brigatinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib vorliegen, ist eine vergleichende Meta-Analyse zum Behandlungseffekt im herkömmlichen Sinn nicht möglich.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch" und „niedrig" soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im vorliegenden Dossier wurden das Tumoransprechen und das progressionsfreie Überleben in der Intention-to-Treat (ITT)-Population sowohl durch Prüfarztbewertung als auch durch ein unabhängiges Prüfungskomitee (BIRC) erfasst. Die Ergebnisse für alle Endpunkte, die mit dem Ansprechen auf Therapie (komplettes Ansprechen, partielles Ansprechen, stabile Erkrankung) assoziiert sind, konnten daher bezüglich der Endpunkt-Erheber (Prüfarzt versus BIRC) miteinander verglichen und hinsichtlich ihrer Robustheit evaluiert werden.

Für das Prüfarzt-bewertete PFS wurde in einer Sensitivitätsanalyse der Zeitpunkt, zu dem das Ereignis (Tod oder Progression) erstmals evident war, als Progressions-Zeitpunkt definiert, unabhängig davon wieviele geplante Krankheitsbeurteilungen vorab fehlten.

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurden Patienten berücksichtigt, deren ALK-Positivität durch den Vysis® ALK Break-Apart Fluorescence in situ Hybridization (FISH)-Test bestätigt wurde.

Für die vergleichende Evidenz wurde ergänzend zum primär durchgeführten indirekten Vergleich mittels MAIC auch der historische Vergleich als Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter

– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Interaktionstests wurden nicht durchgeführt, da es sich bei ALTA um keine vergleichende Studie handelt. Explorative Analysen, die auch Subgruppenanalysen miteinschließen, wurden im Studienprotokoll geplant. Für den primären Endpunkt Objektive Ansprechrate sowie die sekundären Endpunkte Gesamtüberleben, BIRC-beurteiltes progressionsfreies Überleben, Unerwünschte Ereignisse (UE), Schwere UE ≥ Grad 3, Schwerwiegende UE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden explorative Analysen unter Berücksichtigung folgender Faktoren durchgeführt:

- Alter: 18-64 vs. ≥ 65 Jahre
- Geschlecht: weiblich vs. männlich
- Ethnie: asiatisch vs. nicht asiatisch
- vorherige Chemotherapie: ja vs. nein
- vorhandene Hirnmetastasen bei Baseline: vorhanden vs. nicht vorhanden
- bestes Ansprechen unter vorheriger Crizotinib-Therapie: komplettes/partielles Ansprechen vs. anderes/unbekanntes Ansprechen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter

indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

---

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Wie aus der bibliographischen Literaturrecherche hervorgeht (4.2.2), existieren bislang keine direkt vergleichenden Studien zum zu bewertende Arzneimittel Brigatinib und der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib. Weiterhin liegen keine Studien vor, die einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis eines Brückenkomparators erlauben, da es sich bei der pivotalen Zulassungsstudie ALTA mit Brigatinib um eine nicht kontrollierte Studie handelt (21). Aus diesem Grund wird im vorliegenden Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels auf indirekte Vergleiche zurückgegriffen. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird ein indirekter Vergleich in Form einer Matching Adjusted Indirect Comparison zwischen Brigatinib und Ceritinib durchgeführt.Ergänzend wird ausserdem ein nicht adjustierter (naiver) indirekter Vergleich (fortfolgend als „historischer Vergleich“ bezeichnet) dargestellt.

Für beide indirekten Vergleiche wurden der Behandlungsarm B der ALTA-Studie und der Ceritinib-Arm aus der Studie ASCEND-5 herangezogen.

Endpunkte

Die Endpunkte, die für historischen Vergleich und den MAIC zwischen Brigatinib und Ceritinib herangezogen wurden, sind in Tabelle 4-16 dargestellt. Die Operationalisierung der Endpunkte unterscheidet sich geringfügig für den MAIC zu der Operationalisierung in der ALTA-Studie. Das liegt daran, dass für den MAIC die Erhebungsmethodik der Brigatinib-Studie an die der Vergleichsstudie angepasst wird, um bestmöglich eine randomisierte kontrollierte Studie zu simulieren.

Tabelle 4-16: Endpunkte - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Historischer Vergleich	**MAIC**
Gesamtüberleben	
Operationalisierung[*] Das Gesamtüberleben war definiert als Zeit zwischen Tag der Randomisierung und Tod jeglicher Ursache.	
Progressionsfreies Überleben (BIRC-beurteilt)	
Operationalisierung[*] Das progressionsfreie Überleben war definiert als Zeitraum zwischen Tag der Randomisierung und der ersten dokumentierten Progression gemäß RECIST v1.1 (beurteilt durch ein unabhängiges Prüfkomitee, BIRC) oder dem Tod jeglicher Ursache (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat).	
Tumoransprechen	
Objektive Ansprechrate Krankheitskontrollrate	Objektive Ansprechrate
Operationalisierung ORR Die objektive Ansprechrate (ORR) war in allen Studien definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit einem bestätigten kompletten Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR), gemessen mittels RECIST v1.1, wobei die Bestätigung ≥ 4 Wochen nach initialem Ansprechen erfolgte. Operationalisierung DCR Die DCR war definiert als der Anteil der Patienten, die vom Beginn der Behandlung bis zur Tumorprogression oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie entweder ein bestätigtes partielles (PR) oder vollständiges Ansprechen (CR) oder eine stabile Erkrankung (bzw. weder CR noch Krankheitsprogression bei Patienten ohne messbare Läsionen zu Studienbeginn) als bestes Ansprechen gemäß den RECIST-Kriterien (Version 1.1) aufwiesen.	
Intrakranielles Tumoransprechen	
Objektive intrakranielle Ansprechrate	
Operationalisierung OIRR Die BIRC-bestätigte objektive intrakranielle Ansprechrate (OIRR) war in allen Studien definiert als Anteil an randomisierten Patienten mit aktiven ZNS-Metastasen bei Studieneinschluss, die gemäß modifizierter RECIST v1.1-Kriterien nach Initiierung der Studienmedikation eine CR oder PR erreichten (bestätigt ≥ 4 Wochen nach initialem Ansprechen).	
Symptomatik	
Diarrhoe Übelkeit und Erbrechen Appetitverlust Schmerzen Fatigue Dyspnoe Schlafstörungen Verstopfung	Diarrhoe Übelkeit und Erbrechen Appetitverlust
Operationalisierung	

Die Symptomatik wurde anhand des validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 gemessen. Dieser besteht aus 30 Items und erfasst neben der Lebensqualität die für Patienten mit Krebserkrankungen typischen Symptome Schmerzen, Fatigue, Übelkeit/Erbrechen (Multiitem-Skalen) sowie Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhoe (Einzelitem-Skalen) (49). Für die Bewertung der Symptomatik wurden die Werte der Symptomskalen des QLQ-C30 (Subskalen und Einzelitems) jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert, wobei ein höherer Wert einer stärkeren Belastung entspricht. Die Auswertung erfolgte anhand der Anzahl an Ereignissen sowie anhand der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des Ereignisses. Ein Ereignis war dabei definiert als eine erstmalige Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte, die als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wird (57). Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Subscores war definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Eintreten des Ereignisses.

Historischer Vergleich

Für den historischen Vergleich werden die Symptomskalen Appetitverlust, Diarrhoe sowie Übelkeit und Erbrechen als Anzahl an Ereignissen, mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Hazard Ratio und 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.

Für die Symptomskalen Schmerzen, Fatigue, Dyspnoe und Verstopfung werden die Anzahl an Ereignissen mit Odds Ratio und 95 %-KI sowie die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit 95 %-KI dargestellt.

MAIC

Für den MAIC werden die Symptomskalen Appetitverlust, Diarrhoe sowie Übelkeit und Erbrechen als Häufigkeit der Ereignisse, mediane Zeit bis zum erstmaligen Eintreten des Ereignisses und Hazard Ratio mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Körperliche Funktion	Körperliche Funktion
Rollenfunktion	Rollenfunktion
Soziale Funktion	Soziale Funktion

Operationalisierung

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des validierten EORTC-QLQ-C30 Fragebogens gemessen. Dieser besteht aus 30 Items und erfasst die Domänen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität sowie die für Patienten mit Krebserkrankungen typischen Symptome (49). Für die Bewertung der Lebensqualität wurden die Werte der Domäne allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität und der Funktionsskalen des QLQ-C30 jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert, wobei ein höherer Wert einer höheren Lebensqualität bzw. einem besseren Empfinden entspricht. Die Auswertung erfolgte anhand der Häufigkeit der Ereignisse sowie anhand der medianen Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des Ereignisses. Ein Ereignis war dabei definiert als eine erstmalige Abnahme des jeweiligen Subscores um mindestens 10 Punkte, die als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wird (57). Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Subscores war definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Eintreten des Ereignisses.

Historischer Vergleich

Für den historischen Vergleich werden die Funktionsskalen Soziale Funktion, Körperliche Funktion und Rollenfunktion als Häufigkeit der Ereignisse, mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses undt Hazard Ratio mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.

Für den allgemeinen Gesundheitszustand/ Lebensqualität und die Funktionsskalen Emotionale Funktion und Kognitive Funktion werden die Anzahl an Ereignissen mit Odds Ratio und 95 %-KI sowie die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit 95 %-KI dargestellt.

MAIC

Für den MAIC werden die Funktionsskalen Soziale Funktion, Körperliche Funktion und Rollenfunktion als Anzahl an Ereignissen, mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses und Hazard Ratio mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
Operationalisierung *Schwere unerwünschte Ereignisse* Als schweres unerwünschtes Ereignis wurde jedes UE klassifiziert, das gemäß NCI CTCAE, Version 4.03 mit einem Schwergrad von 3 oder höher klassifiziert wurde. *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde jedes UE klassifiziert, das fatal oder lebensbedrohlich war, in einer Krankenhauseinweisung oder der Verlängerung einer Krankenhausbehandlung resultierte, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler zur Folge hatte oder medizinisch signifikant war. *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten* Patienten mit einem unerwünschten Ereignis (UE), das zum dauerhaften Abbruch der Studienbehandlung führte.	
[*]In der Studie ALTA waren die Time-to-event (TTE)-Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben gemäß Studienprotokoll definiert als Zeit zwischen der erstmaligen Gabe der Studienmedikation und Eintritt des jeweiligen Ereignisses (21). Für den indirekten Vergleich gegenüber Ceritinib wurden die genannten Endpunkte unter Verwendung des Startzeitpunkts „Zeit ab Randomisierung“ (analog zur Studie ASCEND-5) ausgewertet und so eine Vergleichbarkeit der Studienergebnisse gewährleistet. Die gemäß Studienprotokoll berechneten Ergebnisse zu den TTE-Endpunkten in ALTA finden sich in Unterkapitel 4.3.2.3.3. Ref.: Zusatzanalysen Indirekte Vergleiche (10)	

Datenextraktion aus der Studie ASCEND-5

Die Analyse der Time-to-event (TTE)-Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Symptomatik (Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust), Lebensqualität (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Soziale Funktion) und Sicherheit (schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten) im Rahmen eines indirekten Vergleichs erfolgte auf Basis von individuellen Patientendaten (IPD), die allerdings nur für die Studie ALTA zur Verfügung standen. Um einen indirekten Vergleich mit Ceritinib durchführen zu können, wurden aus den publizierten Kaplan-Meier-Diagrammen der Studie ASCEND-5 virtuelle IPD (VIPD) nach der Methode von Guyot et al. extrahiert (58).

Hierzu wurden zunächst die Ceritinib-Kurven zu jedem relevanten TTE-Endpunkt mithilfe der Software GetData Graph Digitiser digitalisiert. Die entsprechenden Werte wurden anschließend unter Berücksichtigung der während des Studienverlaufs beobachteten Anzahl an Patienten unter Risiko in einen Algorithmus (in der verwendeten statistischen Software „R“) implementiert. Daraus konnten die rekonstruierten VIPD für die historischen Vergleiche und die MAIC abgeleitet werden.

Effektschätzer

TTE-Endpunkte

Auf Basis der IPD aus ALTA und den rekonstruierten VIPD aus ASCEND-5 wurden Cox-Regressionsanalysen durchgeführt, um die relative Wirksamkeit und Sicherheit von Brigatinib im Vergleich zu Ceritinib zu untersuchen. Diese wurde anhand der Hazard Ratio (HR) und den zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen geschätzt.

Dichotome Endpunkte

Der dichotome Endpunkt Objektive Gesamtansprechrate wurde mittels logistischer Regression analysiert, wobei das Odds Ratio (OR) als Schätzer für die relative Wirksamkeit verwendet wurde. Weiterhin wurden die oben genannten Sicherheitsendpunkte zusätzlich als dichotome Endpunkte betrachtet. Als Schätzer für die relative Sicherheit im Vergleich zu Ceritinib wurden die OR sowie das Relative Risiko (RR) herangezogen.

Historischer Vergleich

Der historische Vergleich berechnet Effektschätzer, ohne Unterschiede bezüglich der Baselinecharakteristika zu berücksichtigen. Die Ergebnisse der Studienarme werden somit „naiv“ verwendet, weshalb diese Form des Vergleichs auch als naiver indirekter Vergleich bezeichnet wird.

Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC)

Bei dem MAIC handelt es sich um ein statistisches Verfahren, das bei Fehlen einer direkt vergleichenden Studie einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen der Prüfmedikation und der Vergleichsmedikation ermöglicht - auch wenn kein Brückenkomparator zur Verfügung steht (59). Grundlage des MAIC ist ein Matching der zu vergleichenden Studienpopulationen für relevante patienten- und krankheitsspezifische Baselinecharakteristika (Effektmodifikatoren bzw. prognostische Faktoren).

Hierzu werden die individuellen Patientendaten aus der Studie mit der Prüfmedikation gewichtet und somit an die aggregierten Daten der Studie mit der Vergleichstherapie angeglichen. Die Ergebnisse zur Studie mit der Prüfmediaktion werden auf Basis dieser Adjustierung neu berechnet und können schließlich mit den Ergebnissen zur Vergleichstherapie verglichen werden (59).

Die einzelnen Schritte der im vorliegenden Dossier präsentierten MAIC sind nachfolgend dargestellt.

<u>1) Systematische Literaturrecherche</u>

Zunächst wurde eine systematische Literaturrecherche nach RCT durchgeführt um Studien für zu identifizieren, die für den MAIC infrage kommen. Hierbei wurde die ASCEND-5-Studie identifiziert. Der MAIC zwischen Brigatinib und Ceritinib basiert auf Basis des Behandlungsarmes B (180 mg Brigatinib oral qd nach einer 7-tägigen Lead-in-Phase mit 90 mg Brigatinib oral qd) der zulassungsbegründenden Studie ALTA (Studie auf IPD-Ebene) sowie dem Ceritinib-Arm der randomisierten kontrollierten Studie ASCEND-5 (Studie mit aggregierten Patientendaten) (siehe 4.2.3.2).

2) Auswahl und Anpassung der Baselinecharakteristika

Zentraler Bestandteil der MAIC ist die Adjustierung von patienten- oder krankheitsspezifischen Charakteristika, von denen angenommen wird, dass sie die Ergebnisse der untersuchten Endpunkte beeinflussen können. Solche Charakteristika, bei denen es sich beispielsweise um das Alter oder das Krankheitsstadium zu Studienbeginn handeln kann, werden als Effektmodifikatoren bzw. prognostische Faktoren bezeichnet.

In der ALTA-Studie wurden 20 Baselinecharakteristika identifiziert, welche die Ergebnisse zu den relevanten Endpunkten beeinflussen können (Tabelle 4-39 und Tabelle 4-41). Die Baselinecharakteristika werden nachfolgend vereinfacht als prognostische Faktoren bezeichnet. Anschließend wurde unter Berücksichtigung von Multikollinearität und der Einbeziehung von Klinikärzten entschieden, welche dieser prognostischen Faktoren für die Adjustierung herangezogen werden. Voraussetzung für die Adjustierung war weiterhin, dass die entsprechenden Faktoren auch in der Studie ASCEND-5 erhoben wurden.

a) Multikollinearität: Multikollinearität liegt dann vor, wenn mindestens zwei unabhängige Faktoren in einem Regressionsmodell nicht nur mit der abhängigen Variablen, sondern auch untereinander korrelieren und somit zu implausiblen Parameterschätzungen führen können. Die auf die ALTA-Studie angewandte Kollinearitätsdiagnostik bestand aus explorativen Analysen wie der Kreuztabellierung.

Hierbei wurden folgende Korrelationspaare identifiziert:

- Vorliegen von Hirnmetastasen und Erhalt einer vorherigen Strahlentherapie des Gehirns
- Vorliegen aktiver Hirnläsionen und Anzahl metastasierter Organe
- Anzahl metastasierter Organe und Anwesenheit von Knochenmetastasen
- Anzahl metastasierter Organe und Anwesenheit von Lebermetastasen
- Erhalt einer vorherigen Chemotherapie und Erhalt einer vorherigen platinbasierten Chemotherapie
- Zeitraum zwischen Beendigung der Crizotinib- und Beginn der Brigatinib-Therapie und Crizotinib als letzte Behandlung.

Um möglichst sinnvolle Parameterschätzungen zu erhalten, wurden die Faktoren vorherige Strahlentherapie des Gehirns, Zeitraum zwischen Beendigung der Crizotinib- und Beginn der Brigatinibtherapie sowie Erhalt einer vorherigen platinbasierten Chemotherapie nicht als Kovariaten für den indirekten Vergleich berücksichtigt.

b) Einschätzung von Klinikärzten: Fünf Fachärzte, die aufgrund ihrer Expertise auf dem Gebiet des NSCLC ausgewählt worden waren, wurden nach ihrer Einschätzung zum Stellenwert der Baselinecharakteristika befragt. Im Hinblick auf Gesamtüberleben und

progressionsfreies Überleben bewerteten alle Klinikärzte folgende Charakteristika als prognostische Faktoren:

- ECOG Performance Status
- Anwesenheit von Hirnmetastasen zu Studienbeginn
- Anwesenheit von aktiven Hirnläsionen
- Anzahl vorausgegangener antineoplastischer Therapien
- bestes vorheriges Ansprechen auf Crizotinib
- Erhalt einer vorherigen Strahlentherapie des Gehirns

Selektierte Faktoren

Auf Basis von Kollinearitätsdiagnostik, Experteneinschätzung und studienübergreifender Erhebung (ja oder nein) wurden folgende Baselinecharakteristika als Kovariaten für die statistischen Modelle berücksichtigt:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- ECOG Performance Status
- Raucher-Status
- Anwesenheit von Hirnmetastasen zu Studienbeginn
- Erhalt einer vorherigen Chemotherapie
- Anzahl vorausgegangener antineoplastischer Therapien
- Crizotinib als letzte vorherige Behandlung

<u>Anpassung der Baselinecharakteristika</u>

Das Prinzip der Adjustierung besteht darin, Patienten der Behandlungsgruppe in der ALTA-Studie (Studie auf IPD-Ebene) den Patienten aus der Studie mit aggregierten Daten (Ceritinib-Arm der Studie ASCEND-5) bezüglich der selektierten prognostischen Faktoren anzugleichen.

Die Anpassung erfolgte durch eine Gewichtung der Patienten nach der Momentenmethode, die einer Minimierung der folgenden objektiven Funktion entspricht (60):

$$\sum_{i,t} \exp(\alpha_l^T X_{it}^{EM}) \; when \; X_{AC}^{EM} = 0$$

Auf Basis dieses Verfahrens, das eine Form des Prospensity-Score-Matchings darstellt, wurde für jeden Patienten aus der ALTA-Studie basierend auf seinen individuellen Merkmalen ein Gewichtungsfaktor berechnet, sodass die so gewichtete Studienpopulation hinsichtlich der definierten Baseline-Kriterien der Population der Vergleichsstudie entspricht.

Nach der Gewichtung der Patienten der ALTA-Population ergab sich für diese, ausgehend von ursprünglich 110 Patienten, eine effektive Fallzahl (effective sample size, ESS) von 30,5 Patienten. Da für die Endpunkte zur Lebensqualität nur Daten von 103 Patienten aus der ALTA-Population vorlagen und das Matching auf Basis dieser Patienten erfolgte, ergab sich für diese Endpunkte eine effektive Fallzahl von 22 Patienten (10).

Das Ergebnis der Adjustierung ist für alle relevanten prognostischen Faktoren in Tabelle 4-17 dargestellt.

Tabelle 4-17: Prognostische Faktoren von Patienten der ALTA-Studie vor und nach der Adjustierung

Prognostischer Faktor	**ALTA (vor Adjustierung)**	**ALTA (MAIC; nach Adjustierung)**	**ASCEND-5**
Alter (Median), Jahre	55,5	54,0	54,0
Geschlecht (männlich), %	41,8	41,0	41,0
ECOG-Performance Status (2+), %	8,2	7,8	7,8
Hirnmetastasen (ja), %	67,3	56,5	56,5
Vorherige Chemotherapie (ja), %	73,6	99,1	99,1
Crizotinib als letzte Behandlung (ja), %	96,4	81,7	81,7
Anzahl an vorherigen antineoplastischen Therapien (3+), %	34,5	0	0
Raucher-Stautus (Nieraucher), %	57,3	62,0	62,0
Asiatische Abstammung (ja), %	27,3	26,0	26,0
MAIC: matching-adjusted indirect comparison Ref.: Zusatzanalysen Indirekte Vergleiche (10)			

Vergleich der Ergebnisse

Auf Basis der ESS wurden die Ergebnisse zu den Endpunkten mittels gewichteter statistischer Tests neu berechnet, wobei die exakte Gewichtung aus dem Adjustierungsprozess

berücksichtigt wurde. Die gewichteten Studienergebnisse der ALTA-Studie wurden anschließend mit den Ergebnissen der ASCEND-5-Studie verglichen (10).

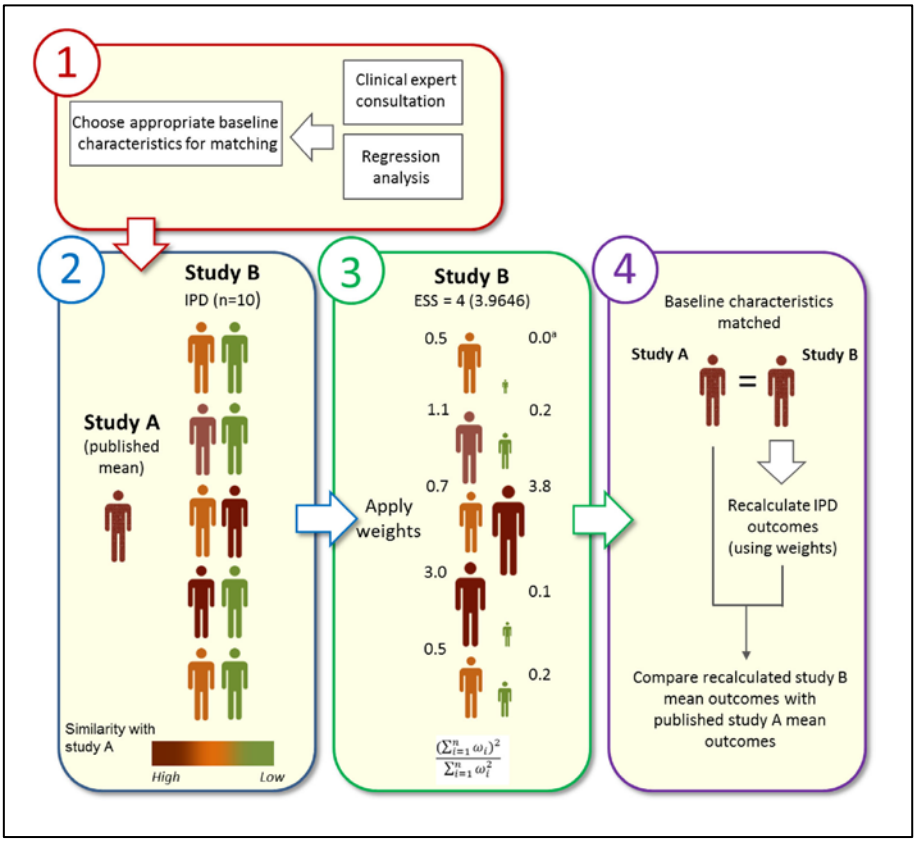


Abbildung 4-1: Methodik des Matching-adjustierten indirekten Vergleichs (MAIC) und Berechnung der effektiven Fallzahl ESS mittels Gewichtungsfaktoren gemäß der dargestellten Formel

Ref.: Nash P et al. (61)

Software

Alle im Rahmen der indirekten Vergleiche durchgeführten Analysen wurden mithilfe der Programme *GetData Graph Digitiser* und *R* (Version 3.3.3) durchgührt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-18: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Nicht zutreffend					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die angegebenen Informationen bilden den Stand vom 07.12.2018 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-19 *genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-19: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

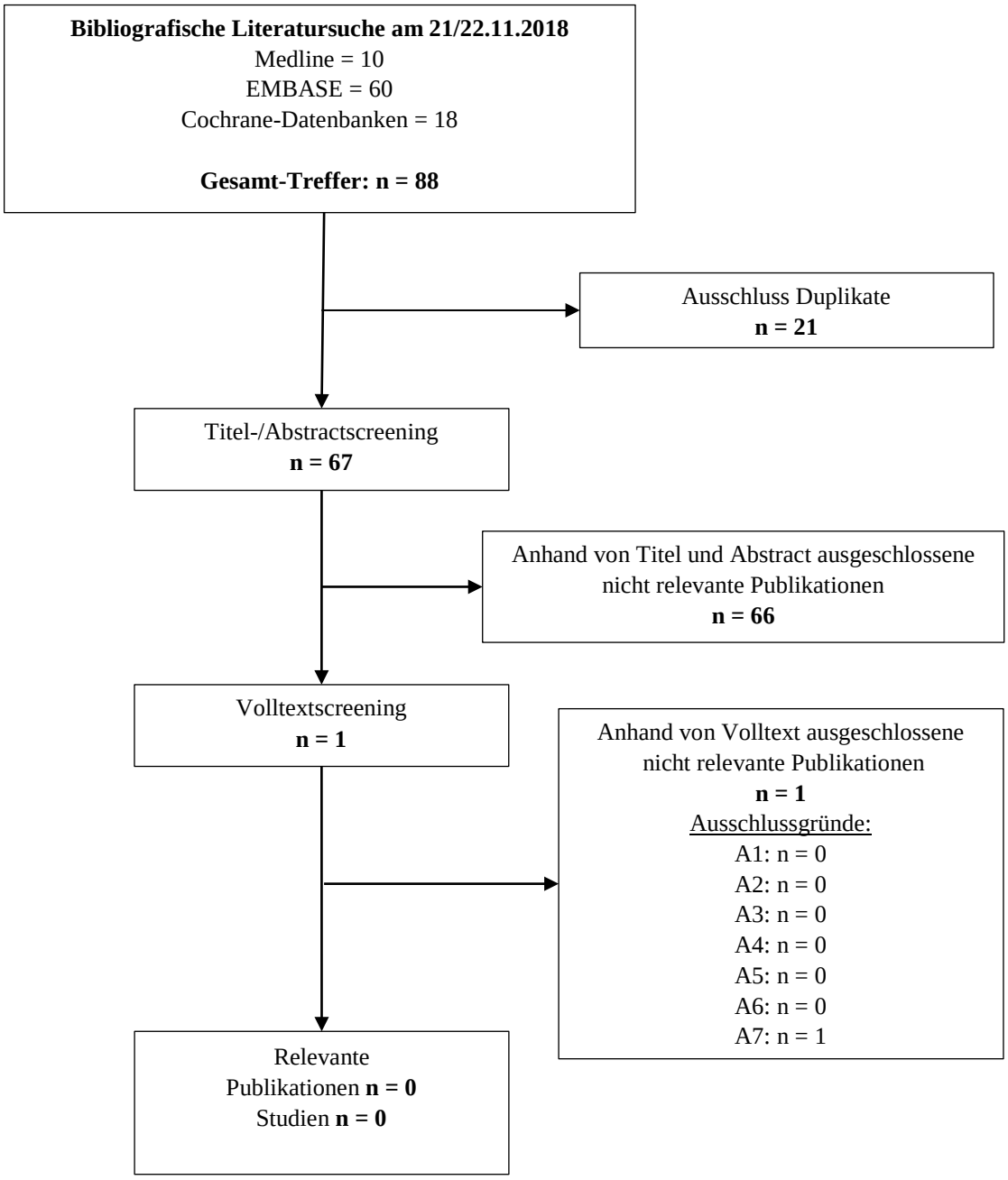


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Brigatinib im Anwendungsgebiet

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 21./22.11.2018 wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben durchgeführt und ergab 88 Treffer.

Nach Ausschluss von Duplikaten (n=21) verblieben 67 Treffer, die von zwei unabhängigen Personen geprüft wurden. Basierend auf den Informationen aus dem jeweiligen Titel und – soweit vorhanden – Abstract wurden 66 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbliebene Publikation wurde im Volltext gesichtet und aufgrund des Publikationstyps (siehe Tabelle 4-1) ausgeschlossen (Abbildung 4-2).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-A1 angegeben. Die im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Publikation ist im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C1 unter Angabe Ausschlussgrundes aufgeführt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.
[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]
Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-20: Relevante Studien (einschließlich laufender Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-20 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche wurde im Zeitraum vom 22.11. bis zum 30.11.2018 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-21: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Nicht zutreffend						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, identifiziert Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-22: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Nicht zutreffend						

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig***
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Diagramm einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche.

Tabelle 4-29: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle weitere Untersuchungen, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle weitere Untersuchungen, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle weiteren Untersuchungen, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle weiteren Untersuchungen, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche weitere Untersuchungen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

In Tabelle 4-33 sind die für das vorliegende Anwendungsgebiet zulassungsbegründenden Studien ALTA und AP26113-11-101 aufgeführt.

Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NCT02094573 AP26113-13-201 2013-002134-21 (EudraCT) ALTA	ja	ja	Laufend	Studienbeginn: 04. Juni 2014 Primäre Analyse: 29. Februar 2016 Geplantes Studienende: September 2020	Brigatinib 90 mg oral einmal täglich Brigatinib 180 mg oral einmal täglich nach einer siebentägigen Lead-in-Phase mit 90 mg oral einmal täglich
NCT01449461 AP26113-11-101 2011-005718-12 (EudraCT) U1111-1196-8197 (WHO)	ja	ja	Laufend	Studienbeginn: 20. September 2011 Primäre Analyse: 16. November 2015 Geplantes Studienende: Juli 2019	Brigatinib Dosiseskalationsstudie (Phase I) mit anschließender Expansionsphase (Phase II) Als Phase II-Dosis wurden u.a. untersucht: Brigatinib 90 mg einmal täglich Brigatinib 180 mg oral einmal täglich nach einer siebentägigen Lead-in-Phase mit 90 mg oral einmal täglich

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die angegebenen Informationen bilden den Stand vom 10.12.2018 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-33 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurden in der sytematische Literaturrecherche weder RCT mit Brigatinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib noch RCT mit Brigatinib und einer anderen Vergleichsintervention identifiziert (4.3.1.1.2). Eine bibliografische nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde nicht durchgeführt.

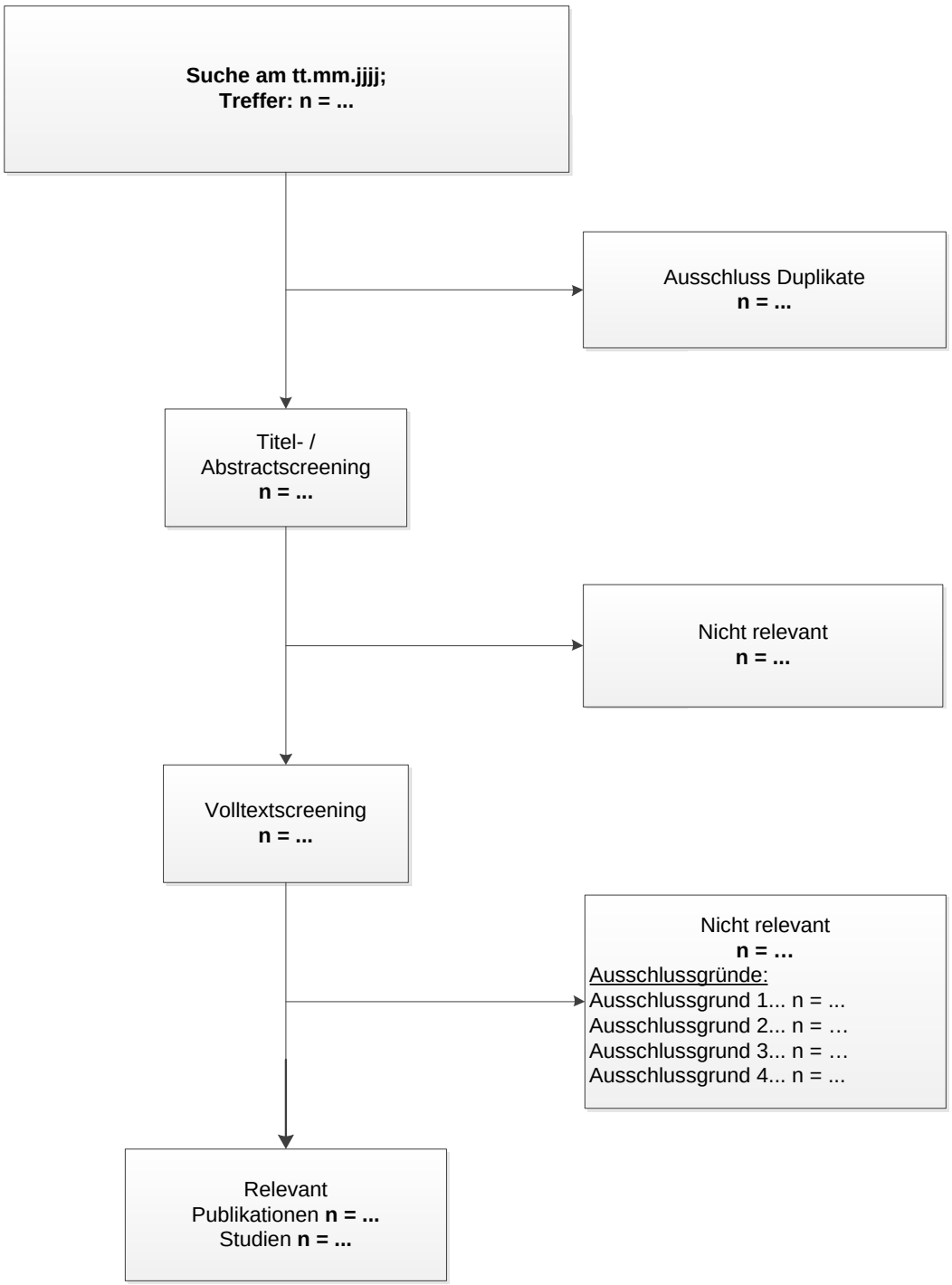


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-33) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurden in der sytematische Literaturrecherche weder eine RCT mit Brigatinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib noch eine RCT mit Brigatinib und einer anderen Vergleichsintervention identifiziert (4.3.1.1.2). Eine Suche in Studienregistern nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde nicht durchgeführt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die angegebenen Informationen bilden den Stand vom 10.12.2018 ab.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien

(exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-36: Studienpool – weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ALTA	ja	ja	nein	ja (54)	ja (62-65)	ja (42)
AP-26113-11-101	ja	ja	nein	ja (55)	ja (66-68)	ja (69)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
ALTA	Offene, randomisierte, nicht vergleichende Phase-II-Parallelgruppenstudie	Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen (Stadium IIIB oder IV) NSCLC, deren Erkrankung nach einer Therapie mit Crizotinib fortgeschritten ist	Brigatinib 90 mg qd (N=112) Brigatinib 180 mg qd nach einer siebentätigen Lead-In-Phase mit 90 mg (N=110)	Behandlung: Patienten wurden bis zur Progression, intolerierbarer Toxizität oder einem anderen Abbruchkriterium behandelt. Nachbeobachtung: Nach Beendigung der Studienbehandlung wurden die Patienten alle drei Monate bis zu einem Zeitraum von zwei Jahren, nachdem der letzte Patient eingeschlossen wurde, nachbeobachtet.	71 Zentren in 18 Ländern: Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Italien, Kanada, Korea, Niederlande, Norwegen, Österreich, Schweden, Schweiz, Singapur, Spanien, UK, USA Beginn: 04. Juni 2014	Primärer Endpunkt ORR, beurteilt durch den Prüfarzt Sekundäre Endpunkte ORR, beurteilt durch BIRC, Intrakranielles Ansprechen,beurteilt durch BIRC (ORR und PFS), Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens, Krankheitskontrollrate, Progressionsfreies Überleben, BIRC- und Prüfarzt-beurteilt Gesamtüberleben Sicherheit Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (Version 3.0)
AP26113-11-101	Multizentrische, offene, nicht randomisierte, nicht kontrollierte Phase-I/II-Studie Phase I: Dosises-kalationsphase mit Brigatinib, in der die	Insgesamt 137 erwachsene Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung (darunter 128 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC) und ALK-	Phase I: Dosiseskalations-phase mit verschiedenen Brigatinib-Regimen (insgesamt 66 Patienten): 30 mg qd (n=3)	Die Studiendauer war nicht vordefiniert. Die Behandlung erfolgte in Zyklen von 28 Tagen und begann nach einer zwei- bis	USA (9 Zentren, davon 8 Zentren, die Patienten einschlossen), Spanien (1 Zentrum); Beginn: 20.09.2011	Phase I: Primärer Endpunkt war die Bestimmung der empfohlenen Phase-II-Dosis von Brigatinib; sekundäre Endpunkte umfassten die Bestim-mung der maximal

	empfohlene Phase-II-Dosis (RP2D) ermittelt wurde Phase II: Expansionsphase mit der RP2D	Rearrangement oder einer Aberration bzw. Mutation in einem anderen Brigatinib-Target (EGFR, ROS1) Die Expansionsphase erfolgte mit fünf histologisch und molekular definierten Kohorten: 1) NSCLC-Patienten mit ALK-Rearrangement, die naiv gegenüber einer vorherigen Therapie mit einem ALK-Inhibitor waren 2) NSCLC-Patienten mit ALK-Rearrangement, die resistent gegenüber Crizotinib waren. 3) NSCLC-Patienten mit ALK-Rearrangement, die resistent gegenüber einer vorherigen Therapie mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) waren und bei denen eine EGFR-T790M-Mutation nach Progress unter der letzten EGFR-TKI Therapie nachgewiesen wurde	60 mg qd (n=3) 90 mg qd (n=8) 60 mg bid (n=7) 120 mg Qqd (n=11) 90 mg bid (n=3) 180 mg qd (n=16) 120 mg bid (n=3) 240 mg qd (n=10) 300 mg qd (n=2) Als RP2D wurden zwei Regime identifiziert: a) 90 mg Brigatinib einmal täglich (qd) b) 180 mg Brigatinib qd nach einer 7-tägigen Lead-in-Phase mit 90 mg qd Phase II: Expansionsphase mit fünf histologisch und molekular definierten Kohorten, die mit einem der R2PD Regime behandelt wurden (insgesamt n=71): Kohorte 1 (n=4) Kohorte 2 (n=42) Kohorte 3 (n=1)	dreiwöchigen Screening-Periode Zum Zeitpunkt der Datenextraktion (16.11.2015) betrug die mediane Dauer der Exposition für alle Patienten (n=137) 7,5 Monate (0,03-44,4). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 28,3 Monate. Alle Patienten wurden nach Erhalt der Initialdosis alle drei Monate bis zu einem Zeitraum von zwei Jahren im Hinblick auf das Überleben nachbeobachtet, sofern sie die Studie vorzeitig abbrachen.		tolerierbaren Dosis, des Sicherheitsprofils, der Verträglichkeit und der dosislimitierenden Toxizität von Brigatinib Phase II: -primärer Endpunkt für relevante Expansionskohorte (NSCLC-Patienten mit ALK-Rearrangement, die resistant gegenüber Crizotinib waren): ORR, gemessen mittels RECIST v1.1; -sekundäre Endpunkte: die Sicherheit und Verträglichkeit von Brigatinib und Wirksamkeitsendpunkte wie bestes Ansprechen der Zielläsionen, bestes Gesamtansprechen, Dauer des Ansprechens, PFS, OS

		4) Patienten mit jeder Art von Malignität, die eine Anomalie im ALK-Gen oder anderen Brigatinib-Targets aufwies (darunter Anaplastisch-großzelliges Lymphom, diffusese großzelliges B-Zell-Lymphom, inflammatorische myofibroblastische Tumoren (IMT), und Andere Malignome mit ALK-Anomalien oder Tumoren mit ROS1-Fusionen. 5) NSCLC-Patienten mit ALK-Rearrangement, die entweder resistent oder naiv gegenüber Crizotinib waren und die aktive Hirnmetastasen aufwiesen	Kohorte 4 (n=18) Kohorte 5 (n=6) Zusammenfassend wurden die 137 Patienten, die an der Phase-I/II-Studie teilnahmen, mit folgenden Brigatinib-Regimen behandelt: 30 mg qd (n=3) 60 mg qd (n=3) 90 mg qd (n=18) 60 mg bid (n=7) 120 mg qd (n=11) 90→180 mg qd (n=32) 90 mg bid (n=4) 180 mg bid (n=44) 120 mg bid (n=3) 240 mg qd (n=10) 300 mg qd (n=2) Somit erhielten insgesamt 32 Patienten die relevante Dosis von 180 mg Brigatinib qd nach einer 7-tägigen Lead-in-Phase mit 90 mg qd, darunter 25 Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem, Crizotinib-			

			refraktärem NSCLC.			

† Auch nach der Progression konnten Patienten in beiden Studienarmen die Therapie mit der jeweiligen Studienmedikation weiter fortsetzen, wenn sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von einer Therapie profitierten.

Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; bid, bis in die; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; IDCR, intracranial disease control rate; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC, Non-small cell lung cancer; OIRR, overall intracranial response rate; PFS, progression-free survival; qd, quaque die

Ref.: Clinical Study Report ALTA (54); Clinical Study Report AP26113-11-101 (55)

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Brigatinib**	**Vergleichstherapie**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
ALTA	Brigatinib 180 mg oral qd nach einer siebentägigen Lead-in-Phase mit 90 mg oral qd*	Keine	Die Behandlung erfolgte kontinuierlich in Zyklen mit einer Dauer von 28 Tagen. Brigatinib wurde unabhängig von der Mahlzeit mit einem Glas Wasser (240 ml) eingenommen. <u>Vorbehandlung</u> Gemäß Einschlusskriterien waren die Patienten mit Crizotinib vorbehandelt. Eine Vorbehandlung mit Chemotherapie war erlaubt. <u>Begleitbehandlung</u> Eine palliative Therapie und unterstützende Maßnahmen waren während der Studie erlaubt, um Symptome und zugrundeliegende Krankheiten zu behandeln, die im Laufe der Studie auftraten. Patienten mit ZNS-Läsionen, die eine lokale Radiotherapie wie SRS benötigten, durften die Behandlung mit der Studienmedikation nach Ermessen des Prüfarztes und Genehmigung durch den Sponsor nach einer entsprechenden Unterbrechung der Therapie fortführen.
AP26113-11-101	180 mg oral qd nach einer siebentägigen Lead-in-Phase mit 90 mg oral qd*	Keine	Die Behandlung erfolgte kontinuierlich in Zyklen mit einer Dauer von 28 Tagen. Brigatinib wurde etwa zwei Stunden nach einer leichten Mahlzeit mit Wasser eingenommen. <u>Vorbehandlung</u> Patienten in der relevanten Kohorte waren mit Crizotinib vorbehandelt. Eine vorherige Chemotherapie war erlaubt. <u>Begleitbehandlung</u> Zur Behandlung von zugrundeliegenden Krankheiten und Symptomen waren während des Studienverlaufs palliative und unterstützende Maßnahmen erlaubt. Patienten mit ZNS-Läsionen, die eine SRS erforderten, konnten die

	Studienbehandlung nach einer entsprechenden Unterbrechung fortsetzen.
*Angegeben ist nur der Behandlungsarm, der für die Beantwortung der im vorliegenden Dossier untersuchten Fragestellung relevant ist. SRS: Stereotaktische Radiochirurgie; ZNS: Zentrales Nervensystem Ref.: Clinical Study Report ALTA (54); Clinical Study Report AP26113-11-101 (55)	

Tabelle 4-39 Charakterisierung der Studienpopulationen, demografische Charakteristika – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**ALTA**	**AP26113-11-101**
Gruppe	***Brigatinib (n=110)****	***Brigatinib (n=25)****
Alter, Jahre MW (SD) Median Spannweite	 55,5 (13,0) 56,5 20-81	 55,5 (10,8) 57,0 32-73
Alterskategorie 18-64 Jahre, n (%) ≥ 65 Jahre	 80 (72,7) 30 (27,3)	 20 (80,0) 5 (20,0)
Geschlecht, n (%) männlich weiblich	 46 (41,8) 64 (58,2)	 14 (56,0) 11 (44,0)
Größe (cm) MW (SD) Median Spannweite	 166,5 (9,6) 165,0 144,8-193,3	 n.b.
Gewicht (kg) MW (SD) Median Spannweite	 70,4 (17,5) 69,1 40,2-136,1	 n.b.
BMI (kg/m²) MW (SD) Median Spannweite	 25,3 (5,2) 24,4 15,5-50,6	 n.b.
Ethnie, n (%) asiatisch weiß andere unbekannt	 30 (27,3) 76 (69,1) 2 (1,8) 2 (1,8)	 3 (12,0) 20 (80,0) 2 (8,0) 0 (0)
Geographische Region, n (%) Asien-Pazifik Europa Nord-Amerika	 29 (26,4) 55 (50,0) 26 (23,6)	 n.b.
ECOG-PS, n (%) 0 1	 45 (40,9) 56 (50,9)	 10 (40,0) 15 (60,0)

2	9 (8,2)	0 (0)
Raucherstatus, n (%) Nie-Raucher Ex-Raucher Raucher	 63 (57,3) 43 (39,1) 4 (3,6)	n.b.
*Angegeben ist nur der Behandlungsarm, der für die Beantwortung der im vorliegenden Dossier untersuchten Fragestellung relevant ist. BMI: Body-Mass-Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MW: Mittelwert; n.b.: nicht berichtet; SD: Standardabweichung Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabellen 14.1.2.1 und 14.1.2.2 (14); AP26113-11-101 Zusatzanalysen Tabellen 14.1.2.6 und 14.1.3.6 (15)		

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen, krankheitsspezifische Charakteristika – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**ALTA**	**AP26113-11-101**
Gruppe	**Brigatinib (n=110)***	**Brigatinib (n=25)***
Histologischer Befund, n (%) Adenokarzinom Adenosquamöses Karzinom Großzelliges Karzinom Squamöses Zellkarzinom	 108 (98,2) 0 (0) 1 (0,9) 1 (0,9)	 24 (96,0) 1 (4,0) 0 (0) 0 (0)
Krankheitsstadium bei Studienbeginn, n (%) IIIB IV	 2 (1,8) 108 (98,2)	 0 (0) 25 (100)
Hirnmetastasen zu Studienbeginn, n (%) ja nein	 74 (67,3) 36 (32,7)	 18 (72,0) 7 (28,0)
Metastasierte Organe zu Studienbeginn, n (%) Gehirn Lunge Knochen Leber	 74 (67,3) 93 (84,5) 38 (34,5) 23 (20,9)	 18 (72,0) n.b. n.b. n.b.
Anzahl an metastasierten Organen 1 2 3 4 5 6 7	 6 22 33 27 16 5 1	n.b.
Bestes vorheriger Ansprechen auf Crizotinib, n (%) partielles Ansprechen komplettes Ansprechen	 70 (63,6) 2 (1,8)	n.b.

stabile Erkrankung Progression unbekannt/andere	21 (19,1) 6 (5,5) 11 (10,0)	

*Angegeben ist nur der Behandlungsarm, der für die Beantwortung der im vorliegenden Dossier untersuchten Fragestellung relevant ist.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; n.b.: nicht berichtet.

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabellen 14.1.2.1 und 14.1.2.2 (14); AP26113-11-101 Zusatzanalysen Tabellen 14.1.2.6 und 14.1.3.6 (15)

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen, krebsspezifische Vortherapien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**ALTA**	**AP26113-11-101**
Gruppe	**Brigatinib (n=110)***	**Brigatinib (n=25)***
Vorherige Therapie, n (%) Crizotinib Platinbasierte Chemotherapie Andere Chemotherapie	 110 (100) 80 (72,7) 1 (0,9)	 25 (100) n.b. n.b.
Crizotinib als vorherige letzte Behandlung, n (%)	106 (96,3)	22 (88,0)
Bestes vorheriges Ansprechen auf Crizotinib, n (%) partielles Ansprechen komplettes Ansprechen stabile Erkrankung Progression unbekannt/andere	 70 (63,6) 2 (1,8) 21 (19,1) 6 (5,5) 11 (10,0)	n.b.
Zeit von der letzten Crizotinib-Behandlung bis zur Gabe der ersten Brigatinib-Dosis Median (Tage) Spannweite (Tage)	 6 3-642	 5 4-247
Anzahl an vorherigen antineoplastischen Therapieregimen, n (%) 1 2 3 3+ 4+	 27 (24,5 %) 45 (40,9 %) 19 (17,3 %) 38 (34,6 %) 19 (17,3 %)	n.b.
Vorherige Strahlentherapie, n (%) (Gehirn)	46 (41,8)	7 (28,0)

*Angegeben ist nur der Behandlungsarm, der für die Beantwortung der im vorliegenden Dossier untersuchten Fragestellung relevant ist.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; n.b.: nicht berichtet.

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabellen 14.1.2.1 und 14.1.2.2 (14); AP26113-11-101 Zusatzanalysen Tabellen 14.1.2.6 und 14.1.3.6 (15)

Demografie

Das durchschnittliche Alter betrug in beiden Studien jeweils 55,5 Jahre, das mediane Alter 56,5 Jahre (ALTA) bzw. 57,0 Jahre (AP26113-11-101). Der Anteil an weiblichen Patienten lag bei 58,2 % bzw. bei 44,0 %; 69,1 % bzw. 80,0 % der Patienten waren Weiße. In ALTA hatten 40,9 % der Patienten einen ECOG-Performance-Status von 0, 50,9 % einen ECOG-PS von 1 und 8,2 % einen ECOG-PS von 2. Der Anteil an Patienten mit einem ECOG-PS von 0, 1 bzw. 2 lag in der Studie AP26113-11-101 bei 40 %, 60,0 % bzw. 0 % (Tabelle 4-39).

Krankheitsspezifische Charakteristika

98,2 % der Patienten in ALTA bzw. 100 % der relevanten Patientenkohorte in der Studie AP26113-11-101 waren bei Studienbeginn in einem metastasierten Krankheitsstadium (Stadium IV), der mit Abstand häufigste histologische Subtyp war das Adenokarzinom (98,2 % bzw. 96,0 %) (Tabelle 4-40).

Krebsspezifische Vortherapie

In ALTA hatten 73,6 % eine vorherige Chemotherapie erhalten (nicht berichtet in AP26113-11-101). Eine Strahlentherapie zur Behandlung von Hirnmetastasen erhielten 41,8 % bzw. 28,0 % (Tabelle 4-41).

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die Studien ALTA und AP26113-11-101 werden zunächst separat beschrieben. Unterschiede zwischen den Studien werden nachfolgend erläutert.

ALTA

Studiendesign

Die Studie ALTA-Studie ist eine offene, multizentrische, internationale, randomisierte, nicht vergleichende Phase-II-Studie, an der 222 erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (Stadium IIIB oder IV), ALK-positiven NSCLC teilnahmen, die zuvor mit Crizotinib behandelt worden waren. Die Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 zu Brigatinib 90 mg einmal täglich (n=112; Arm A) oder einer siebentägigen Lead-in-Phase mit Brigatinib 90 mg einmal täglich gefolgt von Brigatinib 180 mg einmal täglich (n=110; Arm B) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte unter Berücksichtigung der Stratifizierungsparameter Hirnmetastasen bei Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden) und Bestes Ansprechen auf Crizotinib (komplettes/partielles Ansprechen vs. anderes Ansprechen/Ansprechen unbekannt).

Patientenpopulation

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, ALK-positiven NSCLC eingeschlossen, die unter Crizotinib progredient waren. Die Patienten durften vor Studienbeginn eine oder mehrere antineoplastische Therapieregime, jedoch keine weitere Therapie mit einem ALK-Inhibitor erhalten haben. Der ECOG-Performance-Status betrug ≤ 2. Eine vollständige Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie findet sich im Anhang 4-E.

Intervention

Die Behandlung in Arm A sah die Gabe einer Dosis Brigatinib von 90 mg oral einmal täglich vor, Patienten in Arm B erhielten 180 mg oral einmal täglich nach einer siebentägigen Lead-in-Phase mit 90 mg oral einmal täglich. Die Behandlung erfolgte kontinuierlich und wurde bis zur Tumorprogression, inakzeptabler Toxizität oder weiteren Abbruchgründen fortgesetzt. Patienten im 90 mg-Arm konnten die Dosis im Falle einer Progression auf 180 mg Brigatinib einmal täglich erhöhen. Patienten aus Arm B konnten die Therapie mit Brigatinib nach einem Progress fortführen, sofern Evidenz für einen klinischen Nutzen vorlag.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war die bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) entsprechend RECIST Version 1.1, beurteilt durch den Prüfarzt. Sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die Zeit bis zum Ansprechen, die Dauer des Ansprechens, die Krankheitskontrollrate, das intrakranielle progressionsfreie Überleben, das intrakranielle Ansprechen, die Sicherheit und Verträglichkeit von Brigatinib (alle unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende UE, schwere unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse) sowie patientenberichtete Ergebnisse zur Symptomatik und Lebensqualität.

Dauer der Studie

Der erste Patient wurde am 04. Juni 2014 in die Studie eingeschlossen, die letzte Untersuchung bzw. Behandlung des letzten Patienten erfolgte am 29.02.2016. Nach Beendigung der Studienbehandlung wurden die Patienten alle drei Monate bis zu einem Zeitraum von zwei Jahren, nachdem der letzte Patient eingeschlossen wurde, nachbeobachtet.

Analysezeitraum

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 29. September 2017 mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24,3 Monaten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse sind vermutlich uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da in ALTA überwiegend Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Außerdem wurde

die Studie entsprechend der internationalen, auch für Deutschland gültigen Standards durchgeführt.

AP26113-11-101

Studiendesign

Die Brigatinib-Studie AP26113-11-101 ist eine multizentrische, offene, nicht randomisierte, nicht kontrollierte Phase-I/II-Studie, an der insgesamt 137 erwachsene Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung (darunter 128 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC)und ALK-Translokation oder einer Aberration bzw. Mutation in einem anderen Brigatinib-Target (EGFR, ROS1) teilnahmen.

Dosisfindungsphase (Phase I)

Primärer Studienendpunkt der Dosisfindungsphase (Phase I) mit 66 Patienten war die Bestimmung der empfohlenen Phase-II-Dosis (RP2D), sekundäre Endpunkte umfassten die Ermittlung der maximal tolerierbaren Dosis, des Sicherheitsprofils, der Verträglichkeit und der dosislimitierenden Toxizität von Brigatinib. Hierzu wurden verschiedene Brigatinib-Dosierungen (tägliche Gesamtdosis von 30 bis 300 mg) getestet. Als RP2D wurden schließlich die beiden Dosierungen 90 mg qd und 180 mg Brigatinib qd nach einer 7-tägigen Lead-in-Phase mit 90 mg qd als RP2D festgelegt.

Expansionsphase (Phase II)

An der Expansionsphase (Phase II) nahmen 71 Patienten teil, die fünf histologisch und molekular definierten Kohorten zugeordnet wurden. Primärer Endpunkt in Phase II war die Gesamtansprechrate (ORR; Kohorten 1-4) bzw. das ZNS-Ansprechen (Kohorte 5), jeweils gemessen mittels RECIST Version 1.1 gemäß Prüfarzt-Beurteilung. Als sekundäre Endpunkte wurden unter anderem die Sicherheit und Verträglichkeit von Brigatinib und Wirksamkeitsendpunkte wie bestes Ansprechen der Zielläsionen, bestes Gesamtansprechen, Dauer des Ansprechens, progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) untersucht.

Intervention

Von den insgesamt 137 Teilnehmern der Studie AP26113-11-101 wurden 32 Patienten mit der für die im vorliegenden Dossier relevanten Dosis von 180 mg Brigatinib qd nach einer 7-tägigen Lead-in-Phase mit 90 mg qd behandelt, darunter 25 Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem, Crizotinib-refraktärem NSCLC.

Dauer der Studie

Die Behandlung erfolgte in Zyklen von 28 Tagen und begann nach einer zwei- bis dreiwöchigen Screening-Periode. Alle Patienten wurden nach Ende der Behandlung alle drei Monate bis zu einem Zeitraum von zwei Jahren im Hinblick auf das Überleben nachbeobachtet, sofern sie die Studie vorzeitig abbrachen.

Der erste Patient wurde am 20.09.2011 in die Studie eingeschlossen, die letzte Untersuchung bzw. Behandlung des letzten Patienten erfolgte am 16.11.2015.

Analysezeitraum

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 16. November 2015. Zu diesem Zeitpunkt lag die mediane Nachbeobachtungszeit bei 28,3 Monaten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse sind vermutlich uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da in der Studie AP26113-11-101 überwiegend Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Außerdem wurde die Studie entsprechend der internationalen, auch für Deutschland gültigen Standards durchgeführt.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der ALTA-Studie wird trotz der adäquaten Randomisierung, der qualitativ hochwertigen Studiendurchführung, der Beobachtungsdauer und der objektiven Erfassung des Krankheitsverlaufs unter Einschluss eines verblindeten unabhängigen Prüfkomitees aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der nicht randomisierten Studie AP26113-11-101 wird auf Studienebene ebenfalls als hoch eingestuft.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen zum zu bewertenden Arzneimittel Brigatinib beziehen sich ausschließlich auf die für das Anwendungsgebiet relevante Dosis von 180 mg oral einmal täglich nach einer 7-tägigen Lead-In-Phase mit 90 mg oral einmal täglich und somit auf den Behandlungsarm B der ALTA-Studie sowie die relevante Kohorte aus der Studie 26113-11-101. Die Behandlung mit der genannten Brigatinib-Dosis wird in der nachfolgenden Beschreibung der Studienergebnisse auch als „Brigatinib“ oder „Brigatinib-Arm“ bezeichnet.

Die patientenrelevanten Endpunkte, die in den genannten Studien erhoben wurden, sind in Tabelle 4-42 aufgeführt.

Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Studie**	
	ALTA	**AP-26113-11-101**
Mortalität		
Gesamtüberleben	✓	✓
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	✓	✓
Objektive Ansprechrate	✓	✓
Zeit bis zum Ansprechen	✓	✓
Dauer des Ansprechens	✓	✓
Krankheitskontrollrate	✓	✓
Intrakranielle Ansprechrate	✓	✓
Dauer des intrakraniellen Ansprechens	✓	✓
Intrakranielle Krankheitskonstrollrate	✓	✓
Intrakranielles PFS	✓	✓
Symptomatik EORTC-QLQ-C30 Fatigue Schmerzen Übelkeit und Erbrechen Appetitverlust Diarrhoe Verstopfung Schlafstörungen Dyspnoe Finanzielle Schwierigkeiten	✓	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand/LQ Emotionale Funktion Kognitive Funktion Körperliche Funktion Rollenfunktion Soziale Funktion	✓	-
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse	✓	✓
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	✓	✓
Schwere UE (NCI CTCAE Grad 3-5)	✓	✓
Therapieabbruch wegen UE	✓	✓

EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; LQ: Lebensqualität; UE: unerwüscnhte Ereignisse

4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
ALTA	Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) wurde in der Studie als sekundärer Endpunkt erhoben und war operationalisiert als die Zeit von der ersten Dosiseinnahme bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache. Falls der Patient zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben oder Lost-to-follow-up war, wurde die Überlebenszeit zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass der Patient noch lebte. Für die Analyse wurde die Intention-to-Treat (ITT)-Population herangezogen. Das Gesamtüberleben wird als Anzahl an Ereignissen, Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Hazard Ratio (HR) plus 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt. Die Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 29. September 2017.
AP26113-11-101	Das Gesamtüberleben wurde in der Studie als sekundärer Endpunkt erhoben und war definiert als die Zeit von der ersten Dosiseinnahme bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache. Für die Analyse wurden alle Patienten herangezogen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Da dies auf alle Patienten zutraf, handelt es sich hierbei um die ITT-Population. Für die Analyse wurde die relevante Kohorte (n=25 Patienten) im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen. Das Gesamtüberleben wird als Anzahl an Ereignissen, Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Hazard Ratio (HR) plus 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt. Die Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 21. Februar 2017.
OS: Gesamtüberleben; ITT: Intention-to-treat Ref.: Clinical Study Protocol ALTA (21); Clinical Study Protocol AP26113-11-101(22)	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen zum zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALTA	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
AP26113-11-101	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig

In den Studien ALTA und AP26113-11-101 gibt es keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Da der Endpunkt Gesamtüberleben anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod bewertet wird, wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch das offene Design ausgegangen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben wird demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Brigatinib			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	Kaplan-Meier-Schätzer	
			12 Monate [95 %-KI]	24 Monate [95 %-KI]
ALTA	40/110 (36,4)	34,1 [27,7; NE]	80,1 [71,1; 86,6]	66,1 [56,0; 74,4]
AP26113-11-101	15/25 (60,0)	29,5 [21,4; NE]	84,0 [62,8; 93,7]	64,0 [42,2; 79,4]

KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht
Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabelle 14.2.1.6 (14); AP26113-11-101 Zusatzanalysen Tabelle 14.2.8.4.1 (15)

ALTA

Patienten im Arm-B der ALTA-Studie erreichten ein medians Überleben mit Brigatinib von 34,1 Monaten (95 %-KI: [27,7; NE]) bei 40 Ereignissen (36,4 %) (Tabelle 4-45). Die Ein-

und Zwei-Jahres-Überlebensraten lagen bei 80,1 % [95 %-KI: 71,1; 86,6] bzw. 66,1 % [95 %-KI: 56,0; 74,4] (Tabelle 4-45) (Abbildung 4-5).

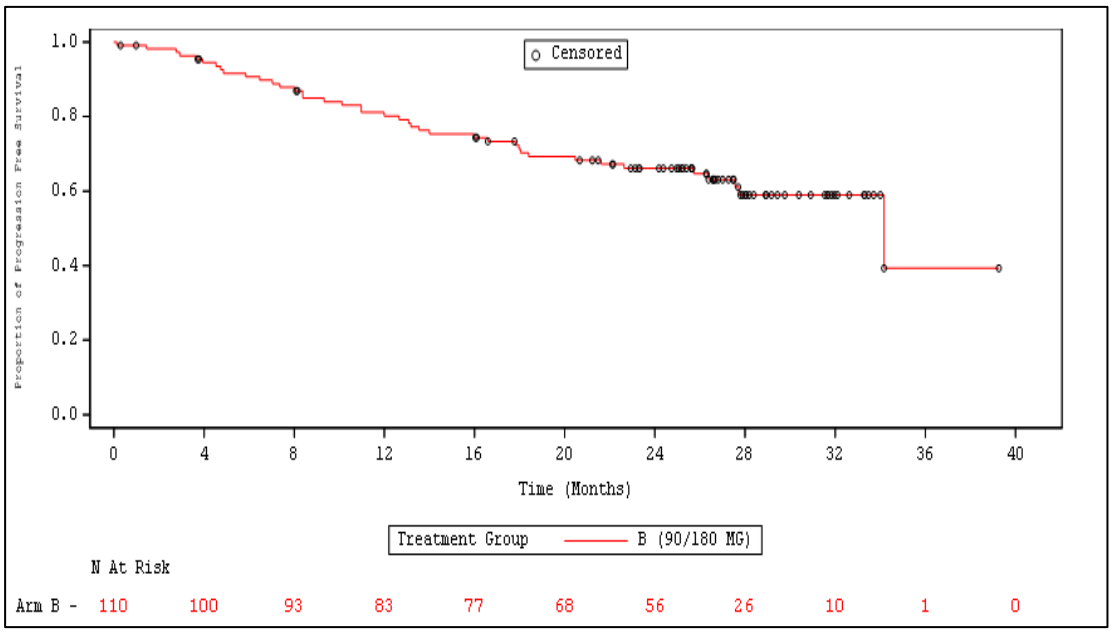


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Diagramm zum Gesamtüberleben (ALTA-Studie) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Abbildung 14.2.1.10.1 (14)

AP26113-11-101

In der AP26113-11-101-Studie lag die mediane Überlebenszeit unter Brigatinib bei 29,5 Monaten [95 %-KI: 21,4; NE] mit 15 Ereignissen (60 %) (Tabelle 4-45). Die Ein- und Zwei-Jahres-Überlebensraten betrugen 84,0 % [95 %-KI: 62,8; 93,7] bzw. 64,0 % (95 %-KI: [42,2; 79,4]) (Tabelle 4-45) (Abbildung 4-6).

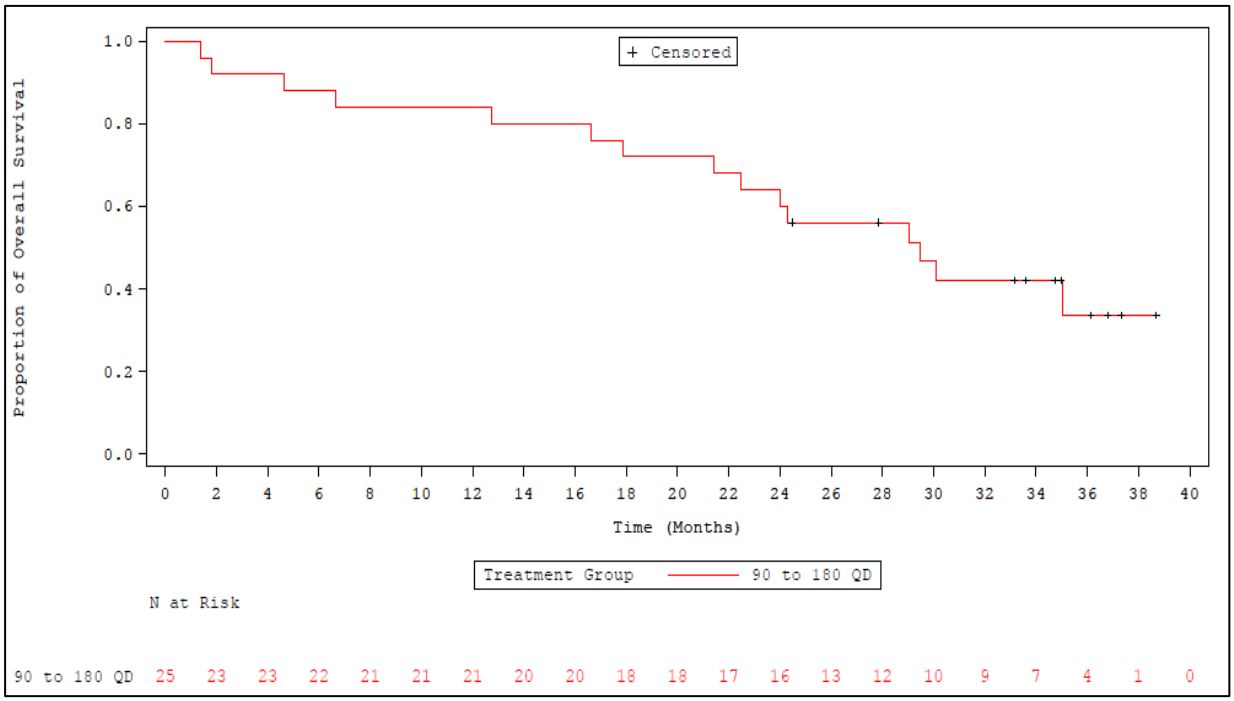


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Diagramm zum Gesamtüberleben (Studie AP26113-11-101) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: AP26113-11-101 Zusatzanalysen Abbildung 14.2.13.4.3.1 (15)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse sind vermutlich uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da in beiden Studien überwiegend Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Außerdem wurde die Studie entsprechend der internationalen, auch für Deutschland gültigen Standards durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Morbidität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.2.1 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
ALTA	Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) wurde in der Studie als sekundärer Endpunkt erhoben und war operationalisiert als die Zeit von der ersten Dosiseinnahme bis zur ersten objektiven Dokumentation einer Krankheitsprogression nach RECIST Kriterien (Version 1.1) oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Falls der Patient zum Zeitpunkt der Auswertung ohne Progression und am Leben oder Lost-to-follow-up war, wurde die progressionsfreie Zeit zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass der Patient progressionsfrei und am Leben war. Die Bewertung der Krankheitsprogression erfolgte in der ITT-Population und wurde sowohl durch den Prüfarzt als auch durch ein unabhängiges Prüfkomitee (blinded independent review committee, BIRC) vorgenommen. **Erhebungsmethoden und Zeitpunkte:** Zur Tumor-Beurteilung wurden beim Screening und danach alle 8 Wochen (d.h. an Tag 1± 3 Tage jedes ungeradzahligen Zyklus) bis Zyklus 15, danach alle 3 Zyklen bis zur Krankheitsprogression sowie bei Therapieende (falls der letzte Befund mehr als 4 Wochen zurücklag) Kontrast-Computer- (CT) oder Kontrast Magnetresonanztomographien (MRT) von Brust und Abdomen (einschließlich Nebennieren) durchgeführt. Bei allen Patienten erfolgten beim Screening zusätzlich kontrastmittelverstärkte MRT-Untersuchungen des ZNS (wie etwa mit Gadolinium), Post-Screening-ZNS-MRTs jedoch nur bei Patienten mit ZNS-Metastasen (Erhebungszeitpunkte siehe oben). Weitere CT/MRT-Untersuchungen wurden, falls klinisch indiziert, empfohlen. Zur Bestätigung des klinischen Ansprechens (CR/PR) konnten ≥ 4 Wochen nach initialem Ansprechen CT- oder MRT-Untersuchungen durchgeführt werden. Nach Therapieende waren alle 3 Monate weitere Nachbeobachtungen geplant. Diese bestanden in der Kontaktierung des Patienten, um Überleben und antineoplastische Folgetherapien zu erfassen. Die Nachbeobachtungen sollten bis zu 2 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten erfolgen. Für die Analyse wurde die Intention-to-Treat (ITT)-Population herangezogen. Das progressionsfreie Überleben wird als Anzahl an Ereignissen, Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt. Die Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 29. September 2017.
AP26113-11-101	Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie als sekundärer Endpunkt erhoben und war definiert als Zeitraum zwischen erstmaliger Gabe der Studienmedikation und objektiv dokumentierter Krankheitsprogression nach RECIST Kriterien (Version 1.1) gemäß Prüfarzt-Beurteilung bzw. dem Tod jeglicher Ursache. Für die Analyse wurden alle Patienten herangezogen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Da dies auf alle Patienten zutraf, handelt es sich hierbei um die ITT-Population. Für die Analyse wurde die relevante Kohorte (n=25 Patienten) herangezogen. Das progressionsfreie Überleben wird als Anzahl an Ereignissen, Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt. Die Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 21. Februar 2017.
CT: Computertomographie; ITT: Intention-to-treat; MRT: Magnetresonanztomographie; PFS: progressionsfreies Überleben Ref.: Clinical Study Protocol ALTA (21); Clinical Study Protocol AP26113-11-101(22)	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALTA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
AP26113-11-101	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben wird für die Studien ALTA und AP26113-11-101 als hoch eingestuft. Dies liegt darin begründet, dass das PFS in diesen Studien nicht nur durch ein unabhängiges Prüfkomitee, sondern auch durch den Prüfarzt beurteilt wurde. Obgleich die Messung der Zielläsionen unter Berücksichtigung der RECIST-Kriterien v1.1 eine weitgehend objektive Bewertung eines Progresses ermöglichte, kann eine Verzerrung insbesondere aufgrund der subjektiven Befundung des Prüfarztes nicht ausgeschlossen werden. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, liegen allerdings nicht vor.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Beurteilung durch	Brigatinib		
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Mediane progressionsfreie Zeit in Monaten [95%-KI]	Kaplan-Meier-Schätzer 12 Monate [95 %-KI] 24 Monate [95 %-KI]
ALTA	Unabhängiges Prüfkomitee	54/110 (49,1)	16,7 [11,6; 21,4]	60,6 [49,3; 70,1] 32,9 [22,1; 44,0]
	Prüfarzt	64/110 (58,2)	15,6 [11,1; 21,0]	58,0 [47,2; 67,3]

				32,4 [22,5; 42,6]
AP26113-11-101	Prüfarzt	18/25 (72,0)	16,3 [9,2; 28,1]	62,1 [39,7; 78,3] 38,2 [18,7; 57,6]
Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabellen 14.2.1.6 und 14.2.3.7 (14); AP26113-11-101 Zusatzanalysen Tabelle 14.2.8.4.1 (15)				

ALTA

Unter der Behandlung mit Brigatinib wurde ein medianes progressionsfreies Überleben von 16,7 Monaten (95 %-KI: [11,6; 21,4]) mit 54 Ereignissen (49,1 %) gemäß unabhängigem Prüfkomitee beobachtet (Tabelle 4-48; Abbildung 4-7). Nach Beurteilung durch den Prüfarzt lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 15,6 Monaten (95 %-KI: [11,1; 21,0]) mit 64 Ereignissen (58,2 %) (Tabelle 4-48; Abbildung 4-8).

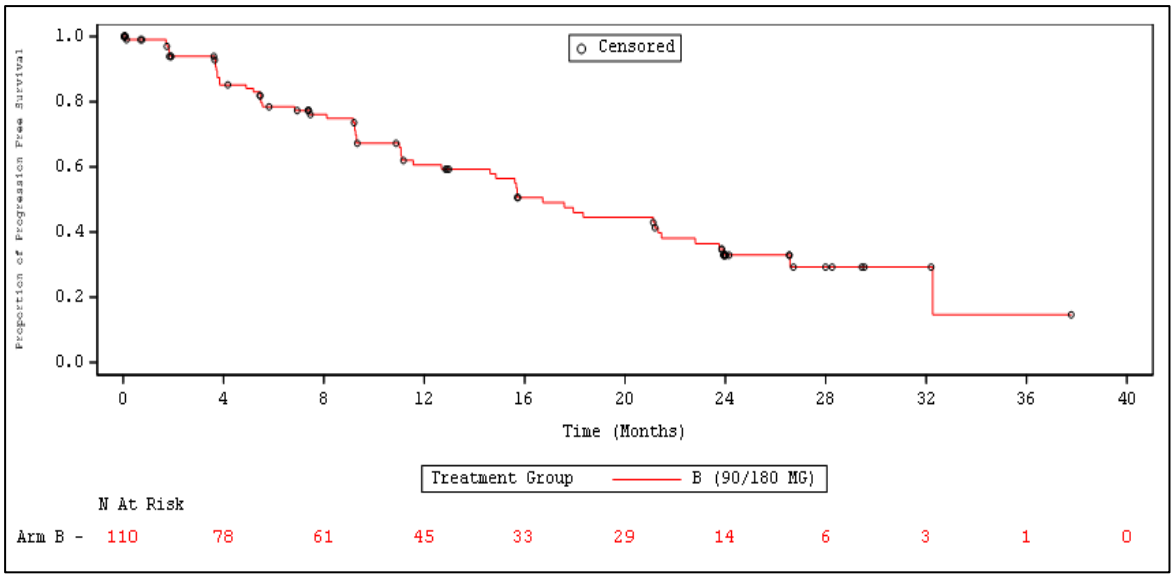


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Diagramm zum progressionsfreien Überleben (Beurteilung durch unabhängiges Prüfkomitee, ALTA-Studie) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Abbildung 14.2.3.8.1 (14)

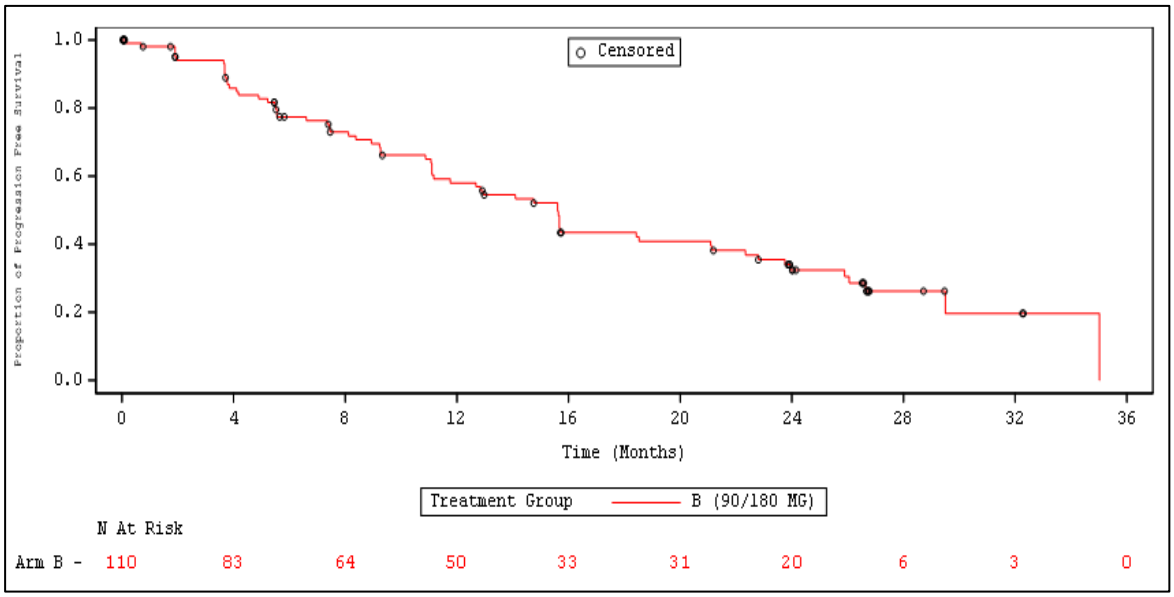


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Diagramm zum progressionsfreien Überleben (Beurteilung durch den Prüfarzt, ALTA-Studie) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Abbildung 14.2.1.7.1 (14)

AP26113-11-101

Unter der Behandlung mit Brigatinib wurde ein medianes progressionsfreies Überleben von 16,3 Monaten (95 %-KI: [9,2; 28,1]) mit 18 Ereignissen (72,0 %) gemäß Prüfarzt-Beurteilung beobachtet (Tabelle 4-48) (Abbildung 4-9).

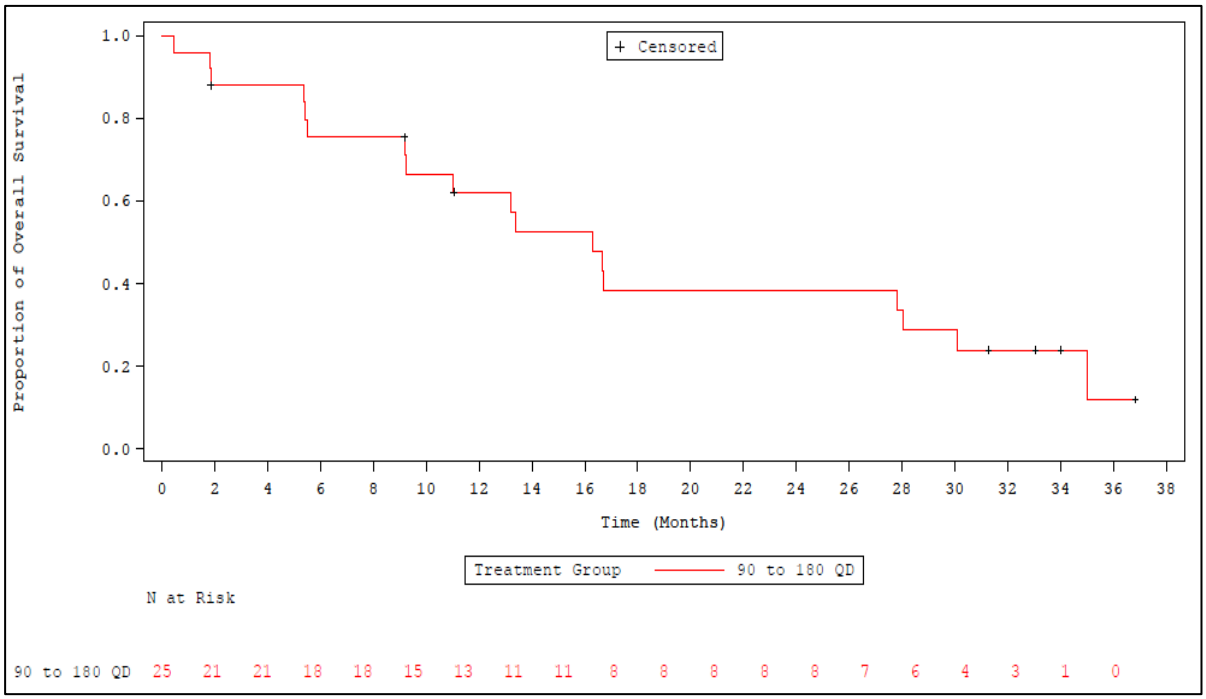


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Diagramm zum progressionsfreien Überleben (Beurteilung durch den Prüfarzt, Studie AP26113-11-101) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: AP26113-11-101 Zusatzanalysen Abbildung 14.2.13.3.4.1 (15)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse sind vermutlich uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da in beiden Studien überwiegend Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Außerdem wurde die Studie entsprechend der internationalen, auch für Deutschland gültigen Standards durchgeführt.

4.3.2.3.3.2.2 Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
ALTA	Das Tumoransprechen wurde mittels folgender Endpunkte gemessen: • Objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR): Die ORR wurde in der Studie

	als primärer (Prüfarzt-beurteilt) und sekundärer Endpunkt (BIRC-beurteilt) erhoben und war definiert als Anteil der randomisierten Patienten mit bestätigtem vollständigem oder partiellem Ansprechen nach Beginn der Studienmedikation gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Vollständiges Ansprechen war demnach definiert als das Verschwinden aller extranodalen Zielläsionen sowie einer Verkleinerung aller pathologischen Lymphknoten auf weniger als 10 mm in der kurzen Achse. Partielles Ansprechen bedeutete eine Verringerung der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 30% gegenüber Baseline. • Krankheitskontrollrate (disease control rate, DCR): Die DCR wurde als sekundärer Endpunkt untersucht und war definiert als Anteil der randomisierten Patienten mit bestätigtem vollständigem oder partiellem Ansprechen oder mit stabiler Erkrankung als bestem Ansprechen für mindestens sechs Wochen nach RECIST (Version 1.1) gemäß unabhängigem Prüfkomitee bzw. Prüfarzt. Stabile Erkrankung bedeutete, dass es zwar keine ausreichende Schrumpfung gab, die mindestens als partielles Ansprechen hätte gewertet werden können, aber auch keine Progression. • Zeit bis zum Ansprechen (TTR): Die TTR war definiert als Zeit von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zur initialen Beobachtung eines kompletten oder partiellen Ansprechens. • Dauer des Ansprechens (DOR, duration of response): Die DOR wurde als sekundärer Endpunkt erhoben und bezog sich auf Patienten mit bestätigtem vollständigem oder partiellem Ansprechen. Sie war definiert als die Länge des Zeitintervalls von der erstmaligen Bestätigung des Ansprechens bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod. **Erhebungsmethoden und Zeitpunkte:** Zur Tumor-Beurteilung wurden beim Screening und danach alle 8 Wochen (d.h. an Tag 1± 3 Tage jedes ungeradzahligen Zyklus) bis Zyklus 15, danach alle 3 Zyklen bis zur Krankheitsprogression sowie bei Therapieende (falls der letzte Befund mehr als 4 Wochen zurücklag) Kontrast-Computer- (CT) oder Kontrast-Magnetresonanztomographien (MRT) von Brust und Abdomen (einschließlich Nebennieren) durchgeführt. Bei allen Patienten erfolgten beim Screening zusätzlich kontrastmittelverstärkte MRT-Untersuchungen des ZNS (wie etwa mit Gadolinium), Post-Screening-ZNS-MRTs jedoch nur bei Patienten mit ZNS-Metastasen (Erhebungszeitpunkte siehe oben). Weitere CT/MRT-Untersuchungen wurden, falls klinisch indiziert, empfohlen. Zur Bestätigung des klinischen Ansprechens (CR/PR) konnten ≥4 Wochen nach initialem Ansprechen CT- oder MRT-Untersuchungen durchgeführt werden. Nach Therapieende waren alle 3 Monate weitere Nachbeobachtungen geplant. Diese bestanden in der Kontaktierung des Patienten, um Überleben und antineoplastische Folgetherapien zu erfassen. Die Nachbeobachtungen sollten bis zu 2 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten erfolgen. Objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate werden als Anzahl an Ereignissen bei Patienten der Intention-to-Treat (ITT)-Population dargestellt. Die Zeit bis zum Ansprechend und die Dauer des Ansprechens werden jeweils als Median mit 95 %-KI bei Patienten mit bestätigtem Ansprechen dargestellt. Die Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 29. September 2017.
AP26113-11-101	Das Tumoransprechen wurde mittels folgender Endpunkte gemessen: • Objektive Ansprechrate: Die ORR wurde in der relevanten Kohorte als primärer Endpunkt (Prüfarzt-beurteilt) erhoben und war definiert als Anteil der randomisierten Patienten mit bestätigtem vollständigem oder partiellem Ansprechen nach Beginn der Studienmedikation gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Vollständiges Ansprechen war demnach definiert als das Verschwinden aller extranodaler Zielläsionen sowie einer Verkleinerung aller pathologischen Lymphknoten auf weniger als 10 mm in der kurzen Achse. Partielles Ansprechen bedeutete eine Verringerung der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 30% gegenüber Baseline. • Krankheitskontrollrate: Die DCR wurde als sekundärer Endpunkt untersucht und war

definiert als Anteil der randomisierten Patienten mit bestätigtem vollständigem oder partiellem Ansprechen oder mit stabiler Erkrankung als bestem Ansprechen gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Stabile Erkrankung bedeutete, dass es zwar keine ausreichende Schrumpfung gab, die mindestens als partielles Ansprechen hätte gewertet werden können, aber auch keine Progression.

- Zeit bis zum Ansprechen (TTR): Die TTR war definiert als Zeit von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zur initialen Beobachtung eines kompletten oder partiellen Ansprechens.
- Dauer des Ansprechens: Die DOR wurde als sekundärer Endpunkt erhoben und bezog sich auf Patienten mit bestätigtem vollständigem oder partiellem Ansprechen. Sie war definiert als die Länge des Zeitintervalls von der erstmaligen Bestätigung des Ansprechens bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod.

Erhebungsmethoden und Zeitpunkte:

Die Krankheitsbeurteilung erfolgte per Computer- oder Magnetresonanztomographie zum Zeitpunkt des Screenings und dann für alle 8 Wochen bis zum Ende von Zyklus 15, danach alle 12 Wochen bis zum Behandlungsende.

Objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate werden als Anzahl an Ereignissen bei Patienten der relevanten Kohorte (n=25) dargestellt. Die Zeit bis zum Ansprechen und die Dauer des Ansprechens werden jeweils als Median mit 95 %-KI bei Patienten mit bestätigtem Ansprechen dargestellt.

Die Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 21. Februar 2017.

CT: Computertomographie; DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; ITT: Intention-to-treat; MRT: Magnetresonanztomographie; ORR: objektive Ansprechrate

Ref.: Clinical Study Protocol ALTA (21); Clinical Study Protocol AP26113-11-101(22)

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Objektive Ansprechrate						
ALTA	hoch	nein	Ja	ja	ja	hoch
AP26113-11-101	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
Krankheitskontrollrate						
ALTA	hoch	nein	Ja	ja	ja	hoch
AP26113-11-101	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
Zeit bis zum Ansprechen						
ALTA	hoch	nein	Ja	ja	ja	hoch
AP26113-11-101	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
Dauer des Ansprechens						
ALTA	hoch	nein	Ja	ja	ja	hoch
AP26113-11-101	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Tumoransprechen (Objektive Ansprechrate, Krankheitskontrollrate und Dauer des Ansprechens) wird für die Studien ALTA und AP26113-11-101 als hoch eingestuft. Dies liegt darin begründet, dass die Ansprechrate nicht nur durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee (BIRC), sondern auch durch den Prüfarzt beurteilt wurde. Obgleich die Messung der Zielläsionen unter Berücksichtigung der RECIST-Kriterien v1.1 eine weitgehend objektive Bewertung eines Ansprechens bzw. Progresses ermöglichte, kann eine Verzerrung insbesondere aufgrund der subjektiven Befundung des Prüfarztes nicht ausgeschlossen werden. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, liegen allerdings nicht vor.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Tumoransprechen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Endpunkt	Review durch	Patienten mit Ereignis n/N (%) [95 %-KI]	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %KI]
ALTA	Objektive Ansprechrate	Unabhängige Prüfkomitee	62/110 (56,4) [46,6; 65,8]	Nicht zutreffend
		Prüfarzt	62/110 (56,4) [46,6; 65,8]	Nicht zutreffend
	Krankheits-kontrollrate	Unabhängiges Prüfkomitee	92/110 (83,6) [75,4; 90,0]	Nicht zutreffend
		Prüfarzt	95/110 (86,4) [78,5; 92,2]	Nicht zutreffend
	Zeit bis zum Ansprechen	Unabhängiges Prüfkomitee	62/110 (56,4)	3,7 (1,9; 7,4)
		Prüfarzt	62/110 (56,4)	2,1 [1,9; 3,8]
	Dauer des Ansprechens	Unabhängiges Prüfkomitee	34/62 (54,8)	15,7 [12,8; 21,8]
		Prüfarzt	41/62 (66,1)	13,8 [10,2; 19,3]
AP26113-11-101	Objektive Ansprechrate	Prüfarzt	19/25 (76,0) [54,9; 90,6]	Nicht zutreffend
	Krankheits-kontrollrate	Prüfarzt	22/25 (88,0)	Nicht zutreffend
	Zeit bis zum Ansprechen	Prüfarzt	19/25 (76,0)	1,9 [1,8; 3,6]
	Dauer des Ansprechens	Prüfarzt	19/25 (76,0)	14,9 [7,9; 33,3]

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabellen 14.2.1.1, 14.2.1.2, 14.2.3.1 und 14.2.3.2 (14); AP26113-11-101 Zusatzanalysen Tabelle 14.2.5.2.1 (15)

ALTA

Unter der Therapie mit Brigatinib wurde bei mehr als der Hälfte der Patienten ein Tumoransprechen beobachtet. So betrug die objektive Ansprechrate sowohl nach Beurteilung durch das unabhängige Prüfkomitee als auch nach Prüfarzt-Beurteilung 56,4 % (jeweils 62/110). Gemäß unabhängigem Prüfkomitee) lag die Zeit bis zum Ansprechen im Median bei 3,7 Monaten (95 %-KI: [1,9; 7,4]) und die Dauer des Ansprechens bei 15,7 Monaten (95 %-KI: [12,8; 21,8]) (Abbildung 4-10) bzw. bei 2,1 Monaten (95 %-KI: [1,9; 3,8]) und 13,8 Monaten (95 %-KI: [10,2; 19,3]) gemäß Prüfarzt (Tabelle 4-51).

Zudem zeigte sich bei den Patienten, die mit Brigatinib behandelt wurden, eine hohe Krankheitskontrollrate von 83,6 % (92/110) gemäß unabhängigem Prüfkomitee bzw. 86,4 % (95/110) gemäß Prüfarzt (Tabelle 4-51).

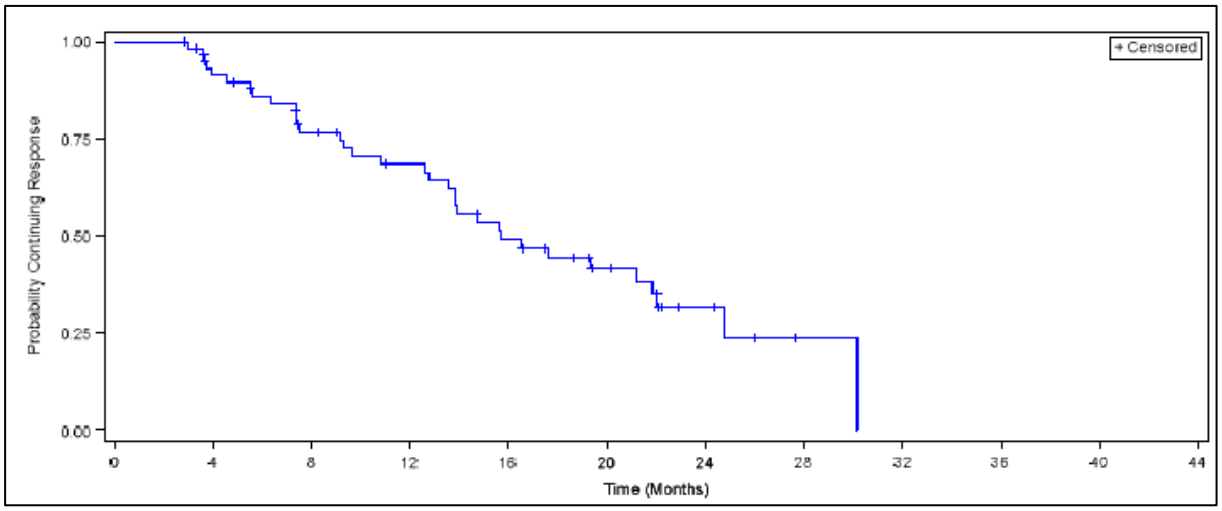


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Diagramm zur Dauer des Ansprechens bei Patienten mit BIRC-beurteiltem bestätigtem Ansprechen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Abbildung 14.2.3.10 (14)

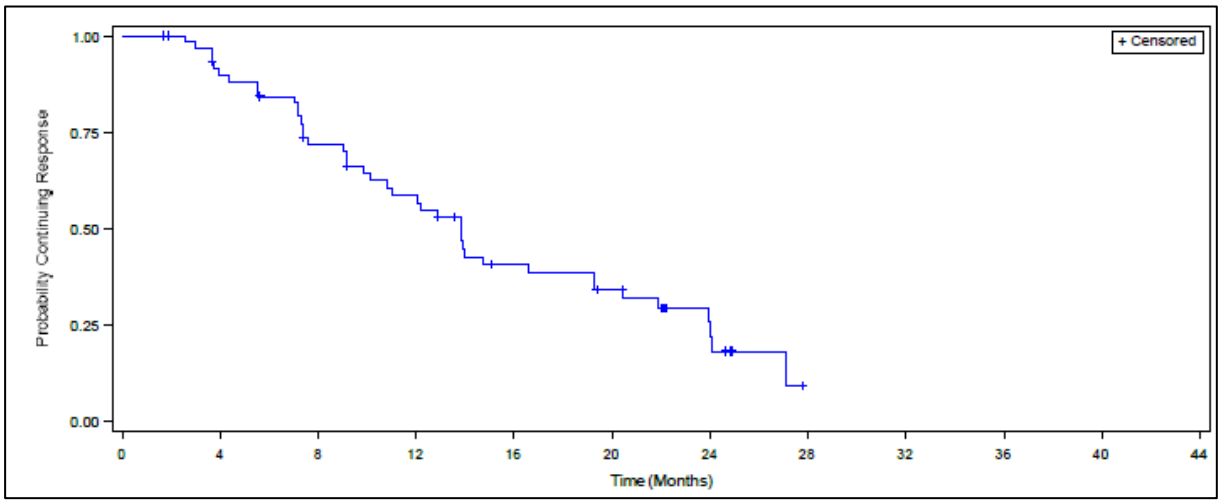


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Diagramm zur Dauer des Ansprechens bei Patienten mit Prüfarzt-beurteiltem bestätigtem Ansprechen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Abbildung 14.2.1.9 (14)

AP26113-11-101

In der Studie AP26113-11-101 lag die bestätigte, Prüfarzt-beurteilte objektive Ansprechrate bei 76 % (19/25) und die Krankheitskontrollrate bei 88 % (22/25) (Tabelle 4-51). Die Zeit bis zum Ansprechen betrug im Median 1,9 Moante (95 %-KI: [1,8; 3,6]), die Dauer des Ansprechens 14,9 Monate (95 %-KI: [7,9; 33,3]) (Tabelle 4-51) (Abbildung 4-12).

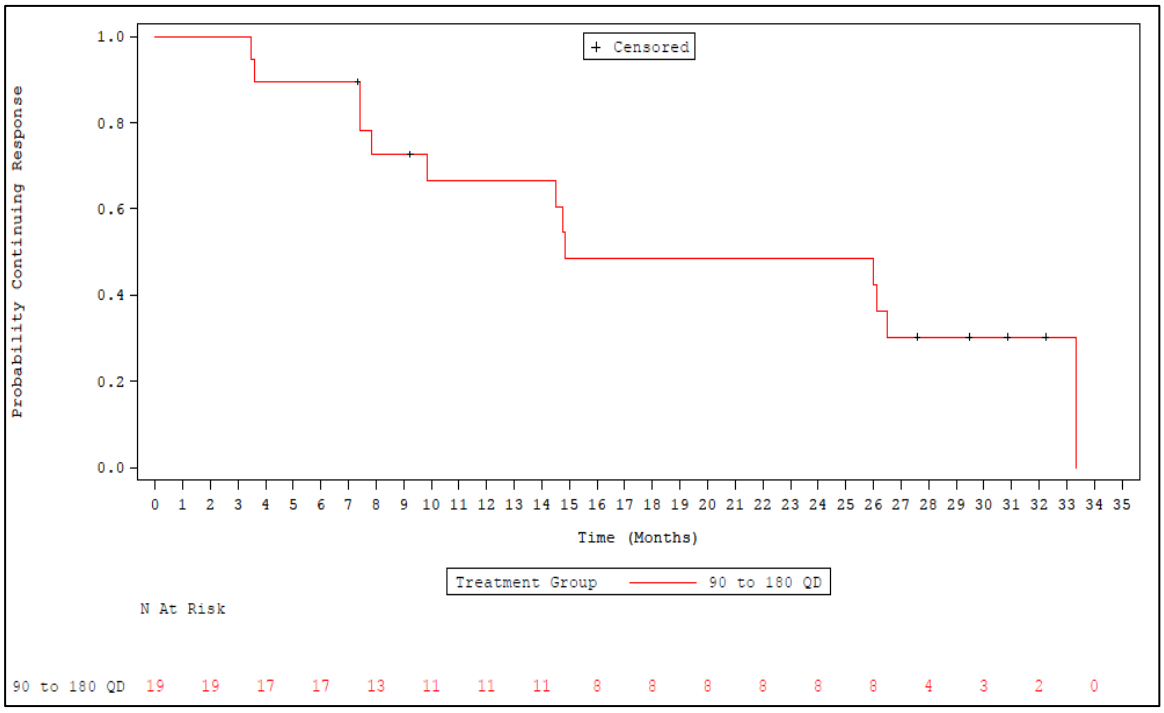


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Diagramm zur Dauer des Ansprechens bei Patienten mit Prüfarzt-beurteiltem bestätigtem Ansprechen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: AP26113-11-101 Zusatzanalysen Abbildung 14.2.5.2.2 (15)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse sind vermutlich uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da in beiden Studien überwiegend Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Außerdem wurde die Studie entsprechend der internationalen, auch für Deutschland gültigen Standards durchgeführt.

4.3.2.3.3.2.3 Intrakranielles progressionsfreies Überleben

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Intrakranielles progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
ALTA	Das intrakranielle PFS war definert als Zeit von der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten ZNS-Progression (in bildgebenden Verfahren dokumentierte Zunahme der Summe der längsten Durchmesser der intrakraniellen Läsionen um ≥ 20 % oder Auftreten neuer Läsionen) oder bis zum Tod jeder Ursache bei randomisierten Patienten mit aktiven ZNS-Metastasen bei Studieneinschluss. **Erhebungsmethoden und Zeitpunkte:**

	Zur Beurteilung des intrakraniellen PFS wurden bei allen Patienten beim Screening kontrastmittelverstärkte MRT-Untersuchungen des ZNS (wie etwa mit Gadolinium) durchgeführt. Patienten, die beim Screening ZNS-Metastasen aufwiesen, wurden alle 8 Wochen (d.h. an Tag 1± 3 Tage jedes ungeradzahligen Zyklus) bis Zyklus 15, danach alle 3 Zyklen bis zur Krankheitsprogression sowie bei Therapieende (falls der letzte Befund mehr als 4 Wochen zurücklag) MRT-Untersuchungen des ZNS unterzogen. Nach Therapieende waren alle 3 Monate weitere Nachbeobachtungen geplant. Diese bestanden in der Kontaktierung des Patienten, um Überleben und antineoplastische Folgetherapien zu erfassen. Die Nachbeobachtungen sollen bis zu 2 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten erfolgen. Das intrakranielle progressionsfreie Überleben wird als Anzahl an Ereignissen, Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Median und 95 %-KI sowie als Kaplan-Meier-Diagramm bei Patienten dargestellt, die zu Studienbeginn Hirnmetastasen aufwiesen. Die Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 29. September 2017.
AP26113-11-101	Das intrakranielle PFS war definert als Zeit von der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten ZNS-Progression (in bildgebenden Verfahren dokumentierte Zunahme der Summe der längsten Durchmesser der intrakraniellen Läsionen um ≥ 20 % oder Auftreten neuer Läsionen) oder bis zum Tod jeder Ursache bei randomisierten Patienten mit aktiven ZNS-Metastasen bei Studieneinschluss. **Erhebungsmethoden und Zeitpunkte:** Zur Beurteilung der intrakraniellen Wirksamkeit wurden bei allen Patienten beim Screening kontrastmittelverstärkte MRT-Untersuchungen des ZNS (wie etwa mit Gadolinium) durchgeführt. Patienten, die beim Screening ZNS-Metastasen aufwiesen, wurden alle 8 Wochen bis Zyklus 15, danach alle 3 Zyklen bis zum Therapieende MRT-Untersuchungen des ZNS unterzogen. Das intrakranielle progressionsfreie Überleben wird als Anzahl an Ereignissen, Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Median und 95 %-KI sowie als Kaplan-Meier-Diagramm bei Patienten der relevanten Kohorte (n=25) dargestellt, die zu Studienbeginn Hirnmetastasen aufwiesen. Die Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 21. Februar 2017.
ITT: Intention-to-treat; MRT: Magnetresonanztomographie; PFS: progressionsfreies Überleben; ZNS: Zentrales Nervensystem Ref.: Clinical Study Protocol ALTA (21); Clinical Study Protocol AP26113-11-101(22)	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Intrakranielles progressionsfreies Überleben - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALTA	hoch	Ja	ja	ja	ja	niedrig
AP26113-11-101	hoch	Ja	nein	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur intrakraniellen Wirksamkeit wird für alle Studien als niedrig bewertet, da die Beurteilung des Endpunkts durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee erfolgte, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vorlagen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Intrakranielles progressionsfreies Überleben - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Beurteilung durch	Anteil an Patienten mit Ereignis n/N (%) [95 %-KI]	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %KI]
ALTA[a]	BIRC	7/18 (38,9) [17,3; 64,3]	18,4 [4,8; NE]
AP26113-11-101	BIRC	4/16 (25,0)	NE [12,7; NE]

BIRC: verblindetes, unabhängiges Prüfkomitee; [a]Population mit messbaren Hirnläsionen bei Baseline gemäß BIRC

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabelle 14.2.4.15 (14); AP26113-11-101 Zusatzanalysen Tabelle 14.2.8.3.2.1 (15)

Patienten erreichten unter der Behandlung mit Brigatininb ein bisher unbekanntes medianes intrakranielles progressionsfreies Überleben von 18,4 Monaten (95 %-KI: [12,6; 23,9]) (Abbildung 4-13).

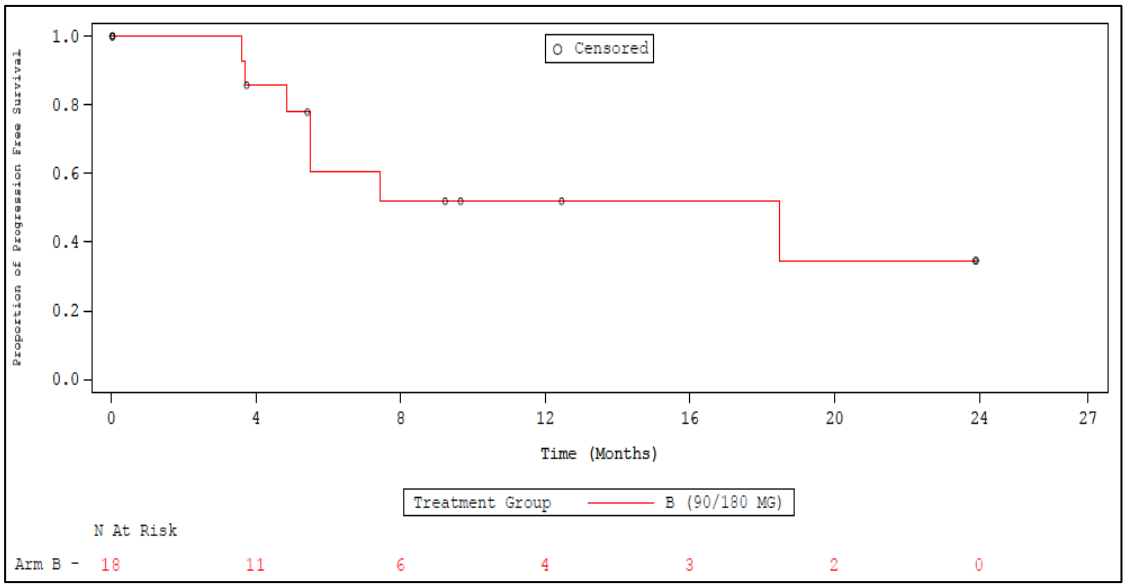


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Diagramm zum BIRC-beurteilten intrakraniellen progressionsfreien Überleben bei Patienten mit messbaren Hirnmetastasen zu Baseline - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Abbildung 14.2.4.7.1 (14)

AP26113-11-101

Das mediane intrakranielle progressionsfreie Überleben wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitt noch nicht erreicht (95 %-KI: [12,7; NE]) (Abbildung 4-14).

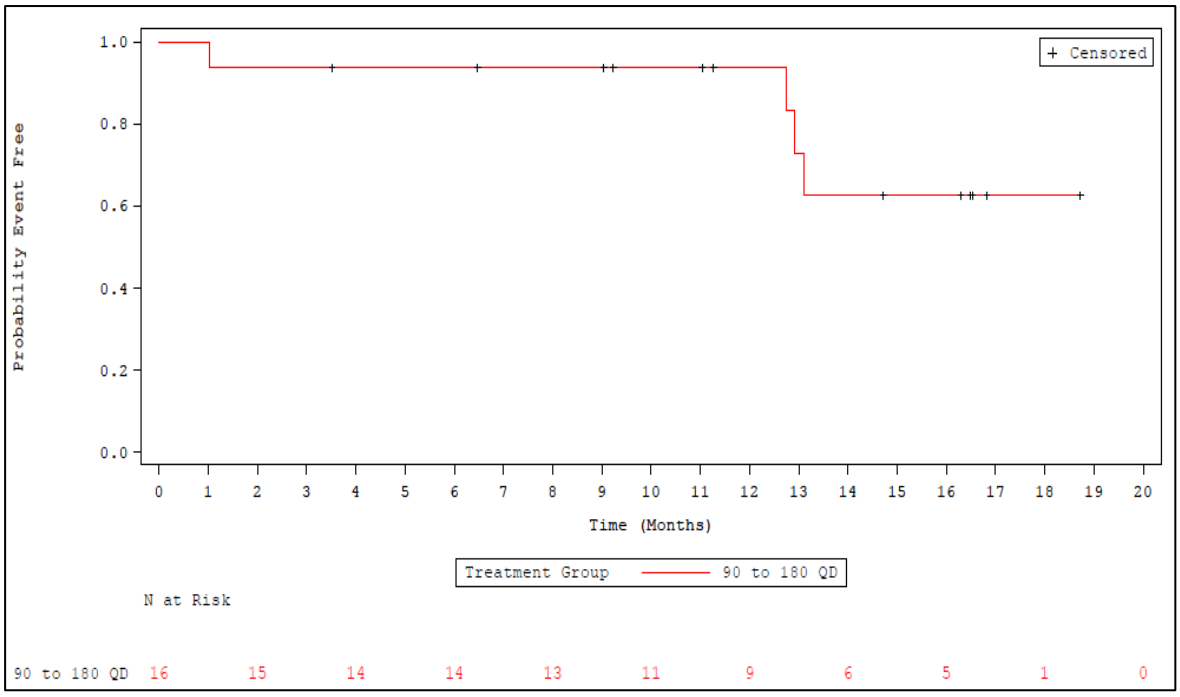


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Diagramm zum BIRC-beurteilten intrakraniellen progressionsfreien Überleben bei Patienten mit messbaren Hirnmetastasen zu Baseline - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: AP26113-11-101 Zusatzanalysen Abbildung 14.2.8.3.2.1 (15)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse sind vermutlich uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da überwiegend Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Außerdem wurde die Studie entsprechend der internationalen, auch für Deutschland gültigen Standards durchgeführt.

4.3.2.3.3.2.4 Intrakranielles Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Intrakranielles Tumoransprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
ALTA	Die intrakranielle Wirksamkeit wurde mittels folgender Endpunkte gemessen: • Objektive intrakranielle Ansprechrate (objective intracranial response rate, OIRR): Die OIRR wurde als sekundärer Endpunkt erhoben und war definiert als Anteil der randomisierten Patienten mit aktiven Hirnmetastasen zu Baseline, die nach Beginn der Studienmedikation ein vollständiges oder partielles Ansprechen entsprechend modifizierter RECIST–Kriterien (Version 1.1) gemäß unabhängigem Prüfkomitee erreichten. • Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen (timte to intracranial response, TTIR): Die TTIR wurde als sekundärer Endpunkt untersucht und bezog sich auf Patienten mit bestätigtem vollständigem oder partiellem Ansprechen. Sie war definiert als die Länge des Zeitintervalls von der erstmaligen Gabe der Studienmedikation bis zur bis zur initialen Beobachtung eines intrakraniellen Ansprechens. • Dauer des intrakraniellen Ansprechens (duration of intracranial response, DOIR): Die DOIR wurde als sekundärer Endpunkt untersucht und bezog sich auf Patienten mit bestätigtem vollständigem oder partiellem Ansprechen. Sie war definiert als die Länge des Zeitintervalls von der erstmaligen Bestätigung des Ansprechens bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Tod. **Erhebungsmethoden und Zeitpunkte:** Zur Beurteilung der intrakraniellen Wirksamkeit wurden bei allen Patienten beim Screening kontrastmittelverstärkte MRT-Untersuchungen des ZNS (wie etwa mit Gadolinium) durchgeführt. Patienten, die beim Screening ZNS-Metastasen aufwiesen, wurden alle 8 Wochen (d.h. an Tag 1± 3 Tage jedes ungeradzahligen Zyklus) bis Zyklus 15, danach alle 3 Zyklen bis zur Krankheitsprogression sowie bei Therapieende (falls der letzte Befund mehr als 4 Wochen zurücklag) MRT-Untersuchungen des ZNS unterzogen.

	Nach Therapieende waren alle 3 Monate weitere Nachbeobachtungen geplant. Diese bestanden in der Kontaktierung des Patienten, um Überleben und antineoplastische Folgetherapien zu erfassen. Die Nachbeobachtungen sollen bis zu 2 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten erfolgen. Die objektive intrakranielle Ansprechrate wird als Anzahl an Ereignissen bei Patienten dargestellt, die zu Studienbeginn Hirnmetastasen aufwiesen. Die Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen und die Dauer des intrakraniellen Ansprechens werden mit Median und 95 %-Konfidenzintervall (KI) bei Patienten mit bestätigtem intrakraniellem Ansprechen dargestellt. Die Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 29. September 2017.
AP26113-11-101	Das Tumoransprechen wurde mittels folgender Endpunkte gemessen: • Objektive intrakranielle Ansprechrate: Die OIRR wurde als sekundärer Endpunkt erhoben und war definiert als Anteil der randomisierten Patienten mit aktiven Hirnmetastasen zu Baseline, die nach Beginn der Studienmedikation ein vollständiges oder partielles Ansprechen entsprechend modifizierter RECIST–Kriterien (Version 1.1) gemäß unabhängigem Prüfkomitee erreichten. • Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen (timte to intracranial response, TTIR): Die TTIR wurde als sekundärer Endpunkt untersucht und bezog sich auf Patienten mit bestätigtem vollständigem oder partiellem Ansprechen. Sie war definiert als die Länge des Zeitintervalls von der erstmaligen Gabe der Studienmedikation bis zur bis zur initialen Beobachtung eines intrakraniellen Ansprechens. • Dauer des intrakraniellen Ansprechens: Die DOIR wurde als sekundärer Endpunkt untersucht und bezog sich auf Patienten mit bestätigtem vollständigem oder partiellem Ansprechen. Sie war definiert als die Länge des Zeitintervalls von der erstmaligen Bestätigung des Ansprechens bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Tod. **Erhebungsmethoden und Zeitpunkte:** Zur Beurteilung der intrakraniellen Wirksamkeit wurden bei allen Patienten beim Screening kontrastmittelverstärkte MRT-Untersuchungen des ZNS (wie etwa mit Gadolinium) durchgeführt. Patienten, die beim Screening ZNS-Metastasen aufwiesen, wurden alle 8 Wochen bis Zyklus 15, danach alle 3 Zyklen bis zum Therapieende MRT-Untersuchungen des ZNS unterzogen. Die objektive intrakranielle Ansprechrate wird als Anzahl an Ereignissen bei Patienten der relevanten Kohorte (n=25) dargestellt, die zu Studienbeginn Hirnmetastasen aufwiesen. Die Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen und die Dauer des intrakraniellen Ansprechens werden mit Median und 95 %-Konfidenzintervall (KI) bei Patienten mit bestätigtem intrakraniellem Ansprechen dargestellt. Die Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 21. Februar 2017.
DOIR: Dauer des intrakraniellen Ansprechens; ITT: Intention-to-treat; MRT: Magnetresonanztomographie; OIRR: objektive intrakranielle Ansprechrate; PFS: progressionsfreies Überleben; ZNS: Zentrales Nervensystem Ref.: Clinical Study Protocol ALTA (21); Clinical Study Protocol AP26113-11-101(22)	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Intrakranielles Tumoransprechen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Objektive intrakranielle Ansprechrate						
ALTA	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
AP26113-11-101	hoch	ja	nein	ja	ja	niedrig
Dauer des intrakraniellen Ansprechens						
ALTA	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
AP26113-11-101	hoch	ja	nein	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur intrakraniellen Wirksamkeit wird für alle Studien als niedrig bewertet, da die Beurteilung des Endpunkts durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee erfolgte, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vorlagen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Intrakranielles Tumoransprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Endpunkt	Beurteilung durch	Anteil an Patienten mit Ereignis n/N (%) [95 %-KI]	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %KI]
ALTA	Objektive intrakranielle Ansprechrate[a]	BIRC	12/18 (66,7) [41,0; 86,7]	Nicht zutreffend
	Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen		12/18 (66,7)	1,9 [1,7; 1,9]
	Dauer des intrakraniellen Ansprechens		5/12 (41,7)	16,6 [3,7; NE]
AP26113-11-101	intrakranielle objektive Ansprechrate	Unabhängiges Prüfkomitee	7/16 (43,8) [19,8; 70,1]	Nicht zutreffend
	Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen		7/16 (43,8)	11,0 [2,7; NE]
	Dauer des intrakraniellen Ansprechens		7/16 (43,8)	11,4 [9,1; 11,4]

BIRC: verblindetes, unabhängiges Prüfkomitee

[a]Population mit messbaren Hirnläsionen bei Baseline gemäß unabhängigem PrüfkomiteeRef.: ALTA Zusatzanalysen Tabelle 14.2.4.2.1 (14); AP26113-11-101 Zusatzanalysen Tabelle 14.2.4.2.1 (15)

ALTA

Brigatinib zeigte eine hohe und lang andauernde intrakranielle Wirksamkeit. Demnach sprachen 66,7 % (12/18) der Patienten, die bei Baseline messbare Hirnmetastasen aufwiesen, gemäß BIRC auf die Therapie mit Brigatinib an (Tabelle 4-57). Die Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen betrug im Median 1,9 Monate (95 %-KI: [1,7; 1,9]) und die Dauer des intrakraniellen Ansprechens 16,6 Monate (95 %-KI: [3,7; NE]) (Abbildung 4-15).

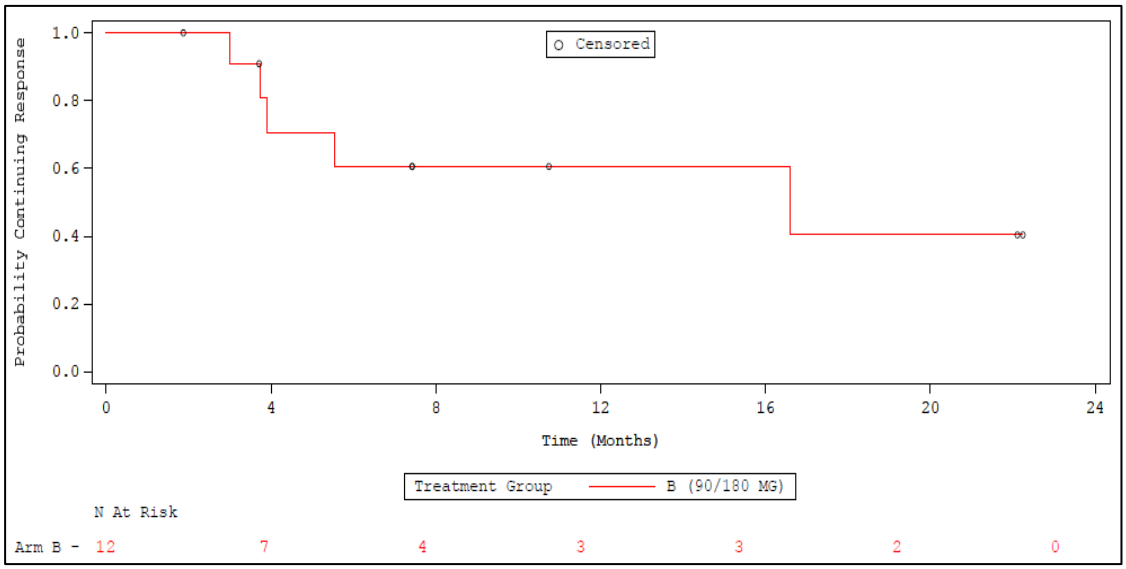


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Diagramm zur Dauer des BIRC-beurteilten intrakraniellen Ansprechens bei Patienten mit messbaren Hirnmetastasen zu Baseline und bestätigtem intrakraniellem Ansprechen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Abbildung 14.2.4.9.1 (14)

AP26113-11-101

In der Studie AP26113-11-101 betrug die objektive intrakranielle Ansprechrate bei Patienten, die zu Baseline Hirnmetastasen aufwiesen, 43,8 % (7/16) (Tabelle 4-57). Die Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen lag im Median bei 11,0 Monaten (95 %-KI: [2,7; NE]) und die Dauer des intrakraniellen Ansprechens bei 11,4 Monaten (95 %-KI: [9,1; 11,4]) (Tabelle 4-57) (Abbildung 4-16).

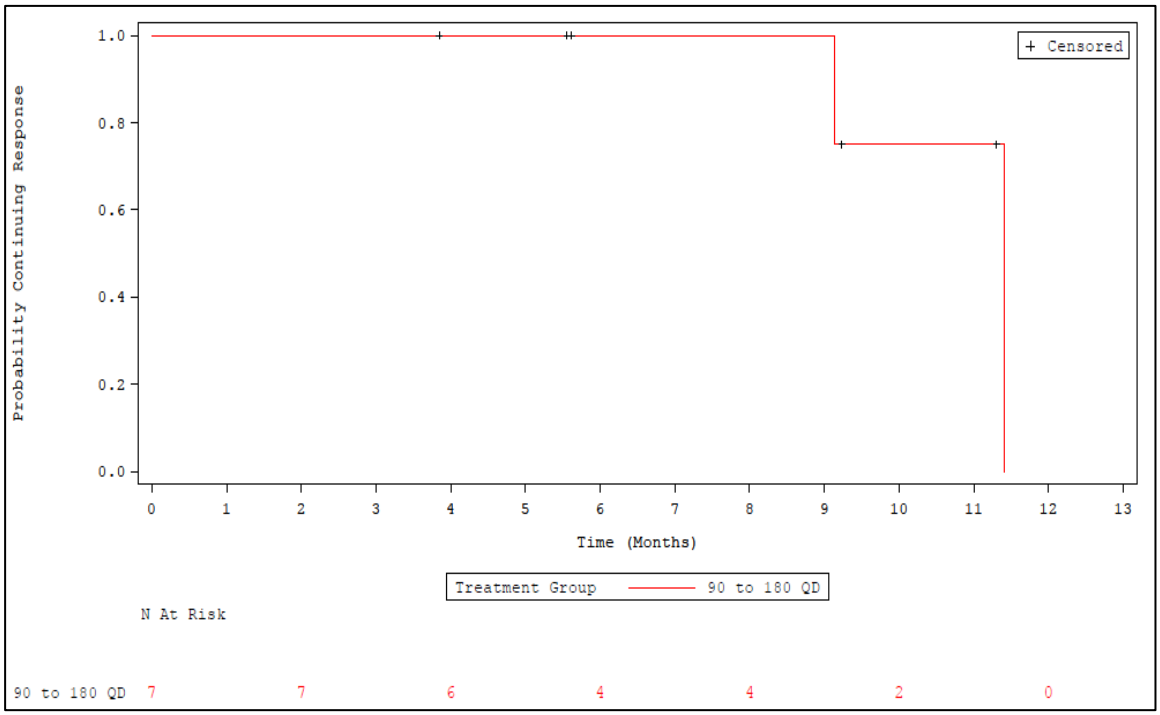


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Diagramm zur Dauer des BIRC-beurteilten intrakraniellen Ansprechens bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline und bestätigtem intrakraniellem Ansprechen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: AP26113-11-101 Zusatzanalysen Abbildung 14.2.4.2.2 (15)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse sind vermutlich uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da überwiegend Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Außerdem wurde die Studie entsprechend der internationalen, auch für Deutschland gültigen Standards durchgeführt.

4.3.2.3.3.2.5 Symptomatik – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Symptomatik – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
ALTA	Die Symptomatik wurde anhand des validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 gemessen. Dieser besteht aus 30 Items und erfasst neben der Lebensqualität die für Patienten mit Krebserkrankungen typischen Symptome: Schmerzen, Fatigue, Übelkeit/Erbrechen (Multiitem-Skalen) sowie Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe und finanzielle Belastungen (Einzelitem-Skalen) (49). Für die Bewertung der Symptomatik wurden die Werte der Symptomskalen des QLQ-C30 (Subskalen und Einzelitems) jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert, wobei ein höherer Wert einer stärkeren Belastung entspricht. Die Auswertung erfolgte post hoc anhand einer Ereigniszeit-Analyse. Ein Ereignis war dabei definiert als eine Zunahme des Wertes um mindestens 10 Punkte, die als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wird (57). Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Subscores war definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Eintreten des Ereignisses. Für die Analyse wurden alle Werte berücksichtigt, die bis zum BIRC-beurteilten Progress im Rahmen von Visiten erfasst wurden (einschließlich der Visite bei Baseline, geplanten und ungeplanten Visiten, der Visite am Ende der Behandlung und der Follow-Up-Visite 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis). Patienten, die keine Verschlechterung in der betreffenden Symptomskala aufwiesen, wurden zum Tag der letzten (vor einem BIRC-beurteilten Progress) verfügbaren Messung zensiert. Für die Ereigniszeitanalyse wurden Patienten der ITT-Population berücksichtigt, die bei Baseline mindestens einen Subskalenwert aufwiesen und die mindestens an einer Visite nach Baseline teilnahmen (einschließlich zu Beginn von Zyklus 2 bis zum letzten verfügbaren Zyklus und der Visite bei Behandlungsende) (ITT-PRO-Population; n=103). Die Symptomatik wird als Anzahl an Ereignissen, der medianen Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.
AP26113-11-101	In dieser Studie wurde der Endpunkt Symptomatik nicht erhoben.
EORTC-QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; PRO: patient reported outcomes Ref.: Clinical Study Protocol ALTA (21)	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALTA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Der Endpunkt Symptomatik wurde über Patientenberichte operationalisiert. Aufgrund des Studiendesigns sind verzerrende Einflüsse nicht auszuschließen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik daher als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse zur Symptomatik sind für die Studie ALTA in Tabelle 4-60 dargestellt.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Symptomatik - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA		
EORTC QLQ-C30 Skala	**n**/N (%) **[95 %-KI]**	**Mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Ereignisses in Monaten [95% KI]**
Fatigue	60/103 (58,3) [48,1; 67,9]	7,4 [3,7; 12,8]
Schmerzen	63/103 (61,2) [51,1; 70,6]	5,7 [3,7; 11,1]
Übelkeit und Erbrechen	65/103 (63,1) [53,0; 72,4]	2,9 [1,9; 5,6]
Appetitverlust	52/103 (50,5) [40,5; 60,5]	10,2 [5,7; 17,0]
Diarrhoe	59/103 (57,3) [47,2; 67,0]	5,1 [2,8; 13,9]
Verstopfung	51/103 (49,5) [39,5; 59,5]	9,3 [7,6; 20,2]
Schlafstörungen	59/103 (57,3) [47,2; 67,0]	7,4 [4,7; 10,2]
Dyspnoe	37/103 (35,9) [26,7; 46,0]	NE [11,1; NE]
Finanzielle Schwierigkeiten	38/103 (36,9) [27,6; 47,0]	21,2 [10,2; NE]
NE: nicht erreicht Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabellen 3.7, 3.8, 3.9, 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 3.14 und 3.15 (14)		

Der Anteil der Patienten, bei denen unter der Behandlung mit Brigatinib eine Verschlechterung der Symptomatik um 10 Punkte festgestellt wurde, lag für die Symptomskalen Fatigue bei 58,3 % (60 Ereignisse), für Schmerzen bei 61,2% (63 Ereignisse) und für Übelkeit/Erbrechen bei 63,1 % (65 Ereignisse) mit einer medianen Zeit bis zur Verschlechterung der entsprechenden Symptomatik von 7,4 Monaten (95 %-KI: [3,7; 12,8]), 5,7 Monaten (95 %-KI: [3,7; 11,1]) bzw. 2,9 Monaten (95 %-KI: [1,9; 5,6]) (Tabelle 4-60, Abbildung 4-17 bis Abbildung 4-24).

Für die Einzelitem-Symptomskalen Appetitverlust, Diarrhoe, Verstopfung, Schlafstörungen und Dyspnoe wurde bei 50,5 % (52 Ereignisse), 57,3 % (59 Ereignisse), 49,5 % (51 Ereignisse), 57,3 % (59 Ereignisse) bzw. 35,9 % (37 Ereignisse) der Patienten eine Verschlechterung der jeweiligen Symptomatik beobachtet. Die medianen Zeiten bis zur Verschlechterung der Symptomatik lagen bei 10,2 Monaten (95 %-KI: [5,7; 17,0]) (Appetitverlust), 5,1 Monaten (95 %-KI: [2,8; 13,9]) (Diarrhoe), 9,3 Monaten (95 %-KI: [7,6; 20,2]) (Verstopfung) und 7,4 Monaten (95 %-KI: [4,7; 10,2]) (Schlafstörungen). Die mediane

Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe wurde nicht erreicht (95 %-KI: [11,1; NE]) (Tabelle 4-60, Abbildung 4-20 bis Abbildung 4-24). Zudem berichteten 36,9 % (38 Ereignisse) der Patienten von einer Verschlechterung finanzieller Schwierigkeiten. Die mediane Ereigniszeit betrug 21,2 Monate (95 %-KI: [10,2; NE]) (Abbildung 4-25).

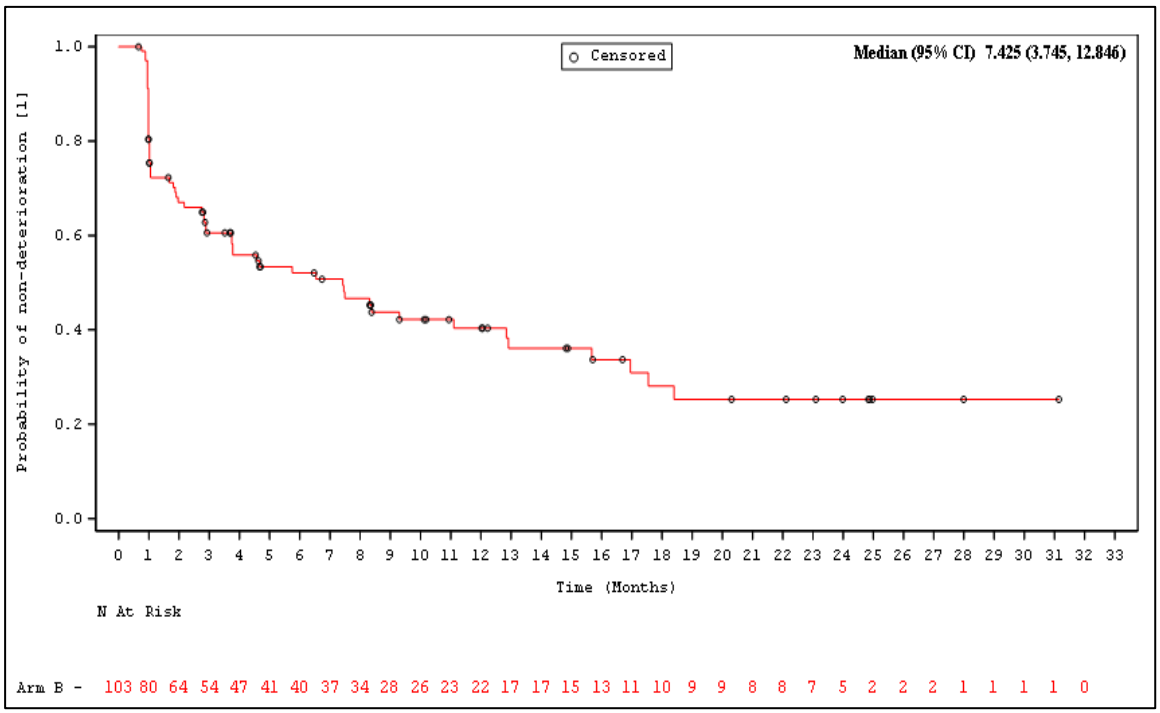


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Diagramm zu Fatigue – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Abbildung 3.7 (14)

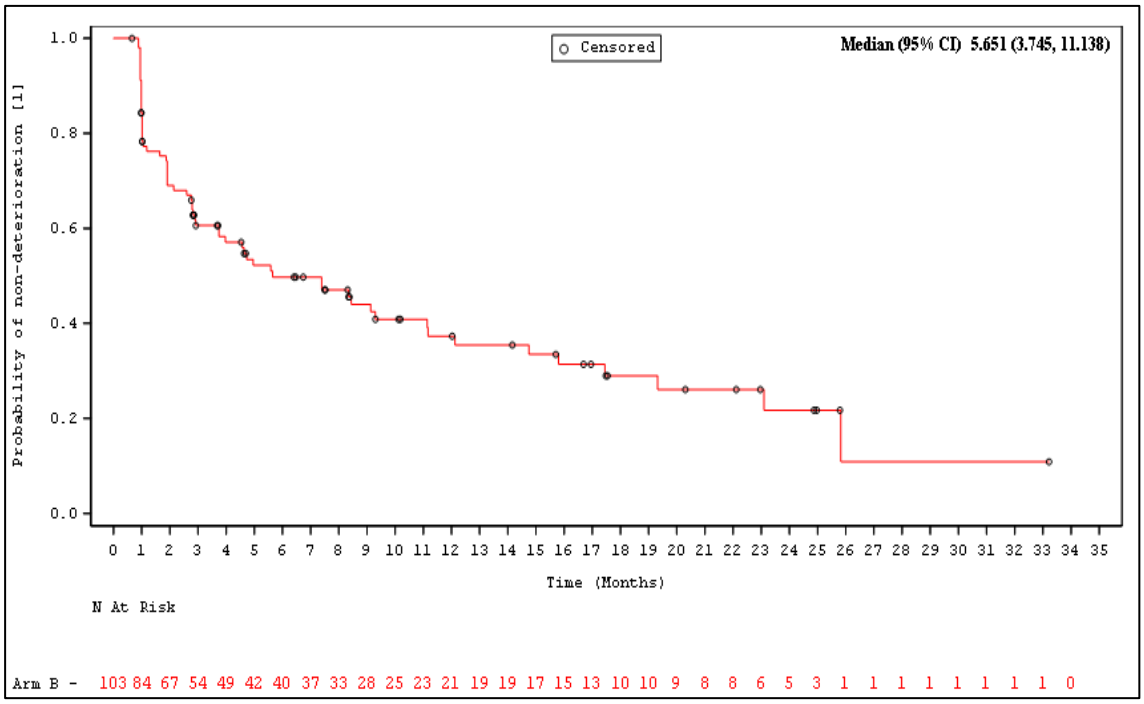


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Diagramm zu Schmerzen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Abbildung 3.8 (14)

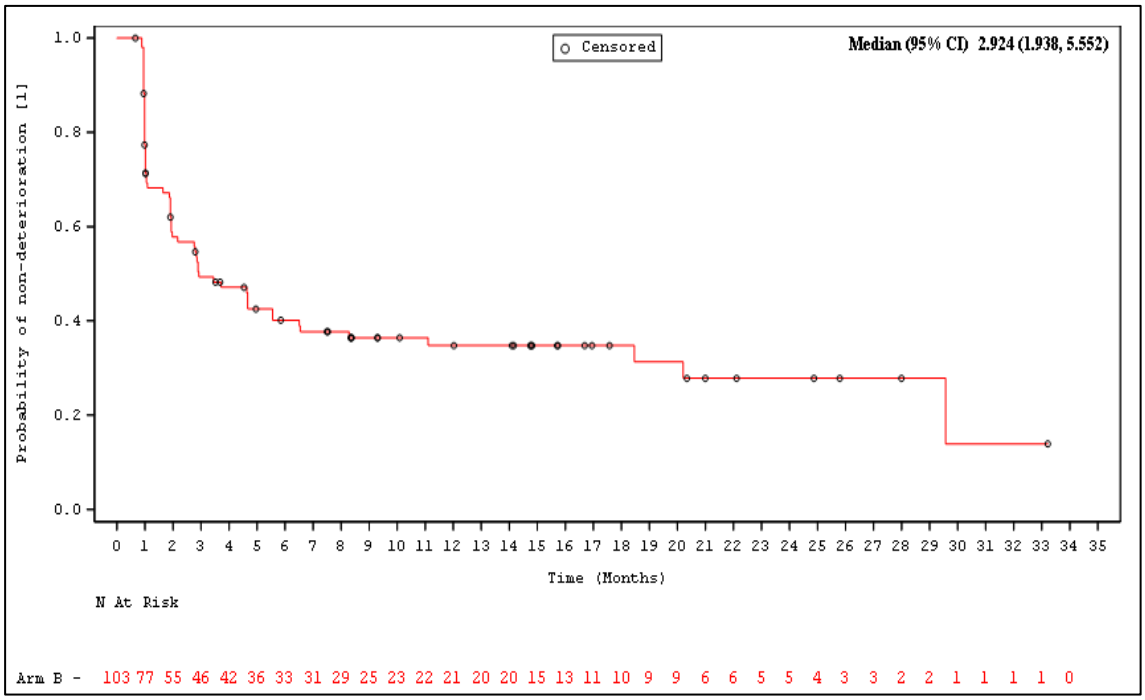


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier- Diagramm zu Übelkeit und Erbrechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Abbildung 3.9 (14)

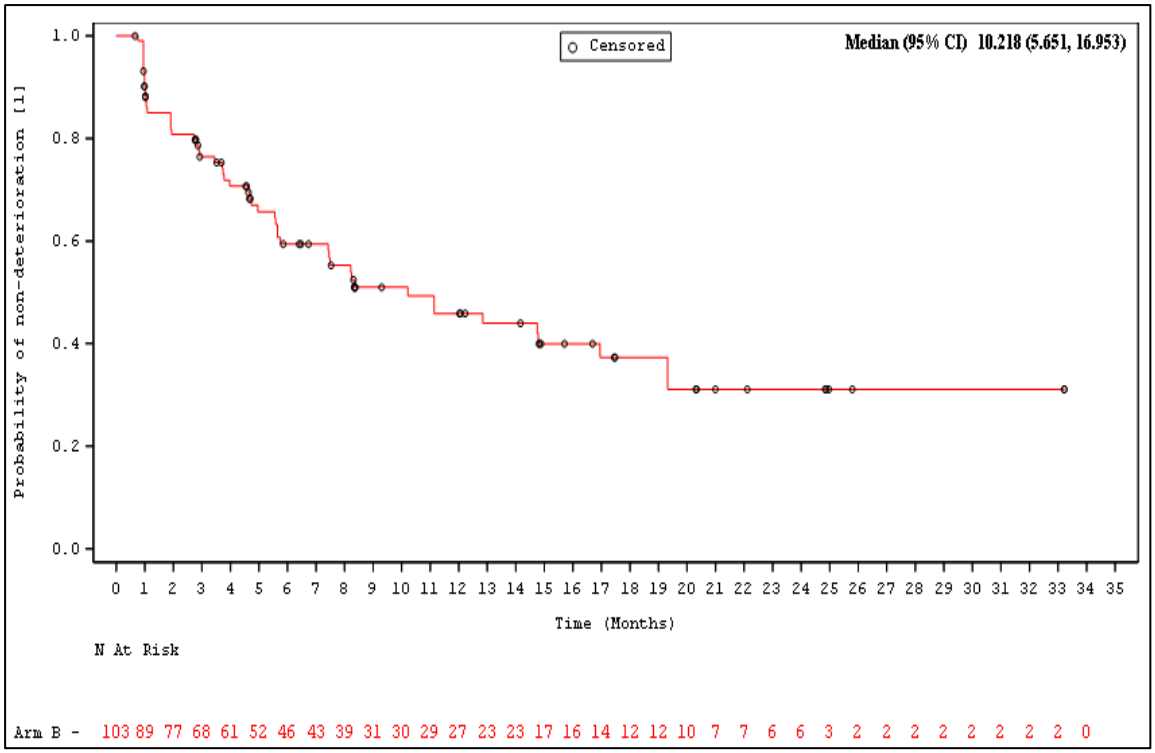


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier- Diagramm zum Appetitverlust – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Abbildung 3.12 (14)

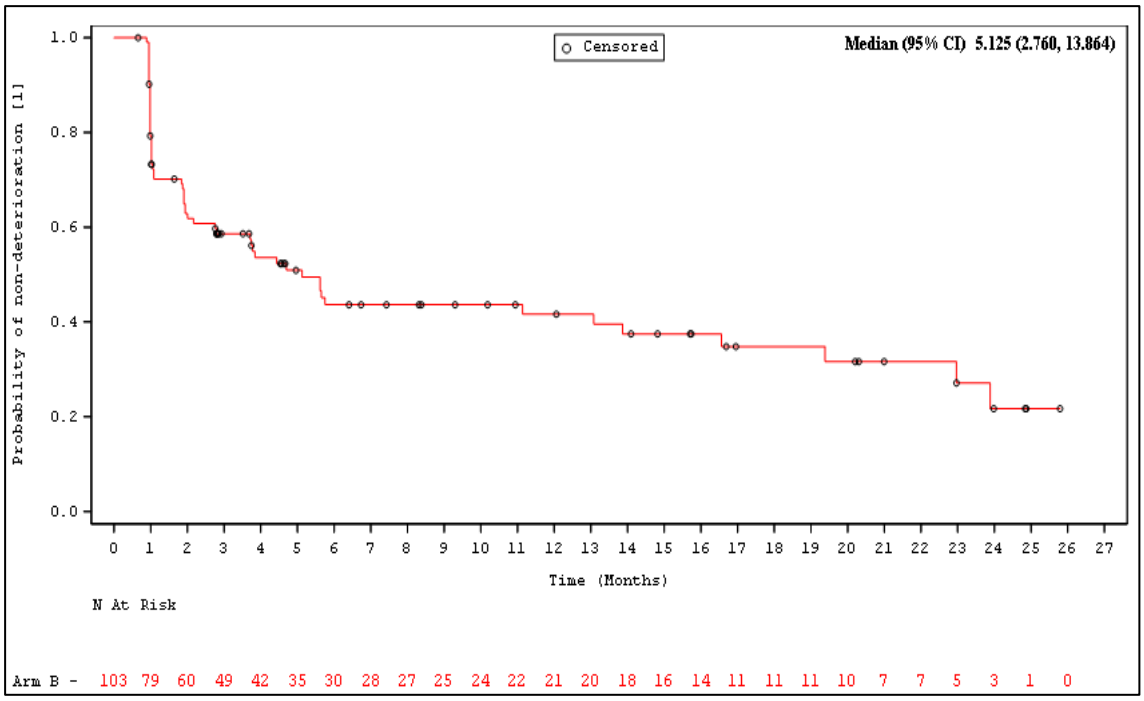


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier- Diagramm zur Diarrhoe – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Abbildung 3.14 (14)

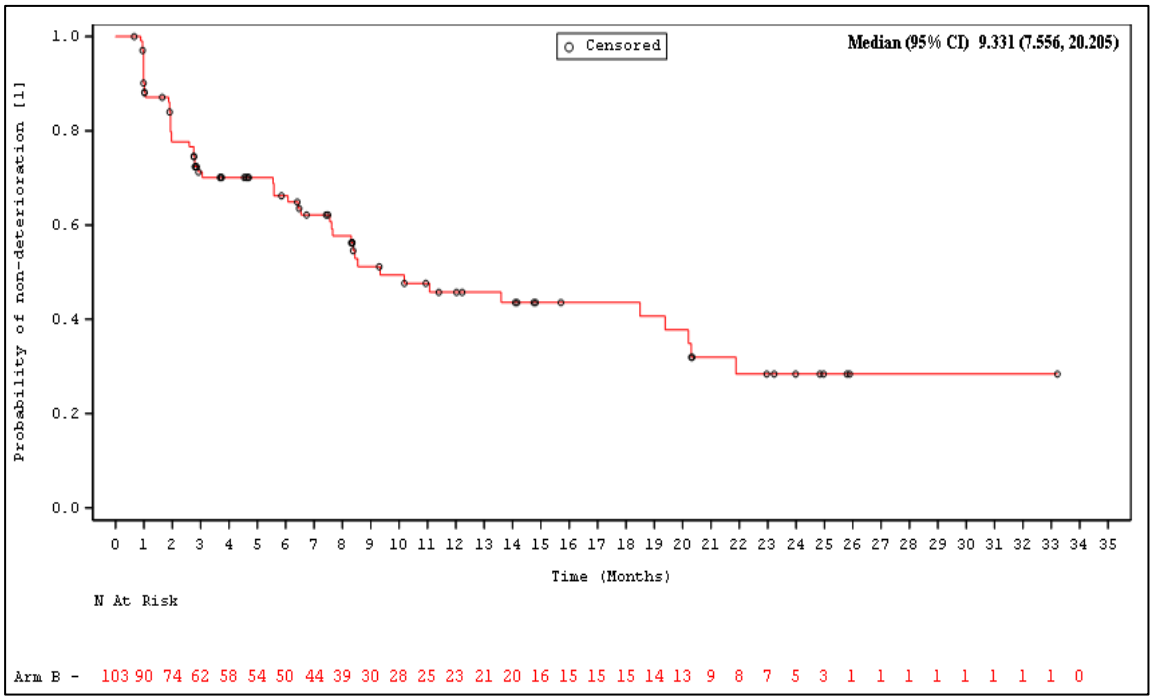


Abbildung 4-22: Kaplan Meier-Diagramm zur Verstopfung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Abbildung 3.13 (14)

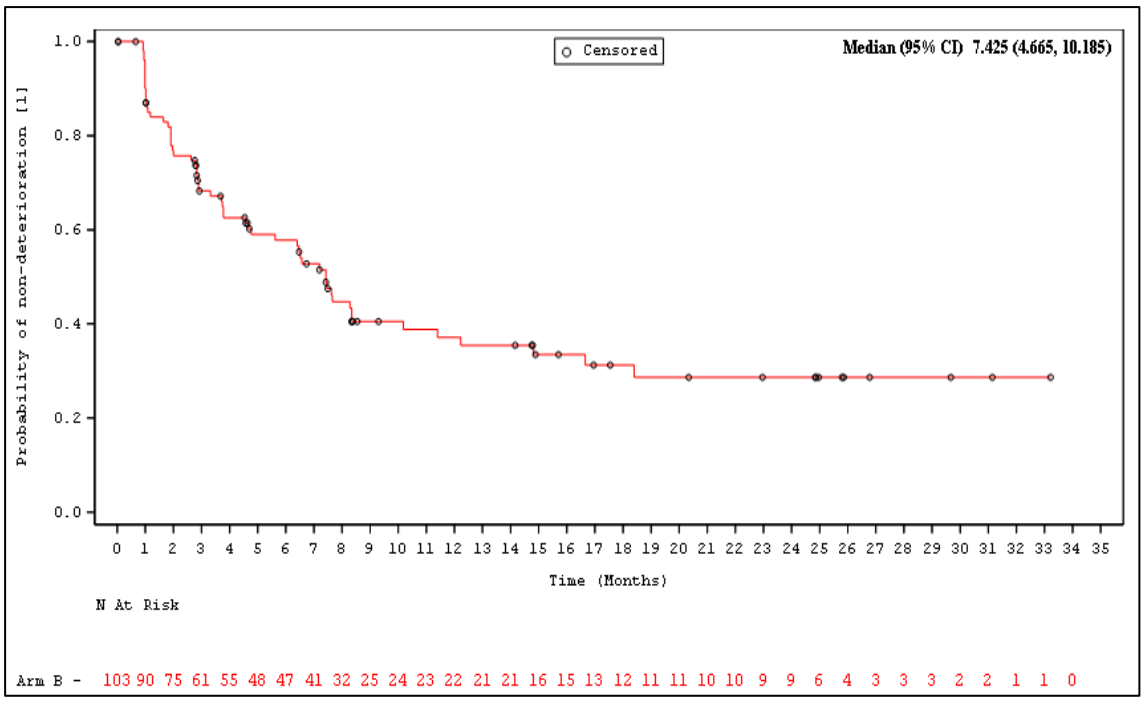


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Diagramm zu Schlafstörungen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Abbildung 3.11 (14)

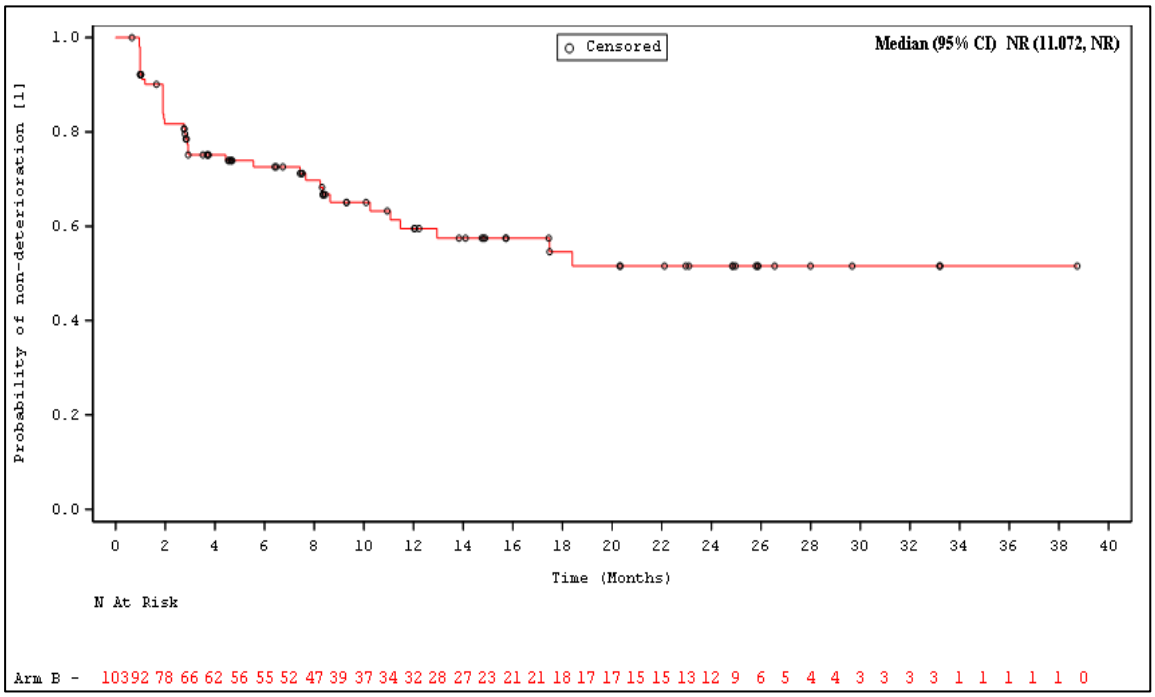


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier- Diagramm zu Dyspnoe – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Abbildung 3.10 (14)

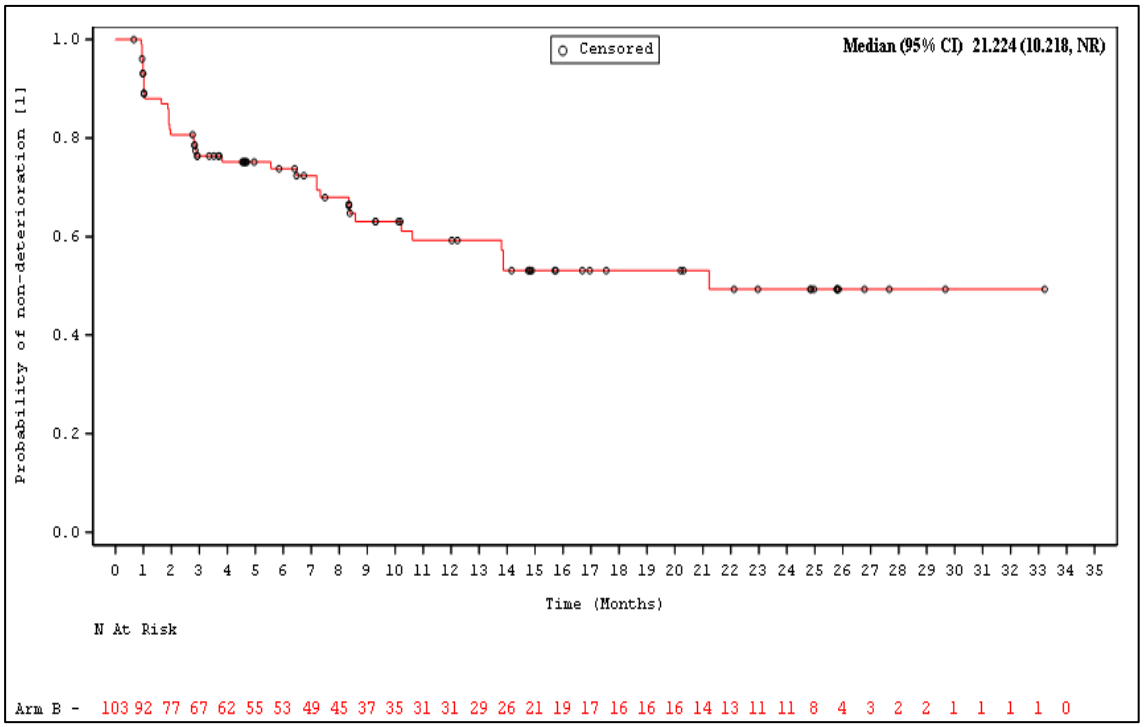


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier—Diagramm zu Finanzielle Schwierigkeiten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Abbildung 3.15 (14)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse sind vermutlich uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da in beiden Studien überwiegend Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Außerdem wurde die Studie entsprechend der internationalen, auch für Deutschland gültigen Standards durchgeführt.

4.3.2.3.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
ALTA	Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des validierten EORTC-QLQ-C30 Fragebogens gemessen. Dieser besteht aus 30 Items und erfasst die Domänen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität sowie die für Patienten mit Krebserkrankungen typischen Symptome (49). Für die Bewertung der Lebensqualität wurden die Werte der Domäne allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität und der Funktionsskalen des QLQ-C30 jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert, wobei ein höherer Wert einer höheren Lebensqualität bzw. einem besseren Empfinden entspricht. Die Auswertung erfolgte post hoc anhand einer Ereigniszeit-Analyse. Ein Ereignis war dabei definiert als eine Abnahme des Wertes um mindestens 10 Punkte, die als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wird (57). Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Subscores war definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Eintreten des Ereignisses. Für die Analyse wurden alle Werte berücksichtigt, die bis zum BIRC-beurteilten Progress im Rahmen von Visiten erfasst wurden (einschließlich der Visite bei Baseline, geplanten und ungeplanten Visiten, der Visite am Ende der Behandlung und der Follow-Up-Visite 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis). Patienten, die keine Verschlechterung in der betreffenden Domäne aufwiesen, wurden zum Tag der letzten (vor einem BIRC-beurteilten Progress) verfügbaren Messung zensiert. Für die Ereigniszeitanalyse wurden nur Patienten der ITT-Population berücksichtigt, die bei Baseline mindestens einen Subskalenwert aufwiesen und mindestens an einer nach Baseline stattfindenden Visite teilnahmen (einschließlich Zyklus 2 bis zum letzten verfügbaren Zyklus und der Visite bei Behandlungsende) (ITT-PRO-Population; n=103). Die Symptomatik wird als Anzahl an Ereignissen, als mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.
AP26113-11-101	In dieser Studie wurde der Endpunkt Lebensqualität nicht erhoben.
EORTC-QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; PRO: patient reported outcomes Ref.: Clinical Study Protocol ALTA (21)	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALTA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über Patientenberichte operationalisiert. Aufgrund des Studiendesigns sind verzerrende Einflüsse nicht auszuschließen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Lebensqualität daher als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ C30 Skala	n/N (%) [95 %-KI]	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95% KI]
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	39/103 (37,9) [28,5; 48,0]	18,4 [12,2; NE]
Emotionale Funktion	44/103 (42,7) [33,0; 52,8]	14,8 [6,5; NE]
Kognitive Funktion	59/103 (57,3) [47,2; 67,0]	6,4 [2,8; 13,8]
Körperliche Funktion	52/103 (50,5)	7,5 [5,0; 18,4]
Rollenfunktion	66/103 (64,1) [54,0; 73,3]	5,6 [3,8; 7,5]
Soziale Funktion	55/103 (53,4) [43,3; 63,3]	7,5 [3,7; 15,7]
NE: nicht erreicht Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabellen 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5 und 3.6 (14)		

Unter der Behandlung mit Brigatinib wurde bei 37,9 % der Patienten (39 Ereignisse) eine Verschlechterung des Allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität beobachtet,

wobei die mediane Ereigniszeit 18,4 Monate (95 %-KI: [12,2; NE]) betrug (Tabelle 4-63) (Abbildung 4-26).

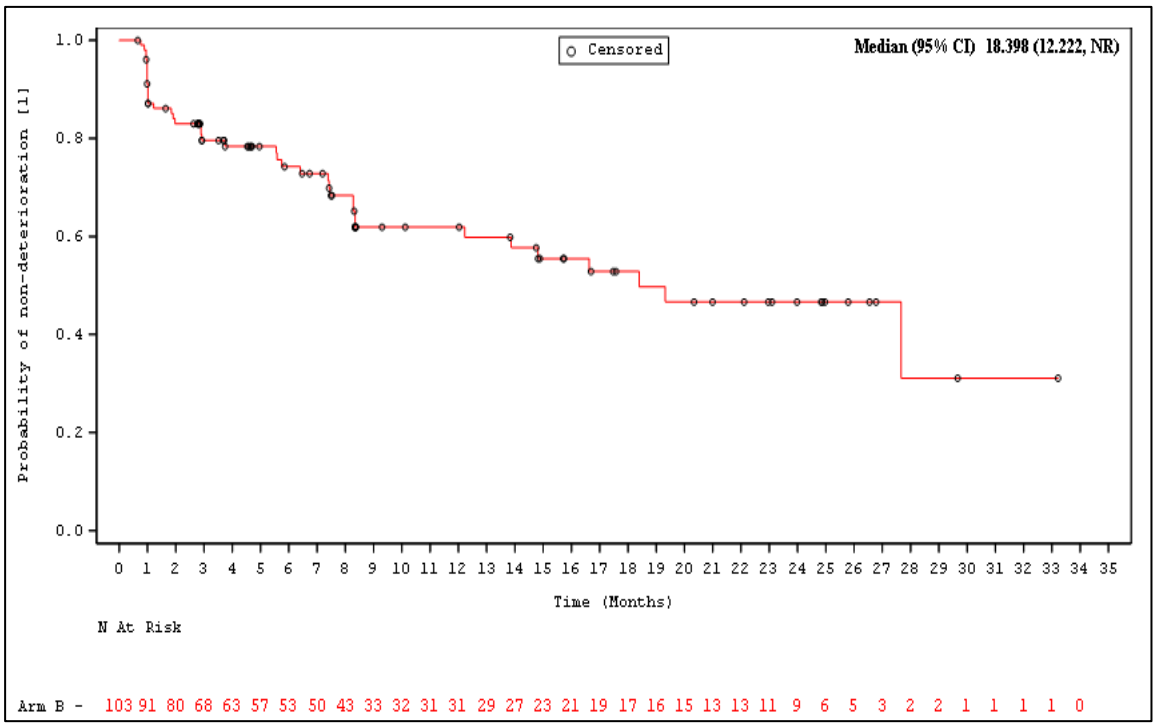


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Diagramm zu Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Abbildung 3.1 (14)

Der Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Funktionsskalen betrug für Emotionale Funktion 42,7 % (44 Ereignisse), für Kognitive Funktion 57,3 % (59 Ereignisse), für Körperliche Funktion 50,5 % (52 Ereignisse), für Rollenfunktion 64,1 % (66 Ereignisse) und für Soziale Funktion 53,4 % (55 Ereignisse) mit einer medianen Zeit bis zum Eintreten der Verschlechterung von 14,8 Monaten (95 %-KI: [6,5; NE]), 6,4 Monaten (95 %-KI: [2,8; 13,8]), 7,5 Monaten (95 %-KI: [5,0; 18,4]), 5,6 Monaten (95 %-KI: [3,8; 7,5]) und 7,5 Monaten (95 %-KI: [3,7; 15,7]) (Abbildung 4-27 bis Abbildung 4-31).

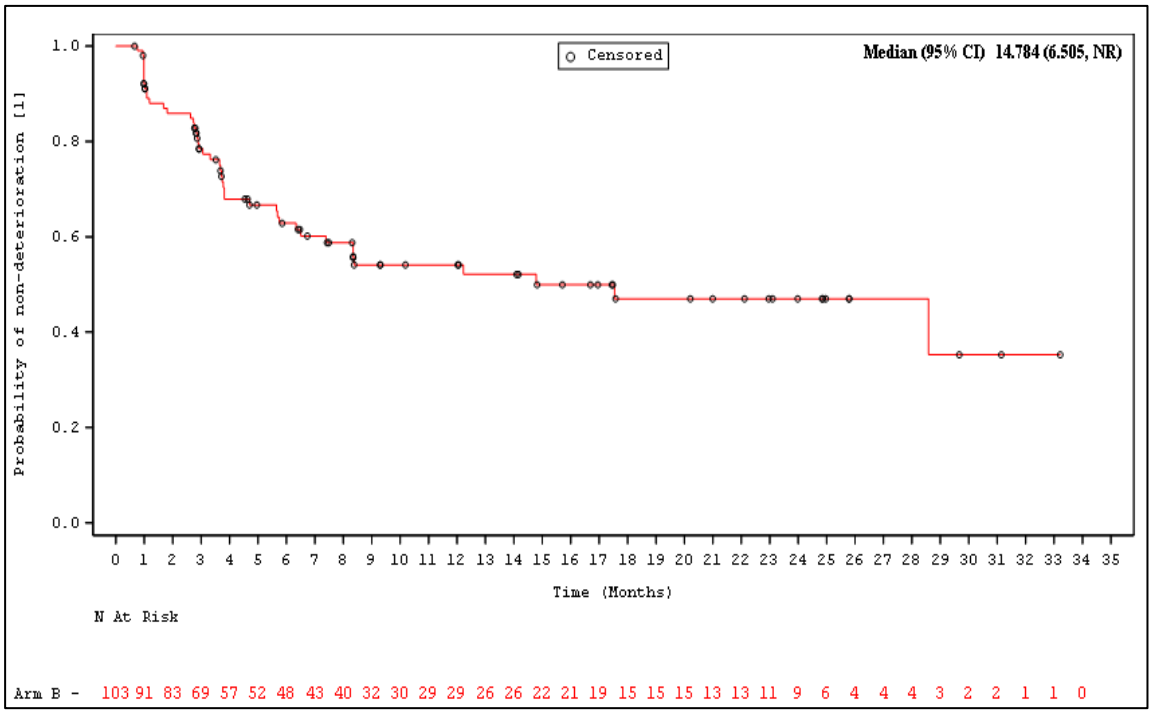


Abbildung 4-27: Kaplan Meier-Diagramm zu Emotionale Funktion – weitere Untersuchungen
Ref.: ALTA Zusatzanalysen Abbildung 3.4 (14)

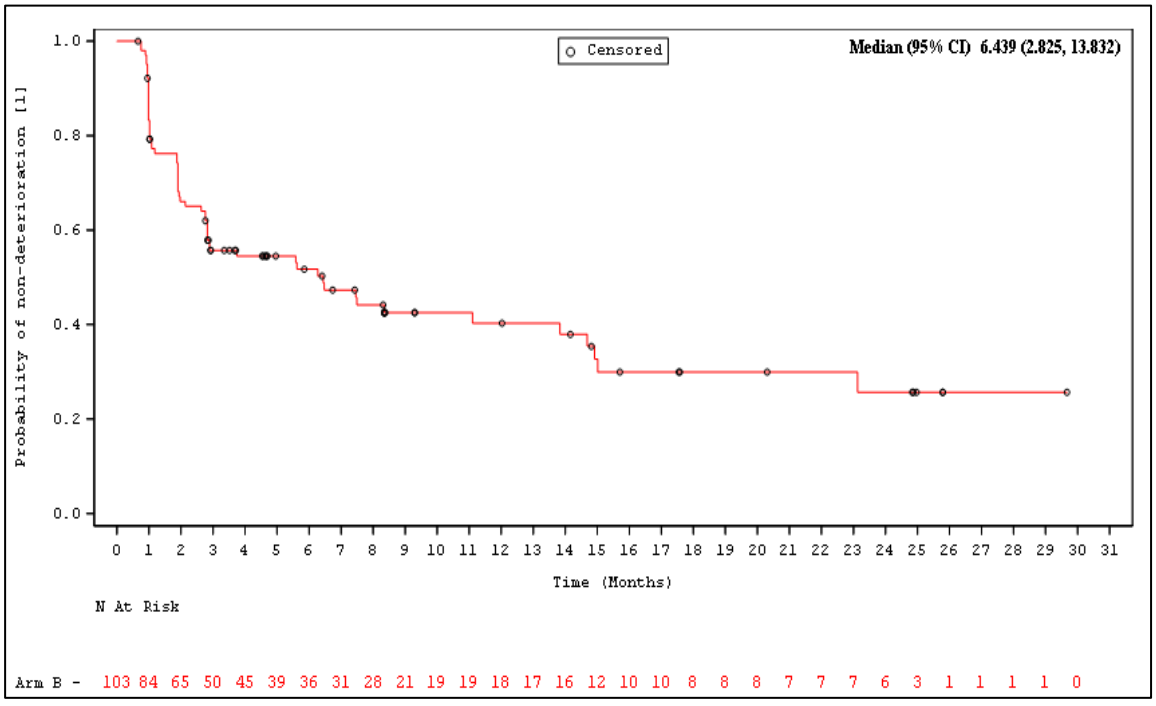


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Diagramm zu Kognitive Funktion – weitere Untersuchungen
Ref.: ALTA Zusatzanalysen Abbildung 3.5 (14)

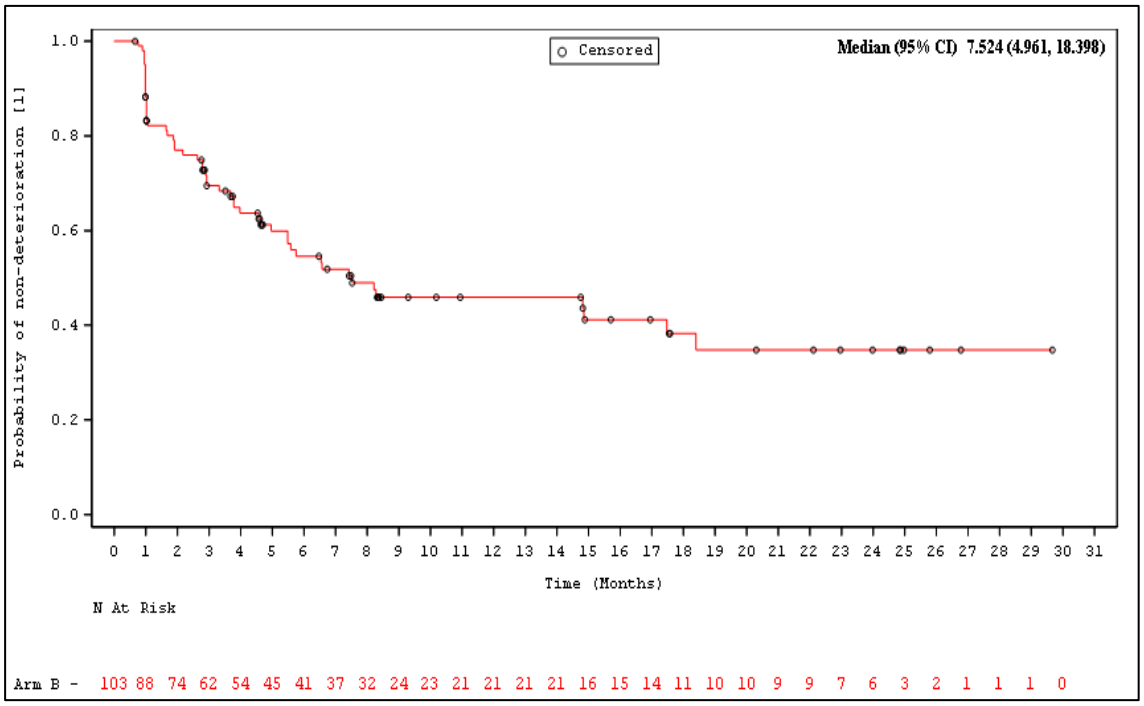


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Diagramm zu Körperliche Funktion – weitere Untersuchungen
Ref.: ALTA Zusatzanalysen Abbildung 3.2 (14)

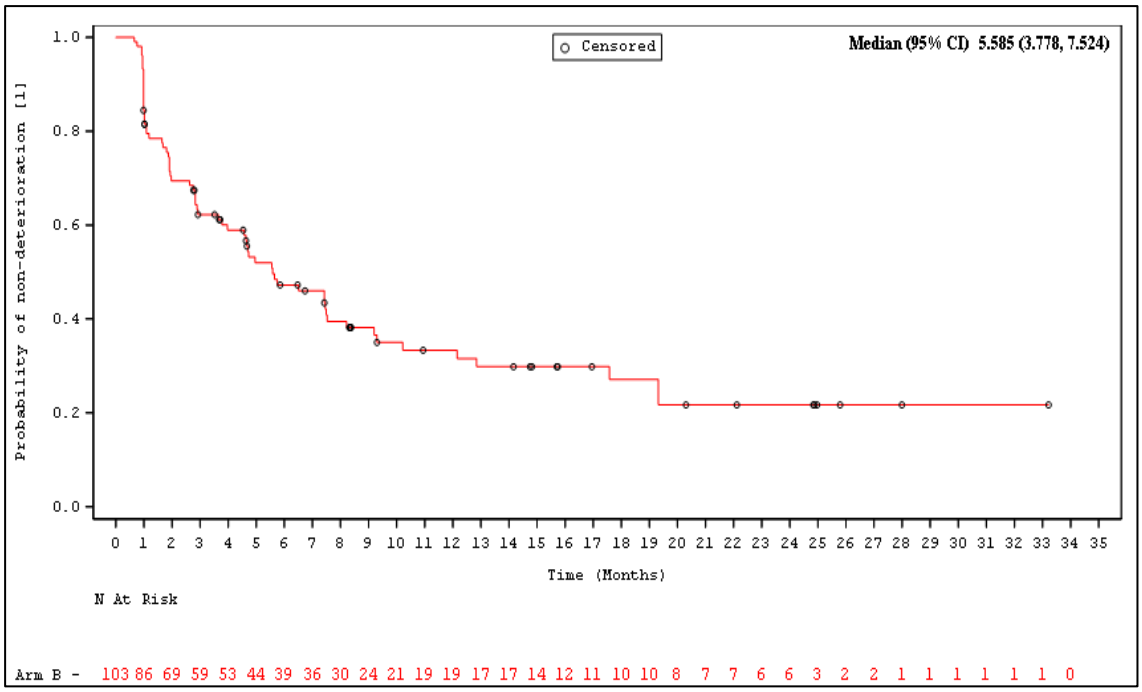


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Diagramm zu Rollenfunktion – weitere Untersuchungen
Ref.: ALTA Zusatzanalysen Abbildung 3.3 (14)

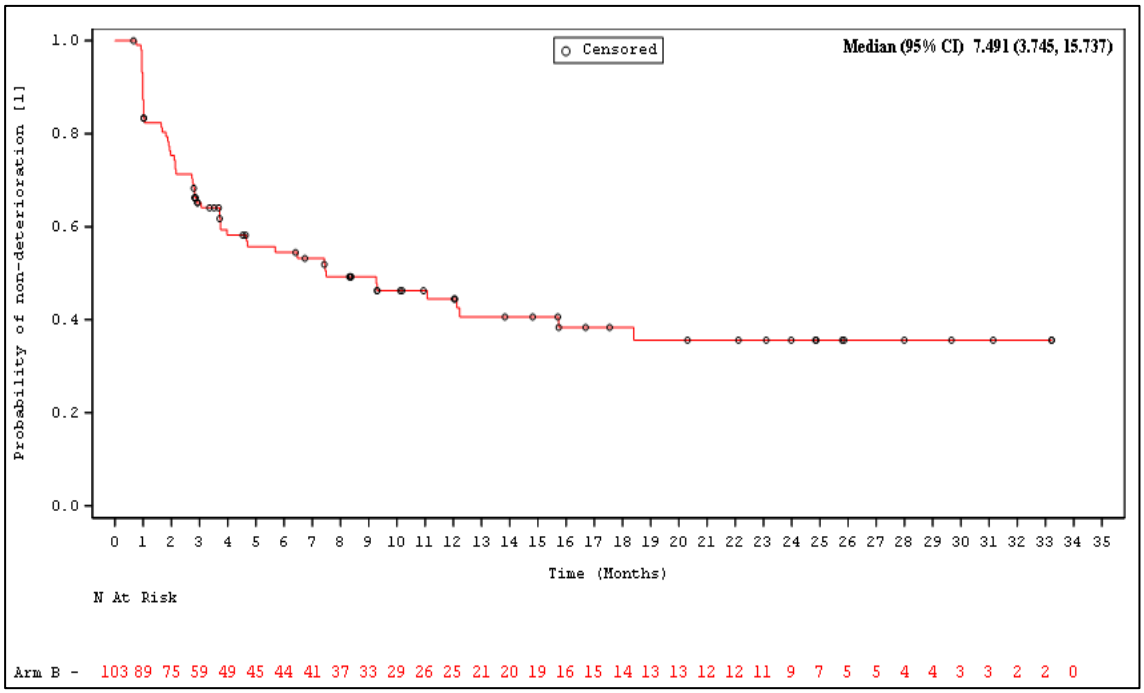


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Diagramm zu Soziale Funktion – weitere Untersuchungen
Ref.: ALTA Zusatzanalysen Abbildung 3.6 (14)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse sind vermutlich uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da in beiden Studien überwiegend Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Außerdem wurde die Studie entsprechend der internationalen, auch für Deutschland gültigen Standards durchgeführt.

4.3.2.3.3.4 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ALTA	Der Endpunkt umfasste folgende Operationalisierungen • Unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Unerwünschte Ereignisse
Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als unerwünschte Reaktion eines Patienten, der mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielt. Jedes unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich anormaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Verwendung eines medizinischen Produktes auftraten, wurden somit unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel als UE bewertet. Alle unerwünschten Ereignisse wurden durch den Prüfarzt erhoben und dokumentiert.

Schwere unerwünschte Ereignisse
Als schweres unerwünschtes Ereignis wurde jedes UE klassifiziert, das gemäß NCI CTCAE, Version 4.03 mit einem Schweregrad von 3 oder höher klassifiziert wurde.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde jedes UE klassifiziert, das fatal oder lebensbedrohlich war, in einer Krankenhauseinweisung oder der Verlängerung einer Krankenhausbehandlung resultierte, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler zur Folge hatte oder medizinisch signifikant war.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Patienten mit einem unerwünschten Ereignis (UE), das zum dauerhaften Abbruch der Studienbehandlung führte.

Kodierung
Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA Version 19.0 kodiert. Der Schweregrad der UE, einschließlich der Laboranomalien wurde nach NCI CTCAE, Version 4.03 klassifiziert. Der Beobachtungszeitraum für UE/SUE umfasste die Zeitspanne von der Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 30. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation.

Analyse
Die Analyse der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der Sicherheitspopulation. Diese umfasste Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Folgende Ereignisse werden basierend auf der Sicherheitspopulation berichtet:

- Unerwünschte Ereignisse (UE) nach PT bei ≥10 % der Patienten
- Unerwünschte Ereignisse NCI CTCAE ≥ Grad 3 nach PT bei ≥ 2 Patienten
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach PT, bei ≥ 2 Patienten
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten

Betrachtet wurde jeweils die Häufigkeit des unerwünschten Ereignisses als auch die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Diese wird mit Median plus 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung.

Folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse werden zusätzlich als Sicherheitsendpunkte dargestellt:

- Early Onset Pulmonary Events (EOPE)
- Later-onset Pneumonitis

Der Datenschnitt erfolgte am 29. September 2017.

AP26113-11-101

Der Endpunkt umfasste folgende Operationalisierungen

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Unerwünschte Ereignisse
Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als unerwünschte Reaktion eines Patienten, der mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielt. Jedes unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich anormaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Verwendung eines medizinischen Produktes auftraten, wurden somit unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel als UE bewertet. Alle unerwünschten Ereignisse wurden durch den Prüfarzt erhoben und dokumentiert.

Schwere unerwünschte Ereignisse
Als schweres unerwünschtes Ereignis wurde jedes UE klassifiziert, das gemäß NCI CTCAE, Version 4.03 mit einem Schweregrad von 3 oder höher klassifiziert wurde.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde jedes UE klassifiziert, das fatal oder lebensbedrohlich war, in einer Krankenhauseinweisung oder der Verlängerung einer Krankenhausbehandlung resultierte, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler zur Folge hatte oder medizinisch signifikant war.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Patienten mit einem unerwünschten Ereignis (UE), das zum dauerhaften Abbruch der Studienbehandlung führte.

Kodierung
Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA Version 19.0 kodiert. Der Schweregrad der UE, einschließlich der Laboranomalien wurde nach NCI CTCAE, Version 4.03 klassifiziert. Der Beobachtungszeitraum für UE/SUE umfasste die Zeitspanne von der Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 30. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation.

Analyse
Die Analyse der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der Sicherheitspopulation. Diese umfasste Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Folgende Ereignisse werden basierend auf der Sicherheitspopulation berichtet:

- Unerwünschte Ereignisse (UE) nach PT bei ≥10 % der Patienten
- Unerwünschte Ereignisse NCI CTCAE ≥ Grad 3 nach PT bei ≥ 2 Patienten
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach PT, bei ≥ 2 Patienten
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten

Betrachtet wurde jeweils die Häufigkeit des unerwünschten Ereignisses als auch die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Diese wird mit Median plus 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt

Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung.

Der Datenschnitt erfolgte am 21. Februar 2017.

Folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse werden zusätzlich als Sicherheitsendpunkte dargestellt: • Early Onset Pulmonary Events (EOPE) • Later-onset Pneumonitis
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EOPE: Early Onset Pulmonary Event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis Ref.: Clinical Study Report ALTA (54); Clinical Study Report AP26113-11-101(55)

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen zum zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALTA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
AP26113-11-101	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch

Aufgrund des offenen Studiendesigns sind verzerrende Einflüsse nicht auszuschließen. Es liegen allerdings keine Anzeichen für eine ergbnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In Tabelle 4-66 sind die Ergebnisse zur Häufigkeit unerwünschter Ereignisse bzw. Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unerwünschten Ereignisses für die Studien ALTA und AP26113-11-101 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**ALTA**		**AP26113-11-101**	
Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit in Monaten [95% KI]**
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE)	110/110 (100)	0,07 [0,07; 0,13]	24/25 (96,0)	0,01 [0,03; 0,49]
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis NCI CTCAE ≥ Grad 3	76/110 (69,1)	7,56 [4,73; 13,08]	17/25 (68,0)	8,35 [1,87, 24,05]
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem Unerwünschten Ereignis (SUE)	60/110 (54,5)	16,3 [11,79; 22,8]	11/25 (44,0)	28,35 [13,47, NE]
Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	10/110 (9,1)	NE [NE; NE]	2/25 (8,0)	NE [NE; NE]
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabelle 2.1.1 (14); AP26113-11-101 Zusatzanalysen Tabelle 2.1.1 (15)				

Unerwünschte Ereignisse

In ALTA wurde unter der Behandlung mit Brigatinib bei allen Patienten (110 Ereignisse) ein unerwünschtes Ereignis beobachtet, wobei die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unerwünschten Ereignisses 0,07 Monate (95 %-KI: [0,07; 0,13]) betrug (Tabelle 4-66 und Abbildung 4-32).

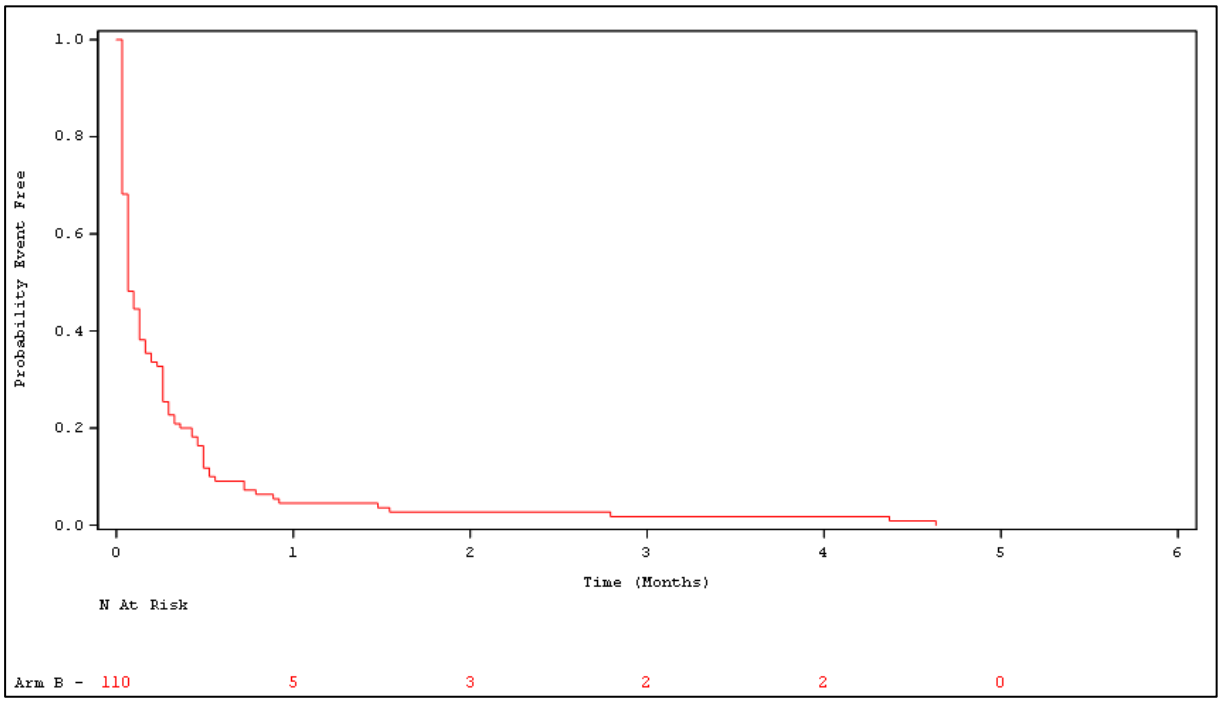


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Diagramm - Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisses (ALTA-Studie)
Ref.: ALTA Zusatzanalysen Abbildung 1.1 (14)

In der Studie AP26113-11-101 betrug der Anteil an Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet wurde, 96 % (24 Ereignisse), die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses lag bei 0,01 Monaten (0,03; 0,49) (Tabelle 4-66 und Abbildung 4-33).

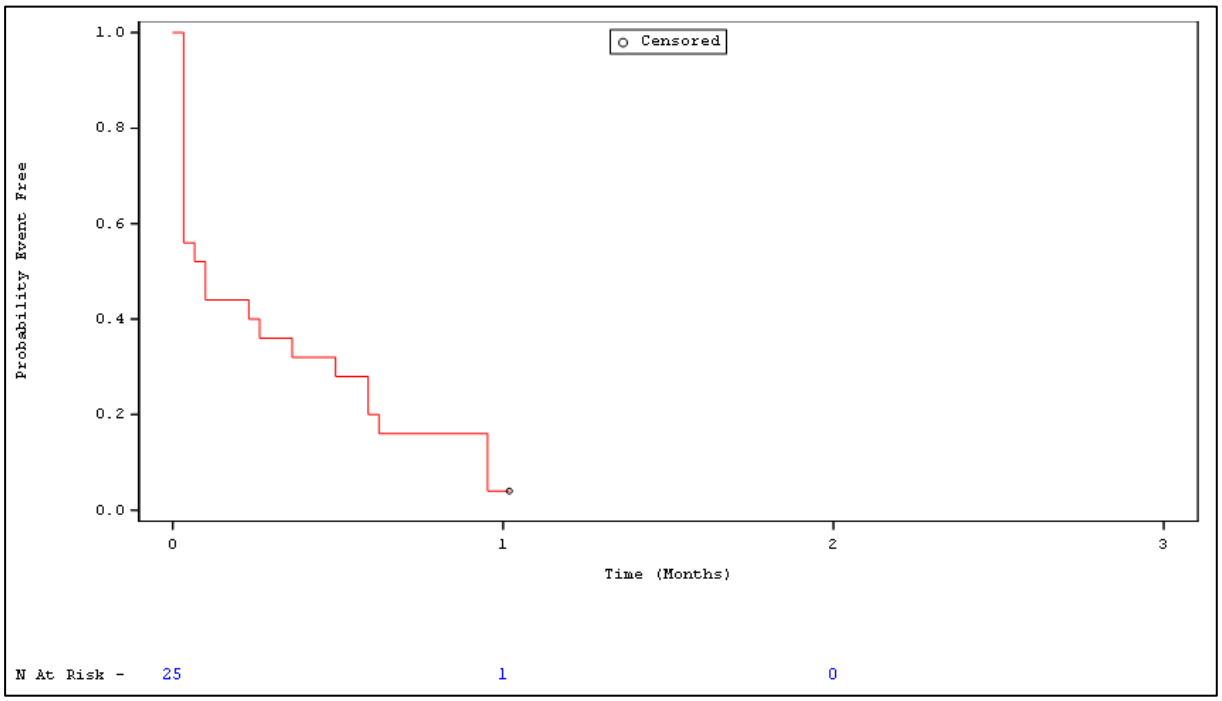


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Diagramm - Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisses (Studie AP26113-11-101)
Ref.: AP26113-11-101 Zusatzanalysen Abbildung 1.1 (15)

Häufigste unerwünschte Ereignisse (PT) waren Übelkeit (bei 50,0 % der Patienten in ALTA bzw. 52,0 % der Patienten in AP26113-11-101), Diarrhoe (45,5 % bzw. 52,0 %) und Husten (40,9 % bzw. 40,0 %) (Tabelle 4-67).

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bei mehr als 10 % der Patienten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA	ALTA	AP26113-11-101

Endpunkt nach MedDRA SOC/PT	N = 110	N = 25
Patienten mit ≥1 Unerwünschtem Ereignis, n (%)	110 (100)	24 (96,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	90 (81,8)	22 (88,0)
Übelkeit	55 (50,0)	13 (52,0)
Diarrhoe	50 (45,5)	13 (52,0)
Erbrechen	38 (34,5)	6 (24,0)
Verstopfung	25 (22,7)	9 (36,0)
Bauchschmerzen	17 (15,5)	6 (24,0)
Trockener Mund	< 10 %	4 (16,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	79 (71,8)	19 (76,0)
Fatigue	38 (34,5)	10 (40,0)
Asthenie	18 (16,4)	< 10 %
Peripheres Ödem	12 (10,9)	5 (20,0)
Fieber	12 (10,9)	5 (20,0)
Schmerzen	< 10 %	4 (16,0)
Grippeähnliche Erkrankung	< 10 %	3 (12,0)
Erkrankungen des Nervensystems	77 (70.0)	18 (72,0)
Kopfschmerzen	43 (39.1)	10 (40,0)
Benommenheit	18 (16.4)	4 (16,0)
Missempfindungen	12 (10.9)	< 10 %
periphere sensorische Neuropathie	< 10 %	5 (20,0)
Sinuskopfschmerzen	< 10 %	3 (12,0)
Untersuchungen	73 (66.4)	17 (68,0)
Erhöhte Serum-Kreatin-Phosphokinase	39 (35.5)	3 (12,0)
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	22 (20.0)	8 (32,0)
Erhöhte Amylase	20 (18.2)	9 (36,0)
Erhöhte Lipase	20 (18.2)	11 (44,0)
Erhöhte Alanin-Aminotransferase	18 (16.4)	6 (24,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	73 (66.4)	20 (80,0)
Husten	45 (40.9)	10 (40,0)
Dsypnoe	30 (27.3)	8 (32,0)
Oropharyngeale Schmerzen	11 (10.0)	< 10 %
Skelettmuskulatur-, Bindegewegbs- und Knochenerkrankungen	71 (64.5)	20 (80,0)
Rückenschmerzen	26 (23.6)	9 (36,0)
Muskelkrämpfe	26 (23.6)	7 (28,0)
Gelenkschmerzen	19 (17.3)	9 (36,0)
Muskelschmerzen	15 (13.6)	< 10%
Muskuloskelettale Schmerzen	14 (12.7)	3 (12,0)
Nackenschmerzen	11 (10.0)	< 10 %

Schmerzen in den Extremitäten	11 (10.0)	< 10 %
Muskelschwäche	< 10 %	4 (16,0)
Gelenkschwellung	< 10 %	5 (20,0)
Muskuloskelettale Brustschmerzen	< 10 %	3 (12,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	65 (59.1)	14 (56,0)
Lungenentzündung	18 (16.4)	< 10 %
Virusinfektion der oberen Atemwege	15 (13.6)	< 10 %
Harnwegsinfektions	11 (10.0)	< 10 %
Infektion der oberen Atemwege	< 10 %	8 (32,0)
Nasopharyngitis	< 10 %	4 (16,0)
Sinusitis	< 10 %	4 (16,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	60 (54.5)	13 (52,0)
Ausschlag	23 (20.9)	4 (16,0)
Juckreiz	13 (11.8)	6 (24,0)
Trockene Haut	< 10 %	3 (12,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	54 (49,1)	17 (68,0)
Verringerter Appetit	27 (24,5)	8 (32,0)
Hypophophatämie	< 10 %	5 (20,0)
Hyperglykämie	< 10 %	3 (12,0)
Hypokalämie	< 10 %	3 (12,0)
Gefäßerkrankungen	37 (33,6)	7 (28,0)
Bluthochdruck	31 (28,2)	6 (24,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	15 (13,6)	3 (12,0)
Schwindelgefühl	12 (10,9)	< 10 %
Psychiatrische Erkrankungen	25 (22,7)	10 (40,0)
Schlafstörungen	< 10 %	5 (20,0)
Angst	< 10 %	4 (16,0)
Depression	< 10 %	3 (12,0)
Augenerkrankungen	28 (25,5)	9 (36,0)
Sehtrübung	< 10 %	5 (20,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (10,0)	5 (20,0)
Anämie	< 10 %	5 (20,0)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabelle 1.1 (14); AP26113-11-101 Zusatzanalysen Tabelle 1.1 (15)

Schwere unerwünschte Ereignisse

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ Grad 3) traten in ALTA bei 69,1 % (101 Ereignisse) der Patienten mit einer medianen Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des Ereignisses von 7,56 Monaten (95 %-KI: [4,73; 13,08]) auf (Tabelle 4-66 und Abbildung 4-34).

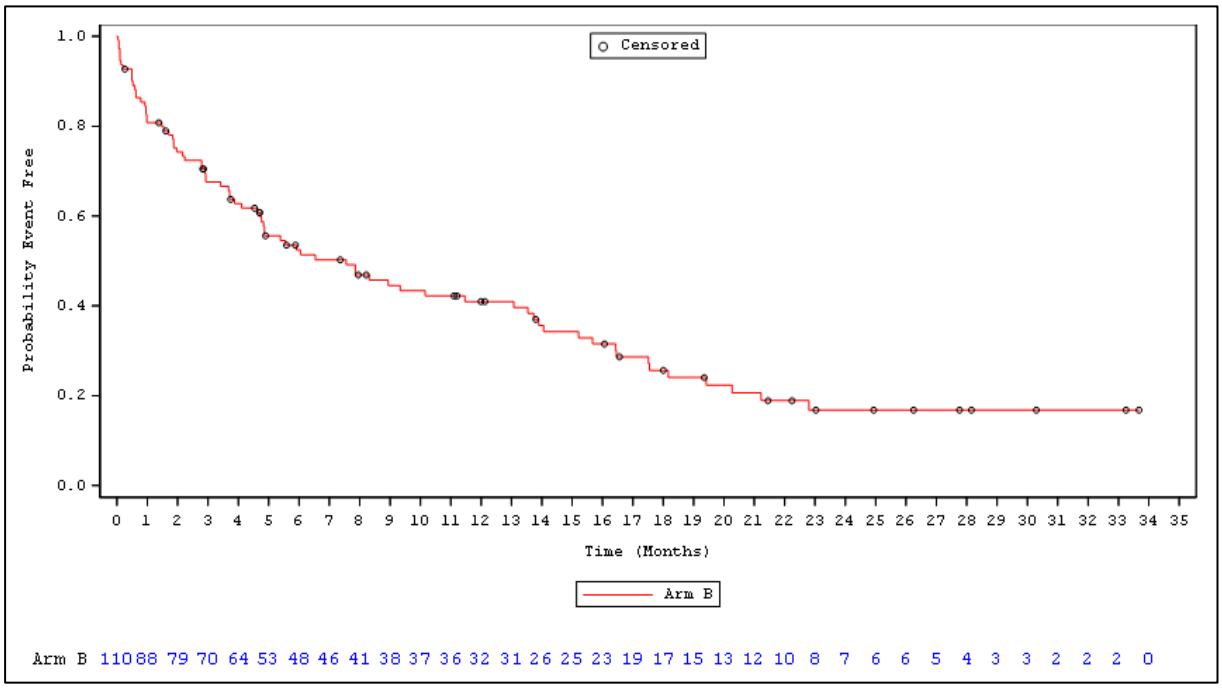


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Diagramm - Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unter der Behandlung auftretenden schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE ≥ Grad 3) in ALTA

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Abbildung 1.3 (14)

In AP26113-11-101 lag der Anteil an Patienten mit einem schweren UE bei 68,0 % (17 Ereignisse). Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren UE lag bei 8,35 Monaten (95 %-KI: [1,87; 24,05]) (Abbildung 4-35) (Tabelle 4-66).

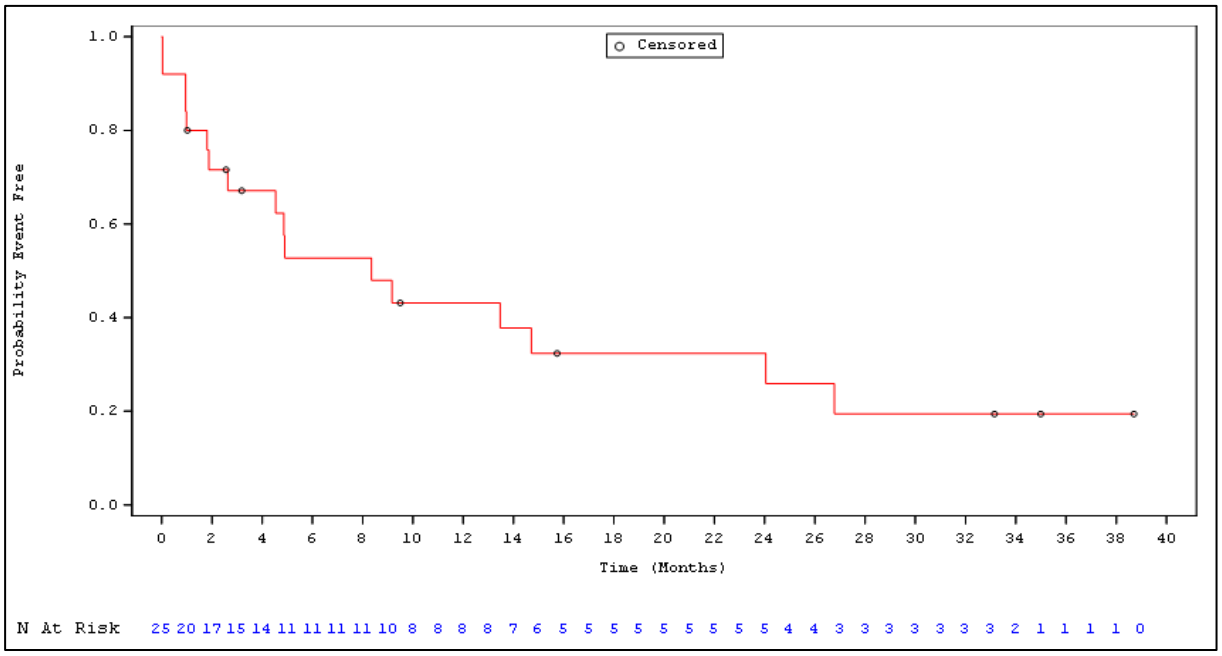


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Diagramm - Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unter der Behandlung auftretenden schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE ≥ Grad 3) in AP26113-11-101

Ref.: AP26113-11-101 Zusatzanalysen Abbildung 1.3 (15)

Das häufigste schwere unerwünschte Ereignis in ALTA stellte ein erhöhter Serum-Kreatin-Phosphokinase-Wert dar (14,5 %). Dieses Ereignis (als schweres unerwünschtes Ereignis) wurde allerdings bei keinem der Patienten aus der Studie AP26113-11-101 festgestellt. Weitere schwere unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten einer Studie auftraten waren erhöhter Lipase-Wert (bei 5,5 % der Patienten in ALTA bzw. 16,0 % der Patienten in AP26113-11-101), Bluthochdruck (10,0 % bzw. 12,0 %), Lungenentzündung (5,5 % bzw. 0 %), erhöhter Amylase-Wert (1,8 % bzw. 8,0 %), Dsypnoe (1,8 % bzw. 8,0 %), Hydrozephalus (0 % bzw. 8,0 %) sowie maligner Pleuraerguss (3,6 % bzw. 8,0 %) (Tabelle 4-68).

Tabelle 4-68: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse NCI CTCAE ≥ Grad 3 nach SOC und PT bei ≥ 2 Patienten aus Studien - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**ALTA**	**AP26113-11-101**
Endpunkt nach MedDRA SOC/PT	N = 110	N = 25
Patienten mit ≥1 unerwünschtem Ereignis NCI CTCAE ≥ Grad 3, n (%)	76 (69,1)	17 (68,0)
Untersuchungen	30 (27,3)	8 (32,0)
Erhöhte Serum-Kreatin-Phosphokinase	16 (14,5)	< 2

Erhöhte Lipase	6 (5,5)	4 (16,0)
Erhöhte Alanin-Aminotransferase	4 (3,6)	< 2
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	3 (2,7)	< 2
Erhöhte Amylase	2 (1,8)	2 (8,0)
Verminderte Neutrophilenzahl	2 (1,8)	< 2
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (13,6)	< 2
Lungenentzündung	6 (5,5)	< 2
Blinddarmentzündung	2 (1,8)	< 2
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (12,7)	4 (16,0)
Pneumonitis	4 (3,6)	< 2
Hypoxie	3 (2,7)	< 2
Pulmonale Embolie	3 (2,7)	< 2
Dyspnoe	2 (1,8)	2 (8,0)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (10,9)	4 (16,0)
Kognitive Störung	3 (2,7)	< 2
Kopfschmerzen	2 (1,8)	< 2
Missempfindungen	2 (1,8)	< 2
Hydrozephalus	< 2	2 (8,0)
Gefäßstörungen	11 (10,0)	3 (12,0)
Bluthochdruck	11 (10,0)	3 (12,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (8,2)	< 2
Hyponaträmie	3 (2,7)	< 2
Verringerter Appetit	2 (1,8)	< 2
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (7,3)	< 2
Influenza-ähnliche Erkrankung	3 (2,7)	< 2
Skelettmuskulatur-, Bindegewegbs- und Knochenerkrankungen	8 (7,3)	< 2
Rückenschmerzen	2 (1,8)	< 2
Schmerzen in den Extremitäten	2 (1,8)	< 2
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	7 (6,4)	< 2
Ausschlag	4 (3,6)	< 2
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (5,5)	< 2
Bauchschmerzen	2 (1,8)	< 2
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	6 (5,5)	3 (12,0)
Maligner Pleuraerguss	4 (3,6)	2 (8,0)
Herzerkrankungen	3 (2,7)	< 2
Vorhofflimmern	2 (1,8)	< 2
Augenerkrankungen	3 (2,7)	< 2
Katarakt	2 (1,8)	< 2

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory

Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse
Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabelle 1.5 (14); AP26113-11-101 Zusatzanalysen Tabelle 1.5 (15)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Anzahl an Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis lag in ALTA bei 54,5 % (60 Patienten). Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten betrug 16,3 Monate (95 %-KI: [11,79; 22,8]) (Abbildung 4-36) (Tabelle 4-66).

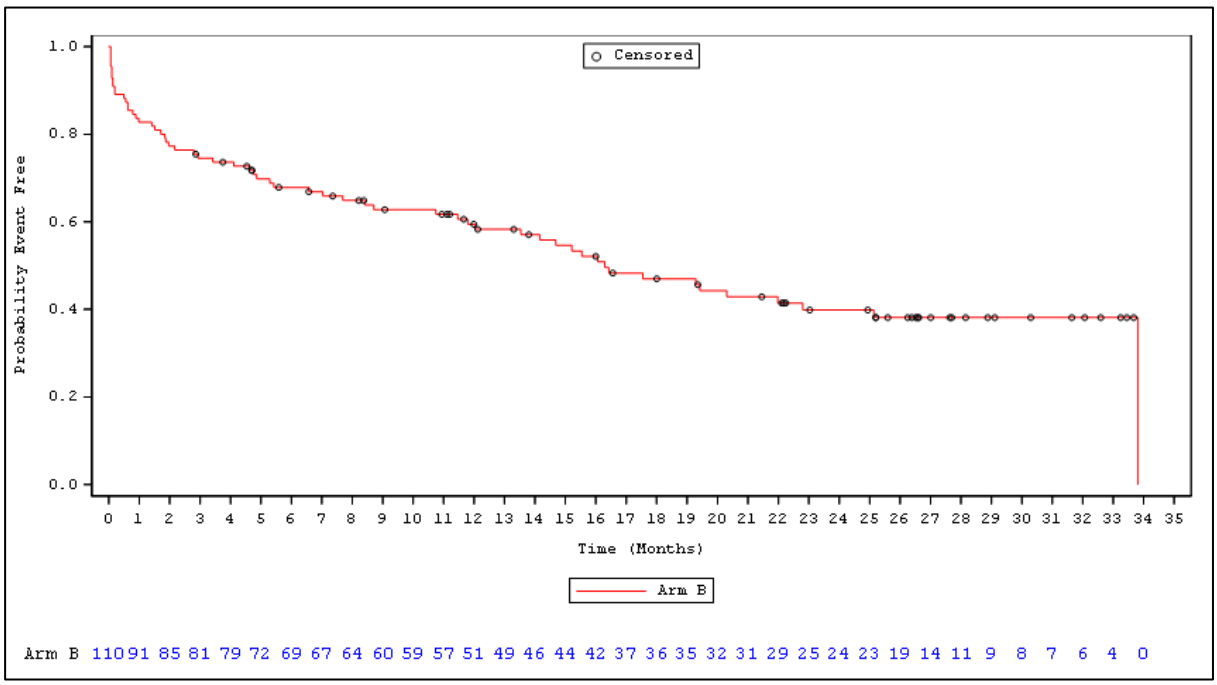


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Diagramm - Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unter der Behandlung auftretenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (ALTA-Studie)
Ref.: ALTA Zusatzanalysen Abbildung 1.2 (14)

In AP26113-11-101 wurde bei 44 % (11 Patienten) der Studienteilnehmer mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis dokumentiert mit einer medianen Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von 28,35 Monaten (95 %-KI: [13,47, NE]) (Abbildung 4-37) (Tabelle 4-66).

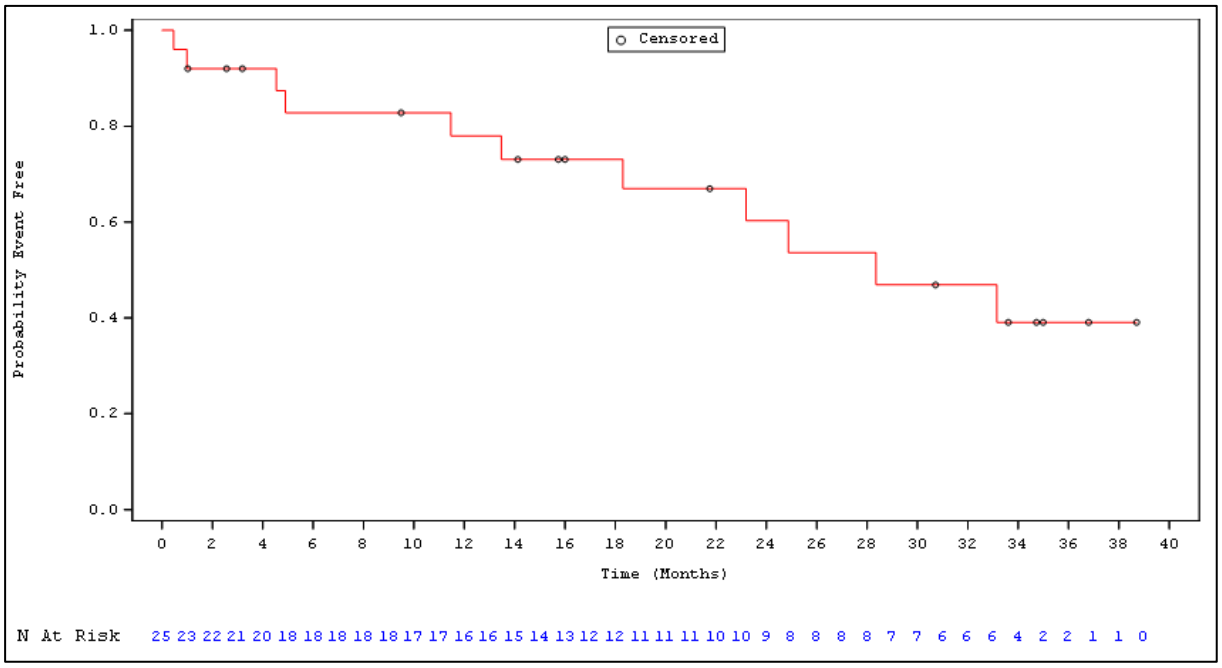


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Diagramm - Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unter der Behandlung auftretenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (AP26113-11-101-Studie)
Ref.: AP26113-11-101 Zusatzanalysen Abbildung 1.2 (15)

Häufigste schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei Patienten, die an der ALTA-Studie teilnahmen, waren Lungenentzündung und Pneumonitis mit einem Anteil von 9,1 % bzw. 8,2 %. In der AP26113-11-101-Studie ist der PT maligner Pleuraerguss das einzige schwerwiegende unerwünschte Ereignis, das für mindestens zwei Patienten berichtet wurde (Tabelle 4-69).

Tabelle 4-69: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bei ≥ 2 Patienten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**ALTA**	**AP26113-11-101**
Endpunkt **nach MedDRA SOC/PT**	N = 110	N = 25
Patienten mit ≥ schwerwiegendem UE n (%)	60 (54,5)	11 (44,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (16,4)	< 2
Lungenentzündung	10 (9,1)	< 2
Blinddarmentzündung	2 (1,8)	< 2
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (14,5)	< 2

Pneumonitis	9 (8,2)	< 2
Dyspnoe	3 (2,7)	< 2
Hämoptyse	2 (1,8)	< 2
Pulmonale Embolie	2 (1,8)	< 2
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	6 (5,5)	3 (12,0)
Maligner Pleuraerguss	4 (3,6)	< 2
Maligner Perikarderguss	< 2	2 (8,0)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (1,8)	< 2
Verwirrtheit	2 (1,8)	< 2

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabelle 1.3 (14); AP26113-11-101 Zusatzanalysen Tabelle 1.3 (15)

Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Der Anteil an Patienten, die ihre Behandlung aufgrund von UE abbrachen, lag in ALTA bei 9,1 % (10 Ereignisse). Die mediane Zeit bis zum Auftreten dieses Ereignisses wurde somit nicht erreicht (Abbildung 4-38) (Tabelle 4-66).

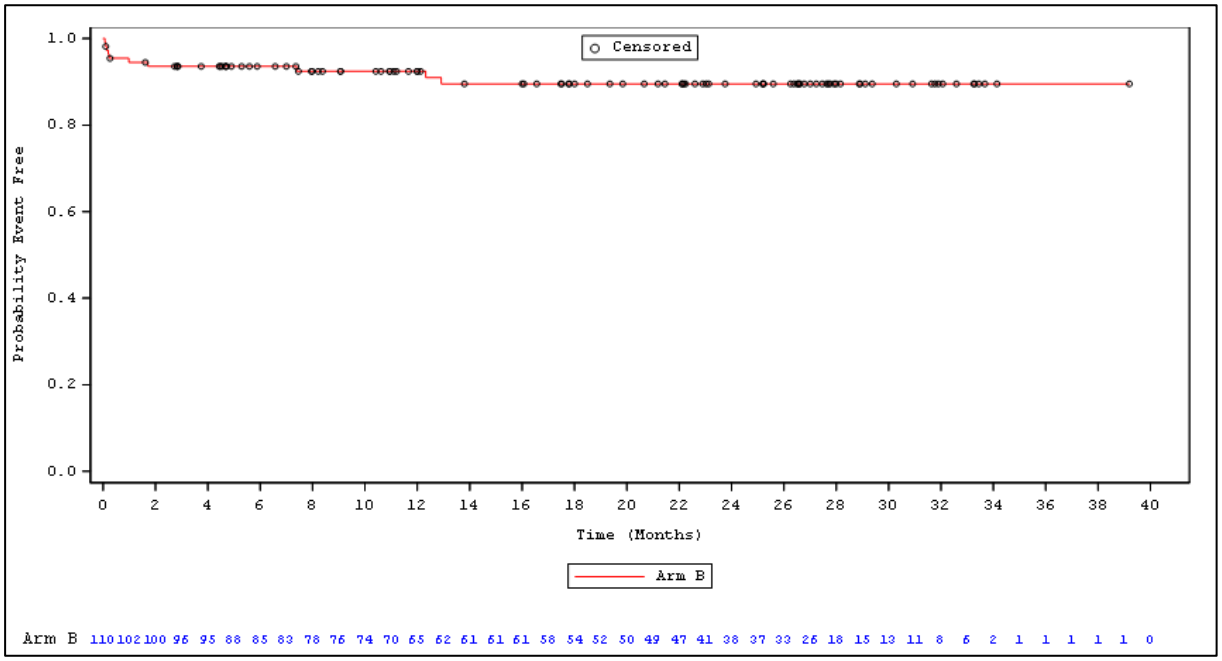


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Diagramm – Zeit bis zum Auftreten eines unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte (ALTA-Studie)

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Abbildung 1.4 (14)

Häufigster Grund für einen UE-bedingten Therapieabbruch in ALTA war eine Pneumonitis (3 Patienten bzw. 2,7 %). Weitere unerwünschte Ereignisse, die einen Therapieabbruch zur Folge hatten, umfassten Lungenentzündung (2 Patienten bzw. 1,8 %) sowie Angioödem, Muskelkrämpfe, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Strahlenpneumonitis und Atemstillstand (jeweils 1 Patient bzw. 0,9 %). Grund für die beiden Therapieabbrüche in der AP26113-11-101-Studie waren Dyspnoe bzw. maligner Pleuraerguss (Tabelle 4-70).

In der Studie AP26113-11-101 brachen zwei Patienten (8,0 %) ihre Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Die mediane Zeit bis zum Auftreten dieses Ereignisses wurde somit nicht erreicht (Abbildung 4-39) (Tabelle 4-66).

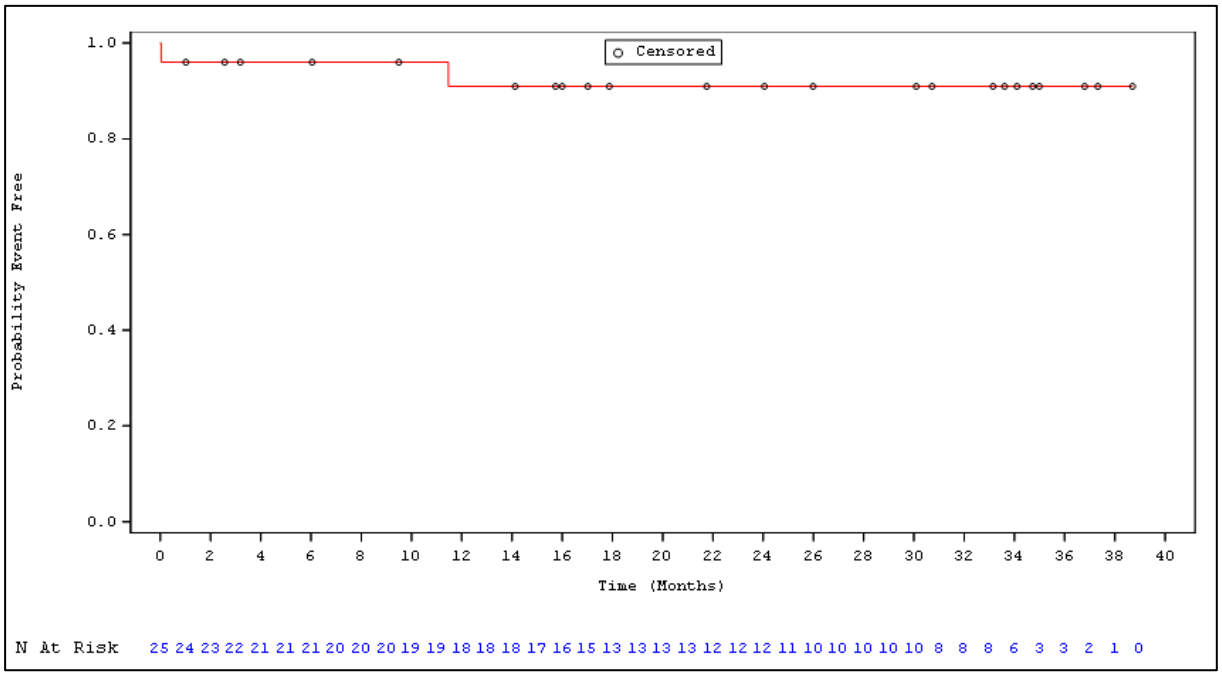


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Diagramm – Zeit bis zum Auftreten eines unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte (AP26113-11-101-Studie)
Ref.: AP26113-11-101 Zusatzanalysen Abbildung 1.4 (15)

Tabelle 4-70: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**ALTA**	**AP26113-11-101**
Endpunkt nach MedDRA PT	N = 110	N = 25
Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte, n (%)	10 (9,1)	2 (8,0)
Pneumonitis	3 (2,7)	0 (0)
Lungenentzündung	2 (1,8)	0 (0)

Angioödem	1 (0,9)	0 (0)
Muskelkrämpfe	1 (0,9)	0 (0)
Lichtempfindlichkeitsreaktion	1 (0,9)	0 (0)
Strahlenpneumonitis	1 (0,9)	0 (0)
Atemstillstand	1 (0,9)	0 (0)
Dyspnoe	0 (0)	1 (4,0)
Maligner Perikarderguss	0 (0)	1 (4,0)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabelle 1.11 (14); AP26113-11-101 Zusatzanalysen Tabelle 1.11 (15)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Early Onset Pulmonary Events

In der Studie AP26113-11-101 wurden während der Dosiseskalationsphase und der initialen Expansionsphase mit 180 mg qd in den ersten sieben Tagen nach Beginn der Brigatinib-Behandlung sogenannte Early Onset Pulmonary Events (EOPE) beobachtet. Hierbei handelte es sich um moderate und schwere pulmonale unerwünschte Ereignisse wie Pneumonitis, Dyspnoe, Hypoxie und Husten.

Um die EOPE besser charakterisieren zu können, wurden diese in den Studien AP26113-11-101 und ALTA systematisch erfasst. Hierzu wurden alle pulmonalen unerwünschten Ereignisse untersucht, die prospektiv als MedDRA Preferred Term (PT) spezifiziert worden waren und innerhalb von 7 Tagen nach Behandlungsbeginn, einer Dosiseskalation oder Wiederaufnahme der Therapie nach mindestens 7-tägiger Behandlungsunterbrechung auftraten (54, 70).

Ergebnisse

In beiden Studien traten EOPE ausschließlich innerhalb von sieben Tage nach Behandlungsbeginn (Lead-In-Phase) und somit bei einer Dosis von 90 mg Brigatinib qd auf. In ALTA wurden bei neun Patienten (8,2 %) insgesamt 14 EOPE-Ereignisse beobachtet. Häufigstes Ereignis war die Pneumonitis, die bei vier Patienten (6 Ereignisse) diagnostiziert wurde. Mehr als die Hälfte der Ereignisse entsprach dem Schweregrad 1 (n=2) oder 2 (n=6), fünf Ereignisse wurden dem Schweregrad 3 und ein Ereignis dem Schweregrad 4 zugeordnet. Fünf Patienten mit einem pulmonalen Ereignis konnten die Behandlung nach einer Therapieunterbrechung fortsetzen, vier Patienten brachen die Behandlung ab (ALTA Zusatzanalysen Tabelle 14.3.8.10.2 (14)).

In der Studie AP26113-11-101 wurde in der relevanten Kohorte (n=25) bei einem Patienten (4 %) ein EOPE-Ereignis beobachtet. Hierbei handelte es sich um eine Pneumonitis vom Grad 3. Der Patient konnte die Behandlung nach einer Therapieunterbrechung fortsetzen (AP26113-11-101 Zusatzanalysen Tabelle 14.3.8.10.1 (15)).

Sowohl in ALTA als auch in der Studie AP26113-11-101 wurden nach Eskalation zu 180 mg Brigatinib qd keine weiteren EOPE beobachtet (54).

Later-onset Pneumonitis

Zusätzlich zu den EOPE wurden auch pulmonale Ereignisse mit einem späten Auftreten (Later-onset Pulmonitis) erfasst. Diese waren definiert als pulmonale Ereignisse, die sich mehr als sieben Tage nach Behandlungsbeginn, Wiederaufnahme der Behandlung nach Therapieunterbrechung oder Dosiseskalation entwickelten.

In ALTA wurde bei drei Patienten (insgesamt sechs Ereignisse) eine Later-onset Pneumonitis diagnostiziert. Hierbei entsprachen zwei Ereignisse dem Schweregrad 1, drei Ereignisse dem Schweregrad 2 und ein Ereignis dem Schweregrad 3. Alle Patienten konnte ihre Behandlung nach einer Therapieunterbrechung fortführen (ALTA Zusatzanalysen Tabelle 14.3.8.11.2 (14)).

In der Studie AP26113-11-101 wurde bei keinem Patienten eine later-onset Pneumonitis festgestellt (AP26113-11-101 Zusatzanalysen Tabelle 14.3.8.11.1 (15)).

<u>Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext</u>

Die Studienergebnisse sind vermutlich uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da in beiden Studien überwiegend Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Außerdem wurde die Studie entsprechend der internationalen, auch für Deutschland gültigen Standards durchgeführt.

4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Interaktionstests wurden nicht durchgeführt, da es sich bei ALTA um keine vergleichende Studie handelt. Explorative Analysen, die auch Subgruppenanalysen miteinschließen, wurden im Studienprotokoll geplant. Für den primären Endpunkt Objektive Ansprechrate sowie die sekundären Endpunkte Gesamtüberleben, BIRC-beurteiltes progressionsfreies Überleben, Unerwünschte Ereignisse (UE), Schwere UE ≥ Grad 3, Schwerwiegende UE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden explorative Analysen unter Berücksichtigung folgender Faktoren durchgeführt:

- Alter: 18-64 vs. ≥ 65 Jahre

- Geschlecht: weiblich vs. männlich
- Ethnie: asiatisch vs. nicht asiatisch
- vorherige Chemotherapie: ja vs. nein
- Hirnmetastasen bei Baseline: vorhanden vs. nicht vorhanden
- bestes Ansprechen unter vorheriger Crizotinib-Therapie: komplettes/partielles Ansprechen vs. anderes/unbekanntes Ansprechen.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind zusammenfassend in Tabelle 4-71 dargestellt.

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ALTA-Studie)

Gesamtüberleben		
Subgruppe	**Ereignisse, n/N (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]**
Altersgruppe		
18-64 Jahre	25/80 (31,3)	NE [27,6; NE]
≥ 65 Jahre	15/ 30 (50,0)	27,7 [13,9; NE]
Geschlecht		
weiblich	23/64 (35,9)	34,1 [27,7; 34,1]
männlich	17/46 (37,0)	NE [22,6; NE]
Ethnie		
asiatisch	5/30 (16,7)	NE [NE; NE]
nicht asiatisch	35/80 (43,8)	34,1 [22,6; NE]
Vorherige Chemotherapie		
ja	26/81 (32,1)	34,1 [27,7; NE]
nein	14/29 (48,3)	21,6 [10,1; NE]
Hirmetastasen zu Baseline		
vorhanden	26/74 (35,1)	34,1 [27,6; NE]
nicht vorhanden	14/36 (38,9)	NE [17.9; NE]
Bestes Ansprechen auf Crizotinib		
PR/CR	27/73 (37,0)	34,1 [27,6; NE]
andere/unbekannt	13/37 (35,1)	NE [13,0; NE]
Progressionsfreies Überleben, beurteilt durch den Prüfarzt		
Subgruppe	**Ereignisse, n/N (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]**
Altersgruppe		
18-64 Jahre	42/80 (52,5)	15,6 [11,1; 21,1]
≥ 65 Jahre	22/30 (73,3)	15,6 [5.5; 22,8]
Geschlecht		
weiblich	36/64 (56,3)	18,5 [11,1; 26,0]
männlich	28/46 (60,9)	14,1 [8,9; 15,7]
Ethnie		
asiatisch	18/30 (60,0)	15,6 [11,1; 15,7]
nicht asiatisch	46/80 (57,5)	14,7 [10,8; 24,0]
Vorherige Chemotherapie	44/81 (54,3)	15,6 [11,1, 24.0]
ja	20/29 (69,0)	12,6 [4,9, 15,7]
nein		

Hirmetastasen zu Baseline		
vorhanden	45/74 (60,8)	15,6 [9,3; 22,8]
nicht vorhanden	19/36 (52,8)	15,6 [11,1; 23,7]
Bestes Ansprechen auf Crizotinib		
PR/CR	41/73 (56,2)	15,6 [11,1, 21,1]
andere/unbekannt	23/37 (62,2)	12,9 [5,2; 22,8]
Gesamtansprechrate, beurteilt durch den Prüfarzt		
Subgruppe	**Ereignisse, n/N (%)**	**95 %-KI**
Altersgruppe		
18-64 Jahre	47/80 (58,8)	[47,2; 69,6]
≥ 65 Jahre	15/30 (50,0)	[31,3; 68,7]
Geschlecht		
weiblich	38/64 (59,4)	[46,4; 71,5]
männlich	24/46 (52,2)	[36,9; 67,1]
Ethnie		
asiatisch	20/30 (66,7)	[47,2; 82,7]
nicht asiatisch	42/80 (52,5)	[41,0; 63,8]
Vorherige Chemotherapie		
ja	47/81 (58,0)	[46,5; 68,9]
nein	15/29 (51,7)	[32,5; 70,6]
Hirmetastasen zu Baseline		
vorhanden	45/74 (60,8)	[48,8; 72,0]
nicht vorhanden	17/36 (47,2)	[30,4; 64,5]
Bestes Ansprechen auf Crizotinib		
PR/CR	49/73 (67,1)	[55,1; 77,7]
andere/unbekannt	13/37 (35,1)	[20,2; 52,5]
Unerwünschte Ereignisse		
Subgruppe	**Ereignisse, n/N (%)**	**Mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des Ereignisses in Monaten [95 %-KI]**
Altersgruppe		
18-64 Jahre	80/80 (100)	0,066 [0,066, 0,131]
≥ 65 Jahre	30/30 (100)	0,066 [0,066, 0,263]
Geschlecht		
weiblich	64/64 (100)	0,066 [0,066; 0,131]
männlich	46/46 (100)	0,115 [0,066; 0,197]

Ethnie asiatisch nicht asiatisch	 30/30 (100) 80/80 (100)	 0,148 [0,066; 0,329] 0,066 [0,066; 0,131]
Vorherige Chemotherapie ja nein	 81/81 (100) 29/29 (100)	 0,066 [0,066; 0,131] 0,066 [0,033; 0,197]
Hirmetastasen zu Baseline vorhanden nicht vorhanden	 74/74 (100) 36/36 (100)	 0,066 [0,066; 0,131] 0,066 [0,066; 0,230]
Bestes Ansprechen auf Crizotinib PR/CR andere/unbekannt	 72/72 (100) 38/38 (100)	 0,066 [0,066; 0,131] 0,082 [0,033; 0,197]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ Grad 3)		
Subgruppe	**Ereignisse, n/N (%)**	**Mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des Ereignisses in Monaten [95 %-KI]**
Altersgruppe 18-64 Jahre ≥ 65 Jahre	 54/80 (67,5) 22/30 (73,3)	 7,556 [4,731; 13,73] 4,862 [1,971; 15,67]
Geschlecht weiblich männlich	 45/64 (70,3) 31/46 (67,4)	 5,914 [4,107; 10,15] 13,08 [3,713; 14,06]
Ethnie asiatisch nicht asiatisch	 19/30 (63,3) 57/80 (71,3)	 5,552 [2,793; 18,17] 7,852 [4,632; 13,54]
Vorherige Chemotherapie ja nein	 59/81 (72,8) 17/29 (58,6)	 5,552 [3,713; 13,54] 8,936 [4,107; 17,54]
Hirmetastasen zu Baseline vorhanden nicht vorhanden	 47/74 (63,5) 29/36 (80,6)	 8,312 [4,764; 15,67] 4,830 [1,873; 10,15]
Bestes Ansprechen auf Crizotinib PR/CR andere/unbekannt	 50/72 (69,4) 26/38 (68,4)	 7,852 [4,632; 13,90] 4,862 [2,924; 15,21]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Subgruppe	**Ereignisse, n/N (%)**	**Mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des Ereignisses in Monaten**

		[95 %-KI]
Altersgruppe 18-64 Jahre ≥ 65 Jahre	 40/80 (50,0) 20/30 (66,7)	 19,29 [10,74; NE] 15,54 [4,764; 19,42]
Geschlecht weiblich männlich	 32/64 (50,0) 28/46 (60,9)	 17,54 [10,74; 33,81] 15,54 [7,031; 22,80]
Ethnie asiatisch nicht asiatisch	 15/30 (50,0) 45/80 (56,3)	 22,80 [5,290; NE] 16,07 [8,411; 21,98]
Vorherige Chemotherapie ja nein	 42/81 (51,9) 18/29 (62,1)	 19,42 [13,54; 33,81] 11,47 [4,107; 17,54]
Hirmetastasen zu Baseline vorhanden nicht vorhanden	 36/74 (48,6) 24/36 (66,7)	 22,80 [11,79; 33,81] 13,54 [4,632; 16,43]
Bestes Ansprechen auf Crizotinib PR/CR andere/unbekannt	 37/72 (51,4) 23/38 (60,5)	 21,98 [14,16; 33,81] 10,74 [2,793; 17,54]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten		
Subgruppe	**Ereignisse, n/N (%)**	**Mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des Ereignisses in Monaten [95 %-KI]**
Altersgruppe 18-64 Jahre ≥ 65 Jahre	 6/80 (7,5) 4/30 (13,3)	 NE [NE; NE] NE [NE; NE]
Geschlecht weiblich männlich	 3/64 (4,7) 7/46 (15,2)	 NE [NE; NE] NE [NE; NE]
Ethnie asiatisch nicht asiatisch	 20/30 (66,7) 51/80 (63,8)	 NE [NE; NE] NE [NE; NE]
Vorherige Chemotherapie ja nein	 9/81 (11,1) 1/29 (3,4)	 NE [NE; NE] NE [NE; NE]
Hirmetastasen zu Baseline vorhanden nicht vorhanden	 5/74 (6,8]	 NE [NE; NE]

	5/36 (13,9)	NE [NE; NE]
Bestes Ansprechen auf Crizotinib		
PR/CR	7/72 (9,7)	NE [NE; NE]
andere/unbekannt	3/38 (7,9)	NE [NE; NE]
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; PR: partielles Ansprechen Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabellen 2.2.1.1, 2.2.1.2, 2.2.1.3, 2.2.1.4, 2.2.1.5, 2.2.1.6, 2.2.1.3.1, 14.2.7.1, 14.2.7.3, 14.2.7.4 und 14.3.2.1.1 (14)		

Da es sich bei den Subgruppenanalysen um explorative Analysen einer nicht vergleichenden Studie handelt, wurden sie hier nur informativ dargestellt, ohne daraus mögliche Assoziationen ableiten zu können.

4.3.2.3.4 Indirekte Vergleiche auf Basis weiterer Untersuchungen

4.3.2.3.4.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten kontrollierten Studien mit Brigatinib und der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib vor. Weiterhin konnte in der systematischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern keine relevante randomisierte kontrollierte Studie mit Brigatinib und einer anderen Vergleichsintervention identifiziert werden (siehe Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3). Für die Ableitung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Brigatinib gegenüber Ceritinib wurde daher ein indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt.

4.3.2.3.4.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers für indirekte Vergleiche

Nachfolgend sollen alle weitere Untersuchungen, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle weitere Untersuchungen, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle weiteren Untersuchungen, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle weiteren Untersuchungen, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche weitere Untersuchungen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Für den indirekten Vergleich zwischen Brigatinib und Ceritinib wurde der Behandlungsarm B der pivotalen Zulassungsstudie ALTA mit Brigatinib herangezogen (Tabelle 4-72). Die Suche nach Studien mit Ceritinib, die sich für einen indirekten Vergleich eignen, ist in den nachfolgenden Abschnitten 4.3.2.3.4.1.2 und 4.3.2.3.4.1.3 dargestellt.

Tabelle 4-72: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
AP26113-13-201 (ALTA)	Ja	ja (Ariad Pharma-ceuticals)	laufend	Studienbeginn: 04. Juni 2014 Primäre Analyse: 29. Februar 2016 Geplantes Studienende: September 2020	• Brigatinib 90 mg • Brigatinib 90 → 180 mg

Die angegebenen Informationen bilden den Stand vom 11.12.2018 ab.

Tabelle 4-73: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.2.3.4.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Da im vorliegenden Anwendungsgebiet keine randomiersten kontrollierten Studien mit Brigatinib und Ceritinib vorliegen, wurde eine systematische Literaturrechere nach Studien mit Ceritinib durchgeführt, die sich für einen indirekten Vergleich mit Brigatinib (Behandlungsarm B der pivotalen Zulassungsstudie ALTA) eignen. Um Studien der bestverfügbaren Evidenz zu erhalten, wurde ausschließlich nach randomisieren kontrollierten Studien gesucht.

Die Recherche erfolgte am 21. bzw. 22.11.2018. Die verwendeten Suchstrategien samt Trefferzahlen sind in Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-A2 dargestellt. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C2 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

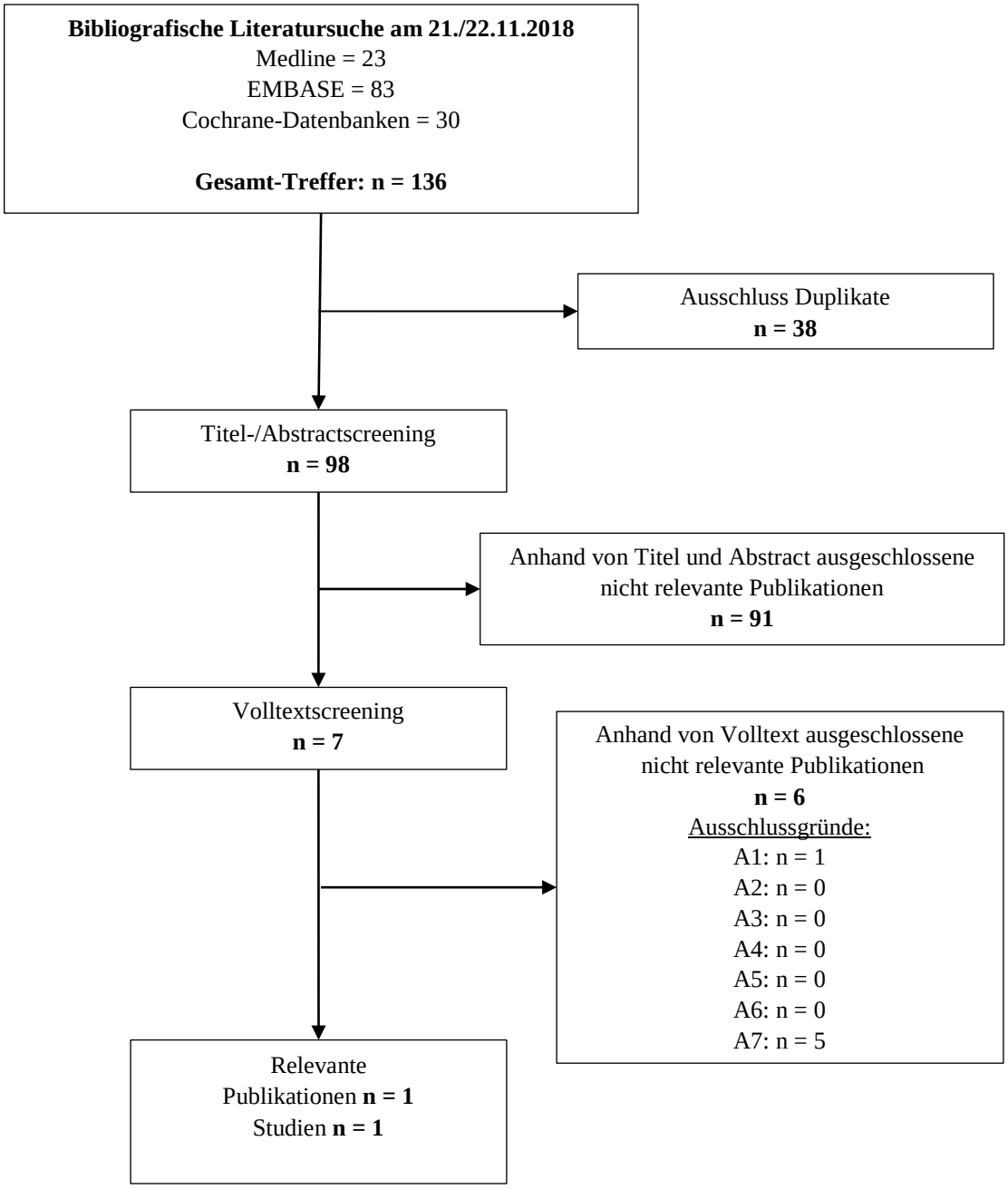


Abbildung 4-40: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib

Die bibliografische Literaturrecherche ergab 136 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten (n=38) verblieben 98 Treffer, die von zwei unabhängigen Personen geprüft wurden. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstract wurden 91 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbliebenen 7 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Hierbei wurde die randomisierte kontrollierte Studie ASCEND-5 identifiziert (71).

4.3.2.3.4.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-72) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-74: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ASCEND-5 (CLDK378A2303)	NCT01828112: clinicaltrials.gov (72) ICTRP (73) 2012-005637-36: EudraCT (74) PharmNet.Bund (75)	nein	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche erfolgte zwischen dem 23.11. und 05.12.2018 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die verwendeten Suchstrategien samt Trefferzahlen sind in Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B2 dargestellt. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D2 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

4.3.2.3.4.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen für indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3)resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-75: Studienpool – indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien des pharmazeutischen Unternehmers						
ALTA	ja	ja	nein	ja (54)	Ja (62-65)	ja (42)
RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib						
ASCEND-5	nein	nein	ja	nein	Ja (72-75)	ja (71)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.2.3.4.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt***

analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.4.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 4-76: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
ALTA	Offene, randomisierte, nicht vergleichende Phase-II-Parallelgruppenstudie	Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem (Stadium IIIB oder IV), Crizotinib-vorbehandeltem NSCLC, deren Erkrankung nach einer Therapie mit Crizotinib fortgeschritten ist	Brigatinib 90 mg qd (N=112) Brigatinib 180 mg qd nach einer siebentätigen Lead-In-Phase mit 90 mg (N=110)	Behandlung: Patienten wurden bis zur Progression, intolerierbarer Toxizität oder einem anderen Abbruchkriterium behandelt. Nachbeobachtung: Nach Beendigung der Studienbehandlung wurden die Patienten alle drei Monate bis zu einem Zeitraum von zwei Jahren, nachdem der letzte Patient eingeschlossen wurde, nachbeobachtet.	71 Zentren in 18 Ländern: Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Italien, Kanada, Korea, Niederlande, Norwegen, Österreich, Schweden, Schweiz, Singapur, Spanien, UK, USA Beginn: 04. Juni 2014	Primärer Endpunkt ORR, beurteilt durch den Prüfarzt Sekundäre Endpunkte ORR, beurteilt durch BIRC Intrakranielles Ansprechen,beurteilt durch BIRC (ORR und PFS) Zeit bis zum Ansprechen Dauer des Ansprechens Krankheitskontrollrate Progressionsfreies Überleben, BIRC- und Prüfarzt-beurteilt Gesamtüberleben Sicherheit und Verträglichkeit Patientenberichtete Lungenkarzinom-Symptome und HRQoL gemäß EORTC QLQ-C30

						(Version 3.0)
ASCEND-5	Offene, randomisierte kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem (Stadium IIIB oder IV) NSCLC, die bereits mit einer Platin-basierten Chemotherapie sowie Crizotinib vorbehandelt sind	Ceritinib (N=115) Chemotherapie (N=116) davon: Pemetrexed (n=40) Docetaxel (n=73)*	Behandlung bis zur Tumorprogression†, inakzeptabler Toxizität, Schwangerschaft, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, Tod oder Therapieabbruch durch den Prüfarzt oder Patienten Primäranalyse (26.01.2016): Die Primäranalyse wurde durchgeführt, nachdem 172 PFS-Ereignisse eingetreten waren und alle Patienten ein Follow-up von mindestens 12 Wochen beendet hatten. Geplante Nachbeobachtung: bis zur finalen Auswertung des Gesamtüberlebens nach circa 196 erwarteten Todesfällen bzw. dem Nachweis eines signifikanten Unterschieds für das Gesamtüberleben	99 Zentren in 20 Ländern: Belgien, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Libanon, Niederlande, Portugal, Russland, Schweiz, Singapur, Spanien, Türkei, UK, USA Studienbeginn: 28. Juni 2013 Studienende: Es handelt sich um eine laufende Studie; das voraussichtliche Studienende ist der 27. Juli 2020.	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS), beurteilt durch ein unabhängiges Prüfungskomitee (BIRC) Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben Tumoransprechen, erhoben durch Prüfarzt und BIRC Gesamtansprech-rate Krankheitskon-trollrate Zeit bis zum ersten Ansprechen Dauer des Ansprechens PFS, beurteilt durch den Prüfarzt Intrakranielles Tumoransprechen, erhoben durch das BIRC: a) Intrakranielle Gesamtansprechrate b) Intrakranielle Krankheitskontroll-rate c) Dauer des

	intrakraniellen Ansprechens Sicherheit Lebensqualität EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13, EQ-5D und LCSS

[*]Im Chemotherapie-Arm erhielten 3 Patienten keine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation

[†] Auch nach der Progression konnten Patienten in beiden Studienarmen die Therapie mit der jeweiligen Studienmedikation fortsetzen, wenn sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von einer Therapie profitieren konnten. Für Patienten im Vergleichsarm bestand bei Nachweis einer Tumorprogression außerdem die Möglichkeit zu einem Wechsel auf die Behandlung mit Ceritinib (Crossover).

ALK, Anaplastische Lymphomkinase; DCR, disease control rate; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC-QLQ-LC13, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; IDCR, intracranial disease control rate; LCSS, Lung Cancer Symptom Scale; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC, Non-small cell lung cancer; OIRR, overall intracranial response rate; ORR, overall response rate; PFS, progression-free survival

Ref.: Clinical Study Report ALTA (54); Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib (16)

Tabelle 4-77: Charakterisierung der Interventionen – Studien für indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Studie	Intervention	Vergleichsintervention	Vor- und Begleitbehandlung
ALTA	Brigatinib 90 mg qd Brigatinib180 mg oral qd bei einer siebentägigen Lead-in-Phase mit 90 mg oral qd	Keine	Die Behandlung erfolgte kontinuierlich in Zyklen mit einer Dauer von 28 Tagen. Brigatinib wurde unabhängig von der Mahlzeit mit einem Glas Wasser (240 ml) eingenommen. <u>Vorbehandlung</u> Gemäß Einschlusskriterien waren die Patienten mit Crizotinib vorbehandelt. Eine Vorbehandlung mit Chemotherapie war erlaubt. <u>Begleitbehandlung</u> Eine palliative Therapie und unterstützende Maßnahmen waren während der Studie erlaubt, um Symptome und zugrundeliegende Krankheiten zu behandeln, die im Laufe der Studie auftraten. Patienten mit ZNS-Läsionen, die eine lokale Radiotherapie wie SRS benötigten, durften die Behandlung mit der Studienmedikation nach Ermessen des Prüfarztes und Genehmigung durch den Sponsor nach einer entsprechenden Unterbrechung der Therapie fortführen.
ASCEND-5	Ceritinib (750 mg qd oral) Behandlung kontinuierlich (21-tägiger Zyklus) Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund von Unverträglichkeit erlaubt Dosisreduktion unter 300 mg qd nicht gestattet	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes: Pemetrexed (500 mg/m^2 i.v.) oder Docetaxel (75 mg/m^2 i.v.) Verabreichung jeweils am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus Applikation sowie eventuelle Dosisanpassungen und Therapieunterbrechungen gemäß den Vorgaben der Fachinformation Ein Wechsel zwischen Pemetrexed und Docetaxel war nach Beginn der Behandlung nicht mehr	**Vorbehandlung** entsprechend den Einschlusskriterien: - Crizotinib - Ein oder zwei Chemotherapie-Regime, einschließlich einer Platin-basierten Chemotherapie **Begleitbehandlung** <u>Pemetrexed</u>: - Dexamethason (4 mg bid oral) - Folsäure (400-1.000 µg qd oral) - Vitamin B12 (1 mg i.m.) <u>Docetaxel</u>: - Korticosteroid, z. B. Dexamethason (8 mg bid oral) Alle Patienten erhielten außerdem supportive Begleittherapien (z. B. Antiemetika, Antidiarrhoika)

	möglich	nach Bedarf
bid, bis in die (lat., zweimal täglich); i.m., intramuskulär; i.v., intravenös; qd, quaque die (lat., einmal täglich); SRS: stereotaktische Radiochirurgie Ref.: Clinical Study Report ALTA (54); Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib (16)		

Tabelle 4-78: Charakterisierung der Studienpopulationen, demografische Charakteristika – Studien für indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Merkmal **Gruppe**	**ALTA (Brigatinib) N=110**	**ASCEND-5 (Ceritinib) N=115**
Alter (in Jahren)		
MW (SD)	55,5 (13,0)	53,1 (11,9)
Median	56,5	54,0
Spannweite	20-81	30-77
Alterskategorie		
18-64 Jahre	80 (72,7)	89 (77,4)
≥ 65 Jahre	30 (27,3)	26 (22,6)
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	64 (58,2)	68 (59,1)
Männlich	46 (41,8)	47 (40,9)
Ethnie, n (%)		
weiß	76 (69,1)	81 (70,4)
asiatisch	30 (27,3)	30 (26,1)
andere/fehlend	4 (3,6)	4 (3,5)
Geographische Region		
Westeuropa	55 (50,0)	n.b.
Asien	29 (26,4)	
Andere	26 (23,6)	
Raucherstatus n, (%)		
Nie-Raucher	63 (57,3)	71 (61,7)
Ex-Raucher	43 (39,1)	39 (33,9)
Raucher	4 (3,6)	4 (3,5)
Fehlt	0 (0)	1 (0,9)
ECOG-Performance-Status, n (%)		
0	45 (40,9)	56 (48,7)
1	56 (50,9)	50 (43,5)
2	9 (8,2)	9 (7,8)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabellen 14.1.2.1 und 14.1.2.2 (14); Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib (16)

Tabelle 4-79: Charakterisierung der Studienpopulationen, krankheitsspezifische Charakteristika – Studien für indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Merkmal **Gruppe**	**ALTA (Brigatinib) N=110**	**ASCEND-5 (Ceritinib) N=115**
Krankheitsstadium, n (%)		
IIIA	1 (0,9)	0 (0)
IIIB	1 (0,9)	1 (0,9)
IV	108 (98,2)	114 (99,1)
Histologie, n (%)		
Adenokarzinom	108 (98,2)	111 (96,5)
Andere	2 (1,8)	4 (3,5)
Hirnmetastasen zu Baseline, n(%)		
ja	74 (67,3)	65 (56,5)
nein	36 (32,7)	50 (43,5)
Lokalisation von Metastasen, n (%)		
Gehirn	74 (67,3)	65 (56,5)
Leber	23 (20,9)	44 (38,3)
Lunge	93 (84,5)	115 (100)
Knochen	38 (34,5)	62 (53,9)
Pleura	n.b.	40 (34,8)
Lymphknoten	n.b.	59 (51,3)
Erkrankungsdauer (in Monaten)		
MW (SD)	36,6 (42,1)	24,1 (20,4)
Median	24,1	19,4
Spannweite	3-310	5,5-153,3

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabellen 14.1.2.1 und 14.1.2.2 (14); Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib (16)

Tabelle 4-80: Charakterisierung der Studienpopulationen, krebsspezifische Vortherapien – Studien für indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Merkmal **Gruppe**	**ALTA (Brigatinib) N=110**	**ASCEND-5 (Ceritinib) N=115**
Anzahl vorangegangener Therapielinien, n (%)		
1	27 (24,5 %)	1 (0,9)
2	45 (40,9 %)	98 (85,2)
≥ 3	38 (34,6 %)	16 (13,9)
Vorherige antineoplastische Therapie		
Bevacizumab	17 (15,5)	12 (10,4)
Carboplatin	37 (33,6)	48 (41,7)
Cisplatin	57 (51,8)	76 (66,1)

Crizotinib	106 (96,4)	115 (100)
Docetaxel	10 (9,1)	4 (3,5)
Gemcitabin	22 (20,0)	16 (13,9)
Paclitaxel	14 (12,7)	13 (11,3)
Pemetrexed	62 (56,4)	82 (71,3)
Vinorelbin	8 (7,3)	11 (9,6)
Gefitinib	7 (6,4)	-
Letzte Therapie vor der Randomisierung		
Chemotherapie	4 (3,6)	21 (18,3)
zielgerichtete Therapie	106 (96,4)	96 (83,5)
Behandlung von Hirnmetastasen		
ja	46 (41,8)	n.b.
nein	64 (58,2)	
Vorherige Strahlentherapie, n (%)		
ja	58 (52,7)	61 (53,0)
nein	52 (47,3)	54 (47,0)
Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabellen 14.1.2.1 und 14.1.2.2 (14); Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib (16)		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

ALTA (AP26113-13-201)

Studiendesign und Patientenpopulation

Die ALTA-Studie ist eine offene, multizentrische, internationale, randomisierte, nicht vergleichende Phase-II-Studie, an der 222 erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC teilnehmen, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

Die Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 zu Brigatinib 90 mg einmal täglich (n=112; Arm A) oder einer siebentägigen Lead-in-Phase mit Brigatinib 90 mg einmal täglich gefolgt von Brigatinib 180 mg einmal täglich (n=110; Arm B) zugeteilt. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Hirnmetastasen bei Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden) und bestes Ansprechen auf Crizotinib (komplettes/partielles Ansprechen vs. anderes Ansprechen/Ansprechen unbekannt).

Die Patienten durften vor Studienbeginn eine oder mehrere antineoplastische Therapieregime, jedoch keine weitere Therapie mit einem ALK-Inhibitor erhalten haben. Der ECOG-Performance-Status betrug ≤ 2. Eine vollständige Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien der ALTA-1L-Studie findet sich im Anhang 4-E.

Intervention und Studiendauer

Patienten in Arm A erhielten einmal täglich 90 mg Brigatinib oral, Patienten in Arm B erhielten 180 mg oral einmal täglich bei einer siebentägigen Lead-in-Phase mit 90 mg. Die Behandlung erfolgte kontinuierlich bis zur Tumorprogression, inakzeptabler Toxizität oder weiteren Abbruchgründen, wie Einschluss in eine weitere klinische Studie, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, Nichteinhaltung der Studien- und Follow-up-Prozeduren, starke Abweichung vom Studienprotokoll oder den Einschlusskriterien, Schwangerschaft, Widderuf der Einverständniserklärung seitens des Patienten und Beendigung der Studie. Patienten der 90 mg-Gruppe konnten die Dosis im Falle einer Progression auf 180 mg Brigatinib einmal täglich erhöhen. Patienten aus Arm B konnte die Therapie mit Brigatinib nach einem Progress nach Ermessen des Prüfarztes fortführen.

Nach Beendigung der Studienbehandlung wurden die Patienten alle drei Monate bis zu einem Zeitraum von zwei Jahren, nachdem der letzte Patient eingeschlossen wurde, nachbeobachtet.

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 29. September 2017 mit einem medianen Follow-up von 24,3 Monaten.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war die bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) entsprechend RECIST Version 1.1 gemäß Beurteilung des Prüfarztes. Sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die Zeit bis zum Ansprechen, die Dauer des Ansprechens, die Krankheitskontrollrate, das intrakranielle progressionsfreie Überleben, das intrakranielle Ansprechen, die Sicherheit und Verträglichkeit von Brigatinib (alle unerwünschten Ereignisse (UE), schwerwiegende UE, schwere UE, Therapieabbruch aufgrund UE) sowie patientenberichtete Ergebnisse zur Symptomatik und Lebensqualität.

Analysezeitraum

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 29. September 2017 mit einem medianen Follow-up von 24,3 Monaten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse sind vermutlich uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da in ALTA überwiegend Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Außerdem wurde die Studie entsprechend der internationalen, auch für Deutschland gültigen Standards durchgeführt.

ASCEND-5

Studiendesign und Patientenpopulation

ASCEND-5 ist eine offene, multizentrische, randomisierte kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie (71). In der Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Ceritinib im Vergleich zur Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel bei Patienten mit fortgeschrittenem (Stadium IIIB oder IV), ALK-positivem, Crizotinib-refraktärem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) untersucht. Insgesamt wurden 231 Patienten im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1/2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden/nicht vorhanden) randomisiert der Ceritinib- bzw. Chemotherapie zugewiesen.

Die eingeschlossenen Patienten hatten bereits eine Vorbehandlung mit ein oder zwei Chemotherapie-Regimen (einschließlich einer Platin-basierten Chemotherapie) erhalten. Eine vollständige Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien Studie ASCEND-5 findet sich im Anhang 4-E.

Intervention und Studiendauer

Im Interventionsarm erhielten die Patienten Ceritinib in einer Dosierung von 750 mg einmal täglich. Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund von Unverträglichkeit waren gemäß Studienprotokoll erlaubt, eine Dosisreduktion unter 300 mg Ceritinib war jedoch nicht gestattet. Im Vergleichsarm wurde eine Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel eingesetzt. Gemäß den Vorgaben der Fachinformation betrug die Dosierung 500 mg/m² Körperoberfläche für Pemetrexed und 75 mg/m² Körperoberfläche für Docetaxel.

Die Behandlungsdauer war nicht vorgegeben und wurde bis zur Tumorprogression, inakzeptabler Toxizität, einer Schwangerschaft, dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, dem Tod oder der Therapiebeendigung durch den Prüfarzt oder den Patienten fortgesetzt. Auch nach der Progression konnten Patienten beider Studienarme die Therapie mit der jeweiligen Studienmedikation fortführen, wenn sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von einer Therapie profitieren konnten. Für Patienten im Chemotherapie-Behandlungsarm bestand nach dem Nachweis einer Progression die Option zu einem Behandlungswechsel mit Ceritinib (Crossover).

Alle Patienten mit Progression (nach BIRC), und/oder Abbruch der weiteren Studienuntersuchungen werden alle 12 Wochen bis zur Rücknahme der Einverständniserklärung, Lost-to-Follow-up oder bis zum Tod nachbeobachtet.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben, beurteilt durch das verblindete unabhängige Prüfkomitee. Sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben, das Tumoransprechen (ORR, DCR, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens), das intrakranielle Tumoransprechen (OIRR, IDCR, Dauer des intrakraniellen Ansprechens), das progressionsfreie Überleben gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt sowie die Sicherheit. Als sekundäre Endpunkte wurden außerdem Krankheitssymptomatik,

Gesundheitszustand und Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Hilfe verschiedener standardisierter, validierter Erhebungsinstrumente zur Erfassung patientenberichteter Zielgrößen wie den Fragebögen EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13, LCSS und EQ-5D erhoben.

Analysezeitraum

Die Primäranalyse wurde am 26. Januar 2016 durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt betrug das mediane Follow-up 16,5 Monate.

Insgesamt wurden 231 Patienten zwischen Juli 2013 und November 2015 auf die beiden Studienarme randomisiert: 115 Patienten wurden dem Ceritinib-Arm zugeteilt und 116 Patienten dem Chemotherapie-Arm („Full Analysis Set [FAS]-Population"). Bis auf 3 Patienten im Chemotherapie-Arm erhielten alle Patienten mindestens eine Dosis der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation: 115 Patienten erhielten Ceritinib und 113 Patienten erhielten eine Chemotherapie („Sicherheitspopulation").

Die Basischarakteristika der Patienten in den beiden Studienarmen zu Studienbeginn waren gut ausgeglichen (Tabelle). Lediglich der Anteil der weiblichen Patienten war mit 59,1% im Ceritinib-Arm geringfügig höher als im Chemotherapie-Arm (52,6%). In Bezug auf andere demographische Charakteristika sowie verschiedene Parameter zur Erfassung der Krankheitsschwere wie ECOG-Performance-Status, Krankheitsstadium entsprechend der TNM-Klassifikation, Erkrankungsdauer sowie Lokalisation und Ausmaß der Metastasierung zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Das mediane Alter der Patienten lag in beiden Studienarmen bei jeweils 54 Jahren. Im Mittel hatten 57,1% der Patienten in den beiden Gruppen nie geraucht. Das Patientenkollektiv der Studie ASCEND-5 spiegelt somit die typischen Charakteristika von Patienten mit ALK-positivem NSCLC wider, die tendenziell jünger und häufiger Nie-Raucher sind als Patienten im ALK-negativen Kollektiv. Über 95% der Patienten in beiden Studienarmen wiesen außerdem ein Adenokarzinom auf, was der typischen Histologie eines ALK-positiven NSCLC entspricht. Insgesamt spiegeln die Krankheitscharakteristika das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung bei Patienten der Zielpopulation wider. So lag die mittlere Zeit seit der Diagnosestellung bei 24,5 Monaten. Beim überwiegenden Teil der Patienten war die Erkrankung bereits ins fernmetastasierte Stadium IV fortgeschritten, wobei bei 58,0 % der Patienten Hirnmetastasen vorlagen. Bis auf einen einzelnen Patienten im Ceritinib-Arm hatten alle Patienten mindestens zwei Vortherapien erhalten, der Anteil der Patienten mit drei oder mehr Vortherapien betrug 16,0%.

Die Primäranalyse wurde am 26. Januar 2016 durchgeführt, nachdem 172 PFS-Ereignisse erreicht waren und alle Patienten ein Follow-up von mindestens 12 Wochen beendet hatten. Das mediane Follow-up betrug 16,5 Monate. Zum Zeitpunkt dieser Analyse wurden im Ceritinib-Arm noch 28,7 % der Patienten mit der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation behandelt, während dies im Kontrollarm nur bei 6,9 % der Patienten der Fall war.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Im Nutzendossier zu Ceritinib wird eine „uneingeschränkte Übertragbarkeit“ der Ergebnisse angenommen (16).

Vergleichbarkeit der Studien

Die Studien ALTA und ASCEND-5 sind in hohem Maße vergleichbar. In beiden Studien wurden Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem, Crizotinib-vorbehandeltem NSCLC eingeschlossen. Die Patientenpopulationen waren sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, Ethnie, Raucher- und ECOG-PS-Status als auch bezüglich krankheitsspezifischer Charakteristika wie Erkrankungsstadium und Histologie vergleichbar. Unterschiede bestanden in der Anzahl an vorausgegangenen Therapielinien: Während 24,5 % der Patienten in ALTA zuvor nur eine Therapie (Crizotinib) erhalten hatten, lag der entsprechende Anteil in ASCEND-5 bei 0,9 %. Differenzen bestanden auch im Anteil an Patienten mit zwei bzw. mindestens drei Therapielinien (40,9 % vs. 82,5 % bzw. 34,6 % vs. 13,9 %).

4.3.2.3.4.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der Studien auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-81: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ALTA	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch
ASCEND-5	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Studien ALTA und ASCEND-5 wird trotz der adäquaten Randomisierung, der qualitativ hochwertigen Studiendurchführung, der

Beobachtungsdauer und der objektiven Erfassung des Krankheitsverlaufs unter Einschluss eines verblindeten unabhängigen Prüfkomitees aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft.

4.3.2.3.4.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten indirekten Vergleiche beruhen auf dem Behandlungsarm B der ALTA-Studie zum zu bewertenden Arzneimittel Brigatinib (180 mg oral einmal täglich nach einer 7-tägigen Lead-In-Phase mit 90 mg oral einmal täglich) (nachfolgend auch als „Brigatinib“ oder „Brigatinib-Arm“ bezeichnet) sowie dem Ceritinib-Arm der Studie ASCEND-5. Die indirekten Vergleiche umfassen sowohl historische Vergleiche als auch Matching-adjustierte indirekte Vergleiche (MAIC) (Abbildung 4-41).

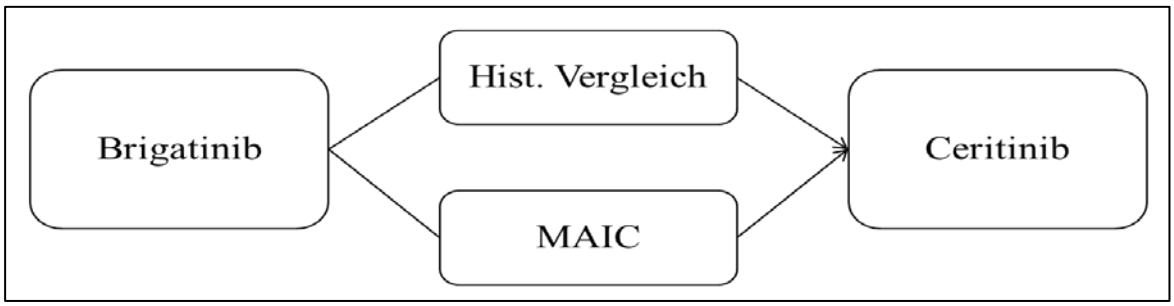


Abbildung 4-41: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs
Ref.:

Die patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen herangezogen werden, sind in Tabelle 4-82 aufgeführt.

Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte für indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

	Studie	**MAIC**	**Historischer Vergleich**
Kategorie	**Endpunkt**		
Mortalität	Gesamtüberleben	✓	O
Morbidität	Progressionsfreies Überleben BIRC-beurteilt Prüfarzt-beurteilt	 ✓ n/v	O

	Objektive Ansprechrate BIRC-beurteilt Prüfarzt-beurteilt	 ✓ n/v	O
	Zeit bis zum Ansprechen BIRC-beurteilt Prüfarzt-beurteilt	 n/v n/v	O
	Dauer des Ansprechens BIRC-beurteilt Prüfarzt-beurteilt	 n/v n/v	O
	Krankheits-Kontrollrate BIRC-beurteilt Prüfarzt-beurteilt	 n/v n/v	O
	Objektive intrakranielle Ansprechrate	n/v	✓
	Dauer des intrakraniellen Ansprechens	n/v	O
	Intrakranielle Krankheits-Kontrollrate	n/v	O
	Intrakranielles progressionsfreies Überleben	n/v	
	Symptomatik (EORTC QLQ-C30) Appetitverlust Diarrhoe Übelkeit und Erbrechen Schmerzen Fatigue Dyspnoe Schlafstörungen Verstopfung	 ✓ ✓ ✓ n/v n/v n/v n/v n/v	 O O O ✓ ✓ ✓ ✓ ✓
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion Körperliche Funktion Rollenfunktion Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität Emotionale Funktion Kognitive Funktion	 ✓ ✓ ✓ n/v n/v n/v	 O O O ✓ ✓ ✓
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse	n/v	O
	Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE ≥ Grad 3)	✓	O
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	✓	O
	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	✓	O
	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	n/v	n/v

✓: zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogener Endpunkt; O: für die Zulassung eingereichte und im Dossier dargestellte untersützende Evidenz. n/v: nicht vorliegend

BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events QLQ-C13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13;
Ref.: Zusatzanalysen Indirekte Vergleiche (10)

Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche sind zusammenfassend in Tabelle 4-83 dargestellt und für alle Endpunkte separat in den nachfolgenden Unterkapiteln beschrieben. Die Ergebnisse zur ALTA-Studie beruhen auf dem Datenschnitt vom 29. September 2017 und einem medianen Follow-up von 24,3 Monaten, die Ergebnisse zu ASCEND-5 auf dem Datenschnitt vom 26. Januar 2016 und einem medianen Follow-up von 16,5 Monaten.

Tabelle 4-83: Zusammenfassung der Ergebnisse - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Endpunkt	Brigatinib	Ceritinib
Gesamtüberleben		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	40/110 (36,4)	48/115 (41,7)
Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]		
Beobachtet	34,1 [27,7; NE]	18,1 [13,4; 23,9]
Adjustiert	27,73 [26,38; NE]	18,1 [13,4; 23,9]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historischer Vergleich	0,48 [0,31; 0,76]	
MAIC	0,40 [0,22; 0,75]	
Progressionsfreies Überleben gemäß BIRC		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	54/110 (49,1)	83/115 (72,2)
Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]		
Beobachtet	16,7 (11,6; 21,4]	5,4 [4,1; 6,9]
Adjustiert	21,13 [16,72, NR]	5,4 [4,1; 6,9]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historischer Vergleich	0,28 [0,19 ;0,41]	
MAIC	0,19 [0,11; 0,34]	
Progressionsfreies Überleben gemäß Prüfarzt		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	64/110 (58,2)	83/115 (72,2)
Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	15,6 [11,1; 21,0]	6,7 [4,4; 7,9]
Tumoransprechen gemäß BIRC		
Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen, n/N (%)	62/110 (56,4)	45/115 (39,1)
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historischer Vergleich	2,01 [1,18; 3,43]	
MAIC	2,56 [1,06; 6,18]	
Patienten unter Krankheitskontrolle, n/N (%)	92/110 (83,6)	88/115 (76,5)
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historischer Vergleich	1,57 [0,81; 3,05]	
Tumoransprechen gemäß Prüfarzt		
Patienten mit bestätigter objektiver Ansprechrate, n/N (%)	62/110 (56,4)	49/115 (42,6)
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historischer Vergleich	1,74 [1,03; 2,95]	
Patienten mit Krankheitskontrolle, n/N (%)	95 (86,4)	92 (80,0)
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historischer Vergleich	1,58 [0,78; 3,22]	
Intrakranielles Ansprechen		
Patienten mit bestätigtem objektivem intrakraniellem Ansprechen, n/N (%)	11/15 (73,3)	6/17 (35,3)
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historischer Vergleich	5,04 [1,11; 22,97]	
Symptomatik		

Appetitverlust		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	52/103 (50,5)	74/115 (64,3)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	10,2 [5,7; 17,0]	1,5 [1,1; 2,8]
Adjustiert	19,32 [5,65; NE]	1,5 [1,1; 2,8]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,42 [0,30; 0,61]	
MAIC	0,37 [0,20; 0,69]	
Diarrhoe		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	59/103 (57,3)	82/115 (71,3)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	5,1 [2,8; 13,9]	0,9 [0,9; 1,4]
Adjustiert	3,84 [1,02; NE]	0,9 [0,9; 1,4]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,40 [0,28; 0,57]	
MAIC	0,50 [0,31; 0,80}	
Übelkeit und Erbrechen		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	65/103 (63,1)	82/115 (71,3)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	2,9 [1,9; 5,6]	0,9 [0,8; 1,4]
Adjustiert	2,17 [1,94; 4,67]	0,9 [0,8; 1,4]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,46 [0,33; 0,64]	
MAIC	0,57 [0,38; 0,85]	
Schmerzen		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	63/103 (61,2)	64/115 (55,7)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	5,7 [3,7; 11,1]	2,8 [1,5; 7,1]
Adjustiert	7,39 [1,91; NE]	2,8 [1,5; 7,1]
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	1,25 [0,73; 2,15]	
Fatigue		73/115 (63,5)
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	60/103 (58,3)	
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		1,5 [1,4; 2,8]
Beobachtet	7,4 [3,7; 12,8]	1,5 [1,4; 2,8]
Adjustiert	2,89 [1,02; NE]	
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,80 [0,46; 1,38]	
Dyspnoe		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	37/103 (35,9)	45/115 (39,1)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		

Beobachtet	NE [11,1; NE]	11,0 [4,4; NE]
Adjustiert	10,25 [1,94; NE]	11,0 [4,4; NE]
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,87 [0,50; 1,51]	
g) *Schlafstörungen*	59/103 (57,3)	51/115 (44,3)
Patienten mit Ereignis, n/N (%)		
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	7,4 [4,7; 10,2]	7,2 [2,8; NE]
Beobachtet	11,40 [6,57; NE]	7,2 [2,8; NE]
Adjustiert		
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	1,68 [0,98; 2,87]	
h) *Verstopfung*	51/103 (49,5)	40/115 (34,8)
Patienten mit Ereignis, n/N (%)		
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	9,3 [7,6; 20,2]	NE [5,8; NE]
Beobachtet	10,18 [8,44; NE]	NE [5,8; NE]
Adjustiert		
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	1,83 [1,06; 3,16]	
i) *Finanzielle Schwierigkeiten*		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	38/103 (36,9)	n.b.
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	21,2 [10,2; NE]	n.b.
Adjustiert	7.20 [1.97, NR]	n.b.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Soziale Funktion		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	55/103 (53,4)	67/115 (58,3)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	7,5 [3,7; 15,7]	2,8 [1,4; 8,3]
Adjustiert	5,68 [2,14; NE]	2,8 [1,4; 8,3]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,62 [0,43; 0,88]	
MAIC	0,68 [0,35; 1,34]	
Körperliche Funktion		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	52/103 (50,5)	51/115 (44,3)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	7,5 [5,0; 18,4]	9,9 [4,2; NE]
Adjustiert	6,57 [2,89; NE]	9,9 [4,2; NE]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,91 [0,62; 1,35]	
MAIC	1,09 [0,60; 1,98]	

Rollenfunktion		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	66/103 (64,1)	59/115 (51,3)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	5,6 [3,8; 7,5]	5,6 [1,8; 8,5]
Adjustiert	2,89 [1,91; 19,32]	5,6 [1,8; 8,5]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,92 [0,65; 1,32]	
MAIC	1,08 [0,62; 1,89]	
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	39/103 (37,9)	62/115 (53,9)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	18,4 [12,2; NE]	3,0 [1,5; 11,0]
Adjustiert	16,62 [8,34; NE]	3,0 [1,5; 11,0]
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,52 [0,30; 0,89]	
Emotionale Funktion		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	44/103 (42,7)	36/115 (31,3)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	14,8 [6,5; NE]	NE [11,0; NE]
Adjustiert	17,54 [3,81; NE]	NE [11,0; NE]
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	1,63 [0,93; 2,85]	
Kognitive Funktion		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	59/103 (57,3)	
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	6,4 [2,8; 13,8]	59/115 (51,3)
Adjustiert	2,14 [1,91; NE]	
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		4,4 [2,8; 9,5]
Historisch	1,27 [0,74; 2,17]	4,4 [2,8; 9,5]
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	110/110 (100,0)	115/115 (100,0)
Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	0,07 [0,07; 0,13]	0,1 [0,0; 0,1]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3oder 4)		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	76/110 (69,1)	89/115 (77,4)
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Crizotinib)		
Historischer Vergleich	0,63 [0,34; 1,14]	
MAIC	0,45 [0,18; 1,15]	
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	7,56 [4,73; 13,08]	
Adjustiert	13,08 [4,63; 21,22]	
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		

Historisch	0,55 [0,40; 0,76]	2,1 [1,4; 3,4]
MAIC	0,49 [0,30; 0,79]	2,1 [1,4; 3,4]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	60/110 (54,5)	49/115 (42,6)
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historischer Vergleich	1,74 [1,02; 2,96]	
MAIC	1,38 [0,60; 3,17]	
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	16,3 [11,79; 22,8]	
Adjustiert	21,98 [11,79; NE]	
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,9 [0,61; 1,34]	11,9 [9,4; 18,0]
MAIC	0,76 [0,37; 1,55]	11,9 [9,4; 18,0]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	10/110 (9,1)	18/115 (15,7)
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historischer Vergleich	0,54 [0,24; 1,24]	
MAIC	0,37 [0,08; 1,70]	
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	NE [NE; NE]	
Adjustiert	NE [NE; NE]	
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,45 [0,21; 0,99]	NE [NE; NE]
MAIC	0,32 [0,07; 1,47]	NE [NE; NE]

BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03; KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich; NE: nicht erreicht

Ref.: Zusatzanalysen Indirekte Vergleiche (10)

4.3.2.3.4.3.1 Gesamtüberleben – indirekte Vergleiche

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche.

Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Brigatinib	Ceritinib
1	ALTA	●	
1	ASCEND-5		●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

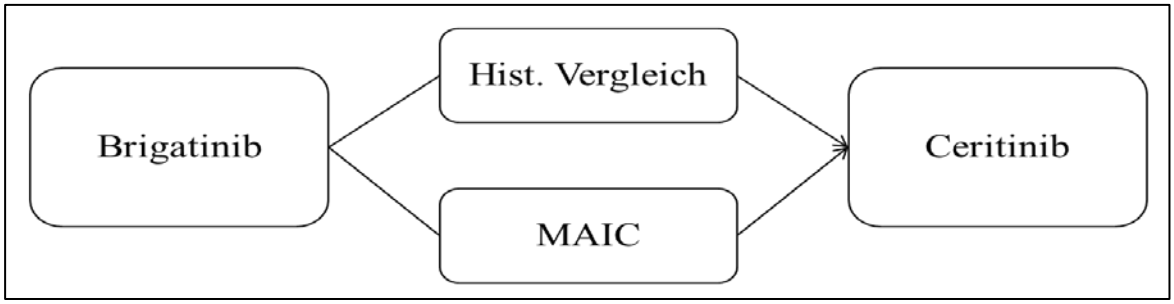


Abbildung 4-42: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zum Gesamtüberleben

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Operationalisierung von Gesamtüberleben - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Studie	Operationalisierung
ALTA	Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) wurde in der Studie als sekundärer Endpunkt erhoben und war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung* bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache. Falls der Patient zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben oder Lost-to-follow-up war, wurde die Überlebenszeit zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass der Patient noch lebte. Für die Analyse wurde die Intention-to-Treat (ITT)-Population herangezogen. Die Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 29. September 2017.
ASCEND-5	Das Gesamtüberleben war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum letzten Zeitpunkt, an dem der Patient nachweislich am Leben war (Zeitpunkt des letzten Kontakts). Auch bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung wurden die Patienten zur weiteren Nachbeobachtung hinsichtlich des Gesamtüberlebens alle 12 Wochen kontaktiert. Die präsentierten Daten beruhen auf dem Datenschnitt vom 26. Januar 2016.
Historischer Vergleich	Das Gesamtüberleben wird als Anzahl an Ereignissen, Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Hazard Ratio (HR) plus 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.
MAIC	Das Gesamtüberleben wird als Anzahl an Ereignissen, Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Hazard Ratio (HR) plus 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.
*Gemäß Studienprotokoll war das Gesamtüberleben definiert als die Zeit zwischen der erstmaligen Gabe der Studienmedikation bis zum Tod des Patienten ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Da das Gesamtüberleben in den Vergleichsstudien ASCEND-5 als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten operationalisiert war, wurde das *Gesamtüberleben* in ALTA für die indirekten Vergleiche zusätzlich unter Verwendung des Startzeitpunkts „Zeit von der Randomisierung“ ausgewertet und so eine Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu gewährleistet. ITT: intention-to-treat; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben Ref.: Clinical Study Protocol ALTA (21); Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib (16)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALTA	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
ASCEND-5	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben wird für die Studien ALTA und ASCEND-5 als niedrig eingeschätzt. Die Auswertung der Daten erfolgte jeweils entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zwar wechselte ein hoher Anteil der Patienten in der Studie ASCEND-5 aufgrund der im Studienprotokoll festgelegten Möglichkeit zum Crossover nach der Krankheitsprogression in den Ceritinib-Arm (64,7 %). Dies beeinflusst jedoch nur den Vergleich zwischen beiden Armen innerhalb der Studie. Die Ergebnisse des jeweiligen Verum-Arms allein, der hier für den Vergleich mit Brigatinib herangezogen wird, sind von dieser Quelle einer möglichen Verzerrung jedoch nicht betroffen. Zudem handelt es sich beim Tod um ein objektiv feststellbares Ereignis.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Gesamtüberleben - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Studie	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95% KI]	Mediane Nachbeobachtungszeit in Monaten
ALTA	40/110 (36,4)	34,1 [27,7; NE]	24,3
ASCEND-5	48/115 (41,7)	18,1 [13,4; 23,9]	16,5
NE: nicht erreicht Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabelle 14.2.1.6 (14); Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib (16)			

In der ALTA-Studie betrug die mediane Überlebenszeit unter Brigatinib 34,1 Monate (95 %-KI: [27,7; NE]) bei 40 Ereignissen (36,4 %). In der Studie ASCEND-5 verstarben 48 Patienten (41,7 %) unter der Behandlung mit Ceritinib, die die mediane Überlebenszeit lag bei 18,1 Monaten (95 %-KI: [13,4; 23,9]) belief.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der indirekte Vergleich zwischen Brigatinib und Ceritinib zeigte hinsichtlich des Gesamtüberlebens einen signifikanten Vorteil zugunsten von Brigatinib sowohl für den historischen Vergleich (HR [95% KI]: 0,48 [0,30; 0,76]) als auch für den MAIC (HR [95% KI]: 0,40 [0,22; 0,75]) (Tabelle 4-88).

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Gesamtüberleben - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Endpunkt	**Brigatinib**	**Ceritinib**
Gesamtüberleben		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	40/110 (36,4)	48/115 (41,7)
Anzahl an Patienten		
ITT-Population	110	115
ESS	30,5	115
Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]		
Beobachtet	34,1 [27,7; NE]	18,1 [13,4; 23,9]
Adjustiert	27,73 [26,38; NE]	18,1 [13,4; 23,9]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historischer Vergleich	0,48 [0,31; 0,76]	
MAIC	0,40 [0,22; 0,75]	

ESS: Effektive Fallzahl; ITT: intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich; NE: nicht erreicht

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabelle 14.2.1.6 (14); Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib (16); Zusatzanalysen Indirekte Vergleiche, Tab. 4 (S. 10) und S.10 (10)

Das Risiko zu versterben war bei einer Behandlung mit Brigatinib um 52 % (MAIC) bzw. 60 % (historischer Vergleich) gegenüber einer Behandlung mit Ceritinib verringert. Der Wirksamkeitsunterschied zwischen den Therapien zeigt sich in einer frühen und anhaltenden Trennung der Überlebenszeitkurven (Abbildung 4-43). Das beobachtete mediane

Gesamtüberleben im Brigatinib-Arm lag bei 34,1 Monaten (95 %-KI: [27,7; NE]) bzw. bei 27,73 Monaten (95 %-KI: [26,38; NE]) im adjustierten Brigatinib-Arm, wohingegen Patienten unter der Behandlung mit Ceritinib ein medianes OS von nur 18,1 Monaten in der ASCEND-5 Studie erreichten (Abbildung 4-43). Das entspricht einer nahezu verdoppelten OS-Dauer.

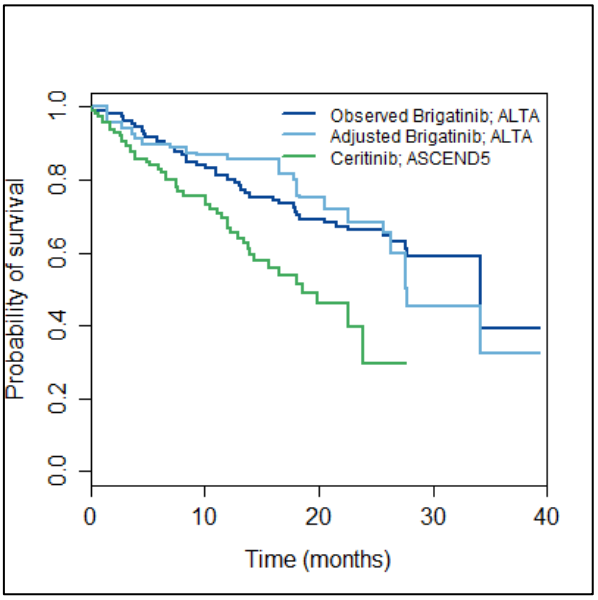


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Diagramm zum Gesamtüberleben - Historischer Vergleich („Observed Brigatinib“) und MAIC („Adjusted Brigatinib“) zwischen Brigatinib und Ceritinib
Ref.: Zusatzanalysen Indirekte Vergleiche, Abb.1 (S. 11) (10)

Homogenität der Ergebnisse

Alle durchgeführten indirekten Vergleiche zeigen gleichgerichtete Effekte vergleichbaren Ausmaßes.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse zur ALTA-Studie sind vermutlich uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da überwiegend Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Außerdem wurde die Studie entsprechend der internationalen, auch für Deutschland gültigen Standards durchgeführt.

Für die Studie ASCEND-5 wird gemäß des Nutzendossiers zu Ceritinib ebenfalls eine „uneingeschränkte Übertragbarkeit“ der Ergebnisse angenommen (16).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.4.3.2 Morbidität

4.3.2.3.4.3.2.1 Progressionsfreies Überleben – indirekte Vergleiche

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-89: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Brigatinib	Ceritinib
1	ALTA	●	
1	ASCEND-5		●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

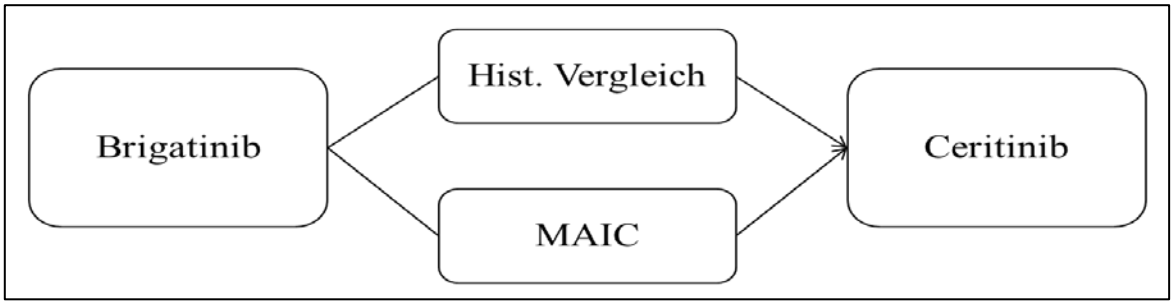


Abbildung 4-44: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zum progressionsfreien Überleben

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Studie	Operationalisierung
ALTA	Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) war definiert als die Zeit von der Randomisierung* bis zur objektiven Dokumentation der Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeder Ursache. Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression wurden zensiert.

	Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt. Die Evaluation der Daten wurde dabei durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee (BIRC) sowie durch den Prüfarzt vorgenommen. Zur Tumor-Beurteilung wurden beim Screening und danach alle 8 Wochen (d.h. an Tag 1± 3 Tage jedes ungeradzahligen Zyklus bis Zyklus 15, danach alle 3 Zyklen bis zur Krankheitsprogression) sowie bei Therapieende (EoT; falls der letzte Befund mehr als 4 Wochen zurücklag) Kontrast-Computer- (CT) oder Kontrast-Magnetresonanztomographien (MRT) von Brust und Abdomen (einschließlich Nebennieren) durchgeführt.
ASCEND-5	Das PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Bei Patienten, die eine neue antineoplastische Therapie begannen, wurde die Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor dem Beginn der neuen Therapie zensiert. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt. Die Evaluation der Daten wurde dabei durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee (BIRC) sowie durch den Prüfarzt vorgenommen. Tumorevaluationen erfolgten beim Screening, zu Beginn des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin entsprechende Untersuchungen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft durchgeführt.
Historischer Vergleich	Das progressionsfreie Überleben wird als Anzahl an Ereignissen, Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Hazard Ratio (HR) plus 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.
MAIC	Das progressionsfreie Überleben wird als Anzahl an Ereignissen, Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Hazard Ratio (HR) plus 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.
*Gemäß Studienprotokoll war das progressionsfreie Überleben (PFS) definiert als die Zeit von der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur objektiven Dokumentation der Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeder Ursache. Da das PFS in der Vergleichsstudie ASCEND-5 als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache operationalisiert war, wurde das PFS in ALTA für die indirekten Vergleiche zusätzlich unter Verwendung des Startzeitpunkts „Zeit von der Randomisierung“ ausgewertet und so eine Vergleichbarkeit der Studienergebnisse gewährleistet. BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; CT: Computertomographie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomographie Ref.: Clinical Study Protocol ALTA (21); Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib (16)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALTA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ASCEND-5	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das PFS wurde in beiden Studien sowohl unverblindet durch den Prüfarzt als auch verblindet durch ein BIRC erhoben und gemäß der RECIST-Kriterien v1.1 beurteilt. Die Messung der Zielläsionen unter Berücksichtigung dieser Kriterien ermöglichte eine weitgehend objektive Bewertung eines Progresses, wobei eine Verzerrung insbesondere aufgrund der subjektiven Befundung des Prüfarztes nicht ausgeschlossen werden kann. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum PFS in ALTA und ASCEND-5 als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, liegen allerdings nicht vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Beurteiler	Studie	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95% KI]
Unabhängiges Prüfkomitee	ALTA	54/110 (49,1)	16,7 (11,6; 21,4]
	ASCEND-5	83/115 (72,2)	5,4 [4,1; 6,9]
Prüfarzt	ALTA	64/110 (58,2)	15,6 [11,1; 21,0]
	ASCEND-5	83/115 (72,2)	6,7 [4,4; 7,9]
Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabellen 14.2.1.6 und 14.2.3.7 (14); Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib (16)			

Patienten erreichten unter der Behandlung mit Brigatinib ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 16,7 Monaten gemäß verblindetem unabhängigem Prüfkomitee (BIRC) (95 %-KI: [11,6; 21,4]) und 15,6 Monaten (95 %-KI: [11,1; 21,0]) gemäß Prüfarzt. PFS-Ereignisse traten bei 49,1 % (54/110) der Patienten (BIRC-beurteilt) und 58,2 % (64/110) der Patienten (Prüfarzt-beurteilt) auf. Im Ceritinib-Arm der Studie ASCEND-5 lag das BIRC-beurteilte PFS bei 5,4 Monaten (95 %-KI: [4,1; 6,9]) und das Prüfarzt-beurteilte PFS im Median bei 6,7 Monaten (95 %-KI: [4,4; 7,9]) bei jeweils einem Anteil von 72,2 % (83/115) an Patienten, die ein PFS-Ereignis zeigten (Tabelle 4-92). Für die indirekten Vergleiche wurden ausschließlich die Ergebnisse zum BIRC-beurteilten PFS herangezogen, da es sich im Vergleich zum Prüfarzt-beurteilten PFS um den objektiveren Endpunkt handelt.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Endpunkt	Brigatinib	Ceritinib
Progressionsfreies Überleben gemäß BIRC		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	54/110 (49,1)	83/115 (72,2)
Anzahl an Patienten		
ITT-Population	110	115
ESS	30,5	115
Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]		
Beobachtet	16,7 [11,6; 21,4]	5,4 [4,1; 6,9]
Adjustiert	21,13 [16,72, NR]	5,4 [4,1; 6,9]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historischer Vergleich	0,28 [0,19 ;0,41]	
MAIC	0,19 [0,11; 0,34]	

BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; ESS: Effektive Fallzahl; ITT: intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich; NE: nicht erreicht

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabellen 14.2.1.6 und 14.2.3.7 (14); Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib (16) Zusatzanalysen Indirekte Vergleiche, Tab. 4 (S. 10) und S.10 (10)

Der indirekte Vergleich zwischen Brigatinib und Ceritinib ergab hinsichtlich des BIRC-beurteilten progressionsfreien Überlebens einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Brigatinib, sowohl für den historischen Vergleich (HR [95% KI]: 0,28 [0,2; 0,41]) als auch für den MAIC (HR [95% KI]: 0,19 [0,11; 0,34]). Die Wahrscheinlichkeit, eine Progression zu erleiden bzw. zu versterben, war für Patienten unter Brigatinib im Vergleich zu Patienten, die mit Ceritinib behandelt wurden, somit um 72 % bzw. 81 % verringert. Dies spiegelt sich in einer frühen und anhaltenden Separierung der Kaplan-Meier-Diagrammn wider (Abbildung 4-45). Das beobachtete progressionsfreie Überleben konnte bei Patienten der Brigatinib-Gruppe gegenüber Patienten der Ceritinib-Gruppe im Median um mehr als das 3-Fache verlängert werden (16,7 vs. 5,4 Monate). Im adjustierten Vergleich betrug die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mehr als 15 Monate (21,13 vs. 5,4 Monate) (Tabelle 4-93) (Abbildung 4-45).

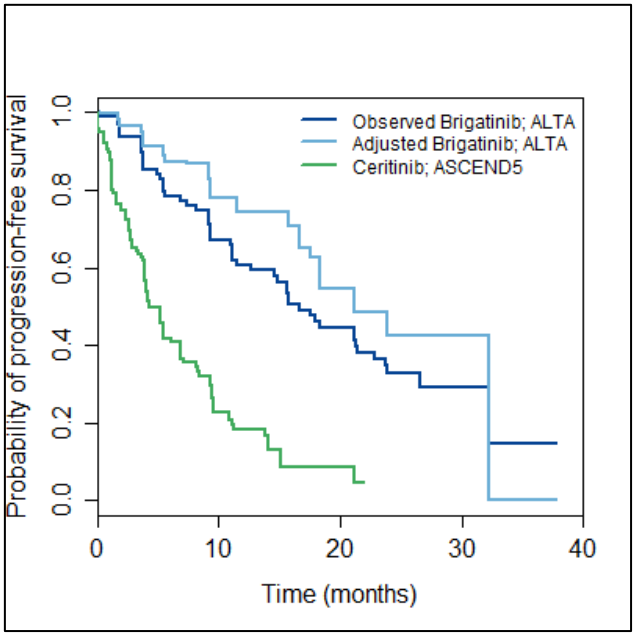


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Diagrammn zum progressionsfreien Überleben - Historischer Vergleich („Observed Brigatinib“) und MAIC („Adjusted Brigatinib“) zwischen Brigatinib und Ceritinib

Ref.: Zusatzanalysen Indirekte Vergleiche, Abb.1 (S. 11) (10)

Homogenität der Ergebnisse

Alle durchgeführten indirekten Vergleiche zeigen gleichgerichtete Effekte vergleichbaren Ausmaßes.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse zur ALTA-Studie sind vermutlich uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da überwiegend Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen

Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Außerdem wurde die Studie entsprechend der internationalen, auch für Deutschland gültigen Standards durchgeführt.

Für die Studie ASCEND-5 wird gemäß des Nutzendossiers zu Ceritinib ebenfalls eine „uneingeschränkte Übertragbarkeit“ der Ergebnisse angenommen (16).

4.3.2.3.4.3.2.2 Tumoransprechen – indirekte Vergleiche

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche.

Tabelle 4-94: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Brigatinib	Ceritinib
1	ALTA	●	
1	ASCEND-5		●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

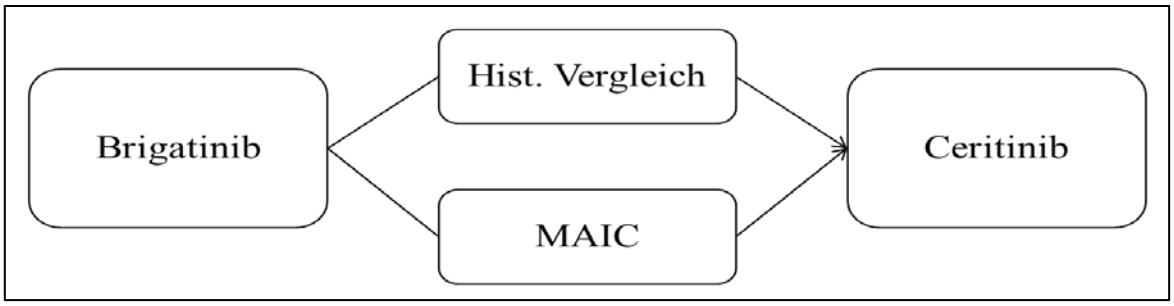


Abbildung 4-46: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zum Tumoransprechen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-95: Operationalisierung von Tumoransprechen - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Studie	Operationalisierung
ALTA	Das Tumoransprechen wurde mittels folgender Endpunkte gemessen: – Objektive Ansprechrate: Die objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR) war definiert als Anteil der Patienten mit bestätigtem, vollständigem (CR)

	oder teilweisem (PR) Ansprechen entsprechend RECIST Version 1.1 in der ITT-Population gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt (primärer Endpunkt) bzw. Beurteilung durch ein unabhängiges Prüfkomitee (sekundärer Endpunkt). Ein bestätigtes Ansprechen lag vor, wenn dieses bei einer weiteren bildgebenden Untersuchung ≥ 4 Wochen nach dem initialen Ansprechen fortbestand. – Krankheitskotrollrate: Die Krankheitskontrollrate (disease control rate, DCR) war definiert als Prozentsatz randomisierter Patienten mit bestätigter CR oder PR oder mit stabiler Erkrankung [SD]) als bestem Ansprechstatus entsprechend RECIST Version 1.1 gemäß verblindetem unabhängigem Prüfkomitee bzw. gemäß Prüfarzt. Im Falle von SD musste diese wenigstens einmal innerhalb von 6 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung dokumentiert worden sein. **Erhebungsmethoden und Zeitpunkte**: Zur Tumor-Beurteilung wurden beim Screening und danach alle 8 Wochen (d.h. an Tag 1± 3 Tage jedes ungeradzahligen Zyklus bis Zyklus 15, danach alle 3 Zyklen bis zur Krankheitsprogression) sowie bei Therapieende (EoT; falls der letzte Befund mehr als 4 Wochen zurücklag) Kontrast-Computer- (CT) oder Kontrast-Magnetresonanztomographien (MRT) von Brust und Abdomen (einschließlich Nebennieren) durchgeführt. Bei allen Patienten erfolgten beim Screening zusätzlich kontrastmittelverstärkte MRT-Untersuchungen des ZNS (wie etwa mit Gadolinium), Post-Screening-ZNS-MRTs jedoch nur bei Patienten mit ZNS-Metastasen (Erhebungszeitpunkte siehe oben). Weitere CT/MRT-Untersuchungen wurden, falls klinisch indiziert, empfohlen. Zur Bestätigung des klinischen Ansprechens (CR/PR) konnten ≥4 Wochen nach initialem Ansprechen CT- oder MRT-Untersuchungen durchgeführt werden. Nach EoT waren alle 3 Monate weitere Nachbeobachtungen geplant. Diese bestanden in der Kontaktierung des Patienten, um Überleben und Anti-Malignom-Folgetherapien zu erfassen. Die Nachbeobachtungen sollen bis zu 2 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten erfolgen.
ASCEND-5	Das Tumoransprechen wurde mittels folgender Endpunkte gemessen: – Objektive Ansprechrate: Die ORR war definiert als der Anteil der Patienten, die vom Beginn der Behandlung bis zur Tumorprogression oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie entweder ein bestätigtes partielles (partial response, PR) oder vollständiges Ansprechen (complete response, CR) als bestes Ansprechen gemäß den RECIST-Kriterien (Version 1.1) aufwiesen. – Krankheitskontrollrate: Die DCR war definiert als der Anteil der Patienten, die vom Beginn der Behandlung bis zur Tumorprogression oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie entweder ein bestätigtes partielles (PR) oder vollständiges Ansprechen (CR) oder eine stabile Erkrankung (bzw. weder CR noch Krankheitsprogression bei Patienten ohne messbare Läsionen zu Studienbeginn) als bestes Ansprechen gemäß den RECIST-Kriterien (Version 1.1) aufwiesen. **Erhebungsmethoden und Zeitpunkte**: Das Tumoransprechen und das Auftreten einer Krankheitsprogression wurden mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt. Tumorevaluationen erfolgten beim Screening, zu Beginn des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin entsprechende Untersuchungen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft durchgeführt.
Historischer Vergleich	Objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate (jeweils BIRC- und Prüfarzt-beurteilt) werden als Anzahl an Ereignissen mit Odds Ratio plus 95 %-Konfidenzintervall (KI) dargestellt.
MAIC	Der adjustierte indirekte Vergleich wurde für den Endpunkt BIRC-beurteilte objektive Ansprechrate durchgeführt und als Anzahl an Ereignissen mit Odds Ratio plus 95 %-

Konfidenzintervall (KI) dargestellt.
BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; CR: komplettes Ansprechen; CT: Computertomographie; DCR: Krankheitskontrollrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomographie; OIRR: objektive intrakranielle Ansprechrate; PR: partielles Ansprechen; SD: stabile Erkrankung; ZNS: Zentrales Nervensystem
Ref.: Clinical Study Protocol ALTA (21); Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib (16)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Objektive Ansprechrate						
ALTA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ASCEND-5	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Krankheitskontrollrate						
ALTA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ASCEND-5	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Tumoransprechen wurde in den Studien ALTA und ASCEND-5 sowohl unverblindet durch den Prüfarzt als auch verblindet durch ein BIRC erhoben und gemäß der RECIST-Kriterien v1.1 beurteilt. Die Messung der Zielläsionen unter Berücksichtigung dieser Kriterien ermöglichte eine weitgehend objektive Bewertung des Tumoransprechens, wobei eine Verzerrung insbesondere aufgrund der subjektiven Befundung des Prüfarztes nicht ausgeschlossen werden kann. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur objektiven Ansprechrate und der Krankheitskontrollrate als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, liegen allerdings nicht vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Tumoransprechen - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Studie	Beurteiler	Patienten mit Ereignis (n/N) (%)
Objektive Ansprechrate		
ALTA	BIRC	62/110 (56,4)
	Prüfarzt	62/110 (56,4)
ASCEND-5	BIRC	45/115 (39,1)
	Prüfarzt	49/115 (42,6)
Krankheitskontrollrate		
ALTA	BIRC	92/110 (83,6)
	Prüfarzt	95/110 (86,4)
ASCEND-5	BIRC	88/115 (76,5)
	Prüfarzt	92/115 (80,0)
Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabellen 14.2.1.1, 14.2.1.2, 14.2.3.1 und 14.2.3.2 (14); Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib (16)		

Unter der Therapie mit Brigatinib wurde bei mehr als der Hälfte der Patienten ein Tumoransprechen beobachtet. Die objektive Ansprechrate betrug sowohl nach Beurteilung durch das BIRC als auch nach Prüfarzt-Beurteilung 56,4 % (jeweils 62/110). Die Krankheitskontrollrate lag bei 83,6 % (92/110) gemäß BIRC bzw. 86,4 % (95/110) gemäß Prüfarzt. Die objektive intrakranielle Ansprechrate betrug 73,3 % (11/15) für Patienten, die bei Baseline messbare und aktive Hirnläsionen aufwiesen.

In derASCEND-5-Studie betrug die objektive Ansprechrate nach Beurteilung durch das unabhängige Prüfkomitee 39,1 % (45/115) und 42,6 % (49/115) durch den Prüfarzt. Bezüglich der Krankheitskontrollrate lagen die Werte bei 76,5 % (88/115) bzw. 80,0 % (92/115). Ein objektives intrakranielles Ansprechen erreichten 35,3 % (6/17) der Patienten, die bei Baseline messbare und aktive ZNS-Metastasen aufwiesen (Tabelle 4-97).

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Tumoransprechen - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Endpunkt	Brigatinib	Ceritinib
Tumoransprechen gemäß BIRC		
Objektive Ansprechrate		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	62/110 (56,4)	45/115 (39,1)
Anzahl an Patienten		
ITT-Population	110	115
ESS	30,5	115
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Crizotinib)		
Historischer Vergleich	2,01 [1,18; 3,43]	
MAIC	2,56 [1,06; 6,18]	
Patienten unter Krankheitskontrolle, n/N (%)	92/110 (83,6)	88/115 (76,5)
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Crizotinib)		
Historischer Vergleich	1,57 [0,81; 3,05]	
Tumoransprechen gemäß Prüfarzt		
Objektive Ansprechrate		
Patienten mit Ereingis, n/N (%)	62/110 (56,4)	49/115 (42,6)
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Crizotinib)		
Historischer Vergleich	1,74 [1,03; 2,95]	
Patienten unter Krankheitskontrolle, n/N (%)	95 (86,4)	92 (80,0)
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Crizotinib)		
Historischer Vergleich	1,58 [0,78; 3,22]	

*Patienten mit messbaren und aktiven Hirnmetastasen bei Baseline

BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfomitee; ESS: Effektive Fallzahl; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabellen 14.2.1.1, 14.2.1.2, 14.2.3.1 und 14.2.3.2 (14); Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib (16); Zusatzanalysen Indirekte Vergleiche, S. 11 und 12 (10); eigene Berechnungen nach (14) und (16)

Die Auswertung des Tumoransprechens bestätigt die Überlegenheit von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demnach ergab der historische Vergleich zwischen Brigatinib und Ceritinib bezüglich der objektiven Ansprechrate einen signifikanten Vorteil zugunsten von Brigatinib, sowohl bei der Beurteilung durch das unabhängige Prüfkomitee

(OR [95% KI]: 2,01 [1,18; 3,43]; p = 0,01) als auch für die Beurteilung durch den Prüfarzt (OR [95% KI]: 1,74 [1,03; 2,95]; p < 0,0398) (Tabelle 4-98).

Brigatinib zeigte zudem im MAIC gegenüber Ceritinib eine signifikant höhere BIRC-beurteilte Ansprechrate (OR [95% KI]: 2,56 [1,06; 6,18]) (Tabelle 4-98).

Im Hinblick auf die intrakranielle Ansprechrate ergab sich für Brigatinib ein signifikanter Vorteil gegenüber Ceritinib (OR [95% KI]: 5,04 [1,11; 22,97]) (Tabelle 4-98).

Aus dem historischen Vergleich bezüglich der Krankheitskontrollrate gingen keine signifikanten Unterschiede zwischen Brigatinib und Ceritinib hervor, obgleich für Brigatinib ein positiver Trend beobachtet wurde. Die Odds Ratios lagen sowohl für die Prüfarzt- als auch die BIRC-beurteilte Krankheitskontrollrate stets bei über 1,5 (Brigatinib vs. Ceritinib) (Tabelle 4-98).

Homogenität der Ergebnisse

Alle durchgeführten indirekten Vergleiche zeigen gleichgerichtete Effekte vergleichbaren Ausmaßes.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse zur ALTA-Studie sind vermutlich uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da überwiegend Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Außerdem wurde die Studie entsprechend der internationalen, auch für Deutschland gültigen Standards durchgeführt.

Für die Studie ASCEND-5 wird gemäß des Nutzendossiers zu Ceritinib ebenfalls eine „uneingeschränkte Übertragbarkeit“ der Ergebnisse angenommen (16).

4.3.2.3.4.3.2.3 Intrakranielles Tumoransprechen – indirekte Vergleiche

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche.

Tabelle 4-99: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Brigatinib	Ceritinib
1	ALTA	●	
1	ASCEND-5		●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

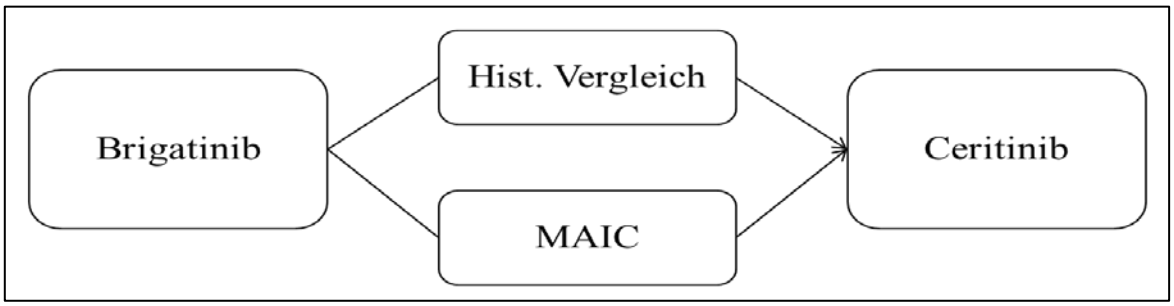


Abbildung 4-47: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zum intrakraniellen Tumoransprechen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-100: Operationalisierung von Intrakranielles Tumoransprechen - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Studie	Operationalisierung
ALTA	Das intrakranielle Tumoransprechen wurde anhand der objektiven intrakraniellen Ansprechrate gemessen. Diese war definiert als Anteil der Patienten mit CR oder PR im ZNS gemäß modifizierter RECIST-Kriterien Version 1.1 bei randomisierten Patienten mit aktiven ZNS-Metastasen bei Studieneinschluss. Die Beurteilung der ZNS-MRT-Untersuchungen erfolgte durch verblindete Neuroradiologen im BIRC. Die unabhängigen Reviewer konnten bis zu 5 Läsionen als Zielläsionen festlegen. **Erhebungsmethoden und Zeitpunkte**: Zur Beurteilung der intrakraniellen Tumoransprechens wurden beim Screening und danach alle 8 Wochen (d.h. an Tag 1± 3 Tage jedes ungeradzahligen Zyklus bis Zyklus 15, danach alle 3 Zyklen bis zur Krankheitsprogression) sowie bei Therapieende (EoT; falls der letzte Befund mehr als 4 Wochen zurücklag) Kontrast-Computer- (CT) oder Kontrast-Magnetresonanztomographien (MRT) von Brust und Abdomen (einschließlich Nebennieren) durchgeführt. Bei allen Patienten erfolgten beim Screening zusätzlich kontrastmittelverstärkte MRT-Untersuchungen des ZNS (wie etwa mit Gadolinium), Post-Screening-ZNS-MRTs jedoch nur bei Patienten mit ZNS-Metastasen (Erhebungszeitpunkte siehe oben). Weitere CT/MRT-Untersuchungen wurden, falls klinisch indiziert, empfohlen. Zur Bestätigung des klinischen Ansprechens (CR/PR) konnten ≥4 Wochen nach initialem Ansprechen CT- oder MRT-Untersuchungen durchgeführt werden. Nach EoT waren alle 3 Monate weitere Nachbeobachtungen geplant. Diese bestanden in der Kontaktierung des Patienten, um Überleben und Anti-Malignom-Folgetherapien zu erfassen. Die Nachbeobachtungen sollen bis zu 2 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten erfolgen.
ASCEND-5	Das intrakranielle Tumoransprechen wurde anhand der objektiven intrakraniellen Ansprechrate gemessen. Diese war definiert als der Anteil der Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn, die vom Beginn der Behandlung bis zur Tumorprogression oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie entweder ein bestätigtes partielles (PR) oder vollständiges Ansprechen (CR) von Hirnmetastasen als bestes Ansprechen gemäß den modifizierten RECIST-Kriterien (Version 1.1) aufwiesen. **Erhebungsmethoden und Zeitpunkte**: Das intrakraniele Tumoransprechen und das

	Auftreten einer Krankheitsprogression wurden mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt. Tumorevaluationen erfolgten beim Screening, zu Beginn des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin entsprechende Untersuchungen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft durchgeführt.
Historischer Vergleich	Die BIRC-beurteilte objektive intrakranielle Ansprechrate wurde als Anzahl an Ereignissen mit Odds Ratio plus 95 %-Konfidenzintervall (KI) dargestellt.
MAIC	Für die BIRC-beurteilte objektive intrakranielle Ansprechrate wurde aufgrund der geringen Patientenzahl kein MAIC durchgeführt, da die durch dieses Verfahren durchgeführte Adjustierung eine hinreichende Fallzahl erfordert.
BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; CR: komplettes Ansprechen; CT: Computertomographie; DCR: Krankheitskontrollrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomographie; OIRR: objektive intrakranielle Ansprechrate; PR: partielles Ansprechen; SD: stabile Erkrankung; ZNS: Zentrales Nervensystem Ref.: Clinical Study Protocol ALTA (21); Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib (16)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Intrakranielles Tumoransprechen - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Objektive intrakranielle Ansprechrate						
ALTA	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
ASCEND-5	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die objektive intrakranielle Ansprechrate wurde in den Studien ALTA und ASCEND-5 verblindet durch ein BIRC erhoben und gemäß der RECIST-Kriterien v1.1 beurteilt. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum objektiven intrakraniellen Ansprechen wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Intrakranielles Tumoransprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Intrakranielles Tumoransprechen - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Studie	**Beurteiler**	**Patienten mit Ereignis (n/N) (%)**
Objektive intrakranielle Ansprechrate		
ALTA[a]	BIRC	11/15 (73,3)
ASCEND-5[a]		6/17 (35,3)
a: Patienten mit messbaren und aktiven Hirnmetastasen bei Baseline Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabelle 14.2.4.2.1 (14); Shaw et al. (71)		

In ALTA erreichten 73,3 % der Patietnten (11/15), die zu Studienbeginn messbare und aktive Hirnläsionen aufwiesen, ein objektives intrakranielles Ansprechen, in ASCEND-5 waren es 35,3 % (6/17) (Tabelle 4-97).

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Intrakranielles Tumoransprechen - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Intrakranielles Ansprechen		
Patienten mit objektivem intrakraniellem Tumoransprechen, n/N (%)*	11/15 (73,3)	6/17 (35,3)
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historischer Vergleich	5,04 [1,11; 22,97]	
*Patienten mit messbaren und aktiven Hirnmetastasen bei Baseline		
BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfomitee; ESS: Effektive Fallzahl; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall		
Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabelle 14.2.4.2.1 (14); Shaw et al. (71); eigene Berechnungen nach (14) und (71)		

Im historischen Vergleich zeigte Brigatinib eine signifikant verbesserte intrakranielle Wirksamkeit als Ceritinib. So erreichten unter Brigatinib 73,3 % der Patienten (11 von 15), die zu Studienbeginn messbare und akrive Hirnmetastasen aufwiesen, ein objektives intrakranielles Ansprechen, unter Ceritinib waren es 35,3 % (6/17). Dies entspricht einem Odds Ratio von 5,04 (95 %-KI: [1,11; 22,97]) (Tabelle 4-103).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse zur ALTA-Studie sind vermutlich uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da überwiegend Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Außerdem wurde die Studie entsprechend der internationalen, auch für Deutschland gültigen Standards durchgeführt.

Für die Studie ASCEND-5 wird gemäß des Nutzendossiers zu Ceritinib ebenfalls eine „uneingeschränkte Übertragbarkeit“ der Ergebnisse angenommen (16).

4.3.2.3.4.3.2.4 Symptomatik – indirekte Vergleiche

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche.

Tabelle 4-104: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Brigatinib	Ceritinib
1	ALTA	●	
1	ASCEND-5		●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

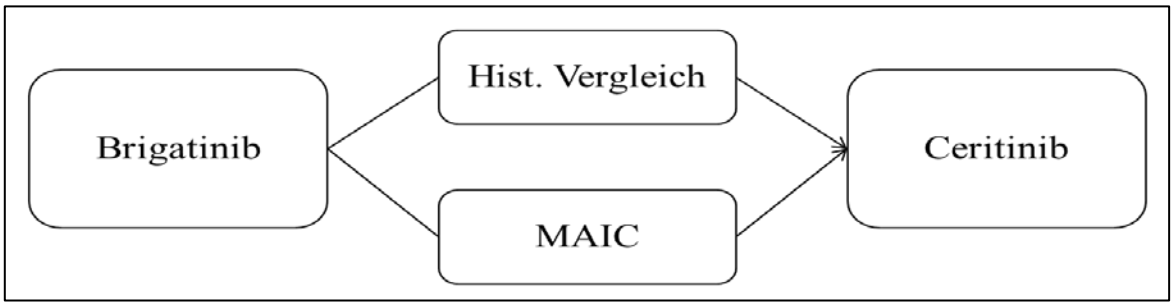


Abbildung 4-48: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zur Symptomatik

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-105: Operationalisierung von Symptomatik - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Studie	Operationalisierung
ALTA	Die Symptomatik wurde anhand des validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 gemessen. Dieser besteht aus 30 Items und erfasst neben der Lebensqualität die für Patienten mit Krebserkrankungen typischen Symptome Schmerzen, Fatigue, Übelkeit/Erbrechen (Multiitem-Skalen) sowie Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhoe (Einzelitem-Skalen) (49). Für die Bewertung der Symptomatik wurden die Werte der Symptomskalen des QLQ-C30 (Subskalen und Einzelitems) jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert, wobei ein höherer Wert einer stärkeren Belastung entspricht. Die Auswertung erfolgte post hoc anhand einer Ereigniszeit-Analyse gemäß der Analyse der Symptomatik in ASCEND-5 (50). Ein Ereignis war dabei definiert als eine erstmalige Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte, die als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wird (57). Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Subscores war definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Eintreten des Ereignisses. Für die Analyse wurden alle Werte berücksichtigt, die bis zum BIRC-beurteilten Progress im Rahmen von Visiten erfasst wurden. Hierzu zählten alle geplanten Visiten (bei Baseline, an Tag 1 eines jeden Zyklus, am Ende der Behandlung und 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis) sowie ungeplante Visiten. Patienten, die keine Verschlechterung in der betreffenden Symptomskala aufwiesen, wurden zum Tag der letzten (vor einem BIRC-beurteilten Progress) verfügbaren Messung zensiert. Für die Ereigniszeitanalyse wurden Patienten der ITT-Population berücksichtigt, die bei Baseline mindestens einen Subskalenwert aufwiesen und die mindestens an einer Visite nach Baseline teilnahmen (einschließlich zu Beginn von Zyklus 2 bis zum letzten verfügbaren Zyklus und der Visite bei Behandlungsende) (ITT-PRO-Population; n=103).
ASCEND-5	Der Endpunkt „Symptomatik“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung,

	wobei eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Der QLQ-C30-Fragebogen wurde beim Screening, zu Beginn des 2. und des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression ausgefüllt. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin patientenberichtete Zielgrößen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft erhoben.
Historischer Vergleich	Für den historischen Vergleich werden die Symptomskalen Appetitverlust, Diarrhoe sowie Übelkeit und Erbrechen als Anzahl an Ereignissen, mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Hazard Ratio und 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt. Für die Symptomskalen Schmerzen, Fatigue, Dyspnoe und Verstopfung werden die Anzahl an Ereignissen mit Odds Ratio und 95 %-KI sowie die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit 95 %-KI dargestellt.
MAIC	Für den MAIC werden die Symptomskalen Appetitverlust, Diarrhoe sowie Übelkeit und Erbrechen als Anzahl an Ereignissen, mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Hazard Ratio und 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.
BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; CT: Computertomographie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomographie EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 Referenzen: Clinical Study Protocol ALTA (21); Addendum zur Nutzenbewertung von Ceritinib (50)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALTA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ASCEND-5	hoch	nein	ja	ja	Ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Symptomatik wird von den Patienten berichtet, die Kenntnis über ihre Therapiezuteilung haben. Daher ist in beiden Studien von einem hohen Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Symptomatik - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

EORTC QLQ C30 Skala	**Studie**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI]**
Schmerzen	ALTA	63/103 (61,2)	5,7 [3,7; 11,1]
	ASCEND-5	64/115 (55,7)	2,8 [1,5; 7,1]
Fatigue	ALTA	60/103 (58,3)	7,4 [3,7; 12,8]
	ASCEND-5	73/115 (63,5)	1,5 [1,4; 2,8]
Übelkeit und Erbrechen	ALTA	65/103 (63,1)	2,9 [1,9; 5,6]
	ASCEND-5	82/115 (71,3)	0,9 [0,8; 1,4]
Appetitverlust	ALTA	52/103 (50,5)	10,2 [5,7; 17,0]
	ASCEND-5	74/115 (64,3)	1,5 [1,1; 2,8]
Dyspnoe	ALTA	37/103 (35,9)	NE [11,1; NE]
	ASCEND-5	45/115 (39,1)	11,0 [4,4; NE]
Schlafstörungen	ALTA	59/103 (57,3)	7,4 [4,7; 10,2]
	ASCEND-5	51/115 (44,3)	7,2 [2,8; NE]
Diarrhoe	ALTA	59/103 (57,3)	5,1 [2,8; 13,9]
	ASCEND-5	82/115 (71,3)	0,9 [0,9; 1,4]
Verstopfung	ALTA	51/103 (49,5)	9,3 [7,6; 20,2]
	ASCEND-5	40/115 (34,8)	NE [5,8; NE]

NE: nicht erreicht

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabellen 3.7, 3.8, 3.9, 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 3.14 und 3.15 (14); IQWiG – Addendum zur Nutzenbewertung zu Ceritinib (50)

Wie die in Tabelle 4-107 dargestellten Ergebnisse der Studien ALTA und ASCEND-5 belegen, war die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik unter Brigatinib in Bezug auf nahezu alle der untersuchten Symptome deutlich länger als unter Ceritinib. Die Ergebnisse zu den jeweiligen Symptomskalen sind nachfolgend beschrieben.

In der ALTA-Studie lag die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen bei 5,7 Monaten (95 %-KI: [3,7; 11,1]) mit 63 Ereignissen (61,2 %), während für Fatigue eine mediane Ereigniszeit von 7,4 Monaten (95 %-KI: [3,7; 12,8]) mit 60 Ereignissen

(58,3 %) und für Übelkeit und Erbrechen eine mediane Ereigniszeit von 2,9 Monaten (95 %-KI: [1,9; 5,6]) mit 65 Ereignissen (63,1 %) beobachtet wurden. In ASCEND-5 betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzen 2,8 Monate (95 %-KI: [1,5; 5,7]) mit 64 Ereignissen (55,7 %), 1,5 Monate (95 %-KI: [1,4; 2,8]) mit 73 Ereignissen (63,5 %) für Fatigue und 0,9 Monate (95 %-KI: [0,8; 1,4]) mit 82 Ereignissen (71,3 %) für Übelkeit und Erbrechen (Tabelle 4-107).

Die Zeit bis zur Verschlechterung des Appetitverlusts betrug mit Brigatinib 10,2 Monate (95 %-KI: [5,7; 17,0]) mit 52 Ereignissen (50,5 %) und unter Ceritinib 1,5 Monate (95 %-KI: [1,1; 2,8]) mit 74 Ereignissen (64,3 %). Für die Verschlechterung der Dyspnoe wurde der Median unter Brigatinib (37 Ereignisse bzw. 35,9 %) nicht erreicht (95 %-KI: [11,1; NE]). Bei Patienten, die Ceritinib erhielten, lag der entsprechende Median bei 11,0 Monaten (95 %-KI: [4,4; NE]), wobei 45 Ereignisse (39,1 %) berichtet wurden (Tabelle 4-107).

Die Zeit bis zur Verschlechterung von Schlafstörungen betrug in ALTA 7,4 Monate (95 %-KI: [4,7; 10,2]) und in ASCEND-5 7,2 Monate (95 %-KI: [2,8; NE]) bei Ereigniszahlen von 59 (57,3 %) bzw. 51 (44,3 %). Die Diarrhoe verschlechterte sich unter Brigatinib nach 5,1 Monaten (95 %-KI: [2,8; 13,9]) bei 59 Ereignissen (57,3 %) und unter Ceritinib bereits nach 0,9 Monaten (95 %-KI: [0,9; 1,4]) bei 82 Ereignissen (71,3 %). Für das Symptom Verstopfung lag die mediane Ereigniszeit in ALTA bei 9,3 Monaten (95 %-KI: [7,6; 20,2]) mit 51 Ereignissen (49,5 %). In ASCEND-5 wurde bei 40 Patienten (34,8 %) eine Verschlechterung des Symptoms bei einer nicht erreichten medianen Ereigniszeit festgestellt (Tabelle 4-107). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der finanziellen Schwierigkeiten betrug in ALTA 21,2 Monate (95 %-KI: [10,2; NE]) bei einer Ereigniszahl von 38 (36,9 %), für ASCEND-5 wurde der entsprechende Wert nicht berichtet.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Symptomatik - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Symptomatik	Brigatinib	Ceritinib
Appetitverlust		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	52/103 (50,5)	74/115
ITT-PRO-Population	103	115
ESS	22	115
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	10,2 [5,7; 17,0]	1,5 [1,1; 2,8]
Adjustiert	19,32 [5,65; NE]	1,5 [1,1; 2,8]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,42 [0,30; 0,61]	
MAIC	0,37 [0,20; 0,69]	
Diarrhoe		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	59/103 (57,3)	82/115 (71,3)
ITT-PRO-Population	103	115
ESS	22	115
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	5,1 [2,8; 13,9]	0,9 [0,9; 1,4]
Adjustiert	3,84 [1,02; NE]	0,9 [0,9; 1,4]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,40 [0,28; 0,57]	
MAIC	0,50 [0,31; 0,80]	
Übelkeit und Erbrechen		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	65/103 (63,1)	82/115 (71,3)
ITT-PRO-Population	103	115
ESS	22	115
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	2,9 [1,9; 5,6]	0,9 [0,8; 1,4]
Adjustiert	2,17 [1,94; 4,67]	0,9 [0,8; 1,4]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,46 [0,33; 0,64]	
MAIC	0,57 [0,38; 0,85]	
Schmerzen		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	63/103 (61,2)	64/115 (55,7)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	5,7 [3,7; 11,1]	2,8 [1,5; 7,1]
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	1,25 [0,73; 2,15]	
Fatigue		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	60/103 (58,3)	73/115 (63,5)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		

Beobachtet	7,4 [3,7; 12,8]	1,5 [1,4; 2,8]
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,80 [0,46; 1,38]	
Dyspnoe		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	37/103 (35,9)	45/115 (39,1)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	NE [11,1; NE]	11,0 [4,4; NE]
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,87 [0,50; 1,51]	
Schlafstörungen		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	59/103 (57,3)	51/115 (44,3)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	7,4 [4,7; 10,2]	7,2 [2,8; NE]
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	1,68 [0,98; 2,87]	
Verstopfung		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	51/103 (49,5)	40/115 (34,8)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	9,3 [7,6; 20,2]	NE [5,8; NE]
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	1,83 [1,06; 3,16]	

ESS: Effektive Fallzahl; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall

Ref.:A LTA Zusatzanalysen Tabellen 3.7, 3.8, 3.9, 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 3.14 und 3.15 (14); IQWiG – Addendum zur Nutzenbewertung zu Ceritinib (50); Zusatzanalysen Indirekte Vergleiche, Tab. 7 (S. 29), Tab. 9 (S. 37) und Tab. 12 (S. 46) (10); eigene Berechnungen nach (14) und (50)

Die historischen Vergleiche und die Matching-adjustierten indirekten Vergleiche (MAIC) zwischen Brigatinib und Ceritinib ergaben hinsichtlich der Symptome Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen und Appetitverlust ausnahmslos einen signifikanten Vorteil zugunsten von Brigatinib (Tabelle 4-108).

So betrug die beobachtete mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Diarrhoe 5,1 Monate (95 %-KI: [2,8; 13,9]) unter Brigatinib bzw. 0,9 Monate (95 %-KI: [0,9; 1,4]) unter Ceritinib. Das Hazard Ratio (HR) lag bei 0,40 (95 %-KI: [0,28; 0,57]). Dieser Effekt wird durch die Ergebnisse der MAIC bestätigt, in der für die adjustierte Population in Bezug auf die Diarrhoe eine mediane Ereigniszeit von 3,84 Monaten (95 %-KI: [1,02; NE]) und eine Hazard Ratio von 0,50 (95 %-KI: [0,31; 0,80]) bestimmt wurde (Tabelle 4-108). Wie in Abbildung 4-49 zu erkennen, trennen sich die beiden Kaplan-Meier-Kurven zu Brigatinib bereits nach etwa einem Monat von der aus ASCEND-5 abgeleiteten Ceritinib-Kurve. Die Unterschiede bleiben bis zum Ende der Nachbeobachtung bestehen *(*Abbildung 4-49).

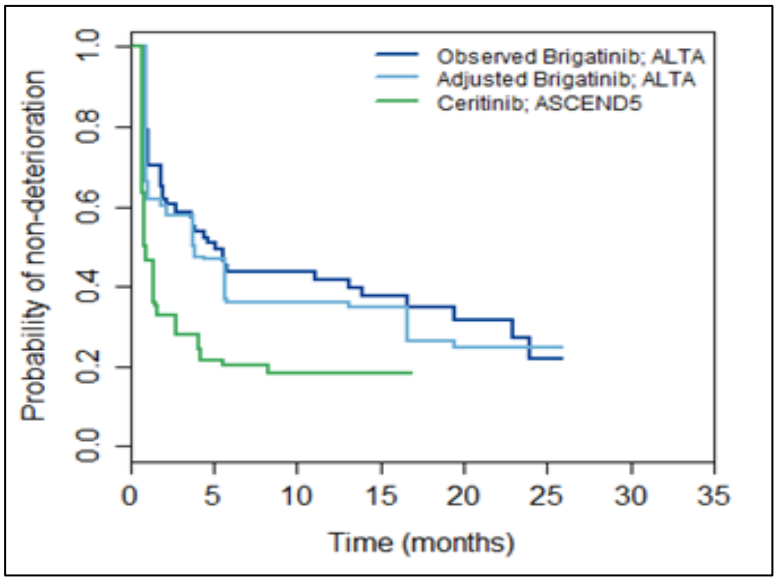


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Diagramm zu Diarrhoe - Historischer Vergleich („Observed Brigatinib“) und MAIC („Adjusted Brigatinib“) zwischen Brigatinib und Ceritinib
Ref.: Zusatzanalysen Indirekte Vergleiche, Abb. 6 (S. 39) (10)

Für das Symptom Übelkeit und Erbrechen wurden im historischen Vergleich mediane Ereigniszeiten von 2,9 Monaten (95 %-KI: [1,9; 5,6]) im Brigatinib-Arm bzw. 0,9 Monaten (95 %-KI: [0,8; 1,4]) im Ceritinib-Arm beobachtet. Der statistisch signifikante Vorteil der Brigatinib-Therapie zeigte sich in einer Hazard Ratio von 0,46 (95 %-KI: [0,33; 0,64]). In der MAIC lag die Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen im Median bei 2,17 Monaten (95 %-KI: [1,94; 4,67]) für Brigatinib und das Hazard Ratio bei 0,57 (95 % [0,38; 0,85]) (Tabelle 4-108). Das dazugehörige Kaplan-Meier-Diagramm zeigt eine frühe Trennung zwischen den Brigatinib-Kurven und der Ceritinib-Kurve, wobei im weiteren Verlauf eine Separierung der beobachteten und adjustierten Brigatinib-Kurven zu beobachten ist (Abbildung 4-50).

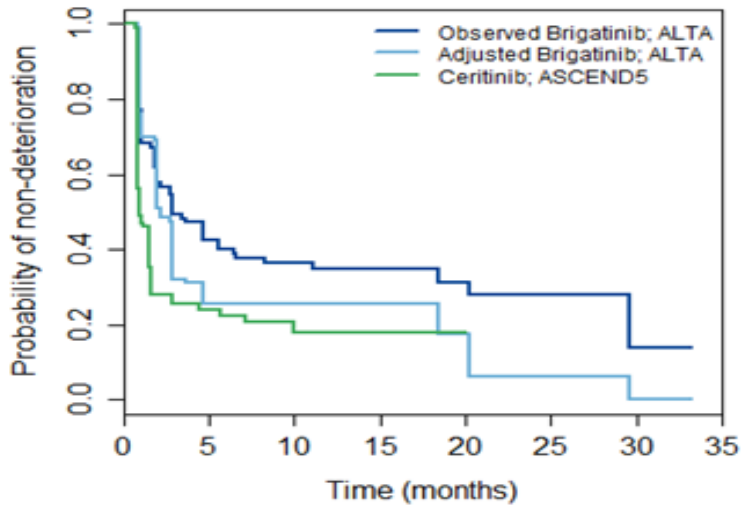


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Diagramm zu Übelkeit und Erbrechen - Historischer Vergleich („Observed Brigatinib“) und MAIC („Adjusted Brigatinib“) zwischen Brigatinib und Ceritinib
Ref.: Zusatzanalysen Indirekte Vergleiche, Abb. 6 (S. 39) (10)

Die Zeit bis zum Eintritt einer Verschlechterung bezüglich des Appetitverlusts lag unter der Behandlung mit Brigatinib im historischen Vergleich im Median bei 10,2 Monaten (95 %-KI: [5,7; 17,0]) und unter Ceritinib bei 1,5 Monaten (95 %-KI: [1,1; 2,8]). Das Hazard Ratio betrug 0,42 (95 %-KI: [0,30; 0,61]). Nach Adjustierung zeigte sich im Brigatinib-Arm eine mediane Ereigniszeit von 19,32 (95 %-KI: [5,65; NE]) Monaten und eine Hazard Ratio von 0,37 (95 %-KI: [0,20; 0,69]). Dies zeigte sich in einer nach etwa einem Monat auftretenden und bis zum Ende der Nachbeobachtung andauernden Trennung der dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-51).

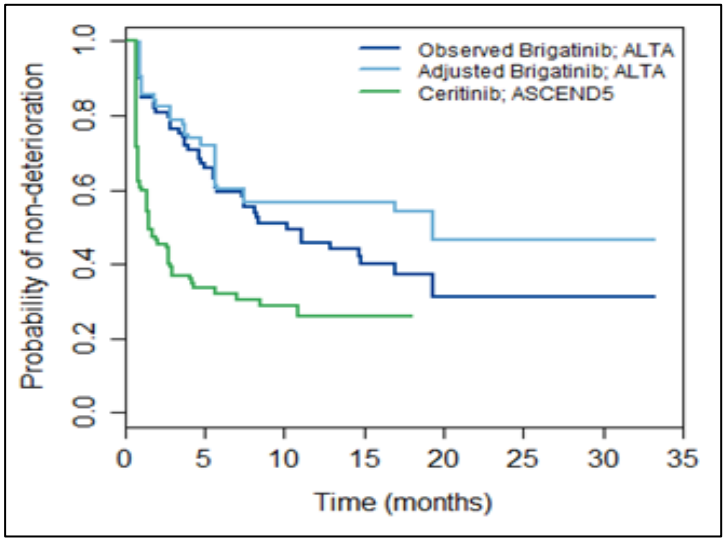


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Diagramm zu Appetitverlust - Historischer Vergleich („Observed Brigatinib“) und MAIC („Adjusted Brigatinib“) zwischen Brigatinib und Ceritinib
Ref.: Zusatzanalysen Indirekte Vergleiche, Abb. 6 (S. 39) (10)

Im historischen Vergleich zu den Symptomskalen Schmerzen (OR: 1,25; 95 %-KI: [0,73; 2,15]), Fatigue (OR: 0,80; 95 %-KI: [0,46; 1,38]), Schlafstörungen (OR: 1,68; 95 %-KI: [0,98; 2,87]) und Dyspnoe (OR: 0,87; [95 %-KI: 0,50; 1,51]) zeigten sich zwischen Brigatinib und Ceritinib keine statistisch signifkanten Unterschiede. Die Verschlechterungen der Symptome traten unter Brigatinib im Median allerdings ausnahmslos später auf als unter Ceritinib. So betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzen in ALTA 5,7 Monate (95 %-KI: [3,7; 11,1]) bzw. 2,8 Monate (95 %-KI: [1,5; 7,1]) in ASCEND-5. Für Fatigue lag die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses bei 7,4 Monaten (95 %-KI: [3,7; 12,8]) bzw. 1,5 Monaten (95 %-KI: [1,4; 2,8]), für Schlafstörungen bei 7,4 Monaten (95 %-KI: [4,7; 10,2]) bzw. 7,2 Monaten (95 %-KI: [2,8; NE]) und für Dyspnoe wurde sie nicht erreicht (95 %-KI: [11,1; NE]) bzw. lag bei 11,0 Monaten (95 %-KI: [4,4; NE]).

Für das Symptom Verstopfung bestand unter der Behandlung mit Brigatinib gegenüber Ceritinib eine höhere Wahrscheinlichkeit, eine Verschlechterung zu erleiden (OR: 1,83; 95 %-KI: [1,06; 3,16]) mit einer medianen Zeit bis zur Verschlechterung des Ereignisses von 9,3 Monaten (95 %-KI: [7,6; 20,2]) in ALTA bzw. „nicht erreicht“ (95 %-KI: [5,8; NE]) in ASCEND-5.

Bei der Bewertung der jeweiligen Odds Ratios muss berücksichtigt werden, dass Patienten in ALTA im Vergleich zu ASCEND-5 im Median etwa acht Monate länger nachbeobachtet wurden (24,3 vs. 16,5 Monate), weshalb von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Brigatinib auszugehen ist.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Symptomatik zeigte sich Brigatinib der Behandlung mit Ceritinib in Bezug auf Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust signifikant überlegen. Für Schmerzen, Fatigue, Schlafstörungen und Dsypnoe gab es keine Anhaltspunkte für eine Über- oder Unterlegenheit der Therapieffekte.

Homogenität der Ergebnisse

Alle durchgeführten indirekten Vergleiche zeigen gleichgerichtete Effekte vergleichbaren Ausmaßes.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse zur ALTA-Studie sind vermutlich uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da überwiegend Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Außerdem wurde die Studie entsprechend der internationalen, auch für Deutschland gültigen Standards durchgeführt.

Für die Studie ASCEND-5 wird gemäß des Nutzendossiers zu Ceritinib ebenfalls eine „uneingeschränkte Übertragbarkeit“ der Ergebnisse angenommen (16).

4.3.2.3.4.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – indirekte Vergleiche

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-109: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Brigatinib	Ceritinib
1	ALTA	•	
1	ASCEND-5		•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

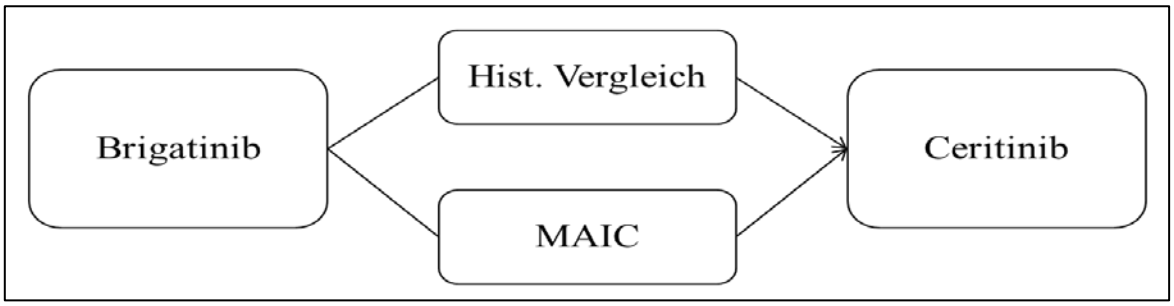


Abbildung 4-52: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-110: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Studie	Operationalisierung
ALTA	Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des validierten EORTC-QLQ-C30 Fragebogens gemessen. Dieser besteht aus 30 Items und erfasst die Domänen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität sowie die für Patienten mit Krebserkrankungen typischen Symptome (49). Für die Bewertung der Lebensqualität wurden die Werte der Domäne allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität und der Funktionsskalen des QLQ-C30 jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert, wobei ein höherer Wert einer höheren Lebensqualität bzw. einem besseren Empfinden entspricht. Die Auswertung erfolgte post hoc anhand einer Ereigniszeit-Analyse gemäß der Analyse der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in ASCEND-5 (50). Ein Ereignis war dabei definiert als die erstmalige Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte, die als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wird (57). Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Subscores war definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Eintreten des Ereignisses. Für die Analyse wurden alle Werte berücksichtigt, die bis zum BIRC-beurteilten Progress im Rahmen von Visiten erfasst wurden. Hierzu zählten alle geplanten Visiten (bei Baseline, an Tag 1 eines jeden Zyklus, am Ende der Behandlung und 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis) sowie ungeplante Visiten. Patienten, die keine Verschlechterung in der betreffenden Domäne aufwiesen, wurden zum Tag der letzten (vor einem BIRC-beurteilten Progress) verfügbaren Messung zensiert. Für die Ereigniszeitanalyse wurden nur Patienten der ITT-Population berücksichtigt, die bei Baseline mindestens einen Subskalenwert aufwiesen und mindestens an einer nach Baseline stattfindenden Visite teilnahmen (einschließlich der Zyklus 2 bis zum letzten verfügbaren Zyklus und der Visite bei Behandlungsende) (ITT-PRO-Population; n=103). Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird als Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Hazard Ratio (HR) plus 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.
ASCEND-5	Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen und der Skala Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30 operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung, wobei eine Abnahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Der Fragebogen wurde beim Screening, zu Beginn des 2. und des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression ausgefüllt. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin patientenberichtete Zielgrößen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft erhoben.
Historischer Vergleich	Für den historischen Vergleich werden die Funktionsskalen Soziale Funktion, Körperliche Funktion und Rollenfunktion als Anzahl an Ereignissen, mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Hazard Ratio und 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt. Für den allgemeinen Gesundheitszustand/ Lebensqualität und die Funktionsskalen Emotionale Funktion und Kognitive Funktion werden die Anzahl an Ereignissen mit Odds Ratio und 95 %-KI sowie die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit 95 %-KI

	dargestellt.
MAIC	Für den MAIC werden die Funktionsskalen Soziale Funktion, Körperliche Funktion und Rollenfunktion als Anzahl an Ereignissen, mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Hazard Ratio und 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.
EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 Referenzen: Clinical Study Protocol ALTA (21); Addendum zur Nutzenbewertung von Ceritinib (50)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALTA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ASCEND-5	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird von den Patienten berichtet, die Kenntnis über ihre Therapiezuteilung haben. Daher ist in den beiden Studien von einem hohen Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt auszugehen, auch wenn das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vorlagen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

EORTC-QLQ-C30 Skala	Studie	Patienten mit Ereignis	mediane Zeit bis Ereignis [95% KI]

		n/N (%)	
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität			
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	ALTA	39/103 (37,9)	18,4 [12,2; NE]
	ASCEND-5	62/115 (53,9)	3,0 [1,5; 11,0]
Funktionsskalen			
Emotionale Funktion	ALTA	44/103 (42,7)	14,8 [6,5; NE]
	ASCEND-5	36/115 (31,3)	NE [11,0; NE]
Kognitive Funktion	ALTA	59/103 (57,3)	6,4 [2,8; 13,8]
	ASCEND-5	59/115 (51,3)	4,4 [2,8; 9,5]
Körperliche Funktion	ALTA	52/103 (50,5)	7,5 [5,0; 18,4]
	ASCEND-5	51/115 (44,3)	9,9 [4,2; NE]
Rollenfunktion	ALTA	66/103 (64,1)	5,6 [3,8; 7,5]
	ASCEND-5	59/115 (51,3)	5,6 [1,8; 8,5]
Soziale Funktion	ALTA	55/103 (53,4)	7,5 [3,7; 15,7]
	ASCEND-5	67/115 (58,3)	2,8 [1,4; 8,3]

NE: nicht erreicht; n.b.: nicht berichtet

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabellen 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5 und 3.6 (14); IQWiG – Addendum zur Nutzenbewertung zu Ceritinib (50)

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität betrug unter Brigatinib gemäß EORTC-QLQ-C30 18,4 Monate (95 %-KI: [12,2; NE]) bei 39 Ereignissen (37,9 %). Die entsprechende mediane Ereigniszeit in ASCEND-5 lag bei 3,0 Monaten (95 %-KI: [1,5; 11,0]) mit 62 Ereignissen (53,9 %) (Tabelle 4-112).

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung von emotionaler Funktion betrug in ALTA 14,8 Monate (95 %-KI: [6,5; NE]) mit 44 Ereignissen (42,7 %), in ASCEND-5 wurde der Wert nicht erreicht (95 %-KI: [11,0; NE]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung von kognitiver Funktion, körperlicher Funktion, Rollenfunktion und sozialer Funktion lag in der ALTA-Studie bei 6,4 Monaten (95 %-KI: [2,8; 13,8]) mit 59 Ereignissen (57,3 %), 7,5 Monaten (95 %-KI: [5,0; 18,4]) mit 52 Ereignissen (50,5 %), 5,6 Monaten (95 %-KI: [3,8; 7,5]) mit 66 Ereignissen (64,1 %) bzw. 7,5 Monaten (95 %-KI: [3,7; 15,7]) mit 55 Ereignissen (53,4 %). In ASCEND-5 betrugen die entsprechenden Werte 4,4 Monate (95 %-KI: [2,8; 9,5]) mit 59 Ereignissen (51,3 %), 9,9 Monate (95 %-KI: [4,2; NE]) mit 51 Ereignissen (44,3 %), 5,6 Monate (95 %-KI: [1,8; 8,5]) mit 59 Ereignissen (51,3 %) bzw. 2,8 Monate (95 %-KI: [1,4; 8,3]) mit 67 Ereignissen (58,3 %) (Tabelle 4-112).

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Brigatinib	Ceritinib
Soziale Funktion		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	55/103 (53,4)	67/115 (58,3)
ITT-PRO-Population	103	115
ESS	22	115
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	7,5 [3,7; 15,7]	2,8 [1,4; 8,3]
Adjustiert	5,68 [2,14; NE]	2,8 [1,4; 8,3]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,62 [0,43; 0,88]	
MAIC	0,68 [0,35; 1,34]	
Körperliche Funktion		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	52/103 (50,5)	51/115 (44,3)
ITT-PRO-Population	103	115
ESS	22	115
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	7,5 [5,0; 18,4]	9,9 [4,2; NE]
MAIC	6,57 [2,89; NE]	9,9 [4,2; NE]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,91 [0,62; 1,35]	
MAIC	1,09 [0,60; 1,98]	
Rollenfunktion		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	66/103 (64,1)	59/115 (51,3)
ITT-PRO-Population	103	115
ESS	22	115
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	5,6 [3,8; 7,5]	5,6 [1,8; 8,5]
MAIC	2,89 [1,91; 19,32]	5,6 [1,8; 8,5]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,92 [0,65; 1,32]	
MAIC	1,08 [0,62; 1,89]	
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	39/103 (37,9)	62/115 (53,9)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	18,4 [12,2; NE]	3,0 [1,5; 11,0]
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,52 [0,30; 0,89]	
Emotionale Funktion		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	44/103 (42,7)	36/115 (31,3)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	14,8 [6,5; NE]	NE [11,0; NE]

Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	1,63 [0,93; 2,85]	
Kognitive Funktion		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	59/103 (57,3)	59/115 (51,3)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	6,4 [2,8; 13,8]	4,4 [2,8; 9,5]
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	1,27 [0,74; 2,17]	

ESS: Effektive Fallzahl; ITT: Intentrion-to-treat; KI: Konfidenzintervall**;** MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich; PRO: patient reported outcome

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabellen 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5 und 3.6 (14); IQWiG – Addendum zur Nutzenbewertung zu Ceritinib (50); Zusatzanalysen Indirekte Vergleiche, Tab. 7 (S. 29), Tab. 9 (S. 37) und Tab. 12 (S. 46) (10); eigene Berechnungen nach (14) und (50)

Im Hinblick auf die soziale Funktion ergab der historische Vergleich eine signifikante Überlegenheit von Brigatinib im Vergleich zu Ceritinib. So lag die beobachtete mediane Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion unter Brigatinib bei 7,5 Monaten (95 %-KI: [3,7; 15,7]) und unter Ceritinib bei 2,8 Monaten (95 %-KI: [1,4; 8,3]). Das Hazard Ratio betrug 0,62 (95 %-KI: [0,43 bis 0,88]). Im Rahmen der MAIC wurde für Brigatinib eine mediane Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion von 5,7 Monaten (95 %-KI: [2,1; NE]) und eine Hazard Ratio von 0,68 (95 %-KI: [0,35; 1,34]) berechnet. Dies entspricht einer numerischen, wenn auch nicht signifikanten Überlegenheit von Brigatinib im Vergleich zu Ceritinib (Tabelle 4-113 und Abbildung 4-53).

Für die Funktionsskalen Körperliche Funktion und Rollenfunktion zeigte sich in den indirekten Vergleichen kein Unterschied zwischen Brigatinib und Ceritinib. Die beobachtete mediane Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion belief sich unter Brigatinib in der ALTA-Studie auf 7,5 Monate (95 %-KI: [5,0; 18,4]), im Ceritinb-Arm von ASCEND-5 auf 9,9 Monate (95 %-KI: [4,2; NE]). Das Hazard Ratio betrug 0,91 (95 %-KI: [0,62; 1,35]). Der adjustierte indirekte Vergleich ergab für Brigatinib eine entsprechende mediane Ereigniszeit von 6,6 Monaten (95 %-KI: [2,9; NE]) und eine Hazard Ratio von 1,09 (95 %-KI: [0,60; 1,98]) (Tabelle 4-113 und Abbildung 4-54).

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Rollenfunktion lag unter Brigatinib bei 5,6 Monaten (95 %-KI: [3,8; 7,5], für Ceritinib wurde ebenfalls ein Wert von 5,6 Monaten (95 %-KI: [1,8; 8,5] beobachtet. Das Hazard Ratio betrug 0,92 (95 %-KI: [0,65; 1,32]). In der MAIC wurde für Brigatinib eine mediane Ereigniszeit von 2,9 Monaten (95 %-KI: [1,9; 19,3]) und eine Hazard Ratio von 1,08 (95 %-KI: [0,62; 1,89]) berechnet (Tabelle 4-113 und Abbildung 4-55).

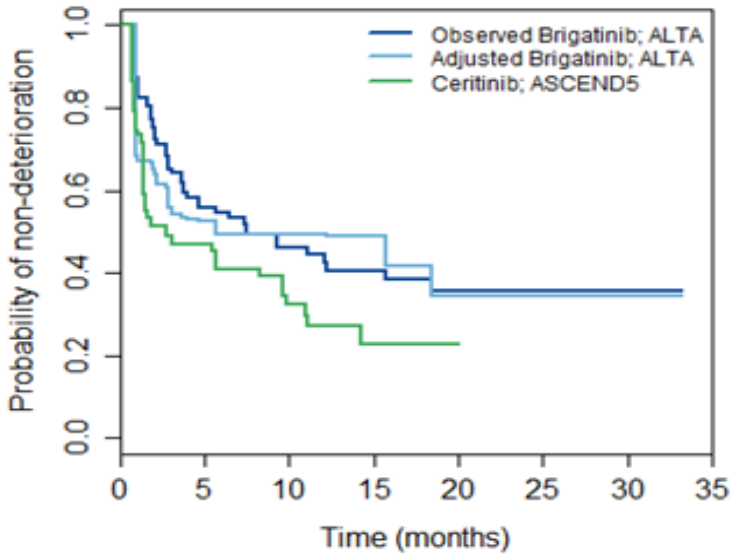


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Diagramm zu Soziale Funktion - historischer Vergleich und MAIC zwischen Brigatinib (Behandlungsarm B von ALTA) und Ceritinib (Ceritinib-Arm aus ASCEND-5)
Ref.: Zusatzanalysen Indirekte Vergleiche, Abb. 6 (S. 39) (10)

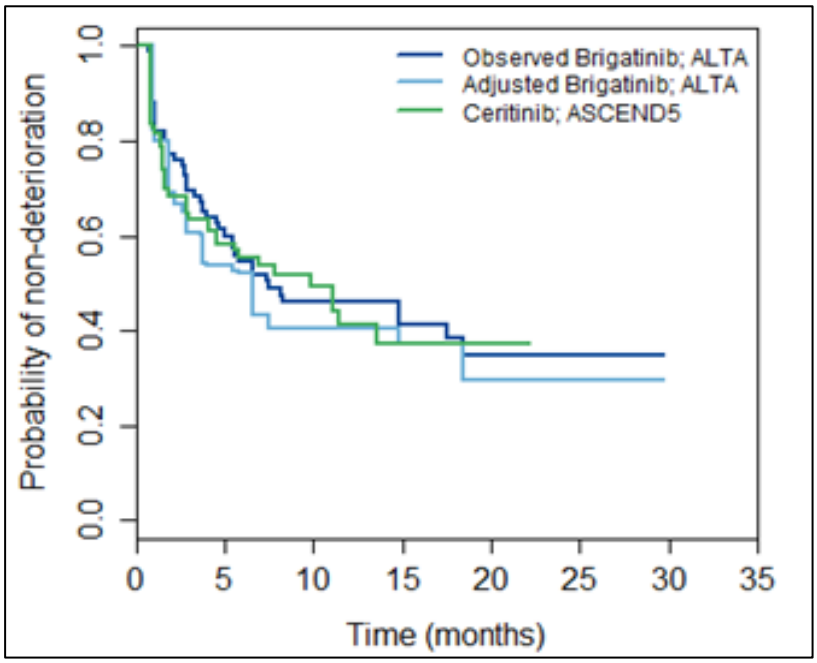


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Diagramm zu Körperliche Funktion - Historischer Vergleich und MAIC zwischen Brigatinib (Behandlungsarm B von ALTA) und Ceritinib (Ceritinib-Arm aus ASCEND-5)
Ref.: Zusatzanalysen Indirekte Vergleiche, Abb. 6 (S. 39) (10)

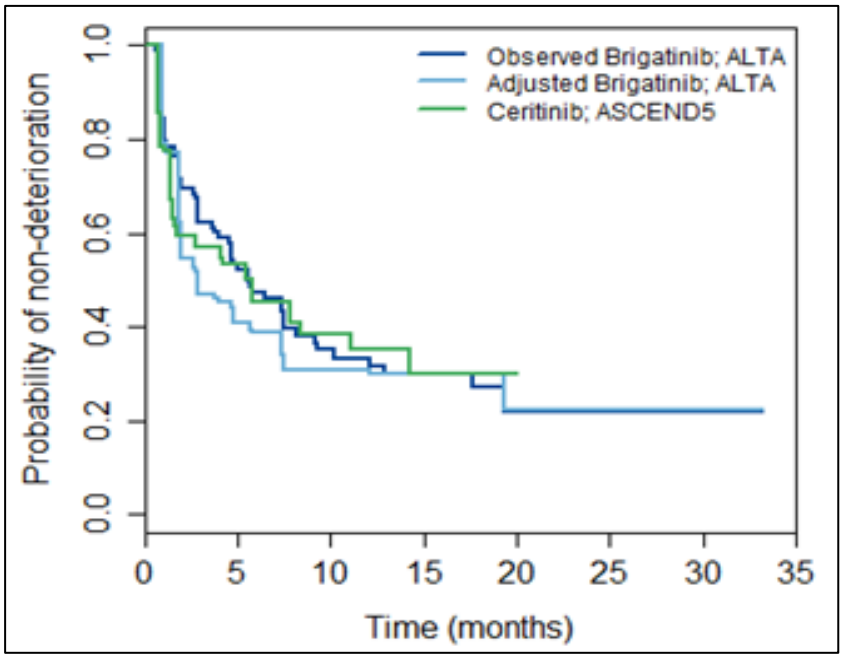


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Diagramm zu Rollenfunktion - Historischer Vergleich und MAIC zwischen Brigatinib (Behandlungsarm B von ALTA) und Ceritinib (Ceritinib-Arm aus ASCEND-5)
Ref.: Zusatzanalysen Indirekte Vergleiche, Abb. 6 (S. 39) (10)

Im historischen Vergleich zum allgemeinen Gesundheitszustand/zur Lebensqualität zeigte sich Brigatinib der Behandlung mit Ceritinib statistisch signifikant überlegen (OR [95 %-KI]: 0,52 [0,30; 0,89]). Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität war mit Brigatinib gegenüber Ceritinib um mehr als das 6-Fache verlängert (18,4 Monate [12,2; NE] vs. 3,0 Monate [1,5; 11,0]).

In Bezug auf die Funktionsskalen Emotionale Funktion und Kognitive Funktion gab es keine Anhaltspunkte für eine Über- oder Unterlegenheit der Therapieffekte. Die Odds Ratio für Emotionale Funktion lag bei 1,63 (95 %-KI: [0,93; 2,85] und bei 1,27 für Kognitive Funktion (95 %-KI: [0,74; 2,17]). In ALTA lag die mediane Zeit bis zur Verschlechterung von Emotionaler Funktion bei 14,8 Monaten (95 %-KI: [6,5; NE]), in ASCEND-5 wurde sie nicht erreicht (95 %-KI: 11,0; NE]. Für Kognitive Funktion betrug die entsprechende Zeit im Median 6,4 Monate (95 %-KI: [2,8; 13,8] bzw. 4,4 Monate (95 %-KI: [2,8; 9,5]).

Bei der Bewertung der jeweiligen Odds Ratios muss berücksichtigt werden, dass Patienten in ALTA im Vergleich zu ASCEND-5 im Median etwa acht Monate länger nachbeobachtet wurden (24,3 vs. 16,5 Monate), weshalb von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Brigatinib auszugehen ist.

Homogenität der Ergebnisse

Alle durchgeführten indirekten Vergleiche zeigen gleichgerichtete Effekte vergleichbaren Ausmaßes.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse zur ALTA-Studie sind vermutlich uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da überwiegend Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Außerdem wurde die Studie entsprechend der internationalen, auch für Deutschland gültigen Standards durchgeführt.

Für die Studie ASCEND-5 wird gemäß des Nutzendossiers zu Ceritinib ebenfalls eine „uneingeschränkte Übertragbarkeit“ der Ergebnisse angenommen (16).

4.3.2.3.4.3.4 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-114: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Brigatinib	Ceritinib
1	ALTA	●	
1	ASCEND-5		●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

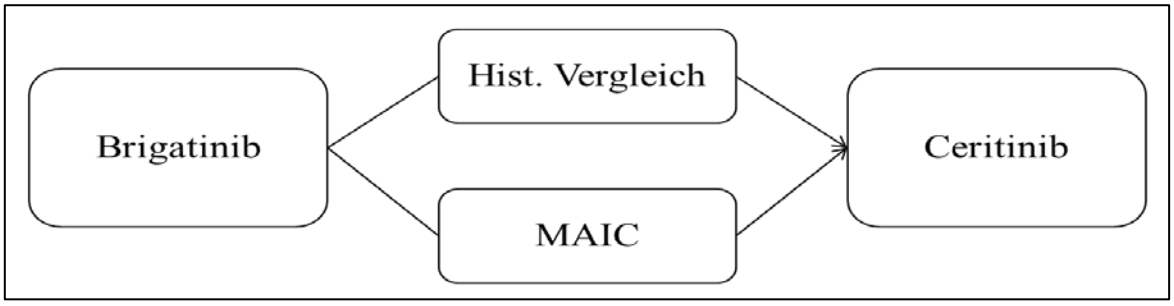


Abbildung 4-56: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zu unerwünschten Ereignissen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-115: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Studie	Operationalisierung

ALTA	Der Endpunkt umfasste folgende Operationalisierungen • Unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten Unerwünschte Ereignisse Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als unerwünschte Reaktion eines Patienten, der mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielt. Jedes unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich anormaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Verwendung eines medizinischen Produktes auftraten, wurden somit unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel als UE bewertet. Alle unerwünschten Ereignisse wurden durch den Prüfarzt erhoben und dokumentiert. Schwere unerwünschte Ereignisse Als schweres unerwünschtes Ereignis wurde jedes UE klassifiziert, das gemäß NCI CTCAE, Version 4.03 mit einem Schweregrad von 3 oder höher klassifiziert wurde. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde jedes UE klassifiziert, das fatal oder lebensbedrohlich war, in einer Krankenhauseinweisung oder der Verlängerung einer Krankenhausbehandlung resultierte, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler zur Folge hatte oder medizinisch signifikant war. Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse Patienten mit einem unerwünschten Ereignis (UE), das zum dauerhaften Abbruch der Studienbehandlung führte. Kodierung Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA Version 19.0 kodiert. Der Schweregrad der UE, einschließlich der Laboranomalien wurde nach NCI CTCAE, Version 4.03 klassifiziert. Der Beobachtungsraum für UE/SUE umfasste die Zeitspanne von der Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 30. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation. Analyse Die Analyse der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der Sicherheitspopulation. Diese umfasste Patienten, die mindestens eine Dosis der Studiemedikation erhielten. Die Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 29. September 2017.
ASCEND-5	Der Endpunkt umfasste folgende Operationalisierungen • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten Betrachtet wurde jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Diese war definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren

	Beobachtung. Die Patienten wurden kontinuierlich bis 30 Tage nach der letzten Behandlung hinsichtlich unerwünschter Ereignisse überwacht. Diese wurden mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03) in Bezug auf ihren Schweregrad klassifiziert. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen (Sicherheitspopulation). Die Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 26. Januar 2016.
Historischer Vergleich	Betrachtet wurde jeweils die Häufigkeit des unerwünschten Ereignisses mit Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall sowie die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hazard Ratio und 95 %-Konfidenzintervall.
MAIC	Betrachtet wurde jeweils die Häufigkeit des unerwünschten Ereignisses mit Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall sowie die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hazard Ratio und 95 %-Konfidenzintervall.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis Referenzen: Clinical Study Report ALTA (54); Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib (16)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Unerwünschte Ereignisse						
ALTA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ASCEND-5	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)						

ALTA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ASCEND-5	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
ALTA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ASCEND-5	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten						
ALTA	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ASCEND-5	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten in allen Studien als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Unerwünschtes Ereignis	**Studie**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**mediane Zeit in Monaten bis Ereignis [95% KI]**
unerwünschte Ereignisse gesamt	ALTA	110/110 (100,0)	0,07 [0,07; 0,13]
	ASCEND-5	115/115 (100,0)	0,1 [0,0; 0,1]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	ALTA	76/110 (69,1)	7,56 [4,73; 13,08]
	ASCEND-5	89/115 (77,4)	2,1 [1,4; 3,4]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	ALTA	60/110 (54,5)	16,3 [11,79; 22,8]
	ASCEND-5	49/115 (42,6)	11,9 [9,4; 18,0]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	ALTA	10/110 (9,1)	NE [NE; NE]
	ASCEND-5	18/115 (15,7)	NE [NE; NE]
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03; NE: nicht erreicht Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabelle 2.1.1 (14); Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib (16)			

Unter der Behandlung mit Brigatinib wurde bei allen Patienten (110/110) ein unerwünschtes Ereignis beobachtet, wobei die mediane Zeit bis zum Auftreten eines UE 0,07 Monate (95 %-KI: [0,07; 0,13]) betrug. Ein schwerwiegendes UE bzw. eine schweres UE (CTCAE-Grad 3/4) trat bei 54,5 % (60 Ereignisse) bzw. 69,1 (76 Ereignisse) der Patienten mit medianen Ereigniszeiten von 16,3 Monaten (95 %-KI: [11,79; 22,8]) bzw. 7,56 Monaten (95 %-KI:

[4,73; 13,08]) auf. Der Anteil an Patienten, die ihre Behandlung aufgrund von UE abbrechen mussten, lag bei 9,1 % (10 Ereignisse), die mediane Zeit bis zum Auftreten dieses Ereignisses wurde nicht erreicht (Tabelle 4-117).

Im Ceritinib-Arm von ASCEND-5 zeigten alle Patienten (115/115) ein UE bei einer medianen Ereigniszeit von 0,1 Monaten (95 %-KI: [0,0; 0,1]). Ein schwerwiegendes UE wurde bei 42,6 % (49/115) der Patienten, ein schweres UE (CTCAE-Grad 3/4) bei 77,4 % (89/115) der Patienten beobachtet. Die entsprechenden medianen Ereigniszeiten lagen bei 11,9 Monaten (95 %-KI: [9,4; 18,0]) bzw. 2,1 Monaten (95 %-KI: [1,4; 3,4]). 15,7 % (18/115) der Patienten mussten die Therapie mit Ceritinib aufgrund von UE abbrechen, wobei die mediane Ereigniszeit nicht erreicht wurde (Tabelle 4-117).

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche zu den untersuchten Sicherheitsendpunkten sind zusammenfassend in Tabelle 4-118 dargestellt.

Tabelle 4-118: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen - indirekte Vergleiche zwischen Brigatinib und Ceritinib

Endpunkt	**Art des Vergleichs**	**Brigatinib Anzahl an Patienten**	**Brigatinib Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Ceritinib Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Brigatinib vs. Ceritinib Odds Ratio [95 %-KI]**	**Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95% KI]**		**Brigatinib vs. Ceritinib Hazard Ratio [95 %-KI]**
						Brigatinib	**Ceritinib**	
Unerwünschte Ereignisse	historisch	110	110/110 (100)	115/115 (100)	n.b.	0,07 [0,07; 0,13]	0,1 [0,0; 0,1]	n/v
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	historisch	110	76/110 (69,1)	89/115 (77,4)	0,63 [0,34; 1,14]	7,55 [4,76; 13,08]	2,1 [1,4; 3,4]	0,55 [0,40; 0,76]
	MAIC	30,5*	-	-	0,45 [0,18; 1,15]	13,08 [4,63; 21,22]	2,1 [1,4; 3,4]	0,49 [0,30; 0,79]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	historisch	110	60/110 (54,4)	49/115 (42,6)	1,74 [1,02; 2,96]	16,30 [11;79, 22.80]	11,9 [9,4; 18,0]	0,90 [0,61; 1,34]
	MAIC	30,5*	-	-	1,38 [0,60; 3,17]	21,98 [11,79; NE]	11,9 [9,4; 18,0]	0,76 [0,37; 1,55]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	historisch	110	10/110 (9,1)	18/115 (15,7)	0,54 [0,24; 1,24]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	0,45 [0,21; 0,99]
	MAIC	30,5*	-	-	0,37 [0,08; 1,70]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	0,32 [0,07; 1,47]

*ESS: Effektive Fallzahl

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; NaN: Not a number, (keine Zahl); n.b.: nicht berechenbar; NE: nicht erreicht; n/v: nicht verfügbar

Ref.: ALTA Zusatzanalysen Tabelle 2.1.1 (14); Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib (16); Zusatzanalysen Indirekte Vergleiche, S.12, S. 13 und Tab. 2 (S. 22) (10); eigenen Berechnungen nach (14) und (16)

Brigatinib zeigte insgesamt ein besseres Sicherheitsprofil als die zweckmäßige Vergleichstherapie Ceritinib. Das zeitadjustierte Risiko für das erstmalige Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3 oder 4) war mit Brigatinib im Vergleich zu Ceritinib sowohl im historischen Vergleich als auch im MAIC signifikant um 45 % bzw. 51 % verringert. Die entsprechenden Hazard Ratios betrugen 0,55 (95 %-KI: [0,40; 0,76]) bzw. 0,49 (95 %-KI: [0,30; 0,79]). Für Brigatinib lag die beobachtete mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses bei 7,55 Monaten [4,764, 13,08]. Die entsprechende adjustierte mediane Ereigniszeit lag bei 13,08 Monaten [4,63; 21,22]. Unter der Behandlung mit Ceritinib wurde eine mediane Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses von 2,1 Monaten (95 %-KI: [1,4; 3,4]) beobachtet (Tabelle 4-118) (Abbildung 4-57).

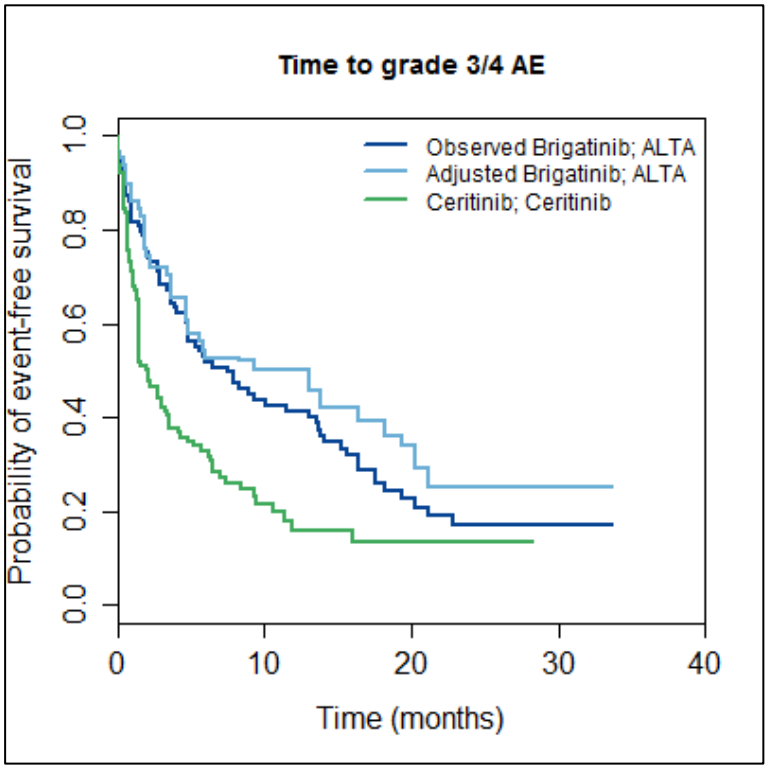


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Diagramm zu Schwere unerwünschte Ereignisse - Historischer Vergleich („Observed Brigatinib“) und MAIC („Adjusted Brigatinib“) zwischen Brigatinib und Ceritinib

Ref.: Zusatzanalysen Indirekte Vergleiche, Abb. 1 (S. 23) (10)

In Bezug auf das zeitadjustierte Risiko für das erstmalige Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, ergaben die indirekten Vergleiche numerische Vorteile zugunsten von Brigatinib. Das Hazard Ratio für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse betrug im historischen Vergleich 0,9 Monate [0,61; 1,34] bzw. 0,76 Monate [0,37; 1,55] im MAIC. Die beobachtete mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des Ereignisses lag unter Brigatinib bei 16,30 Monaten (95 %-KI: [11,79, 22,80]), die entsprechende adjustierte mediane Zeit bei 21,98 Monaten (95 %-KI: [11,79; NE]). Unter der Behandlung mit Ceritinib trat ein schwerwiegendes

unerwünschtes Ereignis im Median erstmals bereits nach 11,9 Monaten (95 %-KI: [9,4; 18,0]) auf (Tabelle 4-118) (Abbildung 4-58).

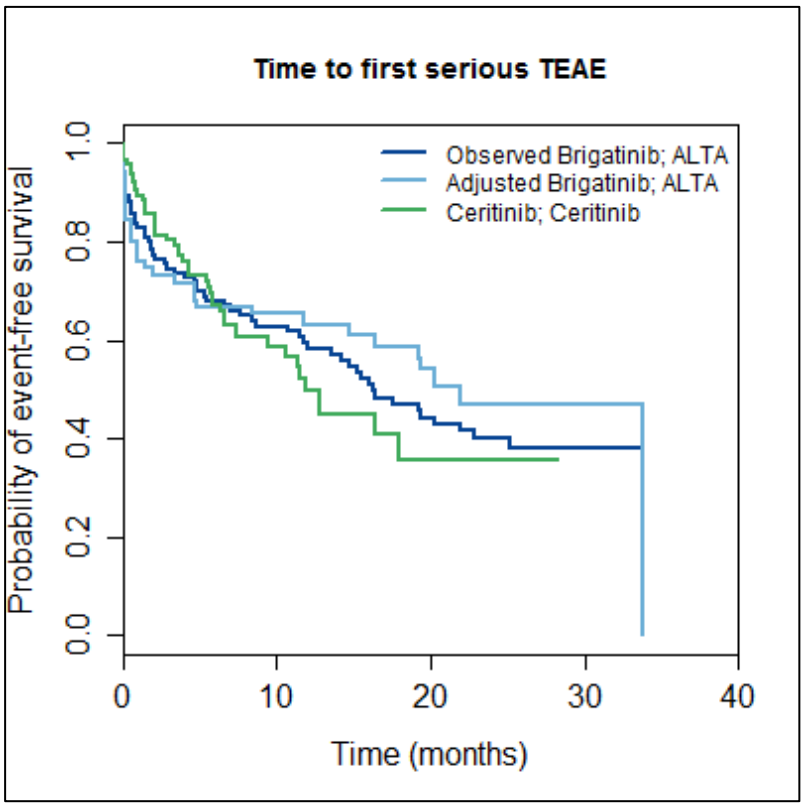


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Diagramm zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Historischer Vergleich („Observed Brigatinib“) und MAIC („Adjusted Brigatinib“) zwischen Brigatinib und Ceritinib

Ref.: Zusatzanalysen Indirekte Vergleiche, Abb. 3 (S. 14) (10)

Das Hazard Ratio für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, betrug 0,45 (95 %-KI: [0,21; 0,99]) im historischen Vergleich bzw. 0,32 (95 %-KI: [0,07; 1,47]) im MAIC. Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Eintreten des Ereignisses wurde sowohl mit Brigatinib als auch mit Ceritinib nicht erreicht (Tabelle 4-118) (Abbildung 4-59).

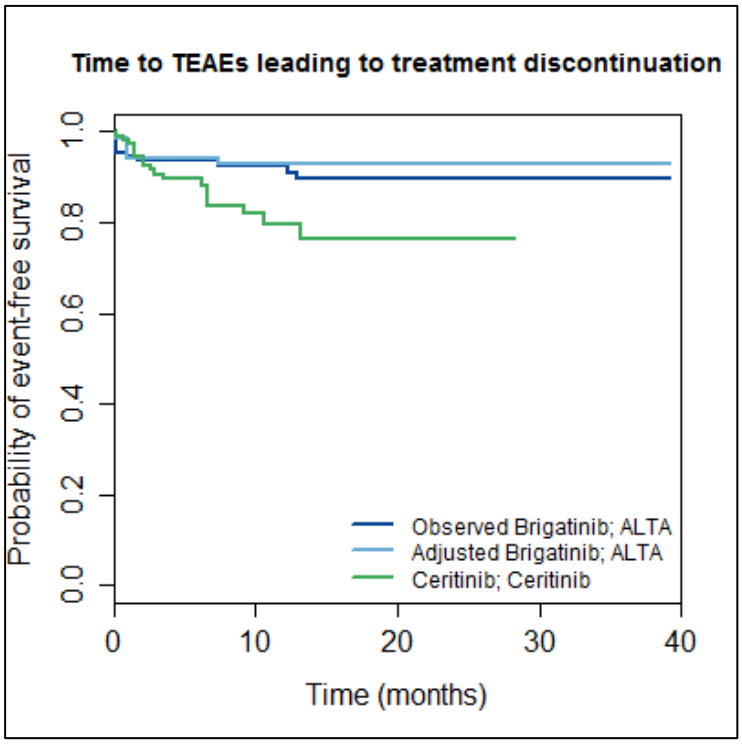


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Diagramm zu Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten - Historischer Vergleich („Observed Brigatinib“) und MAIC („Adjusted Brigatinib“) zwischen Brigatinib und Ceritinib

Ref.: Zusatzanalysen Indirekte Vergleiche, Abb. 3 (S. 14) (10)

Im historischen Vergleich zu unerwünschten Ereignissen konnte zwischen den Therapien kein Unterschied festgestellt werden (OR: nicht berechenbar), da bei allen Patienten des jeweiligen Behandlungsarms mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat.

Homogenität der Ergebnisse

Alle durchgeführten indirekten Vergleiche zeigen gleichgerichtete Effekte vergleichbaren Ausmaßes.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse zur ALTA-Studie sind vermutlich uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da überwiegend Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Außerdem wurde die Studie entsprechend der internationalen, auch für Deutschland gültigen Standards durchgeführt.

Für die Studie ASCEND-5 wird gemäß des Nutzendossiers zu Ceritinib ebenfalls eine „uneingeschränkte Übertragbarkeit“ der Ergebnisse angenommen (16).

4.3.2.3.4.3.5 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Im Anwendungsgebiet wurden keine RCT mit Brigatinib durchgeführt. Deshalb liegen keine indirekten Vergleiche aus RCT vor, auf deren Basis Subgruppenanalysen präsentiert werden können.

4.3.2.4 Weitere Untersuchungen außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

4.3.2.4.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen außerhalb des Anwendungsgebiets

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Neben der pivotalen Zulassungsstudie ALTA und der Studie AP26113-11-101 wurde die Studie AP26113-13-301 (ALTA-1L) im Rahmen des Zulassungsverfahrens an die EMA übermittelt und begründete die Zulassung von Brigatinib im Anwendungsgebiet zur Behandlung von „erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden“.

ALTA-1L ist eine offene, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen, TKI-naiven NSCLC-Patienten untersucht. Die Studie liegt somit außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets. Eine bibliografische Literaturrecherche sowie eine Suche in Studienregistern nach Studien in dieser Indikation wurden daher nicht durchgeführt.

4.3.2.4.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle weitere Untersuchungen, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle weitere Untersuchungen, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle weiteren Untersuchungen, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle weiteren Untersuchungen, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche weitere Untersuchungen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-119: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
AP26113-13-301 (ALTA-1L)	Ja	ja (Ariad Pharma-ceuticals)	laufend	A priori geplante Studiendauer: mindestens 5 Jahre, inklusive 2 Jahre Rekrutierung und mindestens 3 Behandlungsjahre und Follow-Up des letzten eingeschlossenen Patienten.	• Brigatinib • Crizotinib

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-119 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die angegebenen Informationen bilden den Stand vom 10.12.2018 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-119 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-120: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend.	

4.3.2.4.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-33) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Nicht zutreffend

4.3.2.4.1.4 Resultierender Studienpool – Weitere Untersuchungen außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.4.1.1, 4.3.2.4.1.2 und 4.3.2.4.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-121: Studienpool – Zulassungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
AP26113-13-301 (ALTA-1L)	ja	ja (Ariad Pharmaceuticals)	nein	ja (56)	ja (76-78)	ja (79)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, identifiziert Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.2.4.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen.

Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-122: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
ALTA-1L	Randomisierte, offene, parallele, multizentrische, Phase-III-Studie	Erwachsene (≥ 18 Jahre) Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem (Stadium IIIB oder IV) ALK-positivem NSCLC, die zuvor keinen ALK-Inhibitor erhalten haben.	Brigatinib: n=137 Crizotinib: n=138	A priori geplante Studiendauer: mindestens 5 Jahre, inklusive 2 Jahre Rekrutierung und mindestens 3 Behandlungsjahre und Follow-Up des letzten eingeschlossenen Patienten.	150 Studienzentren 77 in Europa (Spanien: 18, Italien: 16, Frankreich: 11, Deutschland: 9, Großbritannien: 6, Österreich/ Niederlande je 4, Schweden: 3, Schweiz: 2, Dänemark, Norwegen, Finnland Luxemburg je 1), USA: 18, Süd-Korea: 9, Australien: 7, Taiwan: 5, Hong-Kong: 4, Singapur: 3 und ein Zentrum in Kanada.	<u>Primärer Endpunkt</u> PFS, beurteilt durch BIRC <u>Sekundäre Endpunkte</u> Tumoransprechen beurteilt durch BIRC (ORR, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zum Ansprechen, Krankheitskontrollrate) Intrakranielles Tumoransprechen beurteilt durch BIRC Intrakranielle PFS, beurteilt durch BIRC Gesamtüberleben Sicherheit und Verträglichkeit, Lebensqualität, gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (v3.0) und Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe, EORTC QLQ-LC13

(v3.0)
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (49); NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; ORR: objektive Ansprechrate; PFS: progressionsfreies Überleben; EORTC QLQ-C13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13 (80) Ref.: ALTA-1L - Clinical Study Report (56)

Tabelle 4-123: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Studie	**Brigatinib**	**Vergleichstherapie**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
ALTA-1L	180 mg oral qd bei einer siebentägigen Lead-in-Phase mit 90 mg oral qd	Crizotinib: 250 mg oral bid	Die Behandlung erfolgte kontinuierlich in Zyklen mit einer Dauer von 28 Tagen. Brigatinib und Crizotinib können unabhängig von der Mahlzeit mit einem Glas Wasser (240 ml) eingenommen werden Vorbehandlung Die Patienten durften vor Therapiebeginn maximal eine systemische antineoplastische Therapie (z. B. Chemotherapie) erhalten haben. Begleitbehandlung Eine palliative Therapie und unterstützende Maßnahmen waren während der Studie erlaubt, um Symptome und zugrundeliegende Krankheiten zu behandeln, die im Laufe der Studie auftreten konnten. Patienten mit ZNS-Läsionen, die eine lokale Radiotherapie wie SRS benötigten, durften die Behandlung mit der Studienmedikation nach Ermessen des Prüfarztes und Genehmigung durch den Sponsor nach einer entsprechenden Unterbrechung der Therapie fortführen.
Bid: bis in die (zweimal täglich); qd: quaque die (einmal täglich) Ref.: ALTA-1L - Clinical Study Report (56)			

Tabelle 4-124: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT), demografische Charakteristika – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Studie	**ALTA-1L**	
Gruppe	**Brigatinib (n=137)**	**Crizotinib (n=138)**
Alter, Jahre MW (SD) Median Spannweite	 57,9 (13,5) 58,0 27-86	 58,6 (11,4) 60,00 29-89
Alterskategorie 18-64 Jahre, n (%)	 93 (67,9)	 95 (68,8)

≥ 65 Jahre	44 (32,1)	43 (31,2)
Geschlecht, n (%) weiblich männlich	 69 (50,4) 68 (49,6)	 81 (58,7) 57 (41,3)
Größe (cm) MW (SD) Median Spannweite	 165,6 (10,4) 165,0 139,4-190,0	 165,5 (10,1) 164,0 141,5-189,5
Gewicht (kg) MW (SD) Median Spannweite	 68,4 (14,9) 66,2 42,8-111,3	 68,6 (16,1) 67,00 39,9-117,5
BMI (kg/m²) MW (SD) Median Spannweite	 24,7 (4,2) 24,4 16,3-40,8	 24,9 (4,3) 24,0 15,5-44,2
Ethnie, n (%) asiatisch weiß andere/unbekannt	 59 (43,1) 76 (55,5) 2 (1,5)	 49 (35,5) 86 (62,3) 1 (0,7)
Geographische Region, n (%) Asien-Pazifik Europa Nord-Amerika	 58 (42,3) 69 (50,4) 10 (7,3)	 49 (35,5) 74 (53,6) 15 (10,9)
ECOG-PS, n (%) 0 1 2	 58 (42,3) 73 (53,3) 6 (4,4)	 60 (43,5) 72 (52,2) 6 (4,3)
Raucherstatus, n (%) Nie-Raucher Ex-Raucher Raucher	 84 (61,3) 49 (35,8) 4 (2,9)	 75 (54,3) 56 (40,6) 7 (5,1)
BMI: Body-Mass-Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MW: Mittelwert; SD.: Standardabweichung Ref.: ALTA-1L Zusatzanalysen Tabellen 15.1.6.1 und 15.1.6.2 (17)		

Tabelle 4-125: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT), krankheitsspezifische Charakteristika – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Studie	**ALTA-1L**	
Gruppe	**Brigatinib (n=137)**	**Crizotinib (n=138)**
Histologischer Befund, n (%) Adenokarzinom Adenosquamöses Karzinom Großzelliges Karzinom Squamöses Zellkarzinom	 126 (92,0) 3 (2,2) 2 (1,5) 4 (2,9)	 137 (99,3) 1 (0,7) 0 (0) 0 (0)

Unbekannt/andere	2 (1,5)	0 (0)
Krankheitsstadium bei Studienbeginn, n (%) IIIB IV	 8 (5,8) 129 (94,2)	 12 (8,7) 126 (91,3)
Vorhandensein intrakranieller ZNS-Metastasen bei Baseline, n (%) ja nein	 41 (29,9) 96 (70,1)	 40 (29,0) 98 (71,0)
Metastasierte Organe, n (%) Lunge Lymphknoten - regional Lymphknoten - entfernt Gehirn Knochen Leber Pleura - solide Läsion Pleura – Effeusion Nebennieren Andere	 126 (92,0) 92 (67,2) 40 (29,2) 41 (29,9) 35 (25,5) 31 (22,6) 27 (19,7) 34 (24,8) 14 (10,2) 27 (19,7)	 127 (92,0) 94 (68,1) 30 (21,7) 42 (30,5) 50 (36,2) 24 (17,4) 28 (20,3) 42 (30,4) 18 (13,0) 24 (17,4)
Zeit zwischen Erstdiagnose und Studienbeginn (Monate) MW (SD) Median Spannweite	 10,23 (23,21) 1,68 0,1-145,3	 12,51 (27,95) 1,48 0,3-189,8
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; ZNS: Zentrales Nervensystem Ref.: ALTA-1L Zusatzanalysen Tabelle 15.1.6.2 (17)		

Tabelle 4-126: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT), vorausgegangene krebsspezifische Therapien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Studie	**ALTA-1L**	
Gruppe	**Brigatinib (n=137)**	**Crizotinib (n=138)**
Vorherige Chemoherapie, n (%) ja nein	 36 (26,3) 101 (73,7)	 37 (26,8) 101 (73,2)
Vorherige Strahlentherapie, n (%) ja nein	 33 (24,1) 104 (75,9)	 41 (29,7) 97 (70,3)
Vorherige Strahlentherapie (Gehirn), n (%) ja nein	 18 (13,1) 119 (86,9)	 19 (13,8) 119 (86,2)

Anzahl an vorherigen antineoplastischen Therapieregimen, n (%) 0 1 2 3+	 99 (72,3) 34 (24,8) 3 (2,2) 1 (0,7)	 95 (68,8) 38 (27,5) 4 (2,9) 1 (0,7)
Ref.: ALTA-1L Zusatzanalysen Tabellen 15.1.6.2, 15.1.7.1 und 15.1.7.2 (17)		

Demografie

Die demografischen Charakteristika der ITT-Patienten waren im Brigatinib- und Crizotinibarm vergleichbar (Tabelle 4-24). Das durchschnittliche Alter betrug 57,9 Jahre (Brigatinib) bzw. 58,4 Jahre (Crizotinib), das mediane Alter 58,0 Jahre bzw. 60,0 Jahre). 50,4 % bzw. 58,7 % der Patienten waren weiblich, 55,5 % bzw. 62,3 % der Patienten waren Weiße und in beiden Gruppen bestand mehr als die Hälfte der Patientenpopulation aus Europäern. 42,3 % bzw. 43,5 % der Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status von 0, (ECOG-PS 1: 53,3 % bzw. 52,2 %). Der ECOG-Performance-Status von 6 (4,4 %) bzw 6 (4,3 %) Patienten betrug 2. Der überwiegende Anteil an Patienten beider Studienarme war Nie- bzw. Exraucher (Brigatinib: 97,1 %; Crizotinib: 94,9 %) (Tabelle 4-124).

Krankheitsspezifische Charakteristika

94,2 % der Patienten in der Brigatinibgruppe bzw. 99,3 % der Patienten in der Crizotinibgruppe waren bei Studienbeginn in einem metastasierten Krankheitsstadium (Stadiium IV). Häufigste metastasierte Organe waren Lunge (jeweils 92,0 %) und regionale Lymphknoten (67,2 % bzw. 68,1 %), der mit Abstand häufigste histologische Subtyp war das Adenokarinom (92,0 % bzw. 99,3 %) (Tabelle 4-125).

Krebsspezifische Vortherapie

Im Brigatinib-Arm hatten 72,3 % keine und 24,8 % eine krebsspezifische Vortherapie erhalten, im Crizotinib-Arm waren es 68,8 % bzw. 27,5 %. Eine vorherige Chemotherapie erhielten 26,3 % (Brigatinib) bzw. 26,8 % (Crizotinib), eine Strahlentherapie 24,1 % bzw. 29,7 % und eine Strahlentherapie zur Behandlung von Hirnmetastasen 13,1 % bzw. 13,8 % (Tabelle 4-126).

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Die Studie ALTA-1L ist eine offene, multizentrische, internationale, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, die 275 erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, die zuvor keinen ALK-Inhibitor erhalten haben, eingeschlossen hat. Die

Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit Brigatinib (Arm A) oder Crizotinib (Arm B) zugeteilt, stratifiziert nach Intrakranielle Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) und Vorherige Chemotherapie zur Behandlung von lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung (ja vs. nein).

Patientenpopulation

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen (Stadium IIIB/IV), ALK-positiven NSCLC eingeschlossen. Die Studienteilnehmer durften zuvor keinen ALK-Inhibitor und maximal eine systemische antineoplastische Therapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung erhalten haben. Der ECOG-Performance-Status betrug ≤ 2. Eine vollständige Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien der ALTA-1L-Studie findet sich im Anhang 4-E.

Intervention und Vergleichstherapie

Patienten im Interventionsarm erhielten einmal täglich 180 mg oral Brigatinib bei einer siebentägigen Lead-in-Phase mit 90 mg oral einmal täglich, Patienten im Kontrollarm erhielten zweimal täglich 250 mg Crizotinib oral. Beide Therapien wurden kontinuierlich bis zum Progress (beurteilt durch ein verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee), intolerierbarer Toxizität oder einem anderen Abbruchkriterium verabreicht.

Nach Ermessen des Prüfarztes konnten Patienten auch nach einem Progress weiter mit Brigatinib behandelt werden. Patienten, die mit Crizotinib einen Progress hatten, konnten mit Brigatinib weiterbehandelt werden.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß RECIST v1.1, beurteilt durch ein verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee (BIRC). Sekundäre Endpunkte umfassen das Gesamtüberleben, die BIRC-beruteilten Endpunkte bestätigte objektive Gesamtansprechrate, bestätigte intrakranielle Gesamtansprechrate, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zum Ansprechen, Krankheitskontrollrate, intrakranielles PFS, die Sicherheit und Verträglichkeit sowie die patientenberichteten Ergebnisse zur Symptomatik und Lebensqualität. Zudem wurden in der Crossover-Population explorative Endpunkte erhoben, darunter die bestätigte BIRC-beurteilte Gesamtansprechrate und das bestätigte BIRC-beurteilte PFS.

Dauer der Studie

Die gesamte Studiendauer einschließlich Rekrutierungsphase und Follow-up des letzten eingeschlossenen Patienten wird auf mindestens fünf Jahre geschätzt. Der erste Patient wurde am 26. Mai 2016 in die Studie eingeschlossen, das voraussichtliche Datum der Primäranalyse ist der 31. Juli 2020.

Analysezeitraum

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse beziehen sich auf die erste geplante Interimsanalyse, die nach 99 PFS-Ereignissen (Progression oder Tod) durchgeführt wurde.

Zeitpunkt des Datenschnitts war der 19. Februar 2018. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 11,0 Monate für den Brigatinib-Arm bzw. 9,25 Monate für den Crizotinib-Arm.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse zur ALTA-1L-Studie sind vermutlich uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da überwiegend Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Außerdem wurde die Studie entsprechend der internationalen, auch für Deutschland gültigen Standards durchgeführt.

4.3.2.4.3 Ergebnisse aus zulassungsrelevanten Studien außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-127: Matrix der Endpunkte - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Endpunkt	ALTA-1L
Mortalität	
– Gesamtüberleben	ja
Morbidität	
– Progressionsfreies Überleben	ja
– Objektive Ansprechrate	ja
– Zeit bis zum Ansprechen	ja
– Dauer des Ansprechens	ja
– Krankheitskontrollrate	ja
– Intrakranielle Ansprechrate	ja
– Dauer des intrakraniellen Ansprechens	ja
– Intrakranielle Krankheitskonstrollrate	ja
– Intrakranielles PFS	ja
Sicherheit	
– Unerwünschte Ereignisse (UE)	ja
– Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	ja
– Schwere UE (NCI CTCAE Grad 3/4)	ja

– Therapieabbruch wegen UE	ja

4.3.2.4.3.1 Endpunkte – Weitere Untersuchungen außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

4.3.2.4.3.1.1 Gesamtüberleben – Weitere Untersuchungen außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-128: Operationalisierung von Gesamtüberleben – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Studie	Operationalisierung
ALTA-1L	Das Gesamtüberleben wurde in der Studie als sekundärer Endpunkt erhoben und war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben waren, wurden am Tag des letzten Kontakts zensiert. Für die Analyse wurde die Intention-to-Treat (ITT)-Population herangezogen. Das Gesamtüberleben wird als Anzahl an Ereignissen, Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Hazard Ratio (HR) plus 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt. Die Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 19. Februar 2018.
Ref.: ALTA-1L - Clinical Study Protocol (23)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials von Gesamtüberleben - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALTA-1L	Hoch	Nein	ja	Ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie ALTA-1L gibt es keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Allerdings hatten Patienten nach Krankheitsprogression unter Crizotinib die Möglichkeit eines Therapiewechsels zu Brigatinib. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird demnach als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Endpunkt: Gesamtüberleben	**ALTA-1L**	
	Brigatinib N=137	**Crizotinib N=138**
Patienten mit Ereignis n (%)	17 (12,4)	17 (12,3)
Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
25. Perzentile [95 %-KI]	NE [13,01; NE]	NE [NE; NE]
Median [95 %-KI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
75. Perzentile [95 %-KI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Minimum; Maximum	0,07; 18,43	0,03; 19,29
Ein-Jahres-Überleben, KM % [95 %-KI]	85,0 (76; 91)	85,7 [77; 91]
p-Wert (Log-rank-Test)*	0,9386	
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Crizotinib)#	0,98 [0,50; 1,93]	
p-Wert (Brigatinib vs. Crizotinib)	0,9611	

* einseitiger p-Wert basierend auf einem Logrank-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsparametern bei Randomisierung (Vorhandensein von intrakraniellen ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung)
# Schätzung der Hazard Ratio mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells nach den oben genannten Stratifizierungsparametern als Kovariaten.

KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht; vs.: versus

Ref.: ALTA-1L Zusatzanalyse Tabelle 15.2.5.1.1 (17)

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden sowohl unter der Behandlung mit Brigatinib als auch im Crizotinib-Arm 17 Ereignisse beobachtet. Die Ein-Jahres-Überlebensrate betrug mit Brigatinib 85,0 % (95 %-KI: [76; 91]) im Vergleich zu 85,7 % (95 %-KI: [77; 91]) mit Crizotinib. Das Hazard Ratio (Brigatinib vs. Crizotinib) lag bei 0,98 (95 %-KI: [0,50; 1,93]); p=0,9611 (Tabelle 4-28).

Dementsprechend zeigen die dazugehörigen Kaplan-Meier-Diagramme während des Beobachtungszeitraums einen ähnlichen Verlauf (Tabelle 4-130).

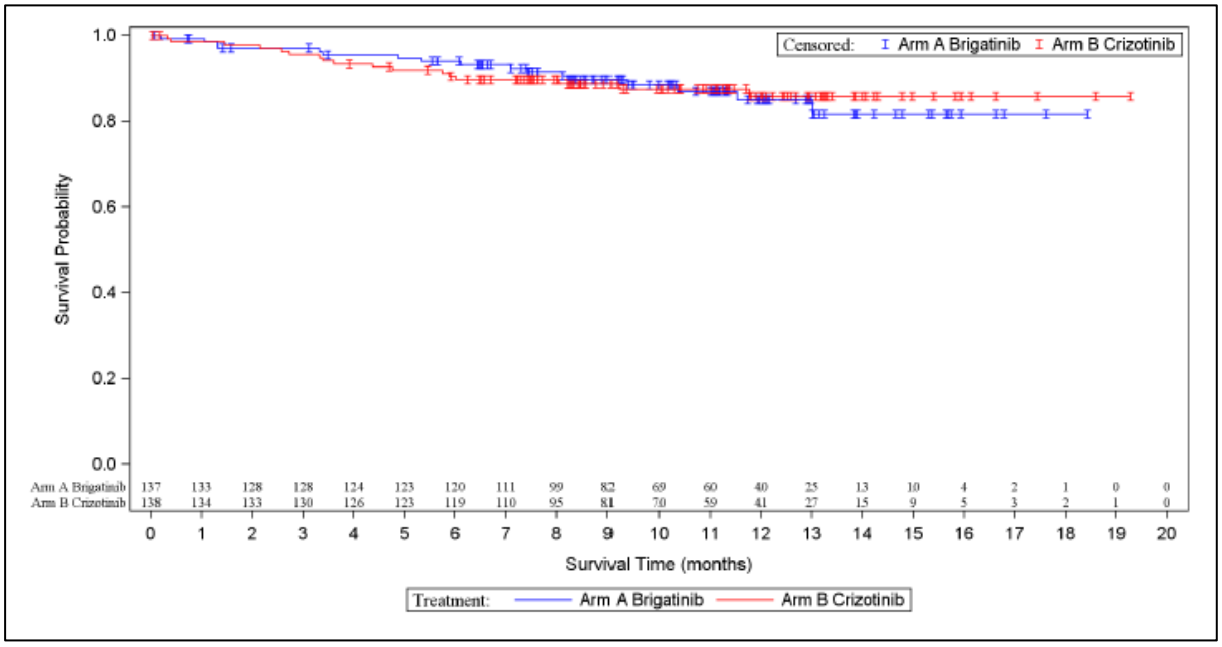


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Diagramm zu Gesamtüberleben in der Studie ALTA-1L - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Ref.: ALTA-1L Zusatzanalyse Abbildung 15.2.5.1.1.1 (17)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.4.3.2 Morbidität – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des Anwendungsgebiets

4.3.2.4.3.2.1 Progressionsfreies Überleben – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Studie	Operationalisierung
ALTA-1L	Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie als primärer Endpunkt erhoben und war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur objektiven Dokumentation der Krankheitsprogression entsprechend RECIST Version 1.1 gemäß Beurteilung durch ein unabhängiges Prüfkomitee (BIRC) oder bis zum Tod jeder Ursache. Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression wurden zensiert. **Erhebungsmethoden und Zeitpunkte:** Zur Tumor-Beurteilung wurden beim Screening und danach alle 8 Wochen (an Tag 28± 3 Tage jedes geradzahligen Zyklus) bis einschließlich Zyklus 14, danach alle 3 Zyklen bis zum Ende der Behandlung (zusätzliche Beurteilung bei Therapiende, falls der letzte Befund mehr als 4 Wochen zurücklag) Kontrast-Computer- (CT) oder Kontrast-Magnetresonanztomographien (MRT) von Brust und Abdomen (einschließlich Nebennieren) durchgeführt. Bei allen Patienten erfolgten beim Screening zusätzlich kontrastmittelverstärkte MRT-Untersuchungen des ZNS (wie etwa mit Gadolinium). Weitere CT/MRT-Untersuchungen wurden, falls klinisch indiziert, empfohlen. Zur Bestätigung des klinischen Ansprechens (CR/PR) wurden $\geq$ 4 Wochen nach initialem Ansprechen CT- oder MRT-Untersuchungen durchgeführt. Nach Therapieende waren alle 3 Monate weitere Nachbeobachtungen geplant. Diese bestanden in der Kontaktierung des Patienten, um Überleben und antineoplastische Folgetherapien zu erfassen. Die Nachbeobachtungen sollen bis zu drei Jahre nach Einschluss des letzten Patienten erfolgen. Für die Analyse wurde die Intention-to-Treat (ITT)-Population herangezogen. Das progressionsfreie Überleben wird als Anzahl an Ereignissen, Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Hazard Ratio (HR) plus 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt. Die Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 19. Februar 2018.
Ref.: ALTA-1L - Clinical Study Protocol (23)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-131: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALTA-1L	Hoch	Nein	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben wird für die Studie ALTA-1L als niedrig eingestuft, da der Endunkt durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee erhoben wurde, dem die Behandlungszuteilung unbekannt war.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-132: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben, BIRC-beurteilt	**ALTA-1L**	
	Brigatinib N=137	**Crizotinib N=138**
Patienten mit Ereignis, n (%)	36 (26,3)	63 (45,7)
Tod	6 (4,4)	6 (4,3)
Progression	28 (20,4)	53 (38,4)
Palliative Strahlentherapie (Gehirn)	2 (1,5)	4 (2,9)
Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
25. Perzentile [95 %-KI]	7,55 [5,52; NE]	3,97 [3,65; 5,55]
Median [95 %-KI]	NE [NE; NE]	9,75 [9,03; 12,88]
75. Perzentile [95 %-KI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Minimum; Maximum	0,03; 18,33	0,03; 18,33
Progressionsfreie Überlebensrate		
KM % [95 %-KI]		
6 Monate	80,8 (73; 87)	67,3 [58; 75]
12 Monate	66,5 [56; 75]	42,6 [32; 53]
p-Wert (Log-rank-Test)*	0,0007	
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Crizotinib)	0,49 [0,33; 0,74]	
p-Wert (Brigatinib vs. Crizotinib)	0,0008	

* einseitiger p-Wert basierend auf einem Logrank-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsparametern bei Randomisierung (Vorhandensein von intrakraniellen ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung)
# Schätzung der Hazard Ratio mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells nach den oben genannten Stratifizierungsparametern als Kovariaten.

BIRC: verblindetes unabhäniges Prüfkomitee; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht; vs.: versus
Ref.: ALTA-1L Zusatzanalyse Tabelle 15.2.1.1.1 (17)

Das progressionsfreie Überleben von Patienten war unter Brigatinib signifikant besser als unter Crizotinib. Das Hazard Ratio betrug 0,49 [0,33; 0,74]; p=0,0008) (Tabelle 4-132). Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, konnte unter der Behandlung mit Brigatinib somit um ca. 51 % gesenkt werden. Die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Therapien zeigten sich dabei in einer frühen und lang anhaltenden Separierung der Kaplan-Meier-Diagrammn (Abbildung 4-61). Dementsprechend lag die Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens nach 12 Monaten unter Brigatinib bei 66,5 % (95 %-KI: [56; 75]) im Vergleich zu 42,6 % (95 %-KI: [32; 53]) unter Crizotinib (Tabelle 4-132 und Abbildung 4-61).

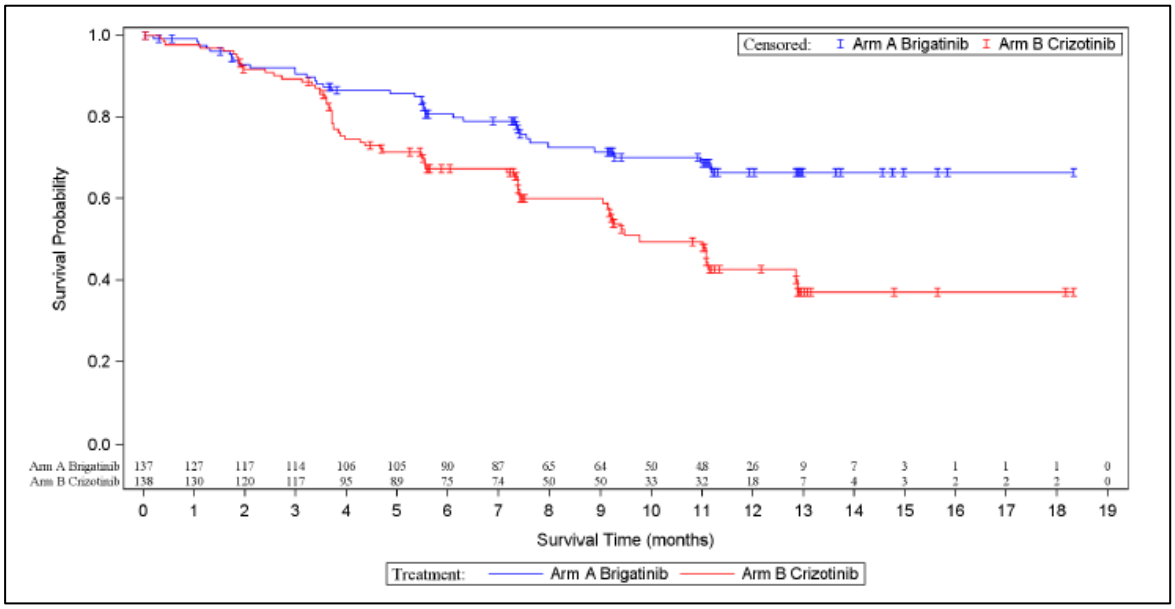


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Diagramm zum Progressionsfreien Überleben in der Studie ALTA-1L - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Ref.: ALTA-1L Zusatzanalyse Abbildung 15.2.1.1.1.1 (17)

4.3.2.4.3.2.2 Tumoransprechen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Studie	Operationalisierung
ALTA-1L	Das Tumoransprechen wurde durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee erhoben und mittels folgender Endpunkte gemessen: • Objektive Ansprechrate (ORR, objective response rate): Die ORR wurde als sekundärer Endpunkt erhoben und war definiert als Anteil der randomisierten Patienten mit bestätigtem vollständigen oder partiellen Ansprechen nach Beginn der Studienmedikation gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Vollständiges Ansprechen war demnach definiert als das Verschwinden aller extranodaler Zielläsionen sowie einer Verkleinerung aller pathologischen Lymphknoten auf weniger als 10 mm in der kurzen Achse. Partielles Ansprechen bedeutete eine Verringerung der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 30% gegenüber Baseline. Ein Tumoransprechen (CR oder PR) sollte mindestens vier Wochen nach dem initialen Ansprechen bestätigt werden. • Zeit bis zum Ansprechen: Die Zeit bis zum Ansprechen war definiert als Zeit von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zur initialen Beobachtung von komplettem oder partiellem Ansprechen. • Dauer des Ansprechens: Die DOR bezog sich auf Patienten mit bestätigtem vollständigen oder partiellen Ansprechen. Sie war definiert als die Länge des Zeitintervalls von der erstmaligen Bestätigung des Ansprechens bis zur ersten

	dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod. **Erhebungsmethoden und Zeitpunkte:** Zur Tumor-Beurteilung wurden beim Screening und danach alle 8 Wochen (an Tag 28± 3 Tage jedes geradzahligen Zyklus) bis einschließlich Zyklus 14, danach alle 3 Zyklen bis zum Ende der Behandlung (zusätzliche Beurteilung bei Therapiende, falls der letzte Befund mehr als 4 Wochen zurücklag) Kontrast-Computer- (CT) oder Kontrast-Magnetresonanztomographien (MRT) von Brust und Abdomen (einschließlich Nebennieren) durchgeführt. Bei allen Patienten erfolgten beim Screening zusätzlich kontrastmittelverstärkte MRT-Untersuchungen des ZNS (wie etwa mit Gadolinium). Weitere CT/MRT-Untersuchungen wurden, falls klinisch indiziert, empfohlen. Zur Bestätigung des klinischen Ansprechens (CR/PR) konnten ≥4 Wochen nach initialem Ansprechen CT- oder MRT-Untersuchungen durchgeführt werden. Die objektive Ansprechrate wird als Anzahl an Ereignissen mit Odds Ratio plus 95 %-Konfidenzintervall (KI) bei Patienten der Intention-to-Treat (ITT)-Population dargestellt. Die Time-to-event (TTE)-Endpunkte Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens werden jeweils mit Hazard Ratio (HR) plus KI bei Patienten mit bestätigtem Ansprechen dargestellt. Die Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 19. Februar 2018.
CR: komplettes Ansprechen; CT: Computertomografie; DOR: Dauer des Ansprechens; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; ORR: Objektive Ansprechrate; PR: partielles Ansprechen; TTE: Time-to-event Ref.: ALTA-1L - Clinical Study Protocol (23)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Studie: ALTA-1L	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Operationalisierung von Objektiver Ansprechrate						
	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung von Zeit bis zum Ansprechen						
	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung von Dauer des Ansprechens						
	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Tumoransprechen (Gesamtansprechen, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens) wird für die Studie ALTA-1L als niedrig eingestuft, da das Ansprechen ausschließlich durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee beurteilt wird. Zudem liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-134: Ergebnisse für Tumoransprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Endpunkt: Tumoransprechen, BIRC-beurteilt	**ALTA-1L**	
	Brigatinib N=137	**Crizotinib N=138**
Patienten mit objektivem Ansprechen, n/N (%) [95 %-KI]	97 (70,8) [62,43; 78,25]	83 (60,1) [51,47; 68,38]
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Crizotinib)*	1,59 [0,96; 2,62]	
p-Wert* (Brigatinib vs. Crizotinib)*	0,0678	
Zeit bis zum bestätigten Ansprechen in Monaten Median [95 %-KI] Minimum; Maximum	1,84 [1,84; 1,87] 1,02; 7,36	1,87 [1,84; 1,87] 0,79; 7,43
Dauer des bestätigten Ansprechens		

in Monaten Median [95 %-KI] Minimum; Maximum	NE [NE; NE] 1,84; 16,46	11,07 [9,23; NE] 1,45; 16,59
Ansprechrate nach bestätigtem Ansprechen KM-Schätzer, % [95 %-KI] 6 Monate 12 Monate	 81,3 [71; 88) 78,0 (67; 86)	 82,5 [71; 90] 48,0 [31; 63]
*Odds Ratio und p-Wert wurden berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von intrakraniellen ZNS-Metastasen bei Baseline und vorheriger Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee, KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht abschätzbar Ref.: ALTA-1L Zusatzanalyse Tabellen 15.2.2.1.1 und 15.2.6.1 (17)		

Unter der Behandlung mit Brigatinib erreichten 97 Patienten (70,8 %) ein bestätigtes objektives Ansprechen, unter Crizotinib waren es 83 Patienten (60,1 %). Dies entspricht einer Odds Ratio von 1,59 (0,96; 2,62). Es zeigte sich somit ein deutlicher Trend zugunsten von Brigatinib (Tabelle 4-134).

Die Zeit bis zum bestätigten Ansprechen war in beiden Gruppen vergleichbar und lag im Median bei 1,84 Monaten im Brigatinib-Arm (95 %-KI: [1,84; 1,87]) und 1,873 Monaten im Crizotinib-Arm (95 %-KI: [1,84; 1,87] (Tabelle 4-134).

Für Brigatinib zeigte sich allerdings ein Trend für eine länger anhaltende Dauer des Ansprechens. Nach etwa sieben Monaten trennten sich die Kaplan-Meier-Kurven dauerhaft, wobei dich die Brigatinib Kurve im Plateau befindet und die Crizotinib-Kurve stetig sinkt (Abbildung 4-62). Der Anteil an Patienten, die nach einem bestätigten Ansprechen nach 6 Montan weiterhin auf die Therapie ansprechen, ist zwischen den Armen ähnlich (81,3 % im Brigatinib-Arm vs. 82,5 % im Crizotinib-Arm), unterscheidet sich jedoch erheblich zu Monat 12 (78,0 % vs. 48,0 %). Die mediane Dauer des Ansprechens wurde unter Brigatinib noch nicht erreicht (95 %-KI: [NE; NE]) und betrug 11,0 Monate (95 %-KI: [9,23; NE]) unter Crizotinib (Tabelle 4-134 und Abbildung 4-62).

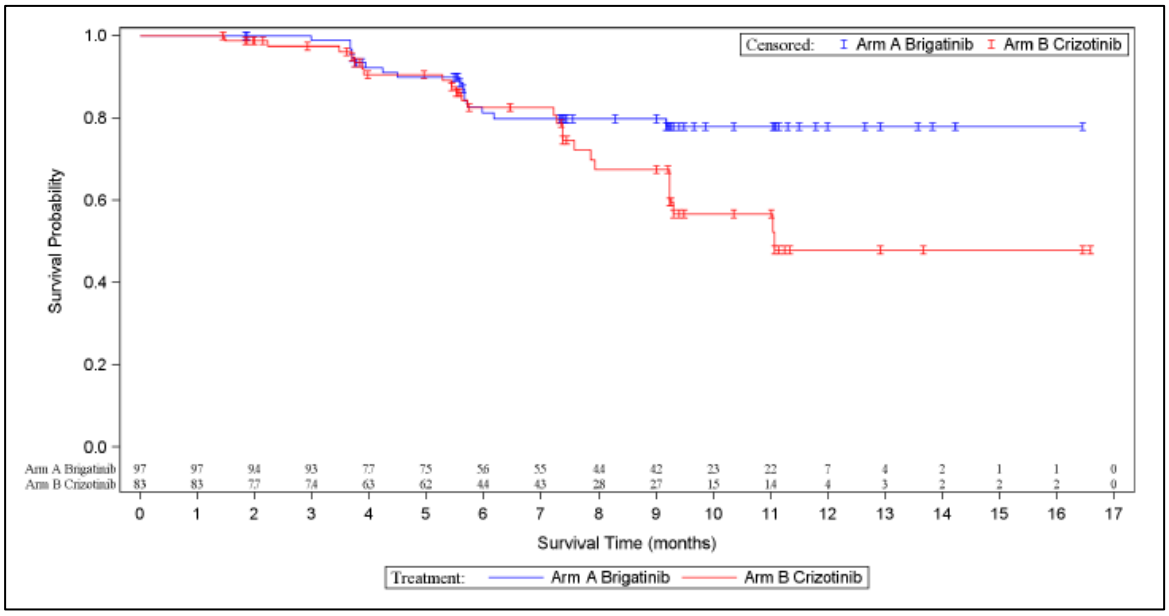


Abbildung 4-62: Dauer des BIRC-beurteilten bestätigten Ansprechens in ALTA-1L - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Ref.: ALTA-1L Zusatzanalyse Abbildung 15.2.5.1.3.1 (17)

4.3.2.4.3.2.3 Intrakranielles progressionsfreies Überleben – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-135: Operationaisierung von Intrakranielles progressionsfreies Überleben - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Studie	Operationalisierung
ALTA-1L	Das intrakranielle PFS war definert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten ZNS-Progression (in bildgebenden Verfahren dokumentierte Zunahme der Summe der längsten Durchmesser der intrakraniellen Läsionen um ≥ 20 % oder Auftreten neuer Läsionen) oder bis zum Tod jeder Ursache bei randomisierten Patienten mit aktiven ZNS-Metastasen bei Studieneinschluss. **Erhebungsmethoden und Zeitpunkte:** Zur Beurteilung des intrakraniellen PFS wurden bei allen Patienten beim Screening kontrastmittelverstärkte MRT-Untersuchungen des ZNS (wie etwa mit Gadolinium) durchgeführt. Patienten, die beim Screening ZNS-Metastasen aufwiesen, wurden alle 8 Wochen (an Tag 28± 3 Tage jedes geradzahligen Zyklus) bis einschließlich Zyklus 14, danach alle 3 Zyklen bis zum Ende der Behandlung (zusätzliche Beurteilung bei Therapiende, falls der letzte Befund mehr als 4 Wochen zurücklag) MRT-Untersuchungen des ZNS unterzogen. Nach Therapieende waren alle 3 Monate weitere Nachbeobachtungen geplant. Diese bestanden in der Kontaktierung des Patienten, um Überleben und antineoplastischen Folgetherapien zu

	erfassen. Die Nachbeobachtungen sollen bis zu 2 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten erfolgen. Das intrakranielle progressionsfreie Überleben wird als Anzahl an Ereignissen, Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Hazard Ratio (HR) plus 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm bei Patienten dargestellt, die zu Studienbeginn Hirnmetastasen aufwiesen. Die Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 19. Februar 2018.
HR:Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; PFS: Porgressionsfreies Überleben; ZNS: Zentrales Nervensystem Ref.: ALTA-1L - Clinical Study Protocol (23)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-136: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Intrakranielles progressionsfreies Überleben - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Studie: ALTA-1L	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Intrakranielles progressionsfreies Überleben*	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrrungspotenzial der Ergebnisse zum intrakraniellen Ansprechen wird für alle Studien als niedrig bewertet, da die Beurteilung des Endpunkts durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee erfolgte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In der ALTA-1L-Studie lag der Anteil an Patienten, die zu Baseline Hirnmetastasen aufwiesen, bei 29,9 % (41/137 Patienten) im Brigatinib-Arm bzw. 29,0 % (40/138) im Crizotinib-Arm.

Tabelle 4-137: Ergebnisse zu Intrakranielles progressionsfreies Überleben – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Endpunkt: Intrakranielles progressionsfreies Überleben, BIRC-beurteilt	**ALTA-1L**	
	Brigatinib N=43	**Crizotinib N=47**
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	11 (25,6)	28 (59,6)
Tod	0 (0)	2 (4,3)
Progression	10 (23,3)	24 (51,1)
Strahlentherapie (Gehirn)	1 (2,3)	2 (4,3)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NE [10,97; NE]	5,58 [4,07; 9,17]
KM-Schätzer, % [95 %-KI]		
12 Monate	66,7 [47; 80]	20,8 [6; 42]
p-Wert[‡]	< 0,0001	
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Crizotinib)	0,26 [0,13; 0,54]	
p-Wert[#]	0,0002	

*Odds Ratio und p-Wert wurden berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von intrakraniellen ZNS-Metastasen bei Baseline und vorheriger Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung [‡]einseitiger p-Wert basierend auf einem Logrank-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsparametern bei Randomisierung (Vorhandensein von intrakraniellen ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung)
[#]Schätzung der Hazard Ratio mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells nach den oben genannten Stratifizierungsparametern als Kovariaten.

BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee, KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht

Ref.: ALTA-1L Zusatzanalyse Tabelle 15.2.4.1.2 (17)

Die hohe intrakranielle Wirksamkeit von Brigatinib zeigte sich darüber hinaus in Bezug auf das intrakranielle progressionsfreie Überleben. Im Brigatinib-Arm wurde bei 11 Patienten (25,6 %), im Crizotinib-Arm bei 28 Patienten (59,6 %) ein Ereignis beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde unter Brigatinib nicht erreicht (95 %-KI: [10,97; NE]) und betrug unter Crizotinib 5,585 Monate (95 %-KI: [4,07; 9,17]). Die Wahrscheinlichkeit, nach 12 Monaten ereignisfrei zu sein war für Patienten, die Brigatinib erhielten, signifikant erhöht (66,7 % [47; 80] vs. 20,8 % [6; 42]. Das Hazard Ratio betrug 0,265 (95 %-KI: [0,13; 0,54]; p=0,0002 (Tabelle 4-140). Die Wahrscheinlichkeit, im beobachteten Zeitraum eine intrakranielle Progression zu erleiden oder zu versterben, war unter Brigatinib um ca. 73 % verringert. Dies spiegelt sich in einer frühen und andauernden Separierung der beiden Kaplan-Meier-Diagrammn wider (Abbildung 4-63).

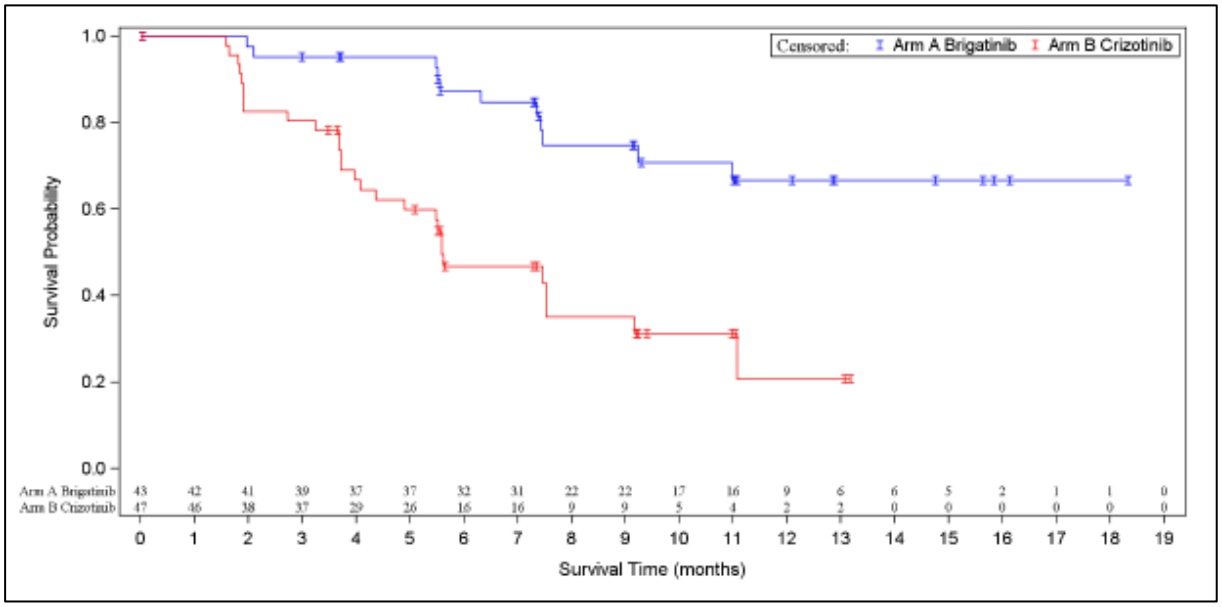


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Diagramm zum intrakraniellen progressionsfreien Überleben – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Ref.: ALTA-1L Zusatzanalyse Abbildung 15.2.5.1.2.2 (17)

4.3.2.4.3.2.4 Intrakranielles Tumoransprechen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-138: Operationalisierung von Intrakranielles Tumoransprechen - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Studie	Operationalisierung
ALTA-1L	Das intrakranielle Tumoransprechen wurde mittels folgender Endpunkte gemessen: • Objektive intrakranielle Ansprechrate: Anteil der randomisierten Patienten mit aktiven Hirnmetastasen zu Baseline mit durch das BIRC-bestätigtem vollständigem oder partiellem Ansprechen nach Beginn der Studienmedikation gemäß modifizierter RECIST–Kriterien (Version 1.1). • Dauer des intrakraniellen Ansprechens: Die Dauer des intrakraniellen Ansprechens wurde als sekundärer Endpunkt untersucht und bezog sich auf Patienten mit bestätigtem vollständigem oder partiellem Ansprechen. Sie war definiert als die Länge des Zeitintervalls von der erstmaligen Bestätigung des Ansprechens bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Tod. **Erhebungsmethoden und Zeitpunkte:** Zur Beurteilung des intrakraniellen Tumoransprechens wurden bei allen Patienten beim Screening kontrastmittelverstärkte MRT-Untersuchungen des ZNS (wie etwa mit Gadolinium) durchgeführt. Patienten, die beim Screening ZNS-Metastasen aufwiesen, wurden alle 8 Wochen

	(an Tag 28± 3 Tage jedes geradzahligen Zyklus) bis einschließlich Zyklus 14, danach alle 3 Zyklen bis zum Ende der Behandlung (zusätzliche Beurteilung bei Therapiende, falls der letzte Befund mehr als 4 Wochen zurücklag) MRT-Untersuchungen des ZNS unterzogen. Nach Therapieende waren alle 3 Monate weitere Nachbeobachtungen geplant. Diese bestanden in der Kontaktierung des Patienten, um Überleben und antineoplastischen Folgetherapien zu erfassen. Die Nachbeobachtungen sollen bis zu 2 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten erfolgen. Die objektive intrakranielle Ansprechrate wird als Anzahl an Ereignissen mit Odds Ratio plus 95 %-Konfidenzintervall (KI) bei Patienten dargestellt, die zu Studienbeginn Hirnmetastasen aufwiesen. Die Dauer des intrakraniellen Ansprechens wird als Hazard Ratio (HR) plus KI bei Patienten mit bestätigtem intrakraniellem Ansprechen dargestellt. Die Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 19. Februar 2018.
HR:Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; PFS: Porgressionsfreies Überleben; ZNS: Zentrales Nervensystem Ref.: ALTA-1L - Clinical Study Protocol (23)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-139: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Intrakranielles Tumoransprechen - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Studie: ALTA-1L	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Objektive intrakranielle Ansprechrate	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
Dauer des intrakraniellen Ansprechens	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrrungspotenzial der Ergebnisse zum intrakraniellen Tumoransprechen wird für alle Studien als niedrig bewertet, da die Beurteilung des Endpunkts durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee erfolgte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In der ALTA-1L-Studie lag der Anteil an Patienten, die zu Baseline Hirnmetastasen aufwiesen, bei 29,9 % (41/137 Patienten) im Brigatinib-Arm bzw. 29,0 % (40/138) im Crizotinib-Arm.

Tabelle 4-140: Ergebnisse für Intrakranielles Tumoransprechen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Endpunkt: Intrakranielle Wirksamkeit	**ALTA-1L**	
	Brigatinib N=43	**Crizotinib N=47**
Bestätigte intrakranielle objektive Gesamtansprechrate, BIRC-beurteilt		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	29 (67,4)	8 (17,0)
95 %-KI	[51,46; 80,92]	[7,65; 30,81]
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Crizotinib)*	13,00 [4,38; 38,61]	
p-Wert (Brigatinib vs. Crizotinib)*	<0,0001	
Zeit bis zum bestätigten intrakraniellen Ansprechen in Monaten*		
Median [95 %-KI]	1,87 [1,87; 3,61]	1,82 [0,79; 5,72]
Dauer des bestätigten intrakraniellen Ansprechens in Monaten*		
Median [95 %-KI]	NE [NE; NE]	9,232 [3,88; 9,23]
KM-Schätzer, % [95 %-KI]		
6 Monate	87,4 [66; 96]	68,6 [21; 91]
12 Monate	75,8 [50; 89]	NE [NE; NE]

*Odds Ratio und p-Wert wurden berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von intrakraniellen ZNS-Metastasen bei Baseline und vorheriger Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung ‡einseitiger p-Wert basierend auf einem Logrank-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsparametern bei Randomisierung (Vorhandensein von intrakraniellen ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung)
#Schätzung der Hazard Ratio mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells nach den oben genannten Stratifizierungsparametern als Kovariaten.

BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee, KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht

Ref.: ALTA-1L Zusatzanalyse Tabellen 15.2.3.1.5 und 15.2.7.2 (17)

Im Hinblick auf das intrakranielle Ansprechen war Brigatinib der Behandlung mit Crizotinib signifikant überlegen. Unter Brigatinib zeigten 29 von 43 Patienten (67,4 %) mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ein intrakranielles Ansprechen, im Crizotinib-Arm

erreichten dies nur 8 von 47 Patienten (17,0 %). Das Odds Ratio betrug 13,00 (95 %-KI: [4,38; 38,61]; p<0,0001). Zudem wurde unter Brigatinib ein lang anhaltendes intrakranielles Ansprechen beobachtet. Nach 6 Monaten lag der entsprechende Kaplan-Meier-Schätzer bei 87,4 % (95 %-KI: [66; 96]), nach 12 Monaten bei 75,8 % (95 %-KI: [50; 89]). Unter Crizotinib lagen die Werte nach 6 Monaten bei 68,6 % (95 %-KI: [21; 91]), für 12 Monate war keine Angabe möglich, da zu diesem Zeitpunkt kein Patient unter Risiko war (Tabelle 4-140).

4.3.2.4.3.3 Unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-141: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Studie	Operationalisierung
ALTA-1L	Der Endpunkt umfasste folgende Operationalisierungen • Unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten • Tod unter Behandlung <u>Unerwünschte Ereignisse</u> Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als unerwünschte Reaktion eines Patienten, der mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielt. Jedes unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich anormaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Verwendung eines medizinischen Produktes auftraten, wurden somit unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel als UE bewertet. Alle unerwünschten Ereignisse wurden durch den Prüfarzt erhoben und dokumentiert. <u>Schwere unerwünschte Ereignisse</u> Als schweres unerwünschtes Ereignis wurde jedes UE klassifiziert, das gemäß NCI CTCAE, Version 4.03 mit einem Schweregrad von 3 oder höher klassifiziert wurde. <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u> Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde jedes UE klassifiziert, das fatal oder lebensbedrohlich war, in einer Krankenhauseinweisung oder der Verlängerung einer Krankenhausbehandlung resultierte, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler zur Folge hatte oder medizinisch signifikant war. <u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u> Patienten mit einem unerwünschten Ereignis (UE), das zum dauerhaften Abbruch der Studienbehandlung führte. <u>Tod unter Behandlung</u> Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation.

Kodierung
Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA Version 19.0 kodiert. Der Schweregrad der UE, einschließlich der Laboranomalien wurde nach NCI CTCAE, Version 4.03 klassifiziert. Der Beobachtungsraum für UE/SUE umfasste die Zeitspanne von der Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 30. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation.

Analyse
Die Analyse der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der Sicherheitspopulation. Diese umfasste Patienten, die mindestens eine Dosis der Studiemedikation erhielten.

Folgende Ereignisse werden basierend auf der Sicherheitspopulation berichtet:

- Unerwünschte Ereignisse (UE) nach PT bei ≥10 % der Patienten
- Unerwünschte Ereignisse NCI CTCAE ≥ Grad 3 nach PT bei ≥ 2 Patienten
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach PT, bei ≥ 2 Patienten
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten

Betrachtet wurde jeweils die Häufigkeit des unerwünschten Ereignisses. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung.

Folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse werden zusätzlich als Sicherheitsendpunkte dargestellt:

- Early Onset Pulmonary Events (EOPE)
- Later-onset Pneumonitis

Die Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 19. Februar 2018.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EOPE: Early Onset Pulmonary Event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Ref.: ALTA-1L - Clinical Study Protocol (23)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALTA-1L	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen sind in (Tabelle 4-143) zusammenfassend für alle Patienten dargestellt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Sicherheitspopulation). Im Brigatinib-Arm traf dies auf 136 Patienten (ITT-Population: 137 Patienten), im Crizotinib-Arm auf 137 Patienten (ITT-Population: 138 Patienten) zu.

Tabelle 4-143: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Studie	**ALTA-1L**		
Endpunkt	**Brigatinib N=136**	**Crizotinib N=137**	**OR (Brigatinib vs. Crizotinib) [95 %-KI]**
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE), n/N (%)	132 (97,1)	137 (100)	n.b.
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis NCI CTCAE ≥ Grad 3, n/N (%)	83 (61,0)	76 (55,5)	1,25 [0,77; 2,03]
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem Unerwünschten Ereignis (SUE) , n/N (%)	34 (25,0)	45 (32,8)	0,68 [0,40; 1,15]
Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte, n/N (%)	16 (11,8)	12 (8,8)	1,43 [0,65; 3,16]
Tod unter Behandlung, n/N (%)	7 (5,1)	7 (5,1)	1,00 [0,34; 2,95]

NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schweres unerwünschtes Ereignis; n.b.: nicht berechenbar

Ref.: ALTA-1L Zusatzanalyse Tabellen 15.3.1.1 und 15.3.1.2.6 (17)

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie ALTA-1L wurde im Brigatinib-Arm bei 132 Patienten (97,1 %) und im Crizotinib-Arm bei 137 Patienten (100 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis registriert (Tabelle 4-143). Häufigste unerwünschte Ereignisse im Brigatinib-Arm waren Diarrhoe (67 %), erhöhte Serum-Kreatin-Phosphokinase (39,0 %), Übelkeit (26,5 %) und Husten (25,0 %), während im Crizotinib-Arm Übelkeit (56,2 %), Diarrhoe (54,7 %), Verstopfung (41,6 %), Erbrechen (39,4 %), peripheres Ödem (38,7 %), erhöhte Alanin-Aminotransferase (32,1 %) und erhöhte Aspartat-Aminotransferase (24,8 %) am häufigsten auftraten (Tabelle 4-144).

Tabelle 4-144: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse bei ≥ 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm oder bei einer absoluten Differenz von ≥ 5 % zwischen den Behandlungsarmen (behandelte Patienten) - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Studie: ALTA-1L	**Patienten mit Ereignis, n (%)**		**OR (Brigatinib vs. Crizotinib) [95 %-KI]**
	Brigatinib N=136	**Crizotinib N=137**	
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE), n (%)	132 (97,1)	137 (100)	n.b.
Diarrhoe	67 (49,3)	75 (54,7)	0,80 [0,49; 1,29]
Erhöhte Serum-Kreatin-Phosphokinase	53 (39,0)	21 (15,3)	3,52 [1,97; 6,29]
Übelkeit	36 (26,5)	77 (56,2)	0,28 [0,16; 0,46]
Husten	34 (25,0)	22 (16,1)	1,74 [0,95; 3,17]
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	31 (22,8)	34 (24,8)	0,89 [0,50;1,56]
Hypertension	31 (22,8)	10 (7,3)	3,75 [1,75; 8,00]
Erhöhte Alanin-Aminotransferase	26 (19,1)	44 (32,1)	0,49 [0,28; 0,87]
Erhöhte Lipase	26 (19,1)	16 (11,7)	1,78 [0,91; 3,50]
Erbrechen	25 (18,4)	54 (39,4)	0,34 [0,19; 0,60]
Fatigue	24 (17,6)	28 (20,4)	0,83 [0,45; 1,52]
Dyspnoe	24 (17,6)	25 (18,2)	0,96 [0,51; 1,78]

Verstopfung	20 (14,7)	57 (41,6)	0,24 [0,13; 0,43]
Kopfschmerzen	20 (14,7)	18 (13,1)	1,14 [0,57; 2,26]
Erhöhte Amylase	19 (14,0)	9 (6,6)	2,31 [1,00; 5,30]
Juckreiz	18 (13,2)	6 (4,4)	3,33 [1,27; 8,67]
Rückenschmerzen	17 (12,5)	17 (12,4)	1,00 [0,49; 2,06)]
Asthenie	15 (11,0)	22 (16,1)	0,64 [0,32; 1,31]
Fieber	15 (11,0)	17 (12,4)	0,87 [0,41; 1,83]
Hautausschlag	14 (10,3)	3 (2,2)	5,12 [1,43; 18,27]
Benommenheit	13 (9,6)	21 (15,3)	0,58 [0,27; 1,22]
Anstieg der alkalischen Phosphastase im Blut	13 (9,6)	17 (12,4)	0,74 [0,34; 1,60]
Bauchschmerzen	11 (8,1)	17 (12,4)	0,62 [0,27; 1,38]
Verringerter Appetit	10 (7,4)	27 (19,7)	0,32 [0,14;0,69]
Gelenkschmerzen	10 (7,4)	14 (10,2)	0,69 [0,29; 1,62]
Akteiforme Dermatitis	9 (6,6)	2 (1,5)	4,78 [1,01; 22,56]
Verdauungsstörung	8 (5,9)	18 (13,1)	0,41 [0,17; 0,98]
Nasenbluten	8 (5,9)	0 (0)	n.b.
Bradykardie	7 (5,1)	17 (12,4)	0,38 [0,15; 0,95]
Erhöhter Cholesterinwert	7 (5,1)	0 (0)	n.b.

Hypokalämie	7 (5,1)	0 (0)	n.b
Peripheres Ödem	6 (4,4)	53 (38,7)	0,07 [0,03; 0,17]
Geschmacksstörung	6 (4,4)	26 (19,0)	0,19 [0,07; 0,49]
Schmerzen im Oberbauch	6 (4,4)	18 (13,1)	0,30 [0,11; 0,79]
Schmerzen in den Extremitäten	6 (4,4)	17 (12,4)	0,32 [0,12; 0,85]
Erhöhte Serum-Kreatininkinase	3 (2,2)	19 (13,9)	0,14 [0,04; 0,48]
Verringerte Neutrophilenzahl	2 (1,5)	12 (8,8)	0,15 [0,03; 0,70]
Pleuraerguss	2 (1,5)	9 (6,6)	0,21 [0,04; 1,000]
Photopsie	1 (0,7)	28 (20,4)	0,02 [0,003; 0,21]
Refluxkrankheit	1 (0,7)	12 (8,8)	0,07 [0,00; 0,60]
Hypoalbuminämie	1 (0,7)	8 (5,8)	0,11 [0,01; 0,96]
Visuelle Beeinträchtigung	0 (0)	22 (16,1)	n.b.
Tiefe Venenthrombose	0 (0)	8 (5,8)	n.b.
UE: unerwünschtes Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio Ref.: ALTA-1L Zusatzanalyse Tabelle 15.3.1.2.1.2 (17)			

Schwere unerwünschte Ereignisse

Die Anzahl an Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE ≥ Grad 3) lag im Brigatinib-Arm bei 83 Patienten (61,0 %) bzw. bei 76 Patienten (55,5 %) im Crizotinib-Arm (OR [95 %-KI]: 1,25 [0,77; 2,03]). Als häufigste schwere unerwünschte Ereignisse traten unter Brigatinib erhöhte Serum-Kreatinphosphokinase (16,2 %), erhöhte Lipase (13,2 %) und Hypertension (9,6 %) auf. Unter der Behandlung mit Crizotinib wurden als entsprechende Ereignisse mit höchster Prävalenz erhöhte Alanin-Aminotransferase (9,5 %) und erhöhte Aspartat-Aminotransferase (5,8 %) beobachtet (Tabelle 4-145).

Tabelle 4-145: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ Grad 3) bei ≥ 2 % der Patienten in jedem Behandlungsarm nach SOC und PT (behandelte Patienten) - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Studie: ALTA-1L	**Patienten mit Ereignis, n (%)**		**OR (Brigatinib vs. Crizotinib) [95 %-KI]**
Endpunkt nach MedDRA SOC/PT	**Brigatinib N=136**	**Crizotinib N=137**	
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis NCI CTCAE ≥ Grad 3	83 (61,0)	76 (55,5)	1,25 [0,77; 2,03]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (6,6)	10 (7,3)	0,90 [0,35; 2,28]
Lungenentzündung	5 (3,7)	4 (2,9)	1,26 [0,33; 4,83]
Harnwegsinfektion	1 (0,7)	3 (2,2)	0,33[0,03; 3,22]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	4 (2,9)	5 (3,6)	0,80 [0,21; 3,04]
Neoplastische Progression	1 (0,7)	3 (2,2)	0,33 [0,03; 3,22]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (2,2)	5 (3,6)	0,59 [0,13; 2,54]
Neutropenie	0 (0)	3 (2,2)	n.b.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (5,1)	10 (7,3)	0,68 [0,25; 1,86]
Verringerter Appetit	1 (0,7)	4 (2,9)	0,24 [0,02; 2,23]
Gefäßerkrankungen	14 (10,3)	5 (3,6)	3,03 [1,06; 8,66]
Hypertension	13 (9,6)	4 (2,9)	3,51 [1,11; 11,07]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (9,6)	10 (7,3)	1,34 [0,56; 3,27]
Dyspnoe	3 (2,2)	6 (4,4)	0,49 [0,12; 2,01]
Lungenembolie	3 (2,2)	4 (2,9)	0,75 [0,16; 3,41]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (6,6)	19 (13,9)	0,44 [0,19; 1,01]
Diarrhoe	2 (1,5)	3 (2,2)	0,66 [0,10; 4,05]
Übelkeit	2 (1,5)	4 (2,9)	0,49 [0,08; 2,75]

Erbrechen	1 (0,7)	3 (2,2)	0,33 [0,03; 3,22]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (4,4)	9 (6,6)	0,65 [0,22; 1,89]
Nicht kardial bedingte Brustschmerzen	0 (0)	3 (2,2)	n.b.
Untersuchungen	48 (35,3)	34 (24,8)	1,65 [0,97; 2,78]
Erhöhte Serum-Kreatinphosphokinase	22 (16,2)	2 (1,5)	13,03 [2,99; 56,58]
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	2 (1,5)	8 (5,8)	0,24 [0,05; 1,15]
Erhöhte Alanin-Aminotransferase	2 (1,5)	13 (9,5)	0,14 [0,03; 0,64]
Erhöhte Lipase	18 (13,2)	7 (5,1)	2,83 [1,14; 7,02]
Erhöhte Amylase	7 (5,1)	1 (0,7)	7,38 [0,89; 60,81]
Anstieg der alkalischen Phosphastase im Blut	3 (2,2)	1 (0,7)	3,06 [0,31; 29,86]
Verringert Neutrophilenzahl	0 (0)	6 (4,4)	n.b.
NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse; PT: Preferred Term; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio Ref.: ALTA-1L Zusatzanalyse Tabelle 15.3.1.2.1.4 (17)			

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 34 Patienten (25,0 %) im Brigatinib-Arm bzw. bei 45 Patienten (32,8 %) im Crizotinib-Arm beobachtet (OR [95 %-KI]): 0,68 [0,40; 1,15]. Häufigste schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren Lungenentzündung unter Brigatinib (3,7 %) bzw. Dyspnoe (3,6 %) unter Crizotinib (Tabelle 4-146).

Tabelle 4-146: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei ≥ 2 % der Patienten in jedem Behandlungsarm nach SOC und PT (behandelte Patienten) - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Studie: ALTA-1L	**Patienten mit Ereignis, n (%)**		**OR (Brigatinib vs. Crizotinib) [95 %-KI]**
Endpunkt nach MedDRA SOC/PT	**Brigatinib N=136**	**Crizotinib N=137**	
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis NCI CTCAE ≥ Grad 3	34 (25,0)	45 (32,8)	0,68 [0,40; 1,15]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (5,1)	14 (10,2)	0,47 [0,18; 1,22]
Lungenentzündung	5 (3,7)	4 (2,9)	1,26 [0,33; 4,83]
Harnwegsinfektion	1 (0,7)	3 (2,2)	0,33 [0,03; 3,22]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	3 (2,2)	5 (3,6)	0,59 [0,13 2,54]
Neoplastische Progression	1 (0,7)	3 (2,2)	0,33 [0,03; 3,22]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (9,6)	11 (8,0)	1,21 [0,52; 2,80]
Dyspnoe	3 (2,2)	5 (3,6)	0,59 [0,13; 2,54]
Lungenembolie	3 (2,2)	4 (2,9)	0,75 [0,16; 3,41]
Pleuraerguss	1 (0,7)	3 (2,2)	0,33 [0,03; 3,22]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (4,4)	9 (6,6)	0,65 [0,22; 1,89]
Diarrhoe	3 (2,2)	1 (0,7)	3,06 [0,31; 29,86]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (5,1)	6 (4,4)	1,18 [0,38; 3,62]
Asthenie	3 (2,2)	0	n.b.
Nicht kardial bedingte Brustschmerzen	0	3 (2,2)	n.b.
NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse; PT: Preferred Term Ref.: ALTA-1L Zusatzanalyse Tabelle 15.3.1.3.1 (17)			

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Der Anteil an Patienten, der aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Behandlung abbrechen musste, lag im Brigatinib-Arm bei 16 Patienten (11,8 %) bzw. 12 Patienten (8,8 %) im Crizotinib-Arm (OR [95 %-KI]: 1,38 [0,63; 3,05]). Häufigster Abbruchgrund mit einem Anteil von jeweils 2,2 % waren Pneumonitis (Brigatinib) bzw. erhöhte Alanin-Aminotransferase (Crizotinib) (Tabelle 4-147)

Tabelle 4-147: Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Therapie führten, nach SOC und PT (behandelte Patienten) - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Studie: ALTA-1L	**Patienten mit Ereignis, n (%)**		**OR (Brigatinib vs. Crizotinib) [95 %-KI]**
Endpunkt nach MedDRA SOC/PT	**Brigatinib N=136**	**Crizotinib N=137**	
Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	16 (11,8)	12 (8,8)	1,38 [0,63; 3,05]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (1,5)	0 (0)	n.b.
Lungenentzündung	2 (1,5)	0 (0)	n.b.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0 (0)	2 (1,5)	n.b.
Neoplastische Progression	0 (0)	2 (1,5)	n.b.
Endokrine Erkrankungen	0 (0)	1 (0,7)	n.b.
Inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons (ADH)	0 (0)	1 (0,7)	n.b.
Psychiatrische Erkrankungen	2 (1,5)	1 (0,7)	2,03 [0,18; 22,65]
Verwirrtheit	1 (0,7)	0 (0)	n.b.
Delirium	1 (0,7)	0 (0)	n.b.
Schizophrenie	0 (0)	1 (0,7)	n.b.
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,5)	3 (2,2)	0,66 [0,10; 4,05]
Anfallsleiden	1 (0,7)	1 (0,7)	1,00 [0,06; 16,27]
Cerebrovaskuläres Ereignis	1 (0,7)	0 (0)	n.b.
Halbseitige Lähmung	0 (0)	1 (0,7)	n.b.
Ischämischer Schlaganfall	0 (0)	1 (0,7)	n.b.
Herzerkrankungen	1 (0,7)	1 (0,7)	1,00 [0,06; 16,27]
Bradykardie	1 (0,7)	0 (0)	n.b.
Myokardinfarkt	0 (0)	1 (0,7)	n.b.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (3,7)	2 (1,5)	2,57 [0,49; 13,51]

Pneumonitis	3 (2,2)	1 (0,7)	3,06 [0,31; 29,86]
Interstielle Lungenerkrankung	2 (1,5)	0 (0)	n.b.
Akute Ateminsuffizienz	0 (0)	1 (0,7)	n.b.
Lungenembolie	0 (0)	1 (0,7)	n.b.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,7)	2 (1,5)	0,50 [0,04; 5,57]
Dysphagie	1 (0,7)	0 (0)	n.b.
Diarrhoe	0 (0)	1 (0,7)	n.b.
Übelkeit	0 (0)	1 (0,7)	n.b.
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	1 (0,7)	n.b.
Arzneimittelinduzierte Leberschädigung	0 (0)	1 (0,7)	n.b.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,7)	0 (0)	n.b.
Juckender Hautausschlag	1 (0,7)	0 (0)	n.b.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,7)	1 (0,7)	1,00 [0,06; 16,27]
Rückenschmerzen	1 (0,7)	0 (0)	n.b.
Knochenschmerzen	0 (0)	1 (0,7)	n.b.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,7)	0 (0)	n.b.
Fatigue	1 (0,7)	0 (0)	n.b.
Untersuchungen	2 (1,5)	3 (2,2)	0,66 [0,10; 4,05]
Anstieg der alkalischen Phosphastase im Blut	1 (0,7)	0 (0)	n.b.
Erhöhte Leberwerte	1 (0,7)	0 (0)	n.b.
Erhöhte Alanin-Aminotransferase	0 (0)	3 (2,2)	n.b.
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	0 (0)	1 (0,7)	n.b.
Erhöhter Bilirubin-Wert im Blut	0 (0)	1 (0,7)	n.b.

SOC: Systemorganklasse; PT: Preferred Term
Ref.: ALTA-1L Zusatzanalyse Tabelle 15.3.1.2.3 (17)

Tod unter Behandlung

In jedem Behandlungsarm verstarben 7 Patienten (jeweils 5,1 %) aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Dies umfasst auch Todesfälle, die vermutlich auf die Studienmedikation zurückzuführen war (Tabelle 4-148).

Tabelle 4-148: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation zum Tod führten und Todesfälle, die vermutlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen (Behandelte Population) - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Studie: ALTA-1L	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	
Endpunkt nach MedDRA SOC/PT	**Brigatinib N=136**	**Crizotinib N=137**
Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Tod führte	7 (5,1)	7 (5,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0.7)	1 (0.7)
Lungenentzündung	1 (0.7)	1 (0.7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	3 (2,2)	1 (0.7)
Adenokarzinom der Lunge	1 (0.7)	0 (0)
Maligner Pleuraerguss	1 (0.7)	0 (0)
Neoplastische Progression	1 (0.7)	0 (0)
Hämorrhagischer Tumor	0 (0)	1 (0.7)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0.7)	1 (0,7)
Cerebrovaskuläres Ereignis	1 (0.7)	0 (0)
Ischämischer Schlaganfall	0 (0)	1 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	2 (1,5)
Pleuraerguss	0 (0)	1 (0,7)
Atemversagen	0 (0)	1 (0,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (1,5)	2 (1,5)
Verschlechterung des Allgemeinzustands	1 (0.7)	2 (1,5)
Multiorganversagen	1 (0.7)	0 (0)
NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse; PT: Preferred Term Ref.: ALTA-1L Zusatzanalyse Tabelle 15.3.1.2.6 (17)		

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden Early Onset Pulmonary Events (EOPE) und später auftretende pulmonale Ereignisse (Later-onset ILD/Pneumonitis-ähnliche Ereignisse) erfasst.

Early Onset Pulmonary Events

Im Brigatinib-Arm wurde bei 4 von 136 Patienten (2,9 %) ein EOPE-Ereignis beobachtet. Zwei Patienten entwickelten eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD), zwei Patienten eine Pneumonitis. Alle Ereignisse traten während der 7-tägigen Lead-In-Phase mit 90 mg Brigatinib auf und führten zu einem Abbruch der Behandlung. Im Crizotinib-Arm wurde kein EOPE-Ereignis dokumentiert (ALTA-1L Zusatzanalysen Tabelle 15.3.1.4.1 (17)).

Later-onset ILD/Pneumonitis

Bei einem Patienten im Brigatinb-Arm (0,7 %) bzw. bei 3 Patienten im Crizotinib-Arm (2,2 %) wurde eine spät auftretende Pneumonitis beobachtet (ALTA-1L Zusatzanalysen Tabelle 15.3.1.4.1 (17)).

4.3.2.4.4 Subgruppenanalysen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse aus zulassungsrelevanten Studien außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die ALTA-1L Studie ist eine randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie die Wirksamkeit und Sicherheit von Brigatinib gegenüber Crizotinib bei Patienten mit fortgeschrittenem (Stadium IIIB oder IV), ALK-positivem NSCLC untersuchte.

Die Ergebnisse der ALTA-1L-Studie wurden im Rahmen der Zulassung von Brigatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eingereicht und waren ebenfalls zulassungsbegründend. Die Studie wird daher als unterstützende Evidenz zur Bewertung des medizinischen Nutzen und Zusatznutzens von Brigatinib herangezogen, es wird jedoch aus diesen Studienergebnissen kein Zusatznutzen für das vorliegende Anwendungsgebiet beansprucht. Es werden weiterhin nur jene Daten präsentiert, die Teil des EPARs sind und auch bei der Zulassungsehörde eingereicht wurden.

Die im Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Ergebnisse beruhen auf der ersten Interimsanalyse vom 19. Februar 2018 nach einem medianen Follow-up von 11,0 Monaten für den Brigatinib- und 9,25 Monaten für den Crizotinib-Arm. Die Ergebnisse sind zusammenfassend in Tabelle 4-149 dargestellt.

Tabelle 4-149: Übersicht zu den Ergebnissen der randomisierten kontrollierten Studie ALTA-1L - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets

Endpunkt	**ALTA-1L**	
	Brigatinib	**Crizotinib**
Gesamtüberleben	**N=137**	**N=138**
Patienten mit Ereignis n (%)	17 (12,4)	17 (12,3)
Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Median [95 %-KI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Ein-Jahres-Überleben, KM % [95 %-KI]	85,0 (76; 91)	85,7 [77; 91]
p-Wert (Log-rank-Test)	0,9386	
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Crizotinib)	0,983 [0,50; 1,93]	
p-Wert (Brigatinib vs. Crizotinib)	0,961	
Morbidität	**N=137**	**N=138**
Progressionsfreies Überleben, BIRC-beurteilt		
Patienten mit Ereignis n (%)	36 (26,3)	63 (45,7)
Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Median [95 %-KI]	NE [NE; NE]	9,758 [9,03; 12,88]
KM-Schätzer, % [95 %-KI]		
12 Monate	66,5 [56; 75]	42,6 [32; 53]
p-Wert (Log-rank-Test)	0,0007	
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Crizotinib)	0,492 [0,33; 0,74]	
p-Wert (Brigatinib vs. Crizotinib)	0,0008	
Bestätigte Tumoransprechrate, BIRC-beurteilt		
Patienten mit Ereignis n (%)	97 (70,8)	83 (60,1)
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Crizotinib)	1,59 [0,96; 2,62]	
p-Wert (Brigatinib vs. Crizotinib)	0,0678	

Zeit bis zum bestätigten Ansprechen in Monaten Median [95 %-KI]	1,840 [1,84; 1,87]	1,873 [1,84; 1,87]
Dauer des bestätigten Ansprechens in Monaten Median [95 %-KI]	NE [NE; NE]	11,072 [9,23; NE]
KM-Schätzer, % [95 %-KI] 12 Monate	78,0 (67; 86)	48,0 [31; 63]
<u>Bestätigte intrakranielle objektive Gesamtansprechrate, BIRC-beurteilt</u> Patienten mit Ereignis n (%) Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Crizotinib) p-Wert (Brigatinib vs. Crizotinib)	29 (67,4) 13,00 [4,38; 38,61] <0,0001	8 (17,0)
Zeit bis zum bestätigten Ansprechen in Monaten Median [95 %-KI]	1,873 [1,87; 3,61]	1,823 [0,79; 5,72]
Dauer des bestätigten Ansprechens in Monaten Median [95 %-KI]	NE [NE; NE]	9,232 [3,88; 9,23]
KM-Schätzer, % [95 %-KI] 6 Monate	87,4 [66; 96]	68,6 [21; 91]
<u>Intrakranielles progressionsfreies Überleben, BIRC-beurteilt</u> Patienten mit Ereignis n (%)	11 (25,6)	28 (59,6)
Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI]	NE [10,97; NE]	5,585 [4,07; 9,17]
KM-Schätzer, % [95 %-KI] 12 Monate	66,7 [47; 80]	20,8 [6; 42]
p-Wert (Log-rank-Test)	< 0,0001	
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Crizotinib)	0,265 [0,13; 0,54]	
p-Wert (Brigatinib vs. Crizotinib)	0,0002	
Sicherheit	**N=136**	**N=137**
Patienten mit ≥ 1 UE, n/N (%)	132 (97,1)	137 (100)
Patienten mit ≥ 1 UE NCI CTCAE ≥ Grad 3, n/N (%)	83 (61,0)	76 (55,5)
Patienten mit ≥ 1 SUE, n/N (%)	34 (25,0)	45 (32,8)
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte, n/N (%)	16 (11,8)	12 (8,8)
Tod unter Behandlung, n/N (%)	7 (5,1)	7 (5,1)

BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NE: nicht erreicht; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schweres unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Ref. ALTA-1L Zusatzanalysen (17)

Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben zeigte sich zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brigatinib und Crizotinib (Hazard Ratio: 0,983 (95 %-KI:

[0,50; 1,93]; p=0,961). Die Ein-Jahres-Überlebensrate betrug mit Brigatinib 85,0 % (95 %-KI: [76; 91]) im Vergleich zu 85,7 % (95 %-KI: [77; 91]). Das mediane OS ist in keinem der Arme bisher erreicht worden.

Eine valide Aussage zum Gesamtüberleben ist zum jetzigen Zeitpunkt der Beobachtung nicht möglich.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Der primäre Endpunkt, das BIRC-beurteilte progressionsfreie Überleben, zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für dieTherapie mit Brigatinib. Das Hazard Ratio betrug 0,49 [0,33; 0,74]; p=0,0008. Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, konnte unter der Behandlung mit Brigatinib somit um ca. 51 % gesenkt werden. Die Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens lag nach 12 Monaten unter Brigatinib bei 66,5 % (95 %-KI: [56; 75]) im Vergleich zu 42,6 % (95 %-KI: [32; 53]) unter Crizotinib.

Tumoransprechen

Unter der Behandlung mit Brigatinib erreichten 97 Patienten (70,8 %) ein bestätigtes, BIRC-beurteiltes objektives Ansprechen, unter Crizotinib waren es 83 Patienten (60,1 %). Dies entspricht einer Odds Ratio von 1,59 (0,96; 2,62). Es zeigte sich somit ein deutlicher Trend zugunsten von Brigatinib.

In Bezug auf die Dauer des Ansprechens zeigte sich Brigatinib gegenüber der Kontrolltherapie signifikant überlegen. So war die Wahrscheinlichkeit für Patienten unter Brigatinib, ein mindestens 12 Monate andauerndes Ansprechen zu erreichen, signifikant höher als für Patienten unter Crizotinib (78,0 % vs. 48,0 %). Die mediane Dauer des Ansprechens wurde unter Brigatinib nicht erreicht (95 %-KI: [NE; NE]) bzw. betrug 11,0 Monate (95 %-KI: [9,23; NE]) unter Crizotinib.

Intrakranielles Tumoransprechen

Im Hinblick auf das intrakranielle Ansprechen war Brigatinib der Behandlung mit Crizotinib signifikant überlegen. Unter Brigatinib zeigten 29 von 43 Patienten (67,4 %) mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ein intrakranielles Ansprechen, im Crizotinib-Arm erreichten dies nur 8 von 47 Patienten (17,0 %). Das Odds Ratio betrug 13,00 (95 %-KI: [4,38; 38,61]; p<0,0001). Zudem wurde unter Brigatinib ein lang anhaltendes intrakranielles Ansprechen beobachtet. Nach 6 Monaten lag der entsprechende Kaplan-Meier-Schätzer bei 87,4 % (95 %-KI: [66; 96]), nach 12 Monaten bei 75,8 % [50; 89]. Unter Crizotinib lagen die Werte nach 6 Monaten bei 68,6 % (95 %-KI: [21; 91]), für 12 Monate war keine Angabe möglich, da zu diesem Zeitpunkt kein Patient unter Risiko war.

Intrakranielles progressionsfreies Überleben

Die hohe intrakranielle Wirksamkeit von Brigatinib zeigte sich darüber hinaus in Bezug auf das intrakranielle progressionsfreie Überleben. Bei Patienten im Brigatinib-Arm wurde bei 11 Patienten (25,6 %), im Crizotinib-Arm bei 28 Patienten (59,6 %) ein Ereignis beobachtet.

Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde unter Brigatinib nicht erreicht (95 %-KI: [10,97; NE]) bzw. betrug 5,58 Monate (95 %-KI: [4,07; 9,17]. Die Wahrscheinlichkeit, nach 12 Monaten ereignisfrei zu sein war für Patienten, die Brigatinib erhielten, signifikant erhöht (66,7 % [47; 80] vs. 20,8 % [6; 42]. Das Hazard Ratio (Brigatinib vs. Crizotinib) betrug 0,26 (95 %-KI: [0,13; 0,54]; p=0,0002). Die Wahrscheinlichkeit, im beobachteten Zeitraum eine intrakranielle Progression zu erleiden oder zu versterben, war unter Brigatinib somit um ca. 73 % verringert.

Sicherheit

Die Anteile der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und schweren unerwünschten Ereignissen (≥Grad 3 NCI CTCAE) waren im Brigatinib- und Kontroll-Arm vergleichbar.

Mit Brigatinib wurde bei 132 Patienten (97,1 %) und mit Crizotinib bei 137 Patienten (100 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet. Der Anteil an Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis lag unter Brigatinib bei 34 Patienten (25,0 %) bzw. 45 Patienten (32,8 %). Mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis (≥Grad 3 NCI CTCAE) trat bei 83 Patienten (61,0 %) bzw. 76 Patienten (55,5 %) auf.

Der Anteil an Patienten, der aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Behandlung abbrechen musste, lag im Brigatinib-Arm bei 16 Patienten (11,8 %) bzw. 12 Patienten (8,8 %) im Crizotinib-Arm. In jedem Behandlungsarm verstarben sieben Patienten (jeweils 5,1 %).

Da die mittlere Behandlungsdauer im Brigatinib-Arm länger war als im Komparator-Arm (11,0 vs. 9,25 Monate) ist allerdings von einer Verzerrung der Ergebnisse zur Sicherheit zuungunsten von Brigatinib auszugehen.

4.3.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt keine randomisierte kontrollierte Studie mit Brigatinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib vor. Daher wird im vorliegenden Dossier der Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Brigatinib gegenüber Ceritinib auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz abgeleitet. Diese besteht grundsätzlich im Matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC) und im Einzelfall im historischen indirekten Vergleich. Für die indirekten Vergleiche wurden der Behandlungsarm B der pivotalen Zulassungsstudie ALTA („Brigatinib-Arm“) und der Interventionsarm der randomisierten kontrollierten Studie ASCEND-5 („Ceritinib-Arm“) herangezogen.

Weiterhin werden die Ergebnisse des Arms B der ALTA-Studie als Einzelstudie sowie der Studien AP26113-11-101 und ALTA-1L als unterstützende Evidenz beschrieben. Alle 3 Studien wurden im Zulassungsverfahren an die Zulassungsbehörde übermittelt und begründen die Zulassung von Brigatinib im Anwendungsgebiet zur Behandlung von „erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden“.

Nachfolgend sind zunächst die in Abschnitt 4.3.2.3.3 präsentierten Ergebnisse zu den Studien mit Brigatinib zusammenfassend dargestellt. Die Bewertung erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die Ergebnisse zu ALTA beruhen auf dem Datenschnitt vom 29. September 2017, die Ergebnisse zur Studie AP26113-11-101 auf dem Datenschnitt vom 21. Februar 2017. Die medianen Nachbeobachtungszeiten betrugen 24,3 bzw. 28,3 Monate.

Anschließend werden die in Abschnitt 4.3.2.3.4.3 präsentierten Ergebnisse des indirekten Vergleichs zusammenfassend beschrieben, deren Bewertung ebenfalls auf Grundlage der Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit durchgeführt wird. Die Ergebnisse zu den vergleichenden Studien beruhen auf dem Datenschnitt vom 29. September 2017 und einem medianen Follow-up von 24,3 Monaten (ALTA) bzw. vom 26. Januar 2016 und einem medianen Follow-up von 16,5 Monaten (ASCEND-5).

Alle dargestellten Ergebnisse zur ALTA-Studie und der Studie AP26113-11-101 beziehen sich ausschließlich auf die Patientenpopulationen, die gemäß Zulassung behandelt wurden. Diese umfassen Patienten des Behandlungsarms B der ALTA-Studie (n=110) sowie die relevante Kohorte aus der AP26113-11-101-Studie (n=25).

ALTA und AP26113-11-101

Gesamtüberleben

In Behandlungsarm B der ALTA-Studie betrug die mediane Überlebenszeit unter Brigatinib 34,1 Monate (95 %-KI: [27,7; NE]) bei 40 Ereignissen (36,4 %). Die Ein- und Zwei-Jahres-Überlebensraten lagen bei 80,1 % (95 %-KI: [71,1; 86,6]) bzw. 66,1 % (95 %-KI: 56,0; 74,4]).

In der Studie AP26113-11-101 betrug die mediane Überlebenszeit unter Brigatinib 29,5 Monate (95 %-KI: [21,4; NE]) bei 15 Ereignissen (60 %). Die Ein- und Zwei-Jahres-Überlebensraten lagen bei 84,0 % (95 %-KI: [62,8; 93,7] bzw. 64,0 % (95 %-KI: [42,2; 79,4]).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

In der ALTA-Studie wurde ein medianes progressionsfreies Überleben von 16,7 Monaten (95 %-KI: [11,6; 21,4]) mit 54 Ereignissen (49,1 %) gemäß unabhängigem Prüfkomitee beobachtet. Nach Beurteilung durch den Prüfarzt lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 15,6 Monaten (95 %-KI: [11,1; 21,0]) mit 64 Ereignissen (58,2 %).

In der Studie AP26113-11-101 betrug das mediane, Prüfarzt-beurteilte progressionsfreie Überleben 16,3 Monate (95 %-KI: [9,2; 28,1]) bei 18 Ereignissen (72,0 %).

Tumoransprechen

Unter der Therapie mit Brigatinib wurde in ALTA bei mehr als der Hälfte der Patienten ein Tumoransprechen beobachtet. So betrug die objektive Ansprechrate sowohl nach Beurteilung durch das unabhängige Prüfkomitee als auch nach Prüfarzt-Beurteilung 56,4 % (jeweils 62/110). Die mittlere Dauer des Ansprechens lag bei 15,7 Monaten (95 %-KI: [12,8; 21,8]) gemäß unabhängigem Prüfkomitee und bei 13,8 Monaten (95 %-KI: [10,2; 19,3]) gemäß Prüfarzt.

Zudem zeigte sich bei den Patienten, die mit Brigatinib behandelt wurden, eine hohe Krankheitskontrollrate von 83,6 % (92/110) gemäß unabhängigem Prüfkomitee bzw. 86,4 % (95/110) gemäß Prüfarzt.

In der Studie AP26113-11-101 lag die bestätigte, Prüfarzt-beurteilte objektive Ansprechrate bei 76 % (19/25) und die Krankheitskontrollrate bei 88 % (22/25). Die Dauer des Ansprechens betrug im Median 14,9 Monate (95 %-KI: [7,9; 33,3]).

Intrakranielles progressionsfreies Überleben

Patienten erreichten in ALTA ein medianes intrakranielles progressionsfreies Überleben von 18,4 Monaten (95 %-KI: [12,6; 23,9], in der Studie AP26113-11-101 wurde der entsprechende Median nicht erreicht (95 %-KI: [12,7; NE]).

Intrakranielles Tumoransprechen

Brigatinib zeigte in der ALTA-Studie eine hohe objektive intrakranielle Ansprechrate. Demnach sprachen 66,7 % (12/18) der Patienten, die bei Baseline messbare Hirnmetastasen aufwiesen, gemäß unabhängigem Prüfkomitee auf die Therapie mit Brigatinib an. Die Dauer des intrakraniellen Ansprechens betrug im Median 16,6 Monate (95 %-KI: [3,7; NE]), die intrakranielle Krankheitskontrollrate 83,3 % (15 von 18 Patienten).

In der Studie AP26113-11-101 betrug die objektive intrakranielle Ansprechrate bei Patienten, die zu Baseline Hirnmetastasen aufwiesen, 43,8 % (7/16). Die Dauer des intrakraniellen Ansprechens lag im Median bei 11,4 Monaten (95 %-KI: [9,1; 11,4]).

Symptomatik

Die Symptomatik wurde ausschließlich in der ALTA-Studie erhoben.

Der Anteil der Patienten, die unter der Behandlung mit Brigatinib eine Verschlechterung der Symptomatik berichteten, lag für die Multiitem-Symptomskalen Fatigue, Schmerzen und Übelkeit/Erbrechen bei 58,3 % (60 Ereignisse), 61,2% (63 Ereignisse) bzw. 63,1 % (65 Ereignisse) mit medianen Ereigniszeiten von 7,4 Monaten (95 %-KI: [3,7; 12,8]), 5,7 Monaten (95 %-KI: [3,7; 11,1]) bzw. 2,9 Monaten (95 %-KI: [1,9; 5,6]).

Für die Einzelitem-Symptomskalen Appetitverlust, Diarrhoe, Verstopfung, Schlafstörungen, Dyspnoe und finanzielle Schwierigkeiten wurde bei 50,5 % (52 Ereignisse), 57,3 % (59 Ereignisse), 49,5 % (51 Ereignisse), 57,3 % (59 Ereignisse), 35,9 % (37 Ereignisse) bzw. 36,9 % (28 Ereignisse) der Patienten eine Verschlechterung der jeweiligen Symptomatik beobachtet. Die medianen Zeiten bis zum Eintreten der Symptomatik lagen bei 10,2 Monaten (95 %-KI: [5,7; 17,0]) (Appetitverlust), 5,1 Monaten (95 %-KI: [2,8; 13,9]) (Diarrhoe), 9,3 Monaten (95 %-KI: [7,6; 20,2]) (Verstopfung) und 7,4 Monaten (95 %-KI: [4,7; 10,2]) (Schlafstörungen). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe wurde nicht erreicht (95 %-KI: [11,1; NE]). Für finanzielle Schwierigkeiten betrug die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde ausschließlich in der ALTA-Studie erhoben.

Unter der Behandlung mit Brigatinib wurde bei 37,9 % der Patienten (39 Ereignisse) eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität beobachtet, wobei die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses 18,4 Monate (95 %-KI: [12,2; NE]) betrug.

Der Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Funktionsskalen betrug für Emotionale Funktion 42,7 % (44 Ereignisse), Kognitive Funktion 57,3 % (59 Ereignisse), Körperliche Funktion 50,5 % (52 Ereignisse), Rollenfunktion 64,1 % (66 Ereignisse) und Soziale Funktion 53,4 % (55 Ereignisse). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der jeweiligen Skala betrug 14, 8 Monat (95 %-KI: [6,5; NE]) (Emotionale Funktion), 6,4 Monate (95 %-KI: [2,8; 13,8] (Kognitive Funktion), 7,5 Monate (95 %-KI: [5,0; 18,4] (Körperliche Funktion), 5,6 Monate (95 %-KI: [3,8; 7,5]) (Rollenfunktion), 7,5 Monate (95 %-KI: [3,7; 15,7]) (Soziale Funktion) bzw. 21,2 Monate (95 %-KI: [10,2; NE]) (Finanzielle Schwierigkeiten).

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

In ALTA wurde unter der Behandlung mit Brigatinib bei allen Patienten (n=110) ein unerwünschtes Ereignis (UE) beobachtet, wobei die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unerwünschten Ereignisses 0,07 Monate (95 %-KI: [0,07; 0,13]) betrug.

In der Studie AP26113-11-101 betrug der Anteil an Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet wurde, 96 % (24 Ereignisse), die Ereigniszeit lag im Median bei 0,01 Monaten (95 %-KI: [0,03; 0,49]) Monaten. Häufigste unerwünschte Ereignisse (PT) waren Übelkeit (bei 50,0 % der Patienten in ALTA bzw. 52,0 % der Patienten in AP26113-11-101), Diarrhoe (45,5 % bzw. 52,0 %) und Husten (40,9 % bzw. 40,0 %).

Schwere unerwünschte Ereignisse

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ Grad 3) traten in ALTA bei 69,1 % (101 Ereignisse) der Patienten auf, mit einer medianen Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des Ereignisses von 7,56 Monaten (95 %-KI: [4,73; 13,08]).

In AP26113-11-101 lag der Anteil an Patienten mit einem schweren UE bei 68,0 % (17 Ereignisse). Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren UE lag bei 8,35 Monaten (95 %-KI: [1,87; 24,05]).

Das häufigste schwere unerwünschte Ereignis in ALTA stellte ein erhöhter Serum-Kreatin-Phosphokinase-Wert dar (14,5 %). Dieses Ereignis wurde allerdings bei keinem der Patienten aus der Studie AP26113-11-101 festgestellt. Weitere schwere unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten einer Studie auftraten waren erhöhter Lipase-Wert (bei 5,5 % der Patienten in ALTA bzw. 16,0 % der Patienten in AP26113-11-101), Bluthochdruck (10,0 % bzw. 12,0 %), Lungenentzündung (5,5 % bzw. 0 %), erhöhter Amylase-Wert (1,8 % bzw. 8,0 %), Dyspnoe (1,8 % bzw. 8,0 %), Hydrozephalus (0 % bzw. 8,0 %) sowie maligner Pleuraerguss (3,6 % bzw. 8,0 %).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Anzahl an Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschten Ereignis lag in ALTA bei 54,5 % (60 Ereignisse). Die mediane Zeiten bis zum erstmaligen Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses betrug 16,3 Monate (95 %-KI: [11,79; 22,8]).

In AP26113-11-101 wurde bei 44 % (11 Ereignisse) der Patienten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis dokumentiert mit einer medianen Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses von 28,35 Monaten (95 %-KI: [13,47, NE]).

Häufigste schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei Patienten, die an der ALTA-Studie teilnahmen, waren Lungenentzündung und Pneumonitis mit einem Anteil von 9,1 % bzw. 8,2 %. In der AP26113-11-101-Studie ist der PT *maligner Pleuraerguss* das einzige schwerwiegende unerwünschte Ereignis, das für mindestens zwei Patienten berichtet wurde.

Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Der Anteil an Patienten, die ihre Behandlung aufgrund von UE abbrechen mussten, lag in ALTA bei 9,1 % (10 Ereignisse). Die mediane Zeit bis zum Auftreten dieses Ereignisses wurde nicht erreicht.

In der Studie AP26113-11-101 mussten zwei Patienten ihre Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (Dyspnoe bzw. maligner Pleuraerguss) abbrechen (Tabelle 4-70). Die mediane Zeit bis zum Auftreten dieses Ereignisses wurde nicht erreicht.

Häufigster Grund für einen UE-bedingten Therapieabbruch in ALTA war eine Pneumonitis (3 Patienten bzw. 2,7 %). Weitere unerwünschte Ereignisse, die einen Therapieabbruch zur Folge hatten, umfassten Lungenentzündung (2 Patienten bzw. 1,8 %) sowie Angioödem, Muskelkrämpfe, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Strahlenpneumonitis und Atemstillstand (jeweils 1 Patient bzw. 0,9 %).

Subgruppenanalysen

Da es sich bei den Subgruppenanalysen um explorative Analysen einer nicht vergleichenden Studie handelt, wurden diese nur informativ dargestellt, ohne daraus mögliche Assoziationen ableiten zu können (siehe auch 4.3.2.3.3.5).

Indirekter Vergleich zwischen Brigatinib und Ceritinib

Der indirekte Vergleich umfasste sowohl einen historischen Vergleich als auch einen Matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC).

Die Ergebnisse zum indirekten Vergleich sind zusammenfassend in Tabelle 4-150 dargestellt.

Tabelle 4-150: Ergebnisse zum indirekten Vergleich zwischen Brigatinib und Ceritinib – Mortalität und Morbidität

Endpunkt	Brigatinib	Ceritinib
Gesamtüberleben		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	40/110 (36,4)	48/115 (41,7)
Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]		
Beobachtet	34,1 [27,7; NE]	18,1 [13,4; 23,9]

Adjustiert	27,73 [26,38; NE]	18,1 [13,4; 23,9]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historischer Vergleich	0,48 [0,31; 0,76]	
MAIC	0,40 [0,22; 0,75]	
Progressionsfreies Überleben gemäß BIRC		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	54/110 (49,1)	83/115 (72,2)
Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]		
Beobachtet	16,7 (11,6; 21,4]	5,4 [4,1; 6,9]
Adjustiert	21,13 [16,72, NR]	5,4 [4,1; 6,9]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historischer Vergleich	0,28 [0,19 ;0,41]	
MAIC	0,19 [0,11; 0,34]	
Progressionsfreies Überleben gemäß Prüfarzt		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	64/110 (58,2)	83/115 (72,2)
Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	15,6 [11,1; 21,0]	6,7 [4,4; 7,9]
Tumoransprechen gemäß BIRC		
Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen, n/N (%)	62/110 (56,4)	45/115 (39,1)
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historischer Vergleich	2,01 [1,18; 3,43]	
MAIC	2,56 [1,06; 6,18]	
Patienten unter Krankheitskontrolle, n/N (%)	92/110 (83,6)	88/115 (76,5)
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historischer Vergleich	1,57 [0,81; 3,05]	
Tumoransprechen gemäß Prüfarzt		
Patienten mit bestätigter objektiver Ansprechrate, n/N (%)	62/110 (56,4)	49/115 (42,6)
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historischer Vergleich	1,74 [1,03; 2,95]	
Patienten unter Krankheitskontrolle, n/N (%)	95 (86,4)	92 (80,0)
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historischer Vergleich	1,58 [0,78; 3,22]	
Intrakranielles Tumoransprechen gemäß BIRC*		
Patienten mit bestätigtem objektivem intrakraniellem Ansprechen, n/N (%)	11/15 (73,3)	6/17 (35,3)
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historischer Vergleich	5,04 [1,11; 22,97]	
Symptomatik		
Appetitverlust		
Patienten mit Verschlechterung, n/N (%)	52/103 (50,5)	74/115
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	10,2 [5,7; 17,0]	1,5 [1,1; 2,8]
Adjustiert	19,32 [5,65; NE]	1,5 [1,1; 2,8]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,42 [0,30; 0,61]	

MAIC	0,37 [0,20; 0,69]	
Diarrhoe		
Patienten mit Verschlechterung, n/N (%)	59/103 (57,3)	82/115 (71,3)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	5,1 [2,8; 13,9]	0,9 [0,9; 1,4]
Adjustiert	3,84 [1,02; NE]	0,9 [0,9; 1,4]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,40 [0,28; 0,57]	
MAIC	0,50 [0,31; 0,80]	
Übelkeit und Erbrechen		
Patienten mit Verschlechterung, n/N (%)	65/103 (63,1)	82/115 (71,3)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	2,9 [1,9; 5,6]	0,9 [0,8; 1,4]
Adjustiert	2,17 [1,94; 4,67]	0,9 [0,8; 1,4]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,46 [0,33; 0,64]	
MAIC	0,57 [0,38; 0,85]	
Schmerzen		
Patienten mit Verschlechterung, n/N (%)	63/103 (61,2)	64/115 (55,7)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	5,7 [3,7; 11,1]	2,8 [1,5; 7,1]
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	1,25 [0,73; 2,15]	
Fatigue		
Patienten mit Verschlechterung, n/N (%)	60/103 (58,3)	73/115 (63,5)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	7,4 [3,7; 12,8]	1,5 [1,4; 2,8]
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,80 [0,46; 1,38]	
Dyspnoe		
Patienten mit Verschlechterung, n/N (%)	37/103 (35,9)	45/115 (39,1)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NE [11,1; NE]	11,0 [4,4; NE]
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,87 [0,50; 1,51]	
Schlafstörungen		
Patienten mit Verschlechterung, n/N (%)	59/103 (57,3)	51/115 (44,3)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	7,4 [4,7; 10,2]	7,2 [2,8; NE]
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	1,68 [0,98; 2,87]	
Verstopfung		
Patienten mit Verschlechterung, n/N (%)	51/103 (49,5)	40/115 (34,8)

Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	9,3 [7,6; 20,2]	NE [5,8; NE]
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)	1,83 [1,06; 3,16]	
Historisch		
Finanzielle Schwierigkeiten		
Patienten mit Verschlechterung, n/N (%)	38/103 (36,9)	n/v
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	21,2 [10,2; NE]	n/v

*Patienten, die zu Studienbeginn aktive und messbare Hirnmetastasen aufwiesen

BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich; NE: nicht erreicht; n/V

Ref.: Siehe Quellangaben zu den Tabellen Tabelle 4-45Tabelle 4-48Tabelle 4-51Tabelle 4-54Tabelle 4-57Tabelle 4-66Tabelle 4-130Tabelle 4-132Tabelle 4-134Tabelle 4-137Tabelle 4-140 und Tabelle 4-143

Tabelle 4-151: Ergebnisse zum indirekten Vergleich zwischen Brigatinib und Ceritinib – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	**Brigatinib**	**Ceritinib**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Soziale Funktion		
Patienten mit Verschlechterung, n/N (%)	55/103 (53,4)	67/115 (58,3)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	7,5 [3,7; 15,7]	2,8 [1,4; 8,3]
Adjustiert	5,68 [2,14, NE]	2,8 [1,4; 8,3]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,62 [0,43; 0,88]	
MAIC	0,68 [0,35; 1,34]	
Körperliche Funktion		
Patienten mit Verschlechterung, n/N (%)	52/103 (50,5)	51/115 (44,3)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	7,5 [5,0; 18,4]	9,9 [4,2; NE]
Adjustiert	6,57 [2,89, NE]	9,9 [4,2; NE]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,91 [0,62; 1,35]	
MAIC	1,09 [0,60; 1,98]	
Rollenfunktion		
Patienten mit Verschlechterung, n/N (%)	66/103 (64,1)	59/115 (51,3)
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	5,6 [3,8; 7,5]	5,6 [1,8; 8,5]
Adjustiert	2,89 [1,91; 19,32]	5,6 [1,8; 8,5]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,92 [0,65; 1,32]	
MAIC	1,08 [0,62; 1,89]	

Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	39/103 (37,9)	62/115 (53,9)
Patienten mit Verschlechterung, n/N (%)	18,4 [12,2; NE]	3,0 [1,5; 11,0]
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)	0,52 [0,30; 0,89]	
Historisch		
Emotionale Funktion	44/103 (42,7)	36/115 (31,3)
Patienten mit Verschlechterung, n/N (%)	14,8 [6,5; NE]	NE [11,0; NE]
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)	1,63 [0,93; 2,85]	
Historisch		
Kognitive Funktion	59/103 (57,3)	59/115 (51,3)
Patienten mit Verschlechterung, n/N (%)	6,4 [2,8; 13,8]	4,4 [2,8; 9,5]
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)	1,27 [0,74; 2,17]	
Historisch		

KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich; NE: nicht erreicht

Ref.: Siehe Quellangaben zu den Tabellen Tabelle 4-45Tabelle 4-48Tabelle 4-51Tabelle 4-54Tabelle 4-57Tabelle 4-66Tabelle 4-130Tabelle 4-132Tabelle 4-134Tabelle 4-137Tabelle 4-140 und Tabelle 4-143

Tabelle 4-152: Ergebnisse zum indirekten Vergleich zwischen Brigatinib und Ceritinib – Sicherheit

Endpunkt	**Brigatinib**	**Ceritinib**
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	110/110 (100,0)	115/115 (100,0)
Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	0,07 [0,07; 0,13]	0,1 [0,0; 0,1]
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Crizotinib)	n.b.	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3oder 4)		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	76/110 (69,1)	89/115 (77,4)
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Crizotinib)		
Historischer Vergleich	0,63 [0,34; 1,14]	
MAIC	0,45 [0,18; 1,15]	
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	7,56 [4,73; 13,08]	2,1 [1,4; 3,4]
MAIC	13,08 [4,63; 21,22]	2,1 [1,4; 3,4]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,55 [0,40; 0,76]	
MAIC	0,49 [0,30; 0,79]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		

Patienten mit Ereignis, n/N (%)	60/110 (54,5)	49/115 (42,6)
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Crizotinib)		
Historischer Vergleich	1,74 [1,02; 2,96]	
MAIC	1,38 [0,60; 3,17]	
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	16,3 [11,79; 22,8]	11,9 [9,4; 18,0]
MAIC	21,98 [11,79; NE]	11,9 [9,4; 18,0]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,9 [0,61; 1,34]	
MAIC	0,76 [0,37; 1,55]	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	10/110 (9,1)	18/115 (15,7)
Odds Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Crizotinib)		
Historischer Vergleich	0,54 [0,24; 1,24]	
MAIC	0,37 [0,08; 1,70]	
Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]		
Beobachtet	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
MAIC	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Hazard Ratio [95 %-KI] (Brigatinib vs. Ceritinib)		
Historisch	0,45 [0,21; 0,99]	
MAIC	0,32 [0,07; 1,47]	

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03; KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich; n.b.: nicht berechenbar; NE: nicht erreicht

Ref.: Siehe Quellangaben zu den Tabellen Tabelle 4-45Tabelle 4-48Tabelle 4-51Tabelle 4-54Tabelle 4-57Tabelle 4-66Tabelle 4-130Tabelle 4-132Tabelle 4-134Tabelle 4-137Tabelle 4-140 und Tabelle 4-143

Gesamtüberleben

Der indirekte Vergleich zwischen Brigatinib und Ceritinib zeigte hinsichtlich des Gesamtüberlebens einen signifikanten Vorteil zugunsten von Brigatinib sowohl für den historischen Vergleich (HR [95% KI]: 0,48 [0,30; 0,76]) als auch für den MAIC (HR [95% KI]: 0,40 [0,22; 0,75]).

Das Risiko zu versterben war bei einer Behandlung mit Brigatinib um 52 % bzw. 60 % gegenüber einer Behandlung mit Ceritinib verringert. Der Wirksamkeitsunterschied zwischen den Therapien zeigt sich in einer frühen und anhaltenden Trennung der Überlebenszeitkurven (Abbildung 4-43). Das beobachtete mediane Gesamtüberleben im naiven Brigatinib-Arm lag bei 34,1 Monaten (95 %-KI: [27,7; NE]) bzw. bei 27,73 Monaten (95 %-KI: [26,38; NE]) im adjustierten Brigatinib-Arm, Patienten unter der Behandlung mit Ceritinib erreichten ein medianes OS von 18,1 Monaten.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Der indirekte Vergleich zwischen Brigatinib und Ceritinib ergab in Bezug auf das BIRC-beurteilte progressionsfreie Überleben einen signifikanten Vorteil zugunsten von Brigatinib, sowohl für den historischen Vergleich (HR [95% KI]: 0,28 [0,2; 0,41]) als auch für den MAIC (HR [95% KI]: 0,19 [0,11; 0,34]). Die Wahrscheinlichkeit, eine Progression zu erleiden bzw. zu versterben, war für Patienten unter Brigatinib im Vergleich zu Patienten, die mit Ceritinib behandelt wurden, somit um 72 % bzw. 81 % verringert. Das beobachtete progressionsfreie Überleben konnte bei Patienten der Brigatinib-Gruppe gegenüber Patienten der Ceritinib-Gruppe im Median um mehr als das 3-Fache verlängert werden (16,7 vs. 5,4 Monate). Im adjustierten Vergleich betrug die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mehr als 15 Monate (21,13 vs. 5,4 Monate).

Tumoransprechen

Die Auswertung des Tumoransprechens bestätigt die Überlegenheit von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demnach ergab der historische Vergleich zwischen Brigatinib und Ceritinib bezüglich der objektiven Ansprechrate einen signifikanten Vorteil zugunsten von Brigatinib, sowohl bei der Beurteilung durch das unabhängige Prüfkomitee (OR [95% KI]: 2,01 [1,18; 3,43]) als auch für die Beurteilung durch den Prüfarzt (OR [95% KI]: 1,74 [1,03; 2,95]).

Brigatinib zeigte zudem im MAIC gegenüber Ceritinib eine signifikant höhere BIRC-beurteilte Ansprechrate (OR [95% KI]: 2,56 [1,06; 6,18]).

Aus dem historischen Vergleich bezüglich der Krankheitskontrollrate gingen keine signifikanten Unterschiede zwischen Brigatinib und Ceritinib hervor, obgleich für Brigatinib ein positiver Trend beobachtet wurde. Die Odds Ratios lagen sowohl für die Prüfarzt- als auch die BIRC-beurteilte Krankheitskontrollrate stets bei über 1,5 (Brigatinib vs. Ceritinib).

Intrakranielles Tumoransprechen

Im historischen Vergleich zeigte Brigatinib eine signifikant verbesserte intrakranielle Wirksamkeit als Ceritinib. So erreichten unter Brigatinib 73,3 % der Patienten (11 von 15), die zu Studienbeginn messbare und akrive Hirnmetastasen aufwiesen, ein objektives intrakranielles Ansprechen, unter Ceritinib waren es 35,3 % (6/17). Dies entspricht einem Odds Ratio von 5,04 (95 %-KI: [1,11; 22,97]) (Tabelle 4-103).

Symptomatik

Die historischen Vergleiche und die Matching-adjustierten indirekten Vergleiche (MAIC) zwischen Brigatinib und Ceritinib ergaben hinsichtlich der Symptome Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen und Appetitverlust jeweils einen signifikanten Vorteil zugunsten von Brigatinib.

So betrug die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Diarrhoe im historischen Vergleich 5,1 Monate (95 %-KI: [2,8; 13,9]) unter Brigatinib bzw. 0,9 Monate

(95 %-KI: [0,9; 1,4]) unter Ceritinib. Das Hazard Ratio (HR) lag bei 0,40 (95 %-KI: [0,28; 0,57]). Dieser Effekt wird durch die Ergebnisse der MAIC bestätigt, in der für die adjustierte Population in Bezug auf die Diarrhoe eine mediane Ereigniszeit von 3,84 Monaten (95 %-KI: [1,02; NE]) und eine Hazard Ratio von 0,50 (95 %-KI: [0,31; 0,80]) bestimmt wurde.

Für das Symptom Übelkeit und Erbrechen wurden im historischen Vergleich eine mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses von 2,9 Monaten (95 %-KI: [1,9; 5,6]) im Brigatinib-Arm bzw. 0,9 Monaten (95 %-KI: [0,8; 1,4]) im Ceritinib-Arm beobachtet. Der statistisch signifikante Vorteil der Brigatinib-Therapie zeigte sich in einer Hazard Ratio von 0,46 (95 %-KI: [0,33; 0,64]). In der MAIC lag die Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen im Median bei 2,17 Monaten (95 %-KI: [1,94; 4,67]) für Brigatinib und das Hazard Ratio bei 0,57 (95 %: [0,38; 0,85]).

Die Zeit bis zum Eintritt einer Verschlechterung bezüglich des Appetitverlusts lag unter der Behandlung mit Brigatinib im historischen Vergleich im Median bei 10,2 Monaten (95 %-KI: [5,7; 17,0]) und unter Ceritinib bei 1,5 Monaten (95 %-KI: [1,1; 2,8]). Die Hazard Ratio betrug 0,42 (95 %-KI: [0,30; 0,61]). Nach Adjustierung zeigte sich im Brigatinib-Arm eine mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses von 19,32 (95 %-KI: [5,65; NE]) Monaten und eine Hazard Ratio von 0,37 (95 %-KI: [0,20; 0,69]).

Im historischen Vergleich zu den Symptomskalen Schmerzen (OR [95 %-KI]: 1,25 [0,73; 2,15]), Fatigue (OR [95 %-KI]: 0,80 [0,46; 1,38]), Schlafstörungen (OR [95 %-KI]: 1,68 [0,98; 2,87]) und Dyspnoe (OR [95 %-KI]: 0,87 [0,50; 1,51]) zeigten sich zwischen Brigatinib und Ceritinib keine statistisch signifkanten Unterschiede. Die Verschlechterung der Symptome traten unter Brigatinib im Median allerdings ausnahmslos später auf als unter Ceritinib. So betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechteung der Schmerzen in ALTA 5,7 Monate (95 %KI: [3,7; 11,1]) bzw. 2,8 Monate (95 %-KI: [1,5; 7,1]) in ASCEND-5. Für Fatigue lag die mediane Zeit bis zum Eintreteten des Ereignisses bei 7,4 Monaten (95 %-KI: [3,7; 12,8]) bzw. 1,5 Monaten (95 %-KI: [1,4; 2,8]), für Schlafstörungen bei 7,4 Monaten (95 %-KI: [4,7; 10,2]) bzw. 7,2 Monaten (95 %-KI: [2,8; NE]) und für Dyspnoe wurde sie nicht erreicht (95 %-KI: [11,1; NE]) bzw. lag bei 11,0 Monaten (95 %-KI: [4,4; NE]).

Für das Symptom Verstopfung bestand unter der Behandlung mit Brigatinib gegenüber Ceritinib eine höhere Wahrscheinlichkeit, eine Verschlechterung zu erleiden (OR [95 %-KI]: 1,83 [1,06; 3,16]) mit einer medianen Zeit bis zur Verschlechterung des Ereignisses von 9,3 Monaten (95 %-KI: [7,6; 20,2]) in ALTA bzw. „nicht erreicht“ (95 %-KI: [5,8; NE]) in ASCEND-5.

Bei der Bewertung der jeweiligen Odds Ratios muss berücksichtigt werden, dass Patienten in ALTA im Vergleich zu ASCEND-5 im Median etwa acht Monate länger nachbeobachtet wurden (24,3 vs. 16,5 Monate), weshalb von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Brigatinib auszugehen ist.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Symptomatik zeigte sich Brigatinib der Behandlung mit Ceritinib in Bezug auf Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust signifikant überlegen. Für Schmerzen, Fatigue, Schlafstörungen und Dsypnoe gab es keine Anhaltspunkte für eine Über- oder Unterlegenheit der Therapieffekte.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Hinblick auf die soziale Funktion ergab der historische Vergleich eine signifikante Überlegenheit von Brigatinib im Vergleich zu Ceritinib. So lag die beobachtete mediane Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion unter Brigatinib bei 7,5 Monaten (95 %-KI: [3,7; 15,7]) und unter Ceritinib bei 2,8 Monaten (95 %-KI: [1,4; 8,3]). Das Hazard Ratio betrug 0,62 (95 %-KI: [0,43 bis 0,88]). Im Rahmen der MAIC wurde für Brigatinib eine mediane Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion von 5,7 Monaten (95 %-KI: [2,1; NE]) und eine Hazard Ratio von 0,68 (95 %-KI: [0,35; 1,34]) berechnet. Dies entspricht einer numerischen, wenn auch nicht signifikanten Überlegenheit von Brigatinib im Vergleich zu Ceritinib.

Für die Funktionsskalen Körperliche Funktion und Rollenfunktion zeigte sich in den indirekten Vergleichen kein Unterschied zwischen Brigatinib und Ceritinib. Die beobachtete mediane Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion belief sich unter Brigatinib auf 7,5 Monate (95 %-KI: [5,0; 18,4]), unter Ceritinib auf 9,9 Monate (95 %-KI: [4,2; NE]). Das Hazard Ratio betrug 0,91 (95 %-KI: [0,62; 1,35]). Der adjustierte indirekte Vergleich ergab für Brigatinib eine entsprechende mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses von 6,6 Monaten (95 %-KI: [2,9; NE]) und eine Hazard Ratio von 1,09 (95 %-KI: [0,60; 1,98]) (

Tabelle 4-113 und Abbildung 4-54). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Rollenfunktion lag unter Brigatinib bei 5,6 Monate (95 %-KI: [3,8; 7,5]), für Ceritinib wurde ebenfalls ein Wert von 5,6 Monaten (95 %-KI: [1,8; 8,5]) beobachtet. Das Hazard Ratio betrug 0,92 (95 %-KI: [0,65; 1,32]). In der MAIC wurde für Brigatinib eine mediane Zeit bis zur Verschlechterung von 2,9 Monaten (95 %-KI: [1,9; 19,3]) und eine Hazard Ratio von 1,08 (95 %-KI: [0,62; 1,89]) berechnet.

Im historischen Vergleich zum allgemeinen Gesundheitszustand/zur Lebensqualität zeigte sich Brigatinib der Behandlung mit Ceritinib statistisch signifikant überlegen (OR [95 %-KI]: 0,52 [0,30; 0,89]). Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität war mit Brigatinib gegenüber Ceritinib um mehr als das 6-Fache verlängert (18,4 Monate [12,2; NE] vs. 3,0 Monate [1,5; 11,0]).

In Bezug auf die Funktionsskalen Emotionale Funktion und Kognitive Funktion gab es keine Anhaltspunkte für eine Über- oder Unterlegenheit der Therapieffekte. Die Odds Ratio für Emotionale Funktion lag bei 1,63 (95 %-KI: [0,93; 2,85] und bei 1,27 für Kognitive Funktion (95 %-KI: [0,74; 2,17]). In ALTA lag die mediane Zeit bis zur Verschlechterung von Emotionaler Funktion bei 14,8 Monaten (95 %-KI: [6,5; NE]), in ASCEND-5 wurde sie nicht erreicht (95 %-KI: 11,0; NE]. Für Kognitive Funktion betrug die entsprechende Zeit im Median 6,4 Monate (95 %-KI: [2,8; 13,8] bzw. 4,4 Monate (95 %-KI: [2,8; 9,5]).

Bei der Bewertung der jeweiligen Odds Ratios muss berücksichtigt werden, dass Patienten in ALTA im Vergleich zu ASCEND-5 im Median etwa acht Monate länger nachbeobachtet wurden (24,3 vs. 16,5 Monate), weshalb von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Brigatinib auszugehen ist.

Sicherheit

Brigatinib zeigte sich bezüglich der Zeit bis zum erstmaligen Auftretens eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3 oder 4) der Behandlung mit Ceritinib sowohl im historischen Vergleich als auch im MAIC signifikant überlegen (HR [95% KI]: 0,55 [0,40; 0,76] bzw. 0,49 [0,30; 0,79]. Das zeitadjustierte Risiko für das erstmalige Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3 oder 4) war für Patienten mit Brigatinib gegenüber Patienten, die Ceritinib erhielten, im adjustierten indirekten Vergleich folglich um mehr als die Hälfte verringert. Für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses zeigten die indirekten Vergleiche numerische Vorteile zugunsten von Brigatinib mit einer Hazard Ratio von 0,90 (95 %-KI: [0,61; 1,34]) im historischen Vergleich bzw. 0,76 (95 %-KI: [0,37; 1,55]) im MAIC. In Bezug auf unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigte Brigatinib signifikante Vorteile im historischen Vergleich (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,21; 0,99]) bzw. numerische Vorteile im MAIC (HR [95 %-KI]: 0,32 [0,07; 1,47]). Im historischen Vergleich zu unerwünschten Ereignissen konnte zwischen den Therapien kein Unterschied festgestellt werden (OR: nicht berechenbar), da bei allen Patienten des jeweiligen Behandlungsarms mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat.

Zusammenfassung

Wie die vorgelegten Daten des indirekten Vergleichs zeigen, führt die Behandlung mit Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib zu einer/einem:

- signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens,
- signifikanten Senkung des Progressionsrisikos,
- signifikanten Verbesserung der Objektiven Ansprechrate,
- signifikanten Verbesserung der Objektiven intrakraniellen Ansprechrate,
- signifikanten Verbesserung der Symptomatik (Appetitverlust, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen)
- signifikant längeren Erhalt des allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität
- verbesserten Sicherheit.

Brigatinib ist Ceritinib somit in nahezu allen patientenrelevanten Endpunkten signifikant überlegen.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt keine randomisierte kontrollierte Studie mit Brigatinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib vor. Daher wird im vorliegenden Dossier der Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Brigatinib gegenüber Ceritinib auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz abgeleitet. Diese besteht grundsätzlich im Matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC) und im Einzelfall im historischen indirekten Vergleich. Für die indirekten Vergleiche wurden der Behandlungsarm B der pivotalen Zulassungsstudie ALTA („Brigatinib-Arm“) und der Interventionsarm der randomisierten kontrollierten Studie ASCEND-5 („Ceritinib-Arm“) herangezogen.

Weiterhin werden die Ergebnisse des Arms B der ALTA-Studie als Einzelstudie sowie der Studien AP26113-11-101 und ALTA-1L als unterstützende Evidenz beschrieben. Alle 3 Studien wurden im Zulassungsverfahren an die Zulassungsbehörde übermittelt und begründen die Zulassung von Brigatinib im Anwendungsgebiet zur Behandlung von „erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden“.

Evidenzstufe

Bei der für die indirekten Vergleiche herangezogenen ALTA-Studie handelt es sich um eine randomisierte, nicht kontrollierte Studie. Gemäß den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA wird dieser Studie der Evidenzgrad IV: „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ zugeschrieben (5). Bei der randomisierten kontrollierten ASCEND-5-Studie wird der Evidenzgrad mit IB bewertet (5)

Die Ergebnisse des MAIC und des historischen Vergleichs sind als retrospektive vergleichende Studien dem Evidenzgrad III zuzuordnen (5). Innerhalb dieses Evidenzgrades kann der MAIC hinsichtlich seiner Evidenzstufe dem Bucher-Vergleich zugeordnet werden, dem er gleichwertig und bei ungleichen Studienpopulationen mit Effektmodifikatoren sogar überlegen ist (11).

Die Studien AP26113-11-101 und ALTA-1L, die als supportive Evidenz herangezogen werden, entsprechen dem Evidenzgrad IV bzw. Ib (5).

Studienqualität

In der Studie ALTA wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und es lagen weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor. Der Krankheitsverlauf wurde unter Einschluss eines verblindeten unabhängigen Prüfkomitees beurteilt. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene jedoch als hoch eingestuft.

AP26113-11-101 ist eine offene, nicht randomsierte Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird dementsprechend als hoch bewertet. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen allerdings nicht vor.

Die Studie ALTA-1L weist den höchsten Evidenzgrad (Ib) auf. Hinsichtlich der hohen Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität sowie unter Einhaltung der höchsten Gütekriterien der evidenzbasierten Medizin ist von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und es lagen weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene jedoch als hoch eingestuft.

Validität der herangezogenen Endpunkte

In diesem Dossier wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt. Die Validität der Endpunkte wird wie folgt bewertet:

<u>Mortalität</u>

Das Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner eindeutigen Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten. Studienübergreifend weisen die Daten zum Gesamtüberleben daher eine hohe Ergebnissicherheit auf.

<u>Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u>

Die Endpunkte progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrate (einschließlich Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens) und Krankheitskontrollrate basierten in den Studien ALTA und ALTA-1L auf der objektiven Beurteilung der Tumorbefunde sowohl durch ein verblindetes unabhängiges Komitee als auch durch den Prüfarzt, in der Studie AP26113-11-101 hingegen ausschließlich auf der Beurteilung durch den Prüfarzt. Die Evaluierung des Tumorstatus und Therapieansprechens erfolgte dabei mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1), sodass die Ergebnisse zu den Endpunkten progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate insgesamt als valide und aussagekräftig anzusehen sind.

Die intrakranielle Wirksamkeit von Brigatinib wurde in allen Studien anhand der Endpunkte intrakranielles progressionsfreies Überleben, objektive intrakranielle Ansprechrate (einschließlich Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen und Dauer des intrakraniellen Ansprechens) und intrakranielle Krankheitskontrollrate durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee gemäß RECIST v1.1 bewertet. Folglich werden auch die Ergebnisse zu den intrakraniellen Wirksamkeitsendpunkten als valide betrachtet.

Die Symptome und die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien ALTA und ALTA-1L mithilfe des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erfasst. Der QLQ-C30 wurde für Lungenkrebs validiert (49) und ist vielfach zur Erhebung von Symptomen und der Lebensqualität in der Indikation NSCLC eingesetzt worden (51, 52). In der Studie ALTA-1L wurde zusätzlich der Fragebogen EORTC QLQ-LC13 herangezogen. Dieser wurde speziell für Lungenkrebs entwickelt und ist in diesem Anwendungsgebiet ebenfalls validiert (80).

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse wurden in allen Studien gemäß internationaler Standards erfasst. Die Validität der Sicherheitsendpunkte ist somit gegeben.

Fazit

Die bestverfügbare Evidenz für die Nutzenbewertung liegt in Form eines Matching-adjustierten indirekten Vergleichs (MAIC) vor. Ergebnisse von indirekten Vergleichen beinhalten immer das Potenzial einer Verzerrung. Dennoch zeigt die Literatur, dass die hier verwendete Methode dem indirekten Vergleich nach Bucher zumindest ebenbürtig und insbesondere beim Vorliegen von Effektmodifikatoren sogar überlegen ist (11). Dennoch sind die Ergebnisse im Vergleich zu einer RCT in ihrer Aussagesicherheit zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib reduziert.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt keine randomisierte kontrollierte Studie mit Brigatinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib vor. Daher wird im vorliegenden Dossier der Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Brigatinib gegenüber Ceritinib auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz abgeleitet. Diese besteht grundsätzlich im Matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC) und im Einzelfall im historischen indirekten Vergleich. Für die indirekten Vergleiche wurden der Behandlungsarm B der pivotalen Zulassungsstudie ALTA („Brigatinib-Arm“) und der Interventionsarm der randomisierten kontrollierten Studie ASCEND-5 („Ceritinib-Arm“) herangezogen.

Weiterhin werden die Ergebnisse des Arms B der ALTA-Studie als Einzelstudie sowie der Studien AP26113-11-101 und ALTA-1L als unterstützende Evidenz beschrieben. Alle 3 Studien wurden im Zulassungsverfahren an die Zulassungsbehörde übermittelt und begründen die Zulassung von Brigatinib im Anwendungsgebiet zur Behandlung von „erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden“.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studie ALTA auf den deutschen Versorgungskontext von Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC ist gegeben, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung eingeschlossen wurden und mehrere deutsche Studienzentren beteiligt waren. Weiterhin war die Studienpopulation bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie Krankheitsstadium, ECOG-Status, Histologie sowie behandlungsbezogener Aspekte wie krebsspezifische Vortherapien mit Patienten aus der deutschen Versorgungssituation vergleichbar.

Insgesamt begründet sich der Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit auf Grundlage der erbrachten Nachweise wie folgt (Tabelle 4-153).

Tabelle 4-153: Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brigatinib auf Endpunktebene

Endpunkt	**Brigatinib vs. Ceritinib Effektschätzer [95 %-KI]**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben	**Erhebliche Verbesserung** **HR: 0,40 [0,22; 0,75]** Median (Monate): 27,73 vs. 18,1	**Nicht quantifizierbar**
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben gemäß BIRC	**Erhebliche Verbesserung** **HR: 0,19 [0,11; 0,34]** Median (Monate): 21,13 vs. 5,4	**Nicht quantifizierbar**
Objektive Ansprechrate gemäß BIRC	**Geringe Verbesserung** **OR: 2,56 [1,06; 6,18]**	**Nicht quantifizierbar**
Objektive intrakranielle Ansprechrate	**Geringe Verbesserung** **OR: 5,04 [1,11; 22,97]**	**Nicht quantifizierbar**
Symptomatik		
Appetitverlust	**Beträchtliche Verbesserung** **HR: 0,37 [0,20; 0,69]** Median (Monate): 19,32 vs. 1,5	**Nicht quantifizierbar**
Diarrhoe	**Geringe Verbesserung** **HR: 0,50 [0,31; 0,80]** Median (Monate): 3,84 vs. 0,9	**Nicht quantifizierbar**
Übelkeit und Erbrechen	**Geringe Verbesserung** **HR: 0,57 [0,38; 0,85]** Median (Monate): 2,17 vs. 0,9	**Nicht quantifizierbar**
Schmerzen	**Kein Unterschied** **OR: 1,25 [0,73; 2,15]** Median (Monate): 5,7 vs. 2,8	**Zusatznutzen nicht belegt**
Fatigue	**Kein Unterschied** **OR: 0,80 [0,46; 1,38]** Median (Monate): 7,4 vs. 1,5	**Zusatznutzen nicht belegt**
Dyspnoe	**Kein Unterschied** **OR: 0,87 [0,50; 1,51]** Median (Monate): NE vs. 11,0	**Zusatznutzen nicht belegt**
Schlafstörungen	**Kein Unterschied** **OR: 1,68 [0,98; 2,87]** Median (Monate): 7,4 vs. 7,2	**Zusatznutzen nicht belegt**
Verstopfung	**Kein Unterschied** **OR: 1,83 [1,06; 3,16]** Median (Monate): 9,3 vs. NE	**Zusatznutzen nicht belegt**

Gesamtbewertung Symptomatik		**Nicht quantifizierbar**
Gesamtbewertung Morbidität		**Nicht quantifizierbar**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Soziale Funktion	**Kein Unterschied** **HR: 0,68 [0,35; 1,34]** Median (Monate): 5,7 vs. 2,8	**Zusatznutzen nicht belegt**
Körperliche Funktion	**Kein Unterschied** **HR: 1,09 [0,60; 1,98]** Median (Monate): 6,6 vs. 9,9	**Zusatznutzen nicht belegt**
Rollenfunktion	**Kein Unterschied** **HR: 1,08 [0,62; 1,89]** Median (Monate): 2,9 vs. 5,6	**Zusatznutzen nicht belegt**
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	**Beträchtliche Verbesserung** **OR: 0,52 [0,30; 0,89]** Median (Monate): 18,4 vs. 3,0	**Nicht quantifizierbar**
Emotionale Funktion	**Kein Unterschied** **OR: 1,63 [0,93; 2,85]** Median (Monate): 14,8 vs. NE	**Zusatznutzen nicht belegt**
Kognitive Funktion	**Kein Unterschied** **OR: 1,27 [0,74; 2,17]** Median (Monate): 6,4 vs. 4,4	**Zusatznutzen nicht belegt**
Gesamtbewertung Gesundheitsbezogene Lebensqualität		**Nicht quantifizierbar**
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse	**Kein Unterschied** **OR: Nicht berechenbar** Median (Monate): 0,07 vs. 0,1	**Zusatznutzen nicht belegt**
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)	**Beträchtliche Verbesserung** **HR: 0,49 [0,30; 0,79]** Median (Monate): 13,08 vs. 2,1	**Nicht quantifizierbar**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**Kein Unterschied** **HR: 0,76 [0,37; 1,55]** Median (Monate): 21,98 vs. 11,9	**Zusatznutzen nicht belegt**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	**Kein Unterschied** **HR: 0,32 [0,07; 1,47]** Median (Monate): NE vs. NE	**Zusatznutzen nicht belegt.**
Gesamtbewertung Sicherheit		**Nicht quantifizierbar**
Gesamtbewertung		**Nicht quantifizierbar**

BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio

Ref.: Siehe Quellangaben zu den Tabellen Tabelle 4-45,Tabelle 4-48,Tabelle 4-51,Tabelle 4-54,Tabelle 4-57,Tabelle 4-66,Tabelle 4-130,Tabelle 4-132,Tabelle 4-134,Tabelle 4-137,Tabelle 4-140 und Tabelle 4-143

Tabelle 4-154: Zusammenfassung der Ergebnisse des Nutzendossiers aus weiteren Untersuchungen als unterstützende Evidenz zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brigatinib gegenüber Ceritinib

Endpunkt	**Historischer Vergleich** Brigatinib vs. Ceritinib	**AP26113-11-101** Brigatinib	**ALTA-1L** Brigatinib vs. Crizotinib
Mortalität			
Gesamtüberleben	Mediane Überlebenszeit (Monate) Beobachtet: 34,1 vs. 18,1 Hazard Ratio [95 %-KI] Historischer Vergleich: 0,48 [0,31; 0,76]	Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95 %-KI]: 29,5 [21,4; NE] KM-Schätzer, % [95 %-KI] 12 Monate: 84,0 [62,8; 93,7] 24 Monate: 64,0 [42,2; 79,4]	Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95 %-KI]: NE [NE; NE] vs. NE [NE; NE] KM-Schätzer, % [95 %-KI] 12 Monate: 85,0 [76; 91] vs. 85,7 [77; 91] p-Wert (Log-rank-Test): 0,9386 Hazard Ratio [95 %-KI]: 0,983 [0,50; 1,93] p-Wert: 0,961
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben gemäß BIRC	Mediane Überlebenszeit (Monate) Beobachtet: 16,7 vs. 5,4 Hazard Ratio [95 %-KI] Historischer Vergleich: 0,28 [0,19 ;0,41]	n/v	Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95 %-KI]: NE [NE; NE] vs. 9,758 [9,03; 12,88] KM-Schätzer, % [95 %-KI] 6 Monate: 80,8 [73; 87] vs. 67,3 [58; 75] 12 Monate: 66,5 [56; 75] vs. 42,6 [32; 53] p-Wert (Log-rank-Test): 0,0007 Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert 0,492 [0,33; 0,74]; 0,0008
Progressionsfreies Überleben gemäß Prüfarzt	Mediane Überlebenszeit (Monate) Beobachtet:15,6 vs. 6,7	Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95 %-KI]: 16,3 [9,2; 28,1] KM-Schätzer % [95 %-KI] 12 Monate: 62,1 [39,7; 78,3] 24 Monate: 38,2 [18,7; 57,6]	Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95 %-KI]: NE [NE; NE] vs. 9,232 (7,39; 12,94) KM-Schätzer, % [95 %-KI] 12 Monate: 68,5 (59; 76)vs. 40,3 [30; 50] p-Wert (Log-rank-Test): 0,0001 Hazard Ratio [95 %-KI]: 0,454 [0,30; 0,68] p-Wert: 0,0002

Objektive Ansprechrate gemäß BIRC	Objektive Ansprechrate 56,4 % vs. 39,1 % Odds Ratio Historischer Vergleich: 2,01 [1,18; 3,43] Dauer des Ansprechens (Median) 15,7 vs. 6,9 Krankheitskontrollrate 83,6 % vs. 76,5 % Odds Ratio Historischer Vergleich: 1,57 [0,81; 3,05]	n/v	Objektive Ansprechrate: 70,8 % vs. 60,1 % Odds Ratio [95 %-KI]: 1,59 [0,96; 2,62] p-Wert: 0,0678 Zeit bis zum Ansprechen (Monate [95 %-KI]: 1,84 [1,84; 1,87] vs. 1,87 [1,84; 1,87] Dauer des Ansprechens (Monate) [95 %-KI]: NE [NE; NE] vs. 11,07 [9,23; NE]
Objektive Ansprechrate gemäß Prüfarzt	Objektive Ansprechrate 56,4 % vs. 42,6 % Odds Ratio Historischer Vergleich: 1,74 [1,03; 2,95] Dauer des Ansprechens 13,8 vs. 5,9 Krankheitskontrollrate 86,4 % vs. 80,0 % Odds Ratio Historischer Vergleich: 1,58 [0,78; 3,22]	n/v	n/v
Intrakranielles progressionsfreies Überleben gemäß BIRC	Intrakranielles progressionsfreies Überleben gemäß BIRC (Monate) 18,4 vs. n/v	Medianes iPFS (Monate) [95 %-KI]: NE [12,7; NE]	Medianes iPFS (Monate) [95 %-KI]: NE [10,97; NE] vs. 5,58 [4,07; 9,17] KM-Schätzer % [95 %-KI] 12 Monate: 66,7 [47; 80] vs. 20,8 [6; 42] p-Wert (Log-rank-Test): p-Wert: <0,0001 Hazard Ratio: 0,265 [0,13; 0,54] p-Wert: 0,0002

Objektive intrakranielle Ansprechrate	73,3 % vs. 35,3 % Odds Ratio Historischer Vergleich: 5,04 [1,11; 22,97]	Objektive intrakranielle Ansprechrate: 43,8 % Dauer des intrakraniellen Ansprechens (Monate): 11,4 [9,1; 11,4] Intrakranielle Krankheitskontrollrate: 83,3 %	Objektive intrakranielle Ansprechrate: 67,4 % vs. 17,0 % Odds Ratio [95 %-KI]: 13,0 [4,38; 38,61] p-Wert: <0,0001 Dauer des intrakraniellen Ansprechens (Monate) [95 %-KI]: NE [NE; NE] vs. 9,232 [3,88; 9,23]
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse	Ereignisrate (%): 100 vs. 100 Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten Beobachtet: 0,07 vs. 0,1	Ereignisrate (%): 96,0 Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]: 0,01 [0,03; 0,49]	Ereignisrate (%): 97,1 vs. 100
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3oder 4)	Ereignisrate (%): 69,1 vs. 77,4 Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI] Beobachtet: 7,55 vs. 2,1 Hazard Ratio Historisch: 0,55 [0,40; 0,76]	Ereignisrate (%): 68,0 Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]: 8,35 [1,87, 24,05]	Ereignisrate (%): 83,0 vs. 76,0
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Ereignisrate (%): 54,5 vs. 42,6 Mediane Zeit bis Ereignis Beobachtet: 16,3 vs. 11,9 Hazard Ratio Historisch: 0,9 [0,61; 1,34]	Ereignisrate (%): 44,0 Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]: 28,35 [13,47, NE]	Ereignisrate (%): 34,0 vs. 45,0
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	Ereignisrate (%): 9,1 vs. 15,7 Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI] Beobachtet: NE vs. NE	Ereignisrate (%): 8,0 Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]:	Ereignisrate (%): 16,0 vs. 12,0

	Hazard Ratio Historisch: 0,45 [0,21; 0,99]	NE [NE; NE]	

k.A.: keine Angabe*; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich; NE: nicht abschätzbar; n/v: nicht vorliegend

*Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt lagen zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse der ALTA-1L-Studie noch nicht vor oder waren nicht Bestandteil des EPAR (und somit nicht zulassungsrelevant)

Ref.: Siehe Quellangaben zu den Tabellen Tabelle 4-45Tabelle 4-48Tabelle 4-51Tabelle 4-54Tabelle 4-57Tabelle 4-66Tabelle 4-130Tabelle 4-132Tabelle 4-134Tabelle 4-137Tabelle 4-140 und Tabelle 4-143

Mortalität

Gesamtüberleben

Für die Behandlung mit Brigatinib zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich (MAIC) gegenüber Ceritinib eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR: 0,40 [95% KI: 0,22; 0,75]). Das Risiko zu versterben war mit Brigatinib um 60 % gegenüber einer Behandlung mit Ceritinib verringert.

Das adjustierte mediane Gesamtüberleben im Brigatinib-Arm lag bei 27,73 Monaten (95 %-KI: [26,38; NE]), Patienten unter Ceritinib erreichten ein medianes Gesatmüberleben von 18,1 Monaten (95 %-KI: [13,4; 23,9]). Demnach lebten Patienten in der Behandlung mit Brigatinib im Median somit mehr als 9 Monate länger als Patienten, die Ceritinib erhielten.

Unterstützende Evidenz

In ALTA betrug das beobachtete mediane Gesamtüberleben 34,1 Monate (95 %-KI: [27,7; NE]). Der historische Vergleich ergab wie der MAIC signifikante Vorteile zugunsten von Brigatinib (HR: 0,48 [95 %-KI: 0,30; 0,76]). Die hohe Wirksamkeit von Brigatinib zeigte sich auch in der zulassungsbegründenden Studie AP26113-11-101, in der die mediane Überlebenszeit 29,5 Monate (95 %-KI: [21,4; NE]) betrug. Die Studie ALTA-1L zeigte in der ersten Interimsanalyse mit medianen Beobachtungszeiten von 11,0 Monaten (Brigatinib-Arm) bzw. 9,25 Monaten (Crizotinib-Arm) bislang keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapien. Neben den kurzen Beobachtungszeiten ist zu berücksichtigen, dass Patienten nach einer Krankheitsprogression von der Kontrollbehandlung auf die Therapie mit Brigatinib wechseln konnten und die Ergebnisse zum Gesamtüberleben daher als relevant verzerrt einzustufen sind.

Bewertung

Die Bewertung zum Zusatznutzen von Brigatinib erfolgt auf Grundlage des Matching-adjustierten indirekten Vergleichs (MAIC) als bestverfügbare Evidenz. In diesem zeigte sich Brigatinib gegenüber Ceritinib statistisch signifikant überlegen. Die Effekte entsprechen einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) und würden deshalb einen erheblichen Zusatznutzen (gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG) rechtfertigen (4). Unter Würdigung des hohen Verzerrungspotentials des indirekten Vergleichs wird der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib für den Endpunkt Gesamtüberleben mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Der MAIC zwischen Brigatinib und Ceritinib ergab hinsichtlich des BIRC-beurteilten progressionsfreien Überlebens einen signifikanten Vorteil zugunsten von Brigatinib (HR [95 %-KI]: 0,19 [0,11; 0,34]). Die Wahrscheinlichkeit, eine Progression zu erleiden bzw. zu

versterben, war für Patienten unter Brigatinib im Vergleich zu Patienten, die mit Ceritinib behandelt wurden, folglich um 81 % verringert. Das adjustierte progressionsfreie Überleben konnte bei Patienten der Brigatinib-Gruppe gegenüber Patienten der Ceritinib-Gruppe im Median um etwa das 4-Fache (21,13 vs. 5,4 Monate) verlängert werden.

Unterstützende Evidenz

In ALTA wurde ein medianes BIRC-beurteiltes progressionsfreies Überleben von 16,7 Monaten beobachet. Brigatinib zeigte sich im historischen Vergleich der Behandlung mit Ceritinib signifikant überlegen (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,2; 0,41]). Die Studien AP26113-11-101 und ALTA-1L bestätigen den positiven Einfluss der Brigatinib-Behandlung auf den Krankheitsverlauf. In AP26113-11-101 wurde ein medianes Prüfarzt-beurteiltes progressionsfreies Überleben von 16,3 Monaten (95 %-KI: [9,2; 28,1]) beobachtet. In der ALTA-1L-Studie wurde das BIRC-beurteilte progressionsfreie Überleben als primärer Endpunkt herangezogen. Hierbei zeigte sich Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib signifikant überlegen (HR [95% KI]: 0,492 [0,33; 0,74]; p=0,0008). Die mediane Ereigniszeit wurde in der Brigatinib-Gruppe nicht erreicht, während sie unter Crizotinib 9,75 (95 %-KI: [9,03; 12,88]) Monate betrug. Die Wahrscheinlichkeit, nach 12 Monaten ereignisfrei zu sein, betrug 66,5 % (95 %-KI: [56; 75]) im Brigatinib-Arm bzw. 42,6 % (95 %-KI: [32; 53]) im Crizotinib-Arm.

Bewertung

Die Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens zeigt eine Studie zu Patientenpräferenzen, an der 211 deutsche NSCLC-Patienten teilnahmen: Die Patienten gaben an, dass das progressionsfreie Überleben zu den entscheidenden Kriterien für eine Therapieentscheidung gehört (30). Darüber hinaus bewerten die Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) und die DGHO ein verlängertes PFS als unmittelbar patientenrelevant.

Die Bewertung zum Zusatznutzen von Brigatinib erfolgt auf Grundlage des Matching-adjustierten indirekten Vergleichs (MAIC) als bestverfügbare Evidenz. Im MAIC zum progressionsfreien Überleben ergab sich für Brigatinib gegenüber Ceritinib ein statistisch signifikanter Vorteil. Die Effekte entsprechen einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) und würden deshalb einen erheblichen Zusatznutzen (gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG) rechtfertigen (4). Unter Würdigung des hohen Verzerrungspotentials des indirekten Vergleichs wird der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet**.**

<u>Objektive Ansprechrate</u>

Patienten erreichten unter der Behandlung mit Brigatinib eine deutlich höhere BIRC-beurteilte Ansprechrate als Patienten, die Ceritinib erhielten (56,4 % vs. 39,1 %). Im MAIC wurde eine Odds Ratio von 2,56 (95 %-KI: [1,06; 6,18]) bestimmt.

Unterstützende Evidenz

Der historische Vergleich zwischen Brigatinib und Ceritinib ergab ähnliche Ergebisse (OR [95 %-KI]: 2,01 [1,18; 3,43]). Darüber hinaus war die beobachtete Dauer des Ansprechens mit Brigatinib deutlich länger als mit Ceritinib (15,7 vs. 6,9 Monate). Vergleichbare Ergebnisse zum Tumoransprechen wurden mittels Beurteilung durch den Prüfarzt erzielt. Die objektive Ansprechrate lag bei 56,4 % (Brigatinib) bzw. 42,6 % (Ceritinib), das Odds Ratio betrug 1,74 (95 %-KI: [1,03; 2,95]) und die Dauer des Ansprechens 13,8 Monate bzw. 5,9 Monate. Der historische Vergleich zur Krankheitskontrollrate ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Brigatinib und Ceritinib, obgleich für Brigatinib ein positiver Trend beobachtet wurde. Die Odds Ratios lagen sowohl für die Prüfarzt- als auch die BIRC-beurteilte Krankheitskontrollrate stets bei über 1,5 (Brigatinib vs. Ceritinib).

Auch in den Studien AP26113-11-101 und ALTA-1L sprach die Mehrzahl der Patienten auf die Behandlung mit Brigatinib an. Die bestätigte, Prüfarzt-beurteilte objektive Ansprechrate lag in AP26113-11-101 bei 76 %, die Krankheitskontrollrate bei 88 %. Die Dauer des Ansprechens betrug im Median 14,9 Monate (95 %-KI: [7,9; 33,3]). In der ALTA-1L-Studie wurde eine BIRC-beurteilte Ansprechrate von 70,8 % (Brigatinib) bzw. 60,1 % (Crizotinib) berichtet. Dies entspricht einer Odds Ratio von 1,59 (95 %-KI: [0,96; 2,62]). Es zeigte sich somit ein deutlicher Trend zugunsten von Brigatinib. Für Brigatinib zeigte sich zudem ein Trend für eine längere Dauer des Ansprechens. Der Anteil an Patienten, die 12 Monate nach erstmaligem Ansprechen noch auf die Therapie ansprachen, lag unter Brigatinib bei 78,0 %, unter Crizotinib hingegen nur bei 48,0 %. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde unter Brigatinib nicht erreicht (95 %-KI: [NE; NE]) und betrug 11,0 Monate (95 %-KI: [9,23; NE]) unter Crizotinib.

Bewertung

Der Behandlungseffekt in Bezug auf das Tumoransprechen ist für Betroffene von hoher Relevanz. Nach Einschätzung der FDA ist das Tumoransprechen in Studien mit NSCLC-Patienten ein Surrogatendpunkt, der mit großer Wahrscheinlichkeit einen klinischen Nutzen vorhersagen kann, sofern der Behandlungseffekt groß und das Ansprechen dauerhaft ist (25). Auch die EMA erkennt den hohen Stellenwert des Tumoransprechens an, indem sie das Ansprechen auf Therapie bei NSCLC-Patienten als relevanten Endpunkt erachtet (35).

Die Bewertung zum Zusatznutzen von Brigatinib erfolgt auf Grundlage des Matching-adjustierten indirekten Vergleichs (MAIC) als bestverfügbare Evidenz. Brigatinib zeigte in Bezug auf das Tumoransprechen einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt durch eine signifikant höhere BIRC-beurteilte objektive Ansprechrate gegenüber Ceritinib. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 5.0 entsprechen die Effekte einem geringen Zusatznutzen im Vergleich zu Ceritinib (4). Unter Würdigung des hohen Verzerrungspotentials des indirekten Vergleichs wird der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib für den Endpunkt Objektive Gesamtansprechrate mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet**.**

Objektive intrakranielle Ansprechrate

Für die Bewertung der objektiven intrakraniellen Ansprechrate wurde der historische Vergleich zwischen Brigatinib und Ceritinib als bestverfügbare Evidenz herangezogen. Dieser ergbab eine Odds Ratio von 5,04 (95 %-KI: [1,11; 22,97]) und somit signifikante Vorteile zugunsten von Brigatinib. Diese Angabe bezieht sich auf Patienten, die zu Studienbeginn aktive und messbare Hirnmetastasen aufwiesen.

Unterstützende Evidenz

Brigatinib zeigte studienübergreifend eine hohe intrakranielle Wirksamkeit. Im historischen Vergleich wurde mit Brigatinib gegenüber Ceritinib eine Verdopplung der Ansprechrate von 35,3 % auf 73,3 % beobachtet. Die Dauer des intrakraniellen Ansprechens betrug in der ALTA-Studie im Median 16,6 Monate [3,7; NE], das mediane intrakranielle progressionsfreie Überleben lag bei 18,4 Monaten (95 %-KI: [4,8; NE]). In der Studie AP26113-11-101 betrug die objektive intrakranielle Ansprechrate bei Patienten, die zu Baseline Hirnmetastasen aufwiesen, 43,8 % (7/16). Die Dauer des intrakraniellen Ansprechens lag im Median bei 11,4 Monaten (95 %-KI: [9,1; 11,4]), das mediane intrakranielle progressionsfreie Überleben wurde nicht erreicht (95 %-KI: [12,7; NE]).

Brigatinib demonstrierte überdies in der ALTA-1L gegenüber Crizotinib eine signifikant bessere intrakranielle Wirksamkeit. Dies zeigte sich in einer deutlich höheren objektiven intrakraniellen Ansprechrate (OR [95 %-KI]: 13,0 [4,38; 38,61], p<0,0001) sowie einem signifikant verlängerten intrakraniellen progressionsfreien Überleben. (HR [95 %-KI]: 0,265 [0,13; 0,54]; p=0,0002). Das Risiko, eine Progression im ZNS zu erleiden oder zu versterben, war mit Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib somit um etwa 73 % verringert.

Bewertung

Die Wirksamkeit von Brigatinib in der Behandlung von Hirnmetastasen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet höchst relevant. So sind etwa 30 % der NSCLC-Patienten von Hirnmetastasen betroffen, die bei rezidivierender oder fortgeschrittener Erkrankung ein bedeutender Faktor für Mortalität und Morbidität sind (43). Hirnmetastasen beeinträchtigen die Lebensqualität des Patienten erheblich und können zu epileptischen Anfällen, Gedächtnisverlust und kognitivem Verfall führen (44, 45). Sie stellen daher zusätzlich zu den Symptomen, die durch die Primärerkrankung verursacht werden, eine schwerwiegende Belastung für Patienten dar.

Die Bewertung zum Zusatznutzen von Brigatinib erfolgt auf Grundlage des historischen Vergleichs als bestverfügbare Evidenz. Brigatinib zeigte in Bezug auf die objektive intrakranielle Ansprechrate einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt gegenüber Ceritinib. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 5.0 entsprechen die Effekte einem geringen Zusatznutzen im Vergleich zu Ceritinib (4). Unter Würdigung des hohen Verzerrungspotentials des indirekten Vergleichs wird der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib für den Endpunkt Objektive intrakranielle Gesamtansprechrate mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet**.**

Symptomatik

Der MAIC zwischen Brigatinib und Ceritinib ergab hinsichtlich der Symptome Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen und Appetitverlust jeweils einen signifikanten Vorteil zugunsten von Brigatinib. So betrug die adjustierte mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Diarrhoe 3,84 Monate (95 %-KI: [1,02; NE]) unter Brigatinib bzw. 0,9 Monate (95 %-KI: [0,9; 1,4]) unter Ceritinib. Das Hazard Ratio betrug 0,50 (95 %-KI: [0,31; 0,80]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen betrug 2,17 Monate (95 %-KI: [1,94; 4,67]) für Brigatinib und 0,9 Monate [95 %-KI: 0,8; 1,4] für Ceritiinb. Das Hazard Ratio lag bei 0,57 [95 %-KI: 0,38; 0,85]. Die Zeit bis zum Eintritt einer Verschlechterung bezüglich des Appetitverlusts lag unter der Behandlung mit Brigatinib im Median bei 19,32 Monaten [95 %-KI: 5,65; NE] bzw. bei 1,5 Monaten [95 %-KI: 1,1; 2,8] unter Ceritinib. Das Hazard Ratio betrug 0,37 [95 %-KI: 0,20; 0,69].

Im historischen Vergleich zu den Symptomskalen Schmerzen (OR [95 %-KI]: 1,25 [0,73; 2,15]), Fatigue (OR [95 %-KI: 0,80 [0,46; 1,38]), Schlafstörungen (OR [95 %-KI]: 1,68 [0,98; 2,87]) und Dyspnoe (OR [95 %-KI]: 0,87 [0,50; 1,51]) zeigten sich zwischen Brigatinib und Ceritinib keine statistisch signifkanten Unterschiede. Die Verschlechterung der Symptome traten unter Brigatinib im Median allerdings ausnahmslos später auf als unter Ceritinib. So betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechteung der Schmerzen in ALTA 5,7 Monate (95 %KI: [3,7; 11,1]) bzw. 2,8 Monate (95 %-KI: [1,5; 7,1]) in ASCEND-5. Für Fatigue lag die mediane Zeit bis zum Eintreteten des Ereignisses bei 7,4 Monaten (95 %-KI: [3,7; 12,8]) bzw. 1,5 Monaten (95 %-KI: [1,4; 2,8]), für Schlafstörungen bei 7,4 Monaten (95 %-KI: [4,7; 10,2]) bzw. 7,2 Monaten (95 %-KI: [2,8; NE]) und für Dyspnoe wurde sie nicht erreicht (95 %-KI: [11,1; NE]) bzw. lag bei 11,0 Monaten (95 %-KI: [4,4; NE]).

Für das Symptom Verstopfung bestand unter der Behandlung mit Brigatinib gegenüber Ceritinib eine höhere Wahrscheinlichkeit, eine Verschlechterung zu erleiden (OR: 1,83; 95 %-KI: [1,06; 3,16]) mit einer medianen Zeit bis zur Verschlechterung des Ereignisses von 9,3 Monaten (95 %-KI: [7,6; 20,2]) in ALTA bzw. „nicht erreicht“ (95 %-KI: [5,8; NE]) in ASCEND-5.

Unterstützende Evidenz

Der historische Vergleich ergab wie der MAIC bei den Symptomskalen Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen und Appetitverlust signifikante Vorteile zugunsten von Brigatinib. So betrug die beobachtete mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Diarrhoe 5,1 Monate (95 %-KI: [2,8; 13,9]) unter Brigatinib bzw. 0,9 Monate (95 %-KI: [0,9; 1,4]) unter Ceritinib. Das Hazard Ratio (HR) lag bei 0,40 (95 %-KI: [0,28; 0,57]). Die beobachtete Zeit bis zum Eintritt einer Verschlechterung bezüglich des Appetitverlusts lag unter der Behandlung mit Brigatinib im Median bei 10,2 Monaten (95 %-KI: [5,7; 17,0]) und unter Ceritinib bei 1,5 Monaten (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,30; 0,61]). Für das Symptom Übelkeit und Erbrechen wurde eine mediane Ereigniszeit von 2,9 Monaten (95 %-KI: [1,9; 5,6]) im Brigatinib-Arm bzw. 0,9 Monaten (95 %-KI: [0,8; 1,4]) im Ceritinib-Arm beobachtet. Der statistisch signifikante Vorteil der Brigatinib-Therapie zeigte sich in einem Hazard Ratio von 0,46 (95 %-KI: [0,33; 0,64]).

Bewertung

Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist ein Haupttherapieziel bei der Behandlung von Lungenkrebspatienten (46). Die krankheitsbedingten Symptome führen zu einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität und sind daher unmittelbar patientenrelevant (48). Bei der Nutzenbewertung eines Arzneimittels zur Behandlung von NSCLC-Patienten sollte daher der Behandlungseffekt in Bezug auf die Symptome und die Lebensqualität in besonderem Maße berücksichtigt werden. Gemäß G-BA-Verfahrensordnung und IQWiG-Methodenpapier haben patientenberichtete Endpunkte wie Symptome der Erkrankung einen wichtigen Einfluss auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen von Arzneimitteln (4, 5).

Die Bewertung zum Zusatznutzen von Brigatinib erfolgte für die Symptome Appetitverlust, Diarrhoe sowie Übelkeit und Erbrechen auf Grundlage des Matching-adjustierten indirekten Vergleichs (MAIC) als bestverfügbare Evidenz. Hierbei zeigte sich Brigatinib der Behandlung mit Ceritinib signifikant überlegen. Die Effekte entsprechen einer großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV). Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 5.0 lässt sich daraus für Brigatinib gegenüber Ceritinib bezüglich des Symptoms Appetitverlust ein beträchtlicher Zusatznutzen bzw. für Diarrhoe und Übelkeit und Erbrechen ein geringer Zusatznutzen ableiten (4). Unter Würdigung des hohen Verzerrungspotentials des indirekten Vergleichs wird der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib bezüglich der Symptome Appetitverlust, Diarrhoe sowie Übelkeit und Erbrechen mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet**.**

Für die Symptome Schmerzen, Fatigue, Dyspnoe, Schlafstörungen und Verstopfung wurde der historische Vergleich als bestverfügbare Evidenz herangezogen. Hierbei gab es keine Anhaltspunkte für eine Über- oder Unterlegenheit der Therapieffekte. Demzufolge gilt der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 für die genannten Symptome als **nicht belegt.**

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Symptomatik wir der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet.

Gesamtbewertung Morbidität

Die Effekte zu den Morbiditätsendpunkten Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, Objektive intrakranielle Ansprechrate und Symptomatik entsprechen einer großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) und würden deshalb einen beträchtlichen Zusatznutzen (gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG) rechtfertigen (4). Unter Würdigung des hohen Verzerrungspotentials des indirekten Vergleichs wird der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib für die Endpunktkategorie Morbidität mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet**.**

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Hinblick auf die soziale Funktion wurde unter Brigatinib im MAIC eine mediane Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion von 5,7 Monaten (95 %-KI: [2,1; NE]) berechnet, unter Ceritinib waren es 2,8 Monate (95 %-KI: [1,4; 8,3]). Das Hazard Ratio betrug 0,68 (95 %-KI: [0,35; 1,34]). Dies entspricht einer numerischen, wenn auch nicht signifikanten Überlegenheit von Brigatinib im Vergleich zu Ceritinib.

Für die Funktionsskalen Körperliche Funktion und Rollenfunktion zeigte sich im MAIC mit berechneten Hazard Ratios von 1,09 (95 %-KI: [0,60; 1,98]) bzw. 1,08 (95 %-KI: [0,62; 1,89]) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brigatinib und Ceritinib.

Im historischen Vergleich zum allgemeinen Gesundheitszustand/zur Lebensqualität zeigte sich Brigatinib der Behandlung mit Ceritinib statistisch signifikant überlegen (OR [95 %-KI]: 0,52 [0,30; 0,89]). Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität war mit Brigatinib gegenüber Ceritinib um mehr als das 6-Fache verlängert (18,4 Monate [12,2; NE] vs. 3,0 Monate [1,5; 11,0]).

In Bezug auf die Funktionsskalen Emotionale Funktion und Kognitive Funktion gab es keine Anhaltspunkte für eine Über- oder Unterlegenheit der Therapieffekte. Die Odds Ratio für Emotionale Funktion lag bei 1,63 (95 %-KI: [0,93; 2,85] und bei 1,27 für Kognitive Funktion (95 %-KI: [0,74; 2,17]). In ALTA lag die mediane Zeit bis zur Verschlechterung von Emotionaler Funktion bei 14,8 Monaten (95 %-KI: [6,5; NE]), in ASCEND-5 wurde sie nicht erreicht (95 %-KI: 11,0; NE]. Für Kognitive Funktion betrug die entsprechende Zeit im Median 6,4 Monate (95 %-KI: [2,8; 13,8] bzw. 4,4 Monate (95 %-KI: [2,8; 9,5]).

Bei der Bewertung der jeweiligen Odds Ratios muss berücksichtigt werden, dass Patienten in ALTA im Vergleich zu ASCEND-5 im Median etwa acht Monate länger nachbeobachtet wurden (24,3 vs. 16,5 Monate), weshalb von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Brigatinib auszugehen ist.

Unterstützende Evidenz

Der historische Vergleich ergab in Bezug auf die Soziale Funktion eine signifikante Überlegenheit von Brigatinib im Vergleich zu Ceritinib (HR: [95 %-KI]: 0,62 [0,43; 0,88]). Die beobachtete mediane Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion lag unter Brigatinib bei 7,5 Monaten (95 %-KI: [3,7; 15,7]) und unter Ceritinib bei 2,8 Monaten (95 %-KI: [1,4; 8,3]).

Für die Funktionsskalen Körperliche Funktion und Rollenfunktion zeigte sich im historischen Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brigatinib und Ceritinib. Die beobachtete mediane Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion belief sich im Brigatinib-Arm auf 7,5 Monate (95 %-KI: [5,0; 18,4]), im Ceritinib-Arm von ASCEND-5 auf 9,9 Monate (95 %-KI: [4,2; NE]). Das Hazard Ratio betrug 0,91 (95 %-KI: [0,62; 1,35]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Rollenfunktion lag unter Brigatinib bei 5,6 Monaten (95 %-KI: [3,8; 7,5]), für Ceritinib wurden ebenfalls ein Wert von 5,6 Monaten (95 %-KI: [1,8; 8,5]) beobachtet. Das Hazard Ratio betrug 0,92 (95 %-KI: [0,65; 1,32]).

Bewertung

Die Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zählt neben der Verringerung von Mortalität und Morbidität zu den wichtigsten Zielen einer therapeutischen Intervention und ist gemäß G-BA-Verfahrensordnung und IQWiG-Methodenpapier unmittelbar patientenrelevant (4, 5).

Die Bewertung zum Zusatznutzen von Brigatinib erfolgt für die Funktionsskalen Soziale Funktion, Körperliche Funktion und Rollenfunktion auf Grundlage des Matching-adjustierten indirekten Vergleichs (MAIC) und als bestverfügbare Evidenz, während für den allgemeinen Gesundheitszustand/die Lebensqualität sowie für Emotionale Funktion und Kognitive Funktion der historische Vergleich als bestverfügbare Evidenz herangezogen wurde. Nach den Ergebnissen zum MAIC gilt der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 für Soziale Funktion, Körperliche Funktion und Rollenfunktion als **nicht belegt**. Dies gilt ebenfalls für die Funktionsskalen, Emotionale Funktion und Kognitive Funktion, die im historischen Vergleich untersucht wurden.

Die im historischen Vergleich berechneten Effekte von Brigatinib bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität entsprechen einer großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) und würden deshalb einen beträchtlichen Zusatznutzen (gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG) rechtfertigen (4). Unter Würdigung des hohen Verzerrungspotentials des indirekten Vergleichs wird der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib für den allgemeinen Gesundheitszustand/die Lebensqualität und den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet**.**

Sicherheit

Brigatinib zeigte im MAIC insgesamt ein besseres Sicherheitsprofil als Ceritinib. Das zeitadjustierte Risiko für das erstmalige Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3 oder 4) war unter Brigatinib im Vergleich zur Behandlung mit Ceritinib um mehr als 50 % verringert (HR [95 %KI]: 0,49 [0,30; 0,79]. Die adjustierte mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses war unter Brigatinib um mehr als 5 Monate verlängert (7,55 vs. 2,1 Monate). Der MAIC ergab zudem hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, numerische Vorteile zugunsten von Brigatinib. Das zeitadjustierte Risiko für das erstmalige Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses war um 24 % (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,37; 1,55]) (Median: 21,98 vs. 11,9 Monate), das zeitadjustierte Risiko für das erstmalige Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte, um 68 % (HR [95 %-KI]: 0,32 [0,07; 1,47]) (Median: NE vs. NE) verringert. Im historischen Vergleich zu unerwünschten Ereignissen konnte zwischen den Therapien kein Unterschied festgestellt werden (OR: nicht berechenbar), da bei allen Patienten des jeweiligen Behandlungsarms mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat.

Unterstützende Evidenz

Der historische Vergleich zwischen Brigatinib und Ceritinib belegt die Ergebnisse des MAIC mit einer Hazard Ratio für das erstmalige Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses von 0,55 (95 %-KI: [0,40; 0,76]). Der historische Vergleich ergab für Brigatinib weiterhin numerische Vorteile in Bezug auf das erstmalige Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (HR [95 %-KI]: 0,9 [0,61; 1,34]) sowie statistisch signifkante Vorteile in Bezug auf das erstmaligen Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,21; 0,99]).

Die gute Verträglichkeit von Brigatinib zeigte sich auch in den Studien Ap26113-11-101 und ALTA-1L. Insgesamt wies Brigatinib in allen vorgelegten Studien ein akzeptables und konsistentes Sicherheitsprofil auf.

Bewertung

Die Bewertung zum Zusatznutzen von Brigatinib erfolgt auf Grundlage des Matching-adjustierten indirekten Vergleichs (MAIC) als bestverfügbare Evidenz. Brigatinib zeigte in Bezug auf die Sicherheit gegenüber Ceritinib einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt durch ein signifikant verringertes zeitadjustiertes Risiko für das erstmalige Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 5.0 entsprechen die Effekte einem beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu Ceritinib (4). Für die weiteren Sicherheitsendpunkte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten, zeigten sich numerische Vorteile zugunsten von Brigatinib. Unter Würdigung des hohen Verzerrungspotentials des indirekten Vergleichs wird der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib für den Endpunkt Sicherheit insgesamt mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet**.**

Fazit

Der Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib ergibt sich aus einer erheblichen und klinisch bedeutsamen Verlängerung des Gesamtüberlebens, der signifikanten Senkung des Progressionsrisikos, der signifikanten Verbesserung der Objektiven Ansprechrate und Objektiven intrakraniellen Ansprechrate, der signifikanten Verbesserung der Symptomatik (Appetitlosigkeit, Diarrhoe und Übelkeit und Erbrechen) sowie dem signifikant längeren Erhalt des allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität. Brigatinib wies gegenüber Ceritinib zudem ein besseres Sicherheitsprofil auf. Dies zeigte sich unter anderem in einer signifikanten Verringerung des zeitadjustierten Risikos für das erstmalige Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses.

Insbesondere die Effekte zum Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben entsprechen einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (AM-NutzenV). Im Vergleich zu Ceritinib konnte das Gesamtüberleben mit Brigatinib um mehr als 9 Monate (27,7 vs. 18,1 Monate) und das progressionsfreie Überleben um mehr als das 4-Fache (21,1 vs. 5,4 Monate) verlängert werden. Das Risiko zu versterben war unter der

Behandlung mit Brigatinib im Vergleich zu Ceritinib um 60 % und das Risiko eines PFS-Ereignisses um 81 % verringert.

Die positiven Behandlungseffekte von Brigatinib würden insgesamt einen beträchtlichen Zusatznutzen (gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG) rechtfertigen (4). Obwohl die Literatur bestätigt, dass die hier verwendete Methode dem indirekten Vergleich nach Bucher zumindest ebenbürtig und insbesondere beim Vorliegen von Effektmodifikatoren sogar überlegen ist (11), ergibt sich unter Würdigung des hohen Verzerrungspotentials indirekter Vergleiche in der Gesamtabwägung für Brigatinib gemäß AM-NutzenV für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet daher ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-155: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden	Nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Wie aus der bibliographischen Literaturrecherche hervorgeht (4.2.2), existieren bislang keine direkt vergleichenden Studien für das zu bewertende Arzneimittel Brigatinib und der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib. Weiterhin liegen keine Studien vor, die einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis eines Brückenkomparators erlauben, da es sich bei der pivotalen Zulassungsstudie ALTA mit Brigatinib um eine nicht

vergleichende Studie handelt (21). Aus diesem Grund wurde im vorliegenden Dossier zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels sowohl ein adjustierter indirekter Vergleich in Form einer Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) als auch ein nicht adjustierter (naiver) indirekter Vergleich („historischer Vergleich“) zwischen Brigatinib und Ceritinib durchgeführt.

Für die indirekten Vergleiche wurden Studien der bestverfügbaren Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen. Diese umfassten den Behandlungsarm B der ALTA-Studie (180 mg Brigatinib oral qd mit einer 7-tägigen Lead-in-Phase mit 90 mg Brigatinib oral qd) und den Ceritinib-Arm aus der randomisierten kontrollierten Studie ASCEND-5, die in der bibliographischen Literaturrecherche und in der Suche in Studienregistern identifiziert wurde. Lagen nicht ausreichende Daten aus der ASCEND-5 Studie vor um einen MAIC zu berechnen, wurde im Einzelfall die bestverfügbare Eviden eins historischen Vergleichs hinzugezogen.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Bei der Recherche für Brigatinib zeigte sich, dass bislang keine randomisierte kontrollierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet existiert. Die bestverfügbare Evidenz liegt derzeit in Form der randomisierten, nicht vergleichenden Studie ALTA vor. Hierbei handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie von Brigatinib, die auch für den indirekten Vergleich mit dem Ceritinib-Arm aus der randomisierten kontrollierten Studie ASCEND-5 herangezogen wurde.

Darüber hinaus wurde die nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie AP26113-11-101 und die Topline-Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie ALTA-1L (außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets) als unterstützende Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Brigatinib verwendet. Beide Studien wurden als supportive Studien im Rahmen des Zulassungsprozesses bei der EMA eingereicht.

Die genannten Studien sowie der indirekte Vergleich sind in Abschnitt zu den weiteren Untersuchungen 4.3.2.3 dargestellt.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-156: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Titel (mit Registereintränge)	Datenquellen
ALTA (AP26113-13-201)	A Study to Evaluate the Efficacy of Brigatinib (AP26113) in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib ClinicalTrials.gov: NCT02094573, verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02094573?term=NCT02094573 EU-CTR 2013-002134-21, verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-002134-21 PharmNet.Bund, verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html WHO ICTRP: NCT02094573, verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02094573	Publikation: (42) Studienprotokoll: (21) Studienbericht: (54) Registereinträge: (62-65)

AP26113-11-101	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of the Oral Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)/Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitor Brigatinib (AP26113) ClinicalTrials.gov: NCT01449461, verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01449461?term=AP26113-11-101 EU-CTR 2011-005718-12, verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-005718-12 WHO ICTRP: NCT01449461, verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01449461	Publikation:(69) Studienprotokoll: (22) Studienbericht: (55) Registereinträge: (66-68)
ASCEND-5	LDK378 Versus Chemotherapy in ALK Rearranged (ALK Positive) Patients Previously Treated With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib ClinicalTrials.gov: NCT01828112, verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01828112?term=NCT01828112 EU-CTR 2012-005637-36, verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-005637-36 PharmNet.Bund, verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html WHO ICTRP: NCT01828112, verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828112	Publikation:(71) Registereinträge: (72-75) Dossier zur Nutzenbewertung: (16) IQWiG Nutzenbewertung (Addendum): (50)
ALTA-1L	ALTA-1L Study: A Phase 3 Study of Brigatinib Versus Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (ALTA-1L) ClinicalTrials.gov: NCT02737501, verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02737501?term=AP26113-13-301 EU-CTR 2015-003447-19, verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003447-19 WHO ICTRP: DRKS00011682, verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011682	Publikation: (79) Studienprotokoll: (23) Studienbericht: (56) Registereinträge: (76-78)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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 GmbH. Fachinformation Alunbrig®; Stand: Dezember 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 12.07.2018 gemäss § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-085 zu Brigatinib zur Behandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms
3. Bundesministerium der Justiz und für Verbrauchschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/__5.html; zuletzt aufgerufen am 08.11.2018.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 und in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 17. November 2017, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT am 11.04.2018 B2 und in Kraft getreten am 08. Dezember 2018
6. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Zykadia®; Stand: Juli 2018.
7. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. Obstet Gynecol. 2010;115(5):1063-70.
8. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. J Clin Epidemiol. 2008;61(4):344-9.
9. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Public Health. 2004;94(3):361-6.
10. Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG. Zusatzanalysen Indirekte Vergleiche. 2018.
11. Kuhnast S, Schiffner-Rohe J, Rahnenfuhrer J, Leverkus F. Evaluation of Adjusted and Unadjusted Indirect Comparison Methods in Benefit Assessment. A Simulation Study for Time-to-event Endpoints. Methods Inf Med. 2017;56(3):261-7.
12. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association. 2006;94(4):451-5.
13. Higgins JTP DJ. Selecting studies and collecting data In: Higgins JTP DJ, editor. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 510 [update März 2011]2011.
14. Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG. Zusatzanalysen ALTA-Studie. 2018.
15. Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG. Zusatzanalysen Studie AP26113-11-101. 2018.
16. Novartis Pharma GmbH. Ceritinib (Zykadia®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB VModul 4 A: Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten, fortgeschrittenen, ALK-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) [online]. Stand: 27.09.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1687/2016-09-27_Modul4A_Ceritinib.pdf; zuletzt aufgerufen am 23.10.2018.
17. Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG. Zusatzanalysen ALTA-1L-Studie. 2018.

18. Ruof J, Knoerzer D, Dünne A-A, Dintsios C-M, Staab T, Schwartz FW. Analysis of endpoints used in marketing authorisations versus value assessments of oncology medicines in Germany. Health Policy. 2014;118(2):242-54.
19. Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien: Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. –Juli 2008.
20. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie: Diskussionspapier AWMF und DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2010. https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3001/AWMF%20und%20DGHO.pdf; zuletzt aufgerufen am 18.10.2018.
21. ARIAD Pharamaceuticals, Inc. Clinical Study Protocol. A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients with ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated with Crizotinib (AP26113-13-201; ALTA). Protokoll-Version 3.0 vom 29. Juli 2014.
22. ARIAD Pharamaceuticals, Inc. Clinical Study Protocol V8.0. A Phase 1/2 Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of the Oral ALK/EGFR Inhibitor AP26113. 20. März 2017.
23. ARIAD Pharamaceuticals, Inc. Clinical Study Protocol. A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) versus Crizotinib in Patients with ALK-positive Advanced Lung Cancer; Version 2.0; 21. September 2016.
24. Michiels S, Saad ED, Buyse M. Progression-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in Clinical Trials of Targeted Therapy in Advanced Solid Tumors. Drugs. 2017;77(7):713-9.
25. Food And Drug Administration (FDA). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics; Stand: Mai 2007; zuletzt aufgerufen am 20.04.2018.
26. Europäische Arzneimittelagentur (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CHMP/EWP/205/95 REV. 3); Stand: 27.07.2006.
27. Committee for Medicinal Products for Human Use. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. Procedure No. EMA/768937/2012. https://www.ema.europa.eu/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf; zuletzt aufgerufen am 19.10.2018.
28. Griebsch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. BMJ Open. 2014;4(10).
29. de Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2008;3(1):30-6.
30. 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.
31. Soria JC, Massard C, Le Chevalier T. Should progression-free survival be the primary measure of efficacy for advanced NSCLC therapy? Ann Oncol. 2010;21(12):2324-32.
32. Tsujino K, Kawaguchi T, Kubo A, Aono N, Nakao K, Koh Y, et al. Response rate is associated with prolonged survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib or erlotinib. J Thorac Oncol. 2009;4(8):994-1001.

33. Wang Y, Sung C, Dartois C, Ramchandani R, Booth BP, Rock E, et al. Elucidation of relationship between tumor size and survival in non-small-cell lung cancer patients can aid early decision making in clinical drug development. Clin Pharmacol Ther. 2009;86(2):167-74.
34. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ, Jr., Prager D, Belani CP, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. JAMA. 2003;290(16):2149-58.
35. Europäische Arzneimittelagentur (EMA). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 1; Stand: 23.07.2015.
36. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.
37. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. Curr Oncol Rep. 2012;14(1):48-54.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Mehta MP. The controversy surrounding the use of whole-brain radiotherapy in brain metastases patients. Neuro Oncol. 2015;17(7):919-23.
45. 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.
46. Iyer S, Roughley A, Rider A, Taylor-Stokes G. The symptom burden of non-small cell lung cancer in the USA: a real-world cross-sectional study. Support Care Cancer. 2014;22(1):181-7.
47. 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.
48. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. Onco Targets Ther. 2016;9:1023-8.

49. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ceritinib (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) – Addendum zum Auftrag A16-62. IQWiG-Berichte – Nr. 490. Auftrag: A17-05. Version: 1.1; Stand: 01.03.2017; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1755/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_Addendum.pdf; zuletzt aufgerufen am 24.10.2018
51. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. BMC Cancer. 2011;11:353.
52. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B, et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. Health and Quality of Life Outcomes. 2011;9:106-.
53. Robert Koch-Institut (RKI). Lebensqualität. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesundAZ/Content/G/Gesbez_Lebensqualitaet/Inhalt/Lebensqualitaet.html; Stand: 06.12.2011; zuletzt aufgerufen am 20.04.2018.
54. ARIAD Pharamaceuticals, Inc. Clinical Study Report (body) - A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients with ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated with Crizotinib (AP26113-13-201; ALTA). Gemäß Protokoll-Version 3.0. Datum der Datenextraktion: 29. September 2017.
55. ARIAD Pharamaceuticals, Inc. Clinical Study Report. A Phase 1/2 Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of the Oral ALK/EGFR Inhibitor AP26113. Gemäß Protokoll-Nummer AP26113-11-101. Datum der Datenextraktion: 16. November 2015; Bericht vom 18. Juli 2016.
56. ARIAD Pharamaceuticals, Inc. Clinical Study Report. A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) versus Crizotinib in Patients with ALK-positive Advanced Lung Cancer; 21. Dezember 2016.
57. Snyder CF, Blackford AL, Sussman J, Bainbridge D, Howell D, Seow HY, et al. Identifying changes in scores on the EORTC-QLQ-C30 representing a change in patients' supportive care needs. Qual Life Res. 2015;24(5):1207-16.
58. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. BMC Med Res Methodol. 2012;12:9.
59. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. Value Health. 2012;15(6):940-7.
60. Phillippo DM et al. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods For Population-adjusted Indirect Comparisons in submissions To NICE, 2016. http://scharr.dept.shef.ac.uk/nicedsu/wp-content/uploads/sites/7/2017/05/Population-adjustment-TSD-FINAL.pdf; zuletzt aufgerufen am 21.09.2018.
61. Nash P, McInnes IB, Mease PJ, Thom H, Hunger M, Karabis A, et al. Secukinumab Versus Adalimumab for Psoriatic Arthritis: Comparative Effectiveness up to 48 Weeks Using a Matching-Adjusted Indirect Comparison. Rheumatol Ther. 2018;5(1):99-122.
62. WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients with ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Previously Treated with Crizotinib (AP26113-13-201; ALTA). http://apps.who.int/trialsearch/Trial3.aspx?trialid=EUCTR2013-002134-21-BE; erster Eintrag: 26.06.2014; letzte Aktualisierung: 05.02.2018; zuletzt aufgerufen am 08.05.2018.
63. Clinicaltrials. A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients with ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated with Crizotinib (AP26113-13-201; ALTA). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02094573?term=NCT02094573&rank=1; erster Eintrag: 24.03.2014, letzte Aktualisierung: 03.10.2017; zuletzt aufgerufen am 08.05.2018.
64. EU Clinical Trials Register. ALTA - Clinical Trial Results. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002134-21/results. Stand: 29.06.2017; zuletzt aufgerufen am 20.04.2018 [updated 29.06.2017; cited 2018 20.04.2018]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002134-21/results.
65. PharmNet.Bund. A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients with ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated with Crizotinib (AP26113-13-201; ALTA). https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html; zuletzt aufgerufen am 08.05.2018.
66. Clinicaltrials. A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of the Oral Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)/Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitor Brigatinib (AP26113) (AP26113-11-101) - ClinicalTrials.gov.
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01449461?term=NCT01449461&rank=1; erster Eintrag: 10.10.2011, letzte Aktualisierung: 03.10.2017; zuletzt aufgerufen am 08.05.2018.
67. EU Clinical Trials Register. AP26113-11-101 - Clinical Trial Results.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005718-12/results. Stand: 29.06.2017; zuletzt aufgerufen am 20.04.2018
68. WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of the Oral Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)/Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitor Brigatinib (AP26113) (AP26113-11-101) - International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01449461; erster Eintrag: 30.09.2011; letzte Aktualisierung: 16.12.2017; zuletzt aufgerufen am 08.05.2018.
69. Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, Salgia R, Gold KA, Rosell R, et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. The Lancet Oncology. 2016;17(12):1683-96.
70. ARIAD Pharamaceuticals, Inc. Clinical Study Report (body) - A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients with ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated with Crizotinib (AP26113-13-201; ALTA). Gemäß Protokoll-Version 3.0. Datum der Datenextraktion: 29. September 2017; Appendix 16.1.17.
71. Shaw AT, Kim TM, Crino L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(7):874-86.
72. ClinicalTrials. ASCEND-5. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01828112; erster Eintrag: 10.04.2013, letzte Aktualisierung: 28.02.2018; zuletzt aufgerufen am 20.04.2018 [updated 28.02.2018; cited 2018 20.04.2018]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01828112.

73. WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). ASCEND-5. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828112; erster Eintrag: 04.02.2013; letzte Aktualisierung: 16.12.2017; zuletzt aufgerufen am 20.04.2018 [updated 16.12.2017; cited 2018 20.04.2018]. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828112.
74. EU Clinical Trials Register. ASCEND-5. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005637-36/PT; erster Eintrag: 12.09.2014; zuletzt aufgerufen am 08.05.2018.
75. PharmNet.Bund. ASCEND-5. https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html; zuletzt aufgerufen am 08.05.2018.
76. WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). ALTA-1L Study: A Phase 3 Study of Brigatinib Versus Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (ALTA-1L). http://apps.who.int/trialsearch/Trial3.aspx?trialid=EUCTR2013-002134-21-BE; erster Eintrag: 04.02.2013; letzte Aktualisierung: 09.10.2018; zuletzt aufgerufen am 03.01.2019.
77. Clinicaltrials. A Phase 3 Study of Brigatinib Versus Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (ALTA-1L) - ClinicalTrials.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02737501?term=AP26113-13-301; erster Eintrag: 14.04.2016, letzte Aktualisierung: 23.98.2018; zuletzt aufgerufen am 03.01.2019.
78. EU Clinical Trials Register. ALTA-1L Study: A Phase 3 Study of Brigatinib Versus Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (ALTA-1L). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003447-19; zuletzt aufgerufen am 03.01.2019
79. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2018;379(21):2027-39.
80. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. Eur J Cancer. 1994;30A(5):635-42.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für direkte Vergleiche

Datenbankname	EMBASE Embase 1974 to 2018 November 20
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	21.11.2018
Zeitsegment	1974 to 2018 November 20
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (12)[18]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*).af.	1903806
2	(cancer* or carcino* or tumour* or tumor* or neoplas* or malign* or adenocar* or sarcom*).af.	5412766
3	1 and 2	646963
4	exp lung carcinoma/ or exp lung tumor/ or exp lung cancer/	318652
5	3 or 4	650339
6	(non small cell or nonsmall cell or non-small cell).af.	115993
7	5 and 6	115856
8	exp non small cell lung cancer/ or exp lung non small cell cancer/	71058
9	NSCLC*.af.	67498
10	7 or 8 or 9	143634
11	anaplast* lymphom* kinas*.af.	7627
12	exp anaplastic lymphoma kinase/	6328
13	(ALK? or CD246 or NBLST3).af.	22532
14	11 or 12 or 13	24300
15	10 and 14	7689
16	exp brigatinib/	394
17	(Brigatinib or alunbrig or AP26113 or AP 26113 or AP-26113 or 1197953-54-0).af.	548
18	16 or 17	548
19	15 and 18	430
20	(random* or double-blind*).tw.	1398639

[18] Der RCT-Filter nach Wong et al. 2006 12. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association. 2006;94(4):451-5. wurde in den Suchschritten 17 und 18 modifiziert („randomi?ed“, statt „randomized“), um sowohl Publikationen mit der englischen als auch der amerikanischen Schreibweise zu identifizieren.

21	placebo*.mp.	422400
22	20 or 21	1595297
23	19 and 22	60

Datenbankname	MEDLINE MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	21.11.2018
Zeitsegment	1946 to Present
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (12)[19]

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*).af.	1384584
2	(cancer* or carcino* or tumour* or tumor* or neoplas* or malign* or adenocar* or sarcom*).af.	4122931
3	1 and 2	405899
4	exp Lung Neoplasms/	213861
5	3 or 4	406467
6	(non small cell or nonsmall cell or non-small cell).af.	65514
7	5 and 6	65435
8	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	46064
9	NSCLC*.af.	36001
10	7 or 8 or 9	66725
11	anaplast* lymphom* kinas*.af.	4148
12	(ALK? or CD246 or NBLST3).af.	13467
13	11 or 12	14093
14	10 and 13	2629
15	(Brigatinib or alunbrig or AP26113 or AP 26113 or AP-26113 or 1197953-54-0).af.	96
16	14 and 15	74
17	randomi?ed controlled trial.pt.	471625
18	randomi?ed.mp.	794753
19	placebo.mp.	199748
20	17 or 18 or 19	850512
21	16 and 20	10

[19] Der RCT-Filter nach Wong et al. 2006 12. Ibid. wurde in den Suchschritten 17 und 18 modifiziert („randomi?ed“, statt „randomized“), um sowohl Publikationen mit der englischen als auch der amerikanischen Schreibweise zu identifizieren.

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	22.11.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung Zeitsegmente der Datenbanken in denen Publikationen identifiziert wurden: Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 11 of 12, November 2018	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*	90857
2	(lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*):ti,kw,ab	84809
3	#1 or #2	90861
4	cancer* or carcino* or tumour* or tumor* or neoplas* or malign* or adenocar* or sarcom*	166821
5	(cancer* or carcino* or tumour* or tumor* or neoplas* or malign* or adenocar* or sarcom*):ti,kw,ab	154761
6	#4 or #5	166821
7	#3 and #6	22137
8	Lung Neoplasms*	7577
9	#7 or #8	22137
10	non small cell or nonsmall cell or non-small cell*	13220
11	(non small cell or nonsmall cell or non-small cell*):ti,kw,ab	9563
12	#10 or #11	13220
13	#9 and #12	9539
14	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung*	4260
15	NSCLC*	6084
16	(NSCLC*):ti,kw,ab	5962
17	#14 or #15 or #16	7693
18	#13 or #17	9969
19	anaplast* lymphom* kinas*	211
20	(anaplast* lymphom* kinas*):ti,kw,ab	201
21	#19 or #20	211
22	ALK? or CD246 or NBLST3*	150
23	(ALK? or CD246 or NBLST3*):ti,kw,ab	125
24	#22 or #23	150
25	#21 or #24	357
26	#18 and #25	163
27	Brigatinib or alunbrig or AP26113 or AP 26113 or AP-26113*	33

28	(Brigatinib or alunbrig or AP26113 or AP 26113 or AP-26113*):ti,kw,ab	33
29	#27 or #28	33
30	#26 and #29	18

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib für indirekte Vergleiche

Datenbankname	EMBASE Embase 1974 to 2018 November 20	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.11.2018	
Zeitsegment	1974 to 2018 November 20	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (12)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*).af.	1903806
2	(cancer* or carcino* or tumour* or tumor* or neoplas* or malign* or adenocar* or sarcom*).af.	5412766
3	1 and 2	646963
4	exp lung carcinoma/ or exp lung tumor/ or exp lung cancer/	318652
5	3 or 4	650339
6	(non small cell or nonsmall cell or non-small cell).af.	115993
7	5 and 6	115856
8	exp non small cell lung cancer/ or exp lung non small cell cancer/	71058
9	NSCLC*.af.	67498
10	7 or 8 or 9	143634
11	anaplast* lymphom* kinas*.af.	7627
12	exp anaplastic lymphoma kinase/	6328
13	(ALK? or CD246 or NBLST3).af.	22532
14	11 or 12 or 13	24300
15	10 and 14	7689
16	(Ceritinib or Zycadia or ldk378 or ldk 378 or ldk-378 or 1032900-25-6).af.	1391
17	exp ceritinib/	1250
18	16 or 17	1391
19	15 and 18	903
20	(random* or double-blind*).tw.	1398639
21	placebo*.mp.	422400
22	20 or 21	1595297
23	19 and 22	83

Datenbankname	MEDLINE MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.11.2018	
Zeitsegment	1946 to Present	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (REF Wong 2006)[20]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*).af.	1384584
2	(cancer* or carcino* or tumour* or tumor* or neoplas* or malign* or adenocar* or sarcom*).af.	4122931
3	1 and 2	405899
4	exp Lung Neoplasms/	213861
5	3 or 4	406467
6	(non small cell or nonsmall cell or non-small cell).af.	65514
7	5 and 6	65435
8	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	46064
9	NSCLC*.af.	36001
10	7 or 8 or 9	66725
11	anaplast* lymphom* kinas*.af.	4148
12	(ALK? or CD246 or NBLST3).af.	13467
13	11 or 12	14093
14	10 and 13	2629
15	(Ceritinib or Zycadia or ldk378 or ldk 378 or ldk-378 or 1032900-25-6).af.	369
16	14 and 15	278
17	randomi?ed controlled trial.pt.	471625
18	randomi?ed.mp.	794753
19	placebo.mp.	199748
20	17 or 18 or 19	850512
21	16 and 20	23

[20] Der RCT-Filter nach Wong et al. 2006 12. Ibid. wurde in den Suchschritten 17 und 18 modifiziert („randomi?ed“, statt „randomized“), um sowohl Publikationen mit der englischen als auch der amerikanischen Schreibweise zu identifizieren.

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	22.11.2018
Zeitsegment	Keine Einschränkung Zeitsegmente der Datenbanken in denen Publikationen identifiziert wurden: Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 11 of 12, November 2018
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*	90857
2	(lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*):ti,kw,ab	84809
3	#1 or #2	90861
4	cancer* or carcino* or tumour* or tumor* or neoplas* or malign* or adenocar* or sarcom*	166821
5	(cancer* or carcino* or tumour* or tumor* or neoplas* or malign* or adenocar* or sarcom*):ti,kw,ab	154761
6	#4 or #5	166821
7	#3 and #6	22137
8	Lung Neoplasms*	7577
9	#7 or #8	22137
10	non small cell or nonsmall cell or non-small cell*	13220
11	(non small cell or nonsmall cell or non-small cell*):ti,kw,ab	9563
12	#10 or #11	13220
13	#9 and #12	9539
14	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung*	4260
15	NSCLC*	6084
16	(NSCLC*):ti,kw,ab	5962
17	#14 or #15 or #16	7693
18	#13 or #17	9969
19	anaplast* lymphom* kinas*	211
20	(anaplast* lymphom* kinas*):ti,kw,ab	201
21	#19 or #20	211
22	ALK? or CD246 or NBLST3*	150
23	(ALK? or CD246 or NBLST3*):ti,kw,ab	125
24	#22 or #23	150
25	#21 or #24	357
26	#18 and #25	163
27	Ceritinib or Zycadia or ldk378 or ldk 378 or ldk-378*	48

28	(Ceritinib or Zycadia or ldk378 or ldk 378 or ldk-378*):ti,kw,ab	47
29	#27 or #28	48
30	#26 and #29	30

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Brigatinib für direkte Vergleiche

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	22.11.2018
Suchstrategie	Brigatinib OR Alunbrig OR AP26113 OR AP-26113
Treffer	15

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.11.2018
Suchstrategie	Brigatinib OR Alunbrig OR AP26113 OR AP-26113
Treffer	41 Treffer für 17 Studien

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	23.11.2018
Suchstrategie	("Brigatinib" OR "Alunbrig" OR "AP26113" OR “AP-26113”)
Treffer	5

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	30.11.2018
Suchstrategie	?Brigatinib? [Textfelder] ODER ?Alunbrig? [Textfelder] ODER ?AP26113? [Textfelder] ODER ?AP-26113? [Textfelder]
Treffer	1

RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib für indirekte Vergleiche

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	05.12.2018
Suchstrategie	Ceritinib OR Zykadia OR ldk378 OR ldk-378
Treffer	43

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.11.2018
Suchstrategie	Ceritinib OR Zykadia OR ldk378 OR ldk-378
Treffer	125 Treffer für 59 Studien

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	23.11.2018
Suchstrategie	("Ceritinib" OR "Zykadia" OR "ldk378" OR "ldk-378") [search query]
Treffer	11

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	30.11.2018
Suchstrategie	?Ceritinib? [Textfelder] ODER ?Zykadia? [Textfelder] ODER ?ldk378? [Textfelder] ODER ?ldk-378?
Treffer	6

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Brigatinib für direkte Vergleiche

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Amanam, I., et al. (2018). "The brigatinib experience: A new generation of therapy for ALK-positive non-small-cell lung cancer." Future Oncology 14(19): 1897-1908.	A7 Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib für indirekte Vergleiche

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Anonymous (2016). "Ceritinib Outperforms Chemo as Second-Line Treatment." Cancer discovery 6(12): OF5.	A7 Publikationstyp
2	Anonymous (2017). "Ceritinib Bests Chemo for Untreated ALK+NSCLC." Cancer discovery 7(4): OF6.	A7 Publikationstyp
3	Kiura, K., et al. (2018). "Phase 3 study of ceritinib vs chemotherapy in ALK-rearranged NSCLC patients previously treated with chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): japanese subset." Japanese Journal of Clinical Oncology 48(4): 367-375.	A1 Patientenpopulation
4	Marshall, H. (2016). "Ceritinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer." The Lancet Respiratory Medicine 4(12): 952-953	A7 Publikationstyp
5	Mok, T. S. K., et al. (2016). "Patient-reported outcomes (PROs) in ASCEND-5: a randomized, phase 3 study of ceritinib vs chemotherapy (CT) in patients (pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase rearranged (ALK+) NSCLC previously treated with CT and crizotinib (CRZ)." Annals of oncology. Conference: ESMO asia congress 2016. Singapore 27(Supplement 9): ix142-ix143	A7 Publikationstyp
6	Scagliotti, G., et al. (2016). "PR Ceritinib vs chemotherapy (CT) in patients (pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with CT and crizotinib (CRZ): results from the confirmatory phase 3 ASCEND-5 study." Annals of oncology. Conference: 41st european society for medical oncology congress, ESMO 2016. Denmark. Conference start: 20161007. Conference end: 20161011 27	A7 Publikationstyp

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Brigatinib für direkte Vergleiche

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT01449461	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of the Oral Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)/Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitor Brigatinib (AP26113). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449461	A6 Studientyp
2	NCT02094573	A Study to Evaluate the Efficacy of Brigatinib (AP26113) in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094573	A6 Studientyp
3	NCT02706626	Trial of Brigatinib After Treatment With Second-Generation ALK Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706626	A1 Patientenpopulation
4	NCT02737501	ALTA-1L Study: A Phase 3 Study of Brigatinib Versus Crizotinib in ALK-positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02737501	A1 Patientenpopulation
5	NCT02784158	An Expanded Access Study of Brigatinib for Patients With ALK-positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784158	A6 Studientyp
6	NCT03087448	Ceritinib + Trametinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087448	A2 Prüfintervention
7	NCT03389399	Pulmonary Physiology and Systemic Inflammatory in EO Pulmonary Events With Brigatinib Use in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389399	A1 Patientenpopulation
8	NCT03707938	Local Consolidative Therapy and Brigatinib in Treating Patients With Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03707938	A7 Publikationstyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
9	NCT03596866	An Efficacy Study Comparing Brigatinib Versus Alectinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Participants Who Have Progressed on Crizotinib. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03596866	A7 Publikationstyp
10	NCT03719898	Brigatinib in Relapsed or Refractory ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03719898	A7 Publikationstyp
11	NCT03535740	A Study of Brigatinib in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+), Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Progressed on Alectinib or Ceritinib. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535740	A1 Patientenpopulation
12	NCT03420742	A Phase 1 Drug-Drug Interaction Study Between Brigatinib and the CYP3A Substrate, Midazolam, in Patients With ALK-Positive or ROS1-Positive Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03420742	A6 Studientyp
13	NCT03410108	Phase 2 Study of Brigatinib in Japanese Patients With ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03410108	A7 Publikationstyp
14	NCT03546894	A Study to Determine Progression-free Survival and Evaluate Participant Experience for Participants With Metastatic Anaplastic Lymphoma Kinase-positive (ALK+) NSCLC Treated With ALK Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 22.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546894	A7 Publikationstyp
15	NCT03737994	Biomarker/ALK Inhibitor Combinations in Treating Patients With Stage IV ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer (The NCI-NRG ALK Master Protocol). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 22.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737994	A7 Publikationstyp
WHO-ICTRP			
16	EUCTR2015-003447-19-GB	A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib versus Crizotinib in ALK-positive Advanced Lung Cancer patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003447-19-GB	A1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
17	NCT01449461	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of the Oral Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)/Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitor Brigatinib (AP26113). ICTRP 2017. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01449461	A6 Studientyp
18	NCT02094573	A Study to Evaluate the Efficacy of Brigatinib (AP26113) in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib. ICTRP 2017. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02094573	A6 Studientyp
19	NCT02706626	Trial of Brigatinib After Treatment With Second-Generation ALK Inhibitors. ICTRP 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02706626	A1 Patientenpopulation
20	NCT02784158	An Expanded Access Study of Brigatinib for Patients With ALK-positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02784158	A1 Patientenpopulation
21	NCT03737994	Biomarker/ALK Inhibitor Combinations in Treating Patients With Stage IV ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer (The NCI-NRG ALK Master Protocol). ICTRP 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03737994	A7 Publikationstyp
22	NCT03719898	Brigatinib in Relapsed or Refractory ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma. ICTRP 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03719898	A7 Publikationstyp
23	NCT03596866	An Efficacy Study Comparing Brigatinib Versus Alectinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Participants Who Have Progressed on Crizotinib. ICTRP 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03596866	A7 Publikationstyp
24	NCT03546894	A Study to Determine Progression-free Survival and Evaluate Participant Experience for Participants With Metastatic Anaplastic Lymphoma Kinase-positive (ALK+) NSCLC Treated With ALK Inhibitors. ICTRP 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03546894	A7 Publikationstyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
25	NCT03535740	A Study of Brigatinib in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+), Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Progressed on Alectinib or Ceritinib. ICTRP 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03535740	A1 Patientenpopulation
26	NCT03420742	A Phase 1 Drug-Drug Interaction Study Between Brigatinib and the CYP3A Substrate, Midazolam, in Patients With ALK-Positive or ROS1-Positive Solid Tumors. ICTRP 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03420742	A6 Studientyp
27	NCT03410108	[Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: Phase 2 Study of Brigatinib in Japanese Patients With ALKPositive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03410108	A7 Publikationstyp
28	JPRN-JapicCTI-183823	A Single-Arm, Multicenter, Phase 2 Study of Brigatinib in Japanese Patients With ALKPositive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183823	A6 Studientyp
29	DRKS00011682	A Phase 3 Multicenter Openlabel Study of Brigatinib (AP26113) Versus Crizotinib in Patients With ALK-positive Advanced Lung Cancer. ICTRP 2017. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00011682	A1 Patientenpopulation
30	EUCTR2015-003447-19-ES	A Phase 3 Multicenter Openlabel Study of Brigatinib versus Crizotinib in ALKpositive Advanced Lung Cancer patients. ICTRP 0000. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003447-19	A1 Patientenpopulation
31	EUCTR2013-002134-21-AT	Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) whose disease has progressed on therapy with Crizotinib. ICTRP 0000. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002134-21	A6 Studientyp
32	EUCTR2011-005718-12-ES	A Phase 1/2 Study of the Oral ALK/EGFR Inhibitor AP26113. ICTRP 0000. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005718-12	A6 Studientyp
EU-CTR			

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
33	2018-000635-27	Brigatinib in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+), Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Progressed on Alectinib or Ceritinib EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000635-27	A1 Patientenpopulation
34	2015-003447-19	A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) versus Crizotinib in Patients with ALK-positive Advanced Lung Cancer. EU-CTR 0000 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003447-19	A1 Patientenpopulation
35	2018-001957-29	A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) versus Crizotinib in Patients with ALK-positive Advanced Lung Cancer. EU-CTR 0000 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001957-29	A7 Publikationstyp
36	2013-002134-21	A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients with ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated with Crizotinib. EU-CTR 0000 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002134-21	A6 Studientyp
37	2011-005718-12	A Phase 1/2 Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of the Oral ALK/EGFR Inhibitor AP26113. EU-CTR 0000 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005718-12	A6 Studientyp
PharmNet.Bund			
38	2013-002134-21	A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients with ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated with Crizotinib. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 30.11.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A6 Studientyp

Anhang 4-D2: Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT01283516	A Dose Escalation/Expansion Study of LDK378 in Patients With Tumors Characterized by Genetic Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283516	A1 Patientenpopulation
2	NCT01634763	Study of Safety and Preliminary Efficacy for LDK378 in Japanese Patients With Genetic Alterations in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01634763	A1 Patientenpopulation
3	NCT01685060	LDK378 in Adult Patients With ALK-activated NSCLC Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685060	A6 Studientyp
4	NCT01685138	LDK378 in Crizotinib naïve Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685138	A1 Patientenpopulation
5	NCT01742286	Phase I Study of LDK378 in Pediatric, Malignancies With a Genetic Alteration in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01742286	A1 Patientenpopulation
6	NCT01772797	Phase Ib Study of LDK378 and AUY922 in ALK-rearranged Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772797	A2 Prüfintervention
7	NCT01828099	LDK378 Versus Chemotherapy in Previously Untreated Patients With ALK Rearranged Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828099	A1 Patientenpopulation
8	NCT01947608	Expanded Treatment Protocol With LDK378 in ALK(+) NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947608	A1 Patientenpopulation
9	NCT01950481	Effect of Hepatic Impairment on LDK378 Pharmacokinetics. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01950481	A1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
10	NCT01964157	An Open-label, Multicenter, Phase II Study of LDK378 in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01964157	A1 Patientenpopulation
11	NCT02040870	LDK378 in Adult Chinese Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02040870	A6 Studientyp
12	NCT02186821	Ceritinib (LDK378) for Patients Whose Tumors Have Aberrations in ALK or ROS1 (SIGNATURE). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186821	A1 Patientenpopulation
13	NCT02227940	Ceritinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227940	A1 Patientenpopulation
14	NCT02276027	A Phase II, Open Label, Multiple Arm Study of AUY922, BYL719, INC280, LDK378 and MEK162 in Chinese Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 22.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276027	A1 Patientenpopulation
15	NCT02289144	Ceritinib in Mutation and Oncogene Directed Therapy in Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02289144	A1 Patientenpopulation
16	NCT02292550	Study of Safety and Efficacy of LEE011 and Ceritinib in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292550	A2 Prüfintervention
17	NCT02299505	Pharmacokinetic and Safety Study of Lower Doses of Ceritinib Taken With a Low-fat Meal Versus 750 mg of Ceritinib in the Fasted State in Adult Patients With (ALK-positive) Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02299505	A1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
18	NCT02321501	Phase I/Ib Dose Escalation & Biomarker Study of Ceritinib (LDK378) + Everolimus for Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors With an Expansion in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Characterized by Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Expression. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321501	A1 Patientenpopulation
19	NCT02336451	A Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Ceritinib in Patients With ALK-positive NSCLC Metastatic to the Brain and/or to Leptomeninges. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336451	A1 Patientenpopulation
20	NCT02343679	Novartis PhII Ceritinib (LDK378) in R/R ALK+ Hem Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343679	A1 Patientenpopulation
21	NCT02374489	A Phase II Trial of LDK378 in ROS1 and /or ALK Over-expressed Advanced Intrahepatic or Hilar Cholangiocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374489	A1 Patientenpopulation
22	NCT02393625	Study of Safety and Efficacy of Ceritinib in Combination With Nivolumab in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393625	A2 Prüfintervention
23	NCT02422589	A Phase I, Multi-center, Open Label, Drug-drug Interaction Study to Assess the Effect of Ceritinib on the Pharmacokinetics of Warfarin and Midazolam in Patients With ALK-positive Advanced Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422589	A2 Prüfintervention
24	NCT02450903	LDK378 in Patients With ALK Positive NSCLC Previously Treated With Alectinib.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450903	A1 Patientenpopulation
25	NCT02465528	Ceritinib Rare Indications Study in ALK+ Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465528	A1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
26	NCT02513667	Ceritinib in Combination With Stereotactic Ablative Radiation Metastatic Lung Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513667	A1 Patientenpopulation
27	NCT02551718	High Throughput Drug Sensitivity Assay and Genomics- Guided Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551718	A1 Patientenpopulation
28	NCT02554591	Genomic Landscape of Ceritinib. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554591	A6 Studientyp
29	NCT02584933	Roll-over Study to Allow Access to Certinib (LDK378) for Patients Who Are on Ceritinib Treatment in a Novartis-sponsored Study. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 22.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584933	A1 Patientenpopulation
30	NCT02587650	Capmatinib, Ceritinib, Regorafenib, or Entrectinib in Treating Patients With BRAF/NRAS Wild-Type Stage III-IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02587650	A1 Patientenpopulation
31	NCT02605746	Preoperative Ceritinib (LDK378) in Glioblastoma Multiforme and CNS Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605746	A1 Patientenpopulation
32	NCT02638909	Study of Oral Ceritinib in Patients With ALK and ROS1 Activated Gastrointestinal Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638909	A1 Patientenpopulation
33	NCT02645149	Molecular Profiling and Matched Targeted Therapy for Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02645149	A1 Patientenpopulation
34	NCT02729961	Ceritinib With Brentuximab Vedotin in Treating Patients With ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729961	A2 Prüfintervention
35	NCT02780128	Next Generation Personalized Neuroblastoma Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780128	A1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
36	NCT03087448	Ceritinib + Trametinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087448	A2 Prüfintervention
37	NCT03399487	A Study of LDK378 in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399487	A1 Patientenpopulation
38	NCT03501368	Study of Ceritinib in Patients With Unresectable Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03501368	A1 Patientenpopulation
39	NCT03611738	Ceritinib Plus Docetaxel in ALK-Negative, EGFR WT Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03611738	A1 Patientenpopulation
40	NCT03535740	A Study of Brigatinib in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+), Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Progressed on Alectinib or Ceritinib. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535740	A2 Prüfintervention
41	NCT03546894	A Study to Determine Progression-free Survival and Evaluate Participant Experience for Participants With Metastatic Anaplastic Lymphoma Kinase-positive (ALK+) NSCLC Treated With ALK Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546894	A7 Publikationstyp
42	NCT03737994	Biomarker/ALK Inhibitor Combinations in Treating Patients With Stage IV ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer (The NCI-NRG ALK Master Protocol). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737994	A7 Publikationstyp
WHO-ICTRP			
43	ACTRN12616001187437	Molecular Profiling and Matched Targeted Therapy for Patients with Metastatic Melanoma (MatchMel). ICTRP 2017. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001187437	A1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
44	CTRI/2014/12/005250	Expanded treatment protocol to find out if the drug LDK378 is safe in people who have a particular type of lung cancer called â??ALK positiveâ?? non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/12/005250	A1 Patientenpopulation
45	CTRI/2016/09/007291	A observational study to check the effectiveness and safety of ceritinib in patients with non small cell lung cancer who are ALK positive and who have progessed to crizotinib. ICTRP 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/09/007291	A6 Studientyp
46	EUCTR2014-000578-20-ES	A clinical study of oral ceritinib in patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer metastatic to the brain and/or to leptomeninges. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000578-20-ES	A1 Patientenpopulation
47	EUCTR2014-003032-39-ES	Phase Ib/II study of certinib in combination with LEE011 in patients with ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003032-39-ES	A2 Prüfintervention
48	EUCTR2015-000814-23-ES	A clinical study evaluating ceritinib in tumors with ALK genetic abnormalities. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000814-23-ES	A1 Patientenpopulation
49	EUCTR2015-001922-40-DE	A study for patients who have completed a prior global Novartis sponsored ceritinib (LDK378) study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment. ICTRP 2016. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001922-40-DE	A1 Patientenpopulation
50	JPRN-UMIN000017906	A phase II, multicenter, single-arm study of Induction therapy with LDK378 followed by surgery in patients with ALK fusion-positive Stage II/III non-small cell lung cancer. ICTRP 2017. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017906	A2 Prüfintervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
51	NCT01283516	A Dose Escalation/Expansion Study of LDK378 in Patients With Tumors Characterized by Genetic Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase. ICTRP 2017. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01283516	A1 Patientenpopulation
52	NCT01634763	Study of Safety and Preliminary Efficacy for LDK378 in Japanese Patients With Genetic Alterations in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK). ICTRP 2016. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01634763	A1 Patientenpopulation
53	NCT01685060	LDK378 in Adult Patients With ALK-activated NSCLC Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib. ICTRP 2017. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685060	A6 Studientyp
54	NCT01685138	LDK378 in Crizotinib naïve Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685138	A1 Patientenpopulation
55	NCT01742286	Phase I Study of LDK378 in Pediatric, Malignancies With a Genetic Alteration in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01742286	A1 Patientenpopulation
56	NCT01772797	Phase Ib Study of LDK378 and AUY922 in ALK-rearranged Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01772797	A2 Prüfintervention
57	NCT01828099	LDK378 Versus Chemotherapy in Previously Untreated Patients With ALK Rearranged Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828099	A1 Patientenpopulation
58	NCT01947608	Expanded Treatment Protocol With LDK378 in ALK(+) NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01947608	A1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
59	NCT01950481	Effect of Hepatic Impairment on LDK378 Pharmacokinetics. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01950481	A1 Patientenpopulation
60	NCT01950481	An Open-label, Multicenter, Phase II Study of LDK378 in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01964157	A1 Patientenpopulation
61	NCT02040870	LDK378 in Adult Chinese Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02040870	A6 Studientyp
62	NCT02186821	Ceritinib (LDK378) for Patients Whose Tumors Have Aberrations in ALK or ROS1 (SIGNATURE). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02186821	A1 Patientenpopulation
63	NCT02227940	Ceritinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227940	A1 Patientenpopulation
64	NCT02276027	A Phase II, Open Label, Multiple Arm Study of AUY922, BYL719, INC280, LDK378 and MEK162 in Chinese Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02276027	A1 Patientenpopulation
65	NCT02289144	Ceritinib in Mutation and Oncogene Directed Therapy in Thyroid Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02289144	A1 Patientenpopulation
66	NCT02292550	Study of Safety and Efficacy of LEE011 and Ceritinib in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292550	A2 Prüfintervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
67	NCT02299505	Pharmacokinetic and Safety Study of Lower Doses of Ceritinib Taken With a Low-fat Meal Versus 750 mg of Ceritinib in the Fasted State in Adult Patients With (ALK-positive) Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02299505	A1 Patientenpopulation
68	NCT02321501	Phase I/Ib Dose Escalation & Biomarker Study of Ceritinib (LDK378) + Everolimus for Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors With an Expansion in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Characterized by Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Expression. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02321501	A1 Patientenpopulation
69	NCT02336451	A Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Ceritinib in Patients With ALK-positive NSCLC Metastatic to the Brain and/or to Leptomeninges. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02336451	A1 Patientenpopulation
70	NCT02343679	Novartis PhII Ceritinib (LDK378) in R/R ALK+ Hem Malignancies. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343679	A1 Patientenpopulation
71	NCT02374489	A Phase II Trial of LDK378 in ROS1 and /or ALK Over-expressed Advanced Intrahepatic or Hilar Cholangiocarcinoma. ICTRP 2018. [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02374489	A1 Patientenpopulation
72	NCT02393625	Study of Safety and Efficacy of Ceritinib in Combination With Nivolumab in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP 2018. [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393625	A2 Prüfintervention
73	NCT02422589	A Phase I, Multi-center, Open Label, Drug-drug Interaction Study to Assess the Effect of Ceritinib on the Pharmacokinetics of Warfarin and Midazolam in Patients With ALK-positive Advanced Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422589	A2 Prüfintervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
74	NCT02450903	LDK378 in Patients With ALK Positive NSCLC Previously Treated With Alectinib. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02450903	A1 Patientenpopulation
75	NCT02465528	Ceritinib Rare Indications Study in ALK+ Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465528	A1 Patientenpopulation
76	NCT02513667	Ceritinib in Combination With Stereotactic Ablative Radiation Metastatic Lung Adenocarcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02513667	A1 Patientenpopulation
77	NCT02554591	Genomic Landscape of Ceritinib. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02554591	A6 Studientyp
78	NCT02584933	Roll-over Study to Allow Access to Certinib (LDK378) for Patients Who Are on Ceritinib Treatment in a Novartis-sponsored Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584933	A1 Patientenpopulation
79	NCT02587650	Capmatinib, Ceritinib, Regorafenib, or Entrectinib in Treating Patients With BRAF/NRAS Wild-Type Stage III-IV Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02587650	A1 Patientenpopulation
80	NCT02605746	Preoperative Ceritinib (LDK378) in Glioblastoma Multiforme and CNS Metastasis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02605746	A1 Patientenpopulation
81	NCT02638909	Study of Oral Ceritinib in Patients With ALK and ROS1 Activated Gastrointestinal Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638909	A1 Patientenpopulation
82	NCT02729961	Ceritinib With Brentuximab Vedotin in Treating Patients With ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02729961	A2 Prüfintervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
83	NCT02780128	Next Generation Personalized Neuroblastoma Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02780128	A1 Patientenpopulation
84	NCT03087448	Ceritinib + Trametinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03087448	A2 Prüfintervention
85	NCT03737994	Biomarker/ALK Inhibitor Combinations in Treating Patients With Stage IV ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer (The NCI-NRG ALK Master Protocol). ICTRP 2018. [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03737994	A7 Publikationstyp
86	EUCTR2014-003032-39-IT	Phase Ib/II study of certinib in combination with LEE011 in patients with ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP 0000 [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003032-39	A6 Studientyp
87	KCT0003066	An open-label, multicenter, phase II study of CERITINIB in patients with non-small cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. ICTRP 2018. [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=12250	A1 Patientenpopulation
88	NCT03611738	Ceritinib Plus Docetaxel in ALK-Negative, EGFR WT Advanced NSCLC. ICTRP 2018. [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03611738	A1 Patientenpopulation
89	NCT03546894	A Study to Determine Progression-free Survival and Evaluate Participant Experience for Participants With Metastatic Anaplastic Lymphoma Kinase-positive (ALK+) NSCLC Treated With ALK Inhibitors. ICTRP 2018. [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546894	A7 Publikationstyp
90	NCT03535740	A Study of Brigatinib in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+), Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Progressed on Alectinib or Ceritinib. ICTRP 2018. [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535740	A2 Prüfintervention
91	NCT03501368	Study of Ceritinib in Patients With Unresectable Melanoma. ClinicalTrials.gov. ICTRP 2018. [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03501368	A1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
92	NCT03399487	A Study of LDK378 in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. ICTRP 2018 [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399487	A1 Patientenpopulation
93	CTRI/2016/09/007234	A Phase I study to assess the systemic exposure efficacy and safety of 450mg ceritinib taken with a lowfat meal and 600mg ceritinib taken with a lowfat meal as compared with that of 750mg ceritinib taken in the fasted state in adult patients with ALK rearranged metastatic nonsmall cell lung cancer. ICTRP 2017 [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=14531	A6 Studientyp
94	EUCTR2015-000814-23-DK	A clinical study evaluating ceritinib in tumors with ALK genetic abnormalities. ICTRP 0000 [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000814-23	A6 Studientyp
95	EUCTR2015-001922-40-BE	A study for patients who have completed a prior global Novartis sponsored ceritinib (LDK378) study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment. ICTRP 0000 [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001922-40	A6 Studientyp
96	EUCTR2014-000578-20-GB	A clinical study of oral ceritinib in patients with ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer metastatic to the brain and/or to leptomeninges. ICTRP 0000 [Zugriffsdatum: 26.11.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000578-20	A6 Studientyp
97	CTRI/2014/07/004753	A clinical research study to find out if the drug LDK378 is safe and has beneficial effects in people who have a particular type of lung cancer Called ALK positive non-small cell lung cancer. ICTRP 2018 [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=7155	A6 Studientyp
98	DRKS00005328	A Phase III Multicenter, Randomized Study of Oral LDK378 Versus Standard Chemotherapy in Previously Untreated Adult Patients With ALK Rearranged (ALKpositive), Stage IIIB or IV, Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP 2016 [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00005328	A1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
99	NCT01964157	An Open-label, Multicenter, Phase II Study of LDK378 in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. ICTRP 2018 [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01964157	A1 Patientenpopulation
100	EUCTR2013-000319-26-AT	LDK378 versus chemotherapy in previously untreated patients with ALK rearranged non-small cell lung cancer. ICTRP 0000 [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000319-26	A1 Patientenpopulation
EU-CTR			
101	2012-002074-31	A Phase I, open-label, dose escalation study of LDK378 in pediatric patients with malignancies that have a genetic alteration in anaplastic lymphoma kinase (ALK). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002074-31	A1 Patientenpopulation
102	2012-003432-24	A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003432-24	A6 Studientyp
103	2012-003474-36	A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003474-36	A1 Patientenpopulation
104	2013-000319-26	A phase III multicenter, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, non-squamous non-s.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000319-26	A1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
105	2014-000578-20	A phase II, multi-center, open-label, five-arm study to evaluate the efficacy and safety of oral ceritinib treatment for patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) metastatic to .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000578-20	A1 Patientenpopulation
106	2014-001326-15	A Phase 1/2a, Multicenter, Open-Label Study of Oral RXDX-101 in Adult Patients with Locally Advanced or Metastatic Cancer Confirmed to be Positive for TrkA, TrkB, TrkC, ROS1, or ALK Molecular Alter.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001326-15	A2 Prüfintervention
107	2014-003032-39	A phase Ib/II study of the ALK inhibitor ceritinib in combination with the CDK4/6 inhibitor LEE011 in patients with ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003032-39	A2 Prüfintervention
108	2015-000814-23	A Phase II, open label, multi-center, multi-arm study of ceritinib in patients with advanced solid tumors and hematological malignancies characterized by genetic abnormalities of anaplastic lymphom.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000814-23	A1 Patientenpopulation
109	2015-001922-40	An open-label, multi-center, Phase IV, roll-over study in patients with ALK positive malignancies who have completed a prior Novartis-sponsored ceritinib (LDK378) study and are judged by the invest.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001922-40	A1 Patientenpopulation
110	2018-000635-27	Brigatinib in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+), Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Progressed on Alectinib or Ceritinib. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.11.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000635-27	A2 Prüfintervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
PharmNet.Bund			
111	2012-002074-31	A Phase I, open-label, dose escalation study of LDK378 in pediatric patients with malignancies that have a genetic alteration in anaplastic lymphoma kinase (ALK). PharmNet.Bund 0000 [Zugriffsdatum: 30.11.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
112	2012-003474-36	A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 30.11.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
113	2013-000319-26	A phase III multicenter, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, non-squamous non-small cell lung cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 30.11.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
114	2014-000578-20	A phase II, multi-center, open-label, five-arm study to evaluate the efficacy and safety of oral ceritinib treatment for patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) metastatic to the brain and/or to leptomeninges. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 30.11.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
115	2015-001922-40	An open-label, multi-center, Phase IV, roll-over study in patients with ALK positive malignancies who have completed a prior Novartis-sponsored ceritinib (LDK378) study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment with ceritinib.. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 30.11.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-157 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <AP26113-13-201 (ALTA-Studie)>[21]

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Studienziel:** Bestimmung der Wirksamkeit von Brigatinib anhand der objektiven Ansprechrate (ORR) bei Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Erkrankung unter Crizotinib-Behandlung progredient war. Zwei Brigatinib-Dosierungen (90 mg, 180 mg) wurden getestet. **Primäre Hypothese:** Primäres Studienziel war der Nachweis einer Objektiven Ansprechrate (ORR) gemäß Prüfarztbewertung von mindestens 20%. Diese Hypothese wurde einseitig mit einem Signifikanzlevel von 2,5% überprüft. **Sekundäre Studienziele (für beide Dosierungen)**: • Weitere Charakterisierung der Wirksamkeit von Brigatinib bei Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Progress unter Crizotinib-Behandlung anhand von Krankheitskontrollrate, Zeit bis zum Ansprechen (TTR), Dauer des Ansprechens (DOR), progressionsfreiem Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS) und Zeit unter Therapie • Beurteilung des ZNS-Ansprechens und des ZNS-PFS gemäß modifizierter RECIST-Kriterien (Version 1.1) bei Patienten mit aktiven ZNS-Metastasen • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Brigatinib bei den Studienpatienten • Messung der Brigatinib-Plasmaspiegel im Steady State für populationsbasierte pharmakokinetische Modelle • Untersuchung Patienten-berichteter Symptome und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) mit dem Lebensqualitäts-Fragebogen der Europäischen Organisation für Erforschung und Behandlung von Krebs (EORTC QLQ-C30 Version 3.0) **Exploratorische Studienziele (für beide Dosierungen):** • Korrelation der Brigatinib-Exposition mit Wirksamkeit sowie Sicherheit • Korrelation von Tumor- und Plasma-Biomarkern mit Wirksamkeit und Sicherheit von Brigatinib
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des	Offene, internationale, multizentrische, randomisierte Phase-2-

[21] Die Präsentation der Studienmethodik der Studie AP26113-13-201 (ALTA-Studie) erfolgt auf der Basis des Prüfplans nach Amendment 2.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallelgruppen-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Brigatinib bei Patienten mit ALK-positivem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom und Vortherapie mit Crizotinib. Randomisierung im Verhältnis 1:1 zu kontinuierlich Brigatinib 90 mg einmal täglich (n=112; Arm A) oder einer siebentägigen Lead-in-Phase mit Brigatinib 90 mg einmal täglich gefolgt von kontinuierlich Brigatinib 180 mg einmal täglich (n=110; Arm B) **Stratifizierung**: • Nach Vorliegen von ZNS-Metastasen zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden) • Nach bestem vorausgegangenem Ansprechen auf Crizotinib (CR/PR versus anderer Ansprechstatus/unbekannter Status)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Der Original-Prüfplan vom 27. Juni 2013 wurde durch 3 Amendments geändert. Amendment 1 erfolgte am 3. Februar 2014, Amendment 2 am 29. Juli 2014 und Amendment 3 am 24. August 2015. Außerdem gab es 4 Addenda zum Prüfplan, die aber keine relevanten Änderungen der Studienmethodik beinhalteten. Weitere Einzelheiten können dem Clinical Study Report der ALTA-Studie entnommen werden (53). Der erste Patient wurde nach Amendment 1 am 4. Juni 2014 eingeschlossen. Im Folgenden werden die relevanten Änderungen durch die Amendments 2 und 3, die nach Studienbeginn erfolgten, dargestellt. Das Amendment 3 betraf nur Südkorea. **Amendment 2 vom 29. Juli 2014** • Streichung des Einschlusskriteriums 4 (Crizotinib musste bisher als letzte Therapie innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Brigatinib-Dosis gegeben worden sein) **Begründung**: Einschluss-Restriktionen in Bezug auf Vortherapien sollten reduziert werden. Dieses Kriterium könnte durch eine erneute Crizotinib-Gabe nach einer anderen zwischenzeitlichen Therapie erfüllt werden. In diesem Fall hätte die dokumentierte Progression während der letzten Crizotinib-Therapie erfolgen müssen. • Streichung des Einschlusskriteriums 6 (bisher waren 0 bis 3 zytotoxische Chemo-Vortherapien für die fortgeschrittene Erkrankung gefordert) **Begründung**: Einschluss-Restriktionen in Bezug auf Vortherapien sollten reduziert werden. Es war nicht zu erwarten, dass die spezifischen vorausgegangenen Chemotherapielinien die Charakteristiken der ALK-positiven Erkrankung verändern. Die Einschränkungen waren deshalb nicht länger erforderlich. • Aktualisierung des Ausschlusskriteriums 6; kein Ausschluss mehr von Patienten mit stabilen (d.h. sich nicht verschlechternden) ZNS-Metastasen (neue Formulierung des Ausschlusskriteriums 6: symptomatische ZNS-Metastasen, die neurologisch instabil sind oder eine zunehmende Kortikosteroid-Dosis erfordern) • Aktualisierung des Ausschlusskriteriums 7; statt „Patienten mit meningealer Beteiligung oder Rückenmarkskompression“ jetzt nur „Patienten mit aktueller Rückenmarkskompression“

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Begründung: Brigatinib war in einer Phase-1/2-Studie bei leptomeningealer Erkrankung aktiv. Es war deshalb nicht notwendig, mit RECIST v1.1 beurteilbare Patienten wegen meningealer Beteiligung auszuschließen. • Ergänzung des Ausschusskriteriums 16 (Schwangerschaft und Stillzeit) • Streichung der diätetischen Restriktionen **Begründung**: Pharmakologische Untersuchungen zeigten, dass diese Restriktionen nicht notwendig sind. • Ergänzung von Leitlinien für spezifische Brigatinib-Dosisanpassungen bei QT-Zeit-Verlängerungen **Amendment 3 vom 24. August 2015 (nur Südkorea)** 1. Die Gabe einer weiteren Brigatinib-Dosis-Stärke (90 mg) wurde ergänzt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien (nach Amendment 2)** Alle Patienten mussten die folgenden Einschlusskriterien erfüllen: 1. Histologisch oder zytologisch bestätigtes, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes, ALK-positives NSCLC 2. Eines der folgenden beiden Kriterien musste zutreffen: a. Dokumentiertes ALK-Rearrangement, nachgewiesen durch positiven Vysis® ALK Break-Apart Fluorescence in situ Hybridization (FISH) Test b. Dokumentierte ALK-Positivität, nachgewiesen durch einen anderen Test plus Gewebe für den Vysis® FISH-Test verfügbar. Das Gewebe sollte vorzugsweise aus einer Biopsie gewonnen werden, die nach Progression mit Crizotinib abgenommen wurde. Falls eine solche Probe nicht zur Verfügung stand, konnte auch archiviertes Tumorgewebe getestet werden. 3. Progression unter Behandlung mit Crizotinib, beurteilt durch den Prüfarzt oder einen behandelnden Arzt 4. Gestrichen in Amendment 2 (Crizotinib musste zuvor als letzte Therapie innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Brigatinib-Dosis gegeben worden sein) 5. Wenigstens eine messbare Läsion gemäß RECIST Version 1.1. Bereits bestrahlte Läsionen sollten nicht als Zielläsionen verwendet werden, es sei denn, die Läsion war unzweifelhaft nach der Bestrahlung progredient. ZNS-Läsionen sollten nicht als Zielläsion verwendet werden, wenn eine Ganzhirnbestrahlung (während der letzten 3 Monate), eine stereotaktische Radiochirurgie (SRS) oder eine chirurgische Resektion durchgeführt wurde. 6. Gestrichen in Amendment 2 (bisher wurden 0 bis 3 zytotoxische Chemo-Vortherapien der fortgeschrittenen Erkrankung gefordert) 7. Erholung von Toxizitäten vorausgegangener Karzinom-Therapien auf ≤Grad 2 gemäß allgemeiner Terminologie für unerwünschte Ereignisse (CTCAE, v4.0) des National Cancer Instituts (NCI)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		8. Männlicher oder weiblicher Patient ≥18 Jahre 9. Lebenserwartung ≥3 Monate 10. Ausreichende Organ- und hämatologische Funktionen, bestimmt durch: a. ALT/AST ≤2,5-facher oberer Normwert (bei Vorliegen von Lebermetastasen ≤5-facher oberer Normwert akzeptabel) b. Serum-Gesamt-Bilirubin ≤1,5-facher oberer Normwert (bei Patienten mit Gilbert-Syndrom ≤3-facher oberer Normwert akzeptabel) c. Serum-Kreatinin ≤1,5-facher oberer Normwert d. Serum-Lipase/Amylase ≤1,5-facher oberer Normwert e. Absolute Neutrophilenzahl ≥1.500/µl f. Thrombozyten ≥75.000/µl g. Hämoglobin ≥10 g/dl 11. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status ≤2 12. Normales QT-Intervall im Screening-EKG, definiert als korrigiertes Intervall (Fridericia) (QTcF) ≤450 ms für Männer oder ≤470 ms für Frauen 13. Negativer Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter 14. Fertile weibliche und männliche Patienten mussten zustimmen, dass sie während der Studie zusammen mit ihren Partnern eine hoch effektive Form der Kontrazeption anwenden. 15. Schriftliche, unterzeichnete und datierte Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie nach Aufklärung. Der Patient musste über alle geeigneten Aspekte einschließlich der potentiellen Risiken informiert sein und seinen Willen zur Teilnahme an der Studie bekunden. 16. Willen und Fähigkeit zur Compliance mit den Studienvisiten und den Studienprozeduren **Ausschlusskriterien (nach Amendment 2)** Patienten, die eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten, waren für die Teilnahme an der Studie nicht geeignet: 1. Vorbehandlung mit einem anderen gegen ALK gerichteten TKI außer Crizotinib 2. Crizotinib-Behandlung während der letzten drei Tage vor der ersten Brigatinib-Dosis (Tag 1, Zyklus 1) 3. Zytotoxische Chemotherapie, andere Prüfpräparate oder Strahlentherapie während der letzten 14 Tage vor der ersten Brigatinib-Dosis (außer SRS im Gehirn oder anderen Körperbereichen) 4. Behandlung mit monoklonalen Antikörpern oder größere Operationen während der letzten 30 Tage vor der ersten Brigatinib-Dosis 5. Diagnose eines anderen primären Malignoms während der letzten drei Jahre (außer adäquat behandeltem nicht-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		melanösem Hautmalignom, Zervixkarzinom in situ oder Prostatakarzinom) 6. Symptomatische ZNS-Metastasen, die neurologisch instabil sind oder ansteigende Kortikosteroid-Dosen erfordern (bis Amendment 2: ZNS-Metastasen, die symptomatisch, neurologisch instabil sind oder ansteigende Kortikoid-Dosen erfordern) 7. Aktuelle Rückenmarkskompression (bis Amendment 2 wurden Patienten mit meningealer Beteiligung oder Rückenmarkskompression ausgeschlossen) 8. Signifikante, unkontrollierte oder aktive kardiovaskuläre Erkrankung im Besonderen, aber nicht beschränkt auf: a. Myokardinfarkt während der letzten 6 Monate vor der ersten Brigatinib-Dosis b. Instabile Angina pectoris während der letzten 6 Monate vor der ersten Brigatinib-Dosis c. Dekompensierte Herzinsuffizienz während der letzten 6 Monate vor der ersten Brigatinib-Dosis d. Anamnese einer nach Einschätzung des behandelnden Arztes klinisch signifikanten Vorhofarrhythmie e. Jede Anamnese einer ventrikulären Arrhythmie f. Zerebrovaskuläres Ereignis oder transiente ischämische Attacke (TIA) während der letzten 6 Monate vor der ersten Brigatinib-Dosis 9. Aktuelle oder anamnestische interstitielle pulmonale Erkrankung oder arzneimittelassoziierte Pneumonitis 10. Aktuelle aktive Infektion. Eine erforderliche intravenöse Antibiotikatherapie galt als aktive Infektion. 11. HIV-Anamnese. Liegt keine HIV-Anamnese vor, ist keine Testung erforderlich. 12. Aktuelle oder anamnestische signifikante gastrointestinale Blutung während der letzten 3 Monate vor der ersten Brigatinib-Dosis 13. Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegen Brigatinib oder einen der sonstigen Bestandteile des Prüfpräparats 14. Malabsorptions-Syndrom oder andere gastrointestinale Erkrankung, die die orale Absorption der Prüfmedikation beeinträchtigen könnte 15. Jede Kondition oder Erkrankung, die nach Meinung des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten beeinträchtigen könnte oder mit der Untersuchung der Prüfsubstanz interferieren könnte. 16. Schwangerschaft, Stillzeit
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor: ARIAD Pharmaceuticals, Inc.; 26 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139-4234, USA Internationale Studie mit 71 Zentren in 18 Ländern. 222 Patienten wurden eingeschlossen, davon 105 durch 38 Zentren in 12 europäischen Ländern (Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich), 68 Patienten durch

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		17 Zentren in 4 asiatisch-pazifischen Ländern (Australien, Hongkong, Südkorea, Singapur) und 49 Patienten durch 16 Zentren in 2 nordamerikanischen Ländern (Kanada, USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu zwei oralen Brigatinib-Dosierungen (90 mg oder 180 mg) randomisiert. Patienten im Arm A erhielten kontinuierlich einmal täglich 90 mg Brigatinib oral. Im Arm B wurden während der ersten 7 Tage 90 mg Brigatinib einmal täglich oral gegeben, danach wurde die Dosis auf kontinuierlich einmal täglich 180 mg Brigatinib oral gesteigert. Ein Therapiezyklus umfasste unabhängig von der Dosis 28 Tage. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zum Tod des Patienten, Behandlungsabbruch oder Studienende. Gründe für einen Behandlungsabbruch waren u.a. intolerable Toxizität oder Krankheitsprogression. Waren Patienten und Prüfärzte im Falle einer mit RESIST v1.1 dokumentierten Progression der Meinung, dass eine Fortführung der Studienbehandlung vorteilhaft ist, konnte die Behandlung trotz Progression mit derselben Dosis fortgesetzt werden. Bei Patienten der 90 mg-Gruppe konnte der Prüfarzt die Dosis im Falle einer Progression auf 180 mg Brigatinib einmal täglich erhöhen. Das damit verbundene Risiko musste nach Ansicht des Prüfarztes jedoch durch den potentiellen Nutzen ausgeglichen werden. Bei Patienten, deren Dosis aufgrund von im Laufe der ersten Woche auftretenden unerwünschten Ereignissen auf täglich 60 mg Brigatinib reduziert worden war, durfte keine Dosis-Eskalation auf 180 mg einmal täglich durchgeführt werden. Im Fall von unerwünschten Ereignissen (UE) konnte der Prüfarzt die Brigatinib-Behandlung für bis zu 28 Tage unterbrechen oder die Dosis reduzieren. Bildete sich das UE innerhalb der 28 Tage nicht bis zu ≤Grad 1 zurück, musste die Studienbehandlung abgebrochen werden. Bei nicht-hämatologischen Grad 1/2-Toxizitäten (außer Pneumonitis) wurde die Brigatinib-Therapie mit derselben Dosis fortgesetzt. Bei dritt- und viertgradigen nicht-hämatologischen Toxizitäten wurde die Behandlung unterbrochen und erst nach Rückbildung bis zu ≤Grad 1 mit derselben oder einer niedrigeren Dosis wiederaufgenommen (90 mg-Dosis: bei Grad 4 oder erneuter Toxizität auf 60 mg reduzieren). In der 180 mg-Dosis-Gruppe wurden schrittweise Dosis-Reduktionen erst auf 120 mg, dann 90 mg, dann 60 mg empfohlen. Traten auch unter 60 mg nicht-hämatologische Toxizitäten auf, sollte ein Behandlungsabbruch erwogen werden. Zweit- und drittgradige QT-Zeit-Verlängerungen führten zur Behandlungsunterbrechung. Eine Wiederaufnahme der Behandlung war erst nach Rückbildung auf ≤Grad 1 zulässig (bei drittgradiger oder erneuter zweitgradiger QT-Zeit-Verlängerung mit reduzierter Dosis). In der 180 mg-Dosis-Gruppe wurden schrittweise Dosis-Reduktionen erst auf 120 mg, dann 90 mg, dann 60 mg empfohlen. Bei allen QT-Zeit-Verlängerungen vierten Grades sowie bei zweit- und drittgradigen QT-Zeit-Verlängerungen unter 60 mg Brigatinib sollte ein Abbruch der Behandlung erwogen werden. Bei dritt- und viertgradigen hämatologischen Toxizitäten wurde die Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤Grad 2 unterbrochen und dann mit derselben oder einer niedrigeren Dosis (Grad 4 oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erneute Grad 3-Toxizität) wiederaufgenommen. In der 180 mg-Dosis-Gruppe wurden schrittweise Dosis-Reduktionen erst auf 120 mg, dann 90 mg, dann 60 mg empfohlen. Bei hämatologischen Toxizitäten Grad 3/4 unter 60 mg Brigatinib sollte ein Behandlungsabbruch erwogen werden. Eine Pneumonitis Grad 1/2 führte zur Unterbrechung, ein Pneumonitis-Rezidiv nach Wiederaufnahme der Brigatinib-Therapie zum Abbruch der Studienbehandlung. Dritt- und viertgradige Pneumonitiden führten unmittelbar zum Abbruch der Studienbehandlung. Weitere Details zum Vorgehen bei unerwünschten Ereignissen finden sich im Prüfplan der ALTA-Studie in den Abschnitten 13.1.3 und 13.1.4 (21).
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium** Primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war die bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) entsprechend RECIST Version 1.1 gemäß Beurteilung des Prüfarztes. **Definition**: Anteil der Patienten mit bestätigtem, vollständigem (CR) oder teilweisem (PR) Ansprechen entsprechend RECIST Version 1.1 in der ITT-Population gemäß Beurteilung des Prüfarztes. Bestätigtes Ansprechen: Fortbestehen des Ansprechens bei einer weiteren bildgebenden Untersuchung ≥4 Wochen nach initialem Ansprechen **Erhebungsmethoden und Zeitpunkte**: Zur Tumor-Beurteilung wurden beim Screening und danach alle 8 Wochen (d.h. an Tag 1± 3 Tage jedes ungeradzahligen Zyklus bis Zyklus 15, danach alle 3 Zyklen bis zur Krankheitsprogression) sowie bei Therapieende (EoT; falls der letzte Befund mehr als 4 Wochen zurücklag) Kontrast-Computer- (CT) oder Kontrast-Magnetresonanztomographien (MRT) von Brust und Abdomen (einschließlich Nebennieren) durchgeführt. Bei allen Patienten erfolgten beim Screening zusätzlich kontrastmittelverstärkte MRT-Untersuchungen des ZNS (wie etwa mit Gadolinium), Post-Screening-ZNS-MRTs jedoch nur bei Patienten mit ZNS-Metastasen (Erhebungszeitpunkte siehe oben). Weitere CT/MRT-Untersuchungen wurden, falls klinisch indiziert, empfohlen. Zur Bestätigung des klinischen Ansprechens (CR/PR) konnten ≥4 Wochen nach initialem Ansprechen CT- oder MRT-Untersuchungen durchgeführt werden. Nach EoT waren alle 3 Monate weitere Nachbeobachtungen geplant. Diese bestanden in der Kontaktierung des Patienten, um Überleben und Anti-Malignom-Folgetherapien zu erfassen. Die Nachbeobachtungen sollen bis zu 2 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten erfolgen. **Sekundäre Zielkriterien** 1. Bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) entsprechend RECIST Version 1.1 gemäß Beurteilung des verblindeten unabhängigen Review-Komitees (BIRC) **Definition**: Anteil der Patienten mit vollständigem (CR) oder teilweisem (PR) Ansprechen entsprechend RECIST Version 1.1 gemäß BIRC in der ITT-Population und Bestätigung nach ≥4 Wochen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		2. ZNS-Ansprechen (ORR und PFS entsprechend modifizierter RECIST-Kriterien Version 1.1 bei Patienten mit aktiven ZNS-Metastasen). Die Beurteilung der ZNS-MRT-Untersuchungen erfolgte durch verblindete Neuroradiologen im BIRC. Die unabhängigen Reviewer konnten bis zu 5 Läsionen als Zielläsionen festlegen. **Definition (ZNS-ORR)**: Anteil der Patienten mit CR oder PR im ZNS gemäß RECIST Version 1.1 bei randomisierten Patienten mit aktiven ZNS-Metastasen bei Studieneinschluss **Definition (ZNS-PFS)**: Zeit von der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten ZNS-Progression (in bildgebenden Verfahren dokumentierte Zunahme der Summe der längsten Durchmesser der intrakranialen Läsionen ≥20% oder Auftreten neuer Läsionen) oder bis zum Tod jeder Ursache bei randomisierten Patienten mit aktiven ZNS-Metastasen bei Studieneinschluss. 3. Zeit bis zum Ansprechen (TTR) **Definition**: Zeit von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zur initialen Beobachtung von CR oder PR 4. Dauer des Ansprechens (DOR) **Definition**: Zeit von der ersten Dokumentation des Ansprechens (CR oder PR) bis zum Datum der objektiv dokumentierten Progression 5. Zeit unter Behandlung **Definition**: Zeit von der ersten bis zur letzten Brigatinib-Dosis 6. Krankheitskontrollrate **Definition**: Prozentsatz randomisierter Patienten mit bestätigter CR oder PR oder mit stabiler Erkrankung [SD]) als bestem Ansprechstatus entsprechend RECIST Version 1.1. Im Falle von SD musste eine SD wenigstens einmal innerhalb von 6 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung dokumentiert worden sein. 7. Progressionsfreies Überleben (PFS) **Definition**: Zeit von der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur objektiven Dokumentation der Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeder Ursache. Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression wurden zensiert. 8. Gesamtüberleben 9. Sicherheit und Verträglichkeit 10. Brigatinib-Plasmaspiegel im Steady State für populationsbasierte pharmakokinetische Modelle 11. Patientenberichtete Lungenkarzinom-Symptome und HRQoL gemäß EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) **Erhebungszeitpunkte**: Screening, Tag 1 eines jeden Zyklus, EoT, 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation **Exploratorische Endpunkte** 1. Korrelation von Brigatinib-Exposition mit Wirksamkeit und Sicherheit 2. Korrelation von Tumor- und Plasma-Biomarkern mit der Wirksamkeit und Sicherheit von Brigatinib

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die letzten Änderungen der Zielkriterien erfolgten im Amendment 1. Dieses Amendment wurde vor Studienbeginn, d.h. vor dem Einschluss des ersten Patienten durchgeführt. Datum von Amendment 1: 3. Februar 2014 Einschluss des ersten Patienten: 4. Juni 2014 Das Prüfarzt-beurteilte intrakraniale ZNS-Ansprechen wurde nicht dokumentiert. Deshalb konnten keine Analysen von intrakranialer ORR und PFS gemäß Prüfarzt-Beurteilung durchgeführt werden. Die Analysen erfolgten gemäß BIRC-Beurteilung. Der Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse wurde vom Zeitpunkt, zu dem alle in Behandlung befindlichen Patienten, die Zyklus 7-Untersuchung abgeschlossen hatten (d.h. 6 absolvierte Behandlungszyklen) auf den Zeitpunkt, zu dem alle in Behandlung befindlichen Patienten die Zyklus 5-Untersuchung (d.h. 4 absolvierte Behandlungszyklen) abgeschlossen hatten, geändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die primäre Analyse des primären Endpunkts (ORR) erfolgte mit einem exakten 97,5 %igen binominalen Konfidenzintervall für jede Dosierung. Die nicht interessierende ORR wurde auf 20 %, die alternative ORR auf 35 % festgelegt. Eine Fallzahl von 218 (109 pro Behandlungsgruppe) schloss mit einer 90 %igen Aussagekraft eine nicht interessierende ORR von 20 % aus, wenn bei einem zweiseitigen Alpha-Level von 0,025 (exakter binominaler Test) die tatsächliche Rate 35 % oder mehr betrug. Der primäre Endpunkt galt in der jeweiligen Behandlungsgruppe als erreicht, wenn die ORR nach Prüfarzt-Bewertung bei einem zweiseitigen Alpha-Level von 0,025 in der finalen Analyse signifikant mehr als 20 % betrug.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen waren nicht geplant. Die primäre Analyse erfolgte nach Abschluss von 4 Behandlungszyklen bei allen Patienten. Kriterien für einen Abbruch der Studie waren u.a.: • Entdeckung schwerer unerwarteter oder nicht akzeptabler Risiken für die in die Studie eingeschlossenen Patienten • Entscheidung des Sponsors, die Entwicklung der Studiensubstanz zu suspendieren oder abzubrechen • In einzelnen Zentren konnte die Studie abgebrochen werden, wenn das Zentrum den Sponsor, den Monitor oder die Zulassungsbehörden bewusst falsch informierte oder das Befolgen der Prüfplan-Anforderungen unzureichend war.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde mit dem SAS-Verfahren PROC PLAN vom Sponsor (ARIAD Pharmaceuticals, Inc.) erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	In dieser Studie wurde eine stratifizierte, permutierte Blockrandomisierung durchgeführt. Die Stratifizierung erfolgte nach: • ZNS-Metastasen bei Baseline (vorhanden versus nicht vorhanden) • Bestes vorhergegangenes Ansprechen auf Crizotinib (CR/PR

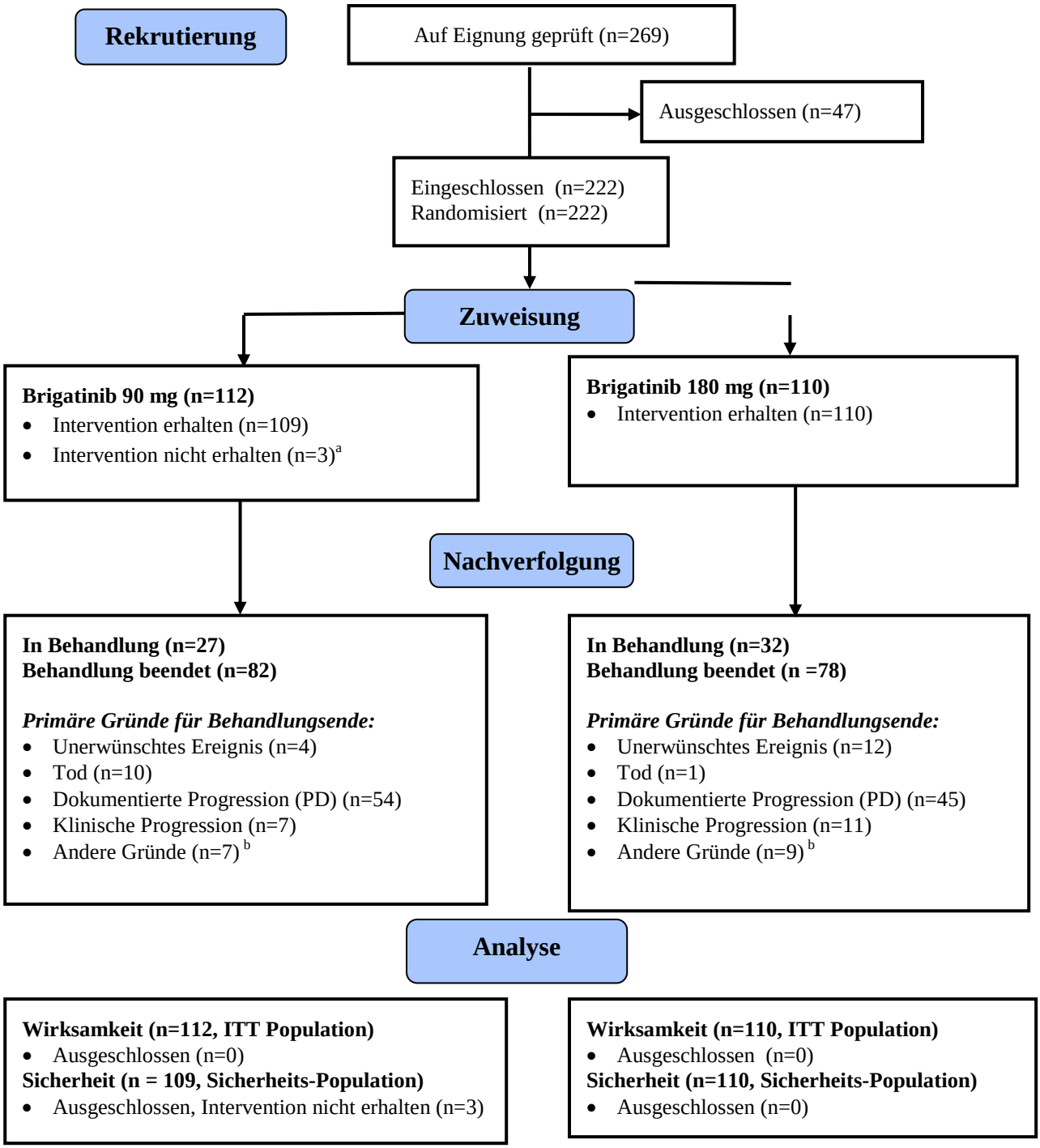
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		versus anderer/unbekannter Ansprechstatus)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Studie wurde offen durchgeführt. Patienten und Prüfärzte kannten die Zuordnung zu der jeweiligen Behandlungsgruppe.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde mit dem SAS®-Verfahren PROC PLAN vom Sponsor (ARIAD Pharmaceuticals, Inc.) erstellt. Neue Patienten wurden von den Prüfzentren in das eCRF eingetragen. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien durch den Sponsor wurde der Patient, wenn er alle Kriterien (nicht) erfüllte, für die Randomisierung zugelassen und computerbasiert zu einer der beiden Behandlungsgruppen randomisiert. Die Behandlungszuteilung war im eCRF sichtbar. Nach der Randomisierung wurden die Zentren über die Behandlungszuteilung per E-Mail informiert. Das E-Mail enthielt die Identifikationsnummer des Patienten und die Angabe des Behandlungsarms, dem der Patient zugeteilt wurde.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde offen durchgeführt. Patienten und Prüfärzte waren nicht verblindet. Die zentrale Befundung der bildgebenden Untersuchungen erfolgte durch ein für die Behandlungszuteilung verblindetes unabhängiges Review-Komitee (BIRC).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analysen erfolgten deskriptiv. Schlüsse wurden für jeden Arm separat gezogen. Vergleiche der Ergebnisse zwischen den beiden Behandlungsgruppen waren nicht geplant. Zweiseitige Konfidenzintervalle wurden für alle Parameter unter Verwendung eines Signifikanzniveaus von alpha=0,05 berechnet. Der primäre Endpunkt wurde unter Verwendung eines Signifikanzniveaus von alpha=0,025 berechnet, um für die beiden Behandlungsgruppen für Multiziplität zu adjustieren. Entsprechend wurden für den primären Endpunkt für jeden Armzweiseitige 97,5 %-Konfidenzintervalle berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	In der ALTA-Studie wurden explorative Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt Prüfarzt-beurteilte objektive Ansprechrate sowie die sekundären Endpunkte Gesamtüberleben, BIRC-beurteiltes progressionsfreies Überleben, Unerwünschte Ereignisse (UE), Schwere UE ≥ Grad 3, Schwerwiegende UE sowie UE, die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zum Therapieabbruch führten, durchgeführt. Für die Subgruppenanalysen wurden folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt: • Alter: 18-64 vs. ≥ 65 Jahre • Geschlecht: weiblich vs. männlich • Ethnie: asiatisch vs. nicht asiatisch • Vorherige Chemotherapie: ja vs. nein • vorhandene Hirnmetastasen bei Baseline: vorhanden vs. nicht vorhanden • bestes Ansprechen unter vorheriger Crizotinib-Therapie: komplettes/partielles Ansprechen vs. anderes/unbekanntes Ansprechen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**Randomisiert wurden:** Brigatinib 90 mg: 112 Patienten Brigatinib 180 mg: 110 Patienten **Die Behandlung erhielten tatsächlich:** Brigatinib 90 mg: 109 Patienten Brigatinib 180 mg: 110 Patienten **In der Analyse des primären Zielkriteriums wurden berücksichtigt:** Brigatinib 90 mg: 112 Patienten Brigatinib 180 mg: 110 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Patienten, die vorzeitig die Einverständniserklärung zurückzogen:** Brigatinib 90 mg: 1 Patient Brigatinib 180 mg: 0 Patienten **Patienten, die die Studienbehandlung beendeten:** **Brigatinib 90 mg:** UE: 4 Tod: 10 Dokumentierte Progression: 54 Klinische Progression: 7 Widerruf des Einverständnisses: 4 Entscheidung des Arztes: 3 **Brigatinib 180 mg:** UE: 12 Tod: 1 Dokumentierte Progression: 45 Klinische Progression: 11 Nicht-Compliance: 1 Widerruf des Einverständnisses: 5 Entscheidung des Arztes: 3
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 4. Juni 2014 in die Studie eingeschlossen. Der Einschluss des letzten Patienten erfolgte am 21. September 2015. Die Behandlung der Patienten erfolgte bis zur Progression (Fortsetzung trotz Progression war zulässig) oder intolerabler Toxizität. Die primäre Analyse wurde nach Abschluss von 6 Behandlungszyklen (auf 4 Behandlungszyklen geändert) geplant. Der Datenschnitt für die präsentierte Analyse erfolgte am 21. Februar 2017. Die Studie läuft aktuell weiter.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch. Es ist geplant, die Patienten bis zum Abschluss von 2 Jahren nach Einschluss des letzten Patienten weiter nachzubeobachten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



a Drei zu Arm A randomisierten Patienten erhielten kein Brigatinib: Zwei Patienten wegen SUE vor der ersten Dosis der Studienmedikation, ein Patient widerrief sein Einverständnis zur Studienteilnahme vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

b Arm A: Andere Gründe umfassten vier Abbrüche durch Patienten sowie drei durch den Prüfarzt entschiedene Abbrüche.
Arm B: Andere Gründe umfassten Nicht-Compliance mit der Studienmedikation (1 Patient), fünf Abbrüche durch Patienten sowie drei durch den Prüfarzt entschiedene Abbrüche.

Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <AP26113-11-101>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Multizentrische, offene, nicht randomisierte, nicht kontrollierte Phase-I/II-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Brigatinib bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung, darunter Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem, Crizotinib-refraktärem NSCLC. In den beiden Studienphasen wurden unterschiedliche Endpunkte hinsichtlich der Behandlung mit Brigatinib untersucht: <u>Dosiseskalationsphase (Phase I)</u> • Primärer Endpunkt war die Ermittlung der empfohlenen Phase-II-Dosis (RP2D) • Sekundäre Endpunkte umfassten die Bestimmung der maximal tolerierbaren Dosis, des Sicherheitsprofils, der Verträglichkeit und der dosislimitierenden Toxizität von Brigatinib <u>Expansionsphase (Phase II)</u> • Primäres Studienziel für die relevante Expansionskohorte (NSCLC-Patienten mit ALK-Translokation, die resistent gegenüber Crizotinib waren) war die unter der RP2D erreichte Gesamtansprechrate (ORR), gemessen mittels RECIST v1.1 • Sekundäre Endpunkte umfassten die Sicherheit und Verträglichkeit von Brigatinib und Wirksamkeitsendpunkte wie bestes Ansprechen der Zielläsionen, bestes Gesamtansprechen, Dauer des Ansprechens, progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS).
Methoden		
3	Studiendesign	Multizentrische, offene, nicht randomisierte, nicht kontrollierte Phase-I/II-Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, offene, nicht randomisierte, nicht kontrollierte Dosiseskalationsstudie mit anschließender Expansionsphase, an der insgesamt 137 erwachsene Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung (darunter 128 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC) und ALK-Translokation oder einer Aberration bzw. Mutation in einem anderen Brigatinib-Target (EGFR, ROS1) teilnahmen. <u>Phase I:</u> In die Dosiseskalationsphase wurden 66 Patienten folgenden Brigatinib-Regimen zugeteilt: • 30 mg qd (n=3) • 60 mg qd (n=3) • 90 mg qd (n=8) • 60 mg bid (n=7) • 120 mg qd (n=11)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 90 mg bid (n=3) • 180 mg qd (n=16) • 120 mg bid (n=3) • 240 mg qd (n=10) • 300 mg qd (n=2) <u>Phase II:</u> Die Expansionsphase schloss insgesamt 71 Patienten ein, die folgenden histologisch und molekular definierten Kohorten zugeordnet waren: 1) NSCLC-Patienten mit ALK-Translokation, die naiv gegenüber einer vorherigen Therapie mit einem ALK-Inhibitor waren (n=4) 2) NSCLC-Patienten mit ALK-Translokation, die resistent gegenüber Crizotinib waren (n=42) 3) NSCLC-Patienten mit ALK-Translokation, die resistent gegenüber einer vorherigen Therapie mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) waren und bei denen nach Progress unter der letzten EGFR-TKI Therapie eine EGFR-T790M-Mutation nachgewiesen worden war (n=1) 4) Patienten mit jeder Art von Malignität, die eine Mutation bzw. Aberration im ALK-Gen oder in anderen Brigatinib-Targets aufwiesen (darunter Anaplastisch-großzelliges Lymphom, diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, inflammatorische myofibroblastische Tumoren, und andere Malignome mit ALK-Mutation/Aberration oder Tumoren mit ROS1-Fusion) (n=18) 5) NSCLC-Patienten mit ALK-Translokation, die entweder resistent oder naiv gegenüber Crizotinib waren und aktive Hirnmetastasen aufwiesen (n=6) <u>Dosisregime (kombiniert)</u> Für die Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit wurden die Patienten anhand der verabreichten Dosis sowie dem molekularen Subtyp und somit zum Teil abweichend von der Kohorten-Zugehörigkeit gruppiert. Zusammenfassend wurden die 137 Patienten, die an der Phase-I/II-Studie teilnahmen, mit folgenden Brigatinib-Regimen behandelt: • 30 mg qd (n=3) • 60 mg qd (n=3) • 90 mg qd (n=18) • 60 mg bid (n=7) • 120 mg qd (n=11) • 90→180 mg qd (n=32) • 90 mg bid (n=4) • 180 mg qd (n=44) • 120 mg bid (n=3) • 240 mg qd (n=10)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 300 mg qd (n=2) Somit erhielten insgesamt 32 Patienten die relevante Dosis von 180 mg Brigatinib qd nach 7-tägiger Lead-in-Phase mit 90 mg qd, darunter 25 Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem, Crizotinib-refraktärem NSCLC.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Der Original-Prüfplan vom 27. Juni 2011 wurde durch 6 Amendments geändert: 1) 27. Juli 2011 2) 21. Februar 2012 3) 17. September 2012 4) 30. November 2012 5) 22. Mai 2013 6) 30. Dezember 2013 Nachfolgend sind alle Amendments aufgeführt, in denen relevante Änderungen im Hinblick auf die im Studienprotokoll festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien vorgenommen wurden: **Amendment 3 (Version 4.0) vom 17. September 2012** • Änderung des Ausschlusskriteriums 2 („Behandlung mit einer systemischen antineoplastischen Therapie oder Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen vor Gabe der ersten Dosis Brigatinib“) von: a) „Außer für die Kohorten 3 und 4 ist eine Behandlung mit einem EGFR-TKI bis zu 72 Stunden vor Gabe der ersten Brigatinib-Dosis erlaubt“; zu: „a) Ausgenommen davon sind durch die FDA zugelassene und gegen EGFR oder ALK gerichtete TKI, deren Gabe bis zu 72 Stunden vor Beginn der Brigatinib-Behandlung erlaubt ist, sofern der Patient keine behandlungsassoziierte Toxizität zeigt, die die Sicherheitsburteilung von Brigatinib beeinflussen könnte.“ Begründung: Präzisierung des Ausschlusskriteriums bezüglich der vorherigen Therapie mit einem TKI, um zu spezifizieren, dass sich dies auf durch die FDA zugelassene TKI bezieht und eine solche Therapie nur bei Patienten erlaubt ist, die keine behandlungsassoziierte Toxizität zeigen, welche die Sicherheitsbeurteilung von Brigatinib beeinflussen könnte. • Änderung des Ausschlusskriteriums 4 von: „Aktive Metastasen im Gehirn oder zentralen Nervensystem (ZNS). Falls vorhanden, müssen die Metastasen für mindestens 8 Wochen stabil sein (beurteilt mittels MRT). Im Falle von meningealer Beteiligung muss vor Studieneinschluss ein negativer Befund der Lumbalpunktion vorliegen“; zu: „ZNS-Metastasen, die symptomatisch sind und/oder eine Behandlung mit einem Steroid oder Antikonvulsivum erfordern. ZNS-Metastasen dürfen allerdings in Absprache mit dem Sponsor vorliegen, wenn sie in der körperlichen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Untersuchung asymptomatisch sind und/oder nicht mit neurologischen Defiziten einhergehen, oder wenn -im Falle von vermuteter meningealer Beteiligung - vor Studieneinschluss ein negativer Befund der Lumbalpunktion vorliegt." Begründung: Ausschluss von Patienten mit Hirnmetastasen, die symptomatisch waren und/oder die Behandlung mit einem Steroid oder Antikonvulsivum erforderten und Klarstellung, dass das Vorhandensein von ZNS-Metastasen in Absprache mit dem Sponsor erlaubt war, sofern diese nicht mit Symptomen oder neurologischen Defiziten in der körperlichen Untersuchung einhergingen, oder - im Falle von vermuteter meningealer Beteiligung - ein negativer Befund in der Lumbalpunktion vor Studieneinschluss vorlag. **Amendment 4 (Version 5.0) vom 30. November 2012** Um eine genauere Bewertung der Sicherheit von Brigatinib zu gewährleisten, wurden folgende Selektionskriterien modifiziert bzw. hinzugefügt: • Haupteinschlusskriterium 4 wurde geändert von: „ECOG Performance Status (ECOG-PS) 0 bis 2“; zu: „ECOG-PS von 0 oder 1.“ Begründung: Patienten mit ECOG-PS 2 sollten aufgrund von möglicherweise eingeschränkter Verträglichkeit und geringer Lebenserwartung von der Studie ausgeschlossen werden. • Die Einschlusskriterien für Kohorte 2 wurden geändert von: „NSCLC-Patienten mit ALK-Translokation, die resistent gegenüber mindestens einem ALK-Inhibitor sind“; Zu: „NSCLC-Patienten mit ALK-Translokation, die resistent gegenüber Crizotinib sind“ sowie iv. von: „Resistent gegenüber einem vorherigen ALK-Inhibitor“; zu: „Resistent gegenüber Crizotinib.“ Begründung: Die Beschreibung von Kohorte 2 wurde geändert, um Patienten einzuschließen, die resistent gegenüber dem einzigen zugelassenen ALK-Inhibitor Crizotinib sind. • Neues Auschlusskriterium 3: „Vorherige Behandlung mit einer gegen ALK gerichteten Substanz, mit Ausnahme von Crizotinib.“ Begründung: Ausschluss von Patienten, die mit investigativen ALK-Inhibitoren (deren Sicherheitsprofile noch nicht ausreichend bekannt waren) behandelt worden waren • Ausschlusskriterium 6 wurde geändert von „Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris oder kongestive Herzinsuffizienz innerhalb von drei Monaten vor Gabe der ersten Brigatinib-Dosis“;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zu: „a) Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris innerhalb von drei Monaten vor Gabe der ersten Dosis Brigatinib“ und zu: „b) Kongestive Herzinsuffizienz innerhalb von drei Monaten vor Gabe der ersten Dosis Brigatinib“ Begründung: Patienten mit anamnestischer kongestiver Herzinsuffizienz (innerhalb von 3 Monaten vor Gabe der ersten Brigatinib-Dosis) sollten explizit ausgeschlossen werden. • Neues Ausschlusskriterium 9: „Anamnestische oder aktuelle interstitielle Lungenerkrankung.“ Begründung: Ausschluss von Erkrankungen, welche die Beurteilung der Arzneimittelwirkung auf den Atemtrakt beeinflussen. **Amendment 5 (Version 6.0) vom 22. Mai 2013** • Neue Expansionskohorte 5: „NSCLC-Patienten mit ALK-Translokation, die aktive, messbare Hirnmetastasen aufweisen“; folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt sein: a) histologisch oder zytolygisch bestätigtes NSCLC b) Tumorgewebe für die Analyse vorhanden c) durch FISH nachgewiesene ALK-Translokation d) entweder resistent oder naiv gegenüber Crizotinib e) mindestens eine messbare Hirnläsion (≥ 10 mm, bestimmt durch kontrastverstärkte T1-gewichtete Magnetresonanztomographie). Zuvor mittels stereotaktischer Radiochirurgie (SRS) behandelte oder chirurgisch reserzierte Hirnläsionen sollen nicht als Ziel- oder Nicht-Zielläsion berücksichtigt werden. f) Zuvor unbehandelte Hirnmetastasen oder zuvor behandelte Hirnmetastasen mit radiologisch dokumentierten, neuen oder progressiven Hirnläsionen. Eindeutige Progression von vormals behandelten Läsionen (keine Läsionen, die mittels SRS und chirurgisch behandelt worden waren) mindestens drei Monate nach der letzten Behandlung g) Neurologisch stabil. Voraussetzung ist, dass Patienten innerhalb von 5 Tagen vor der Baseline-MRT-Untersuchung und innerhalb von 5 Tagen vor Therapiebeginn mit konstanter oder abnehmender Dosis an Kortikosteroiden behandelt werden und/oder keine Gabe von Antikonvulsiva notwendig ist. Begründung: Modifizierte Selektionskriterien um NSCLC-Patienten mit aktiven Hirnmetastasen als weitere Kohorte in die Expansionsphase einzuschließen. • Modifizierte Einschlusskriterien zur Spezifizierung von ALK- und EGFR-positiven Patienten; a) Änderung des allgemeinen Auswahlkriteriums 1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		von: „In Expansionskohorten, für die ein vorheriges Therapieversagen festgelegt wurde, musste nach dem Therapieversagen Tumorgewebe verfügbar sein“; zu: „ Für Patienten in den Expansionskohorten 2, 3 und 5, für die ein vorheriges Therapieversagen festgelegt ist (Crizotinib für Kohorte 2 und 5, ein EGFR-TKI für Kohorte 3), musste nach dem Therapieversagen Tumorgewebe verfügbar sein.“ Begründung: Spezifizierung, dass von Patienten der Expansionskohorten 2, 3 und 5, für die ein vorheriges Therapieversagen festgelegt ist, nach dem Therapieversagen Tumorgewebe verfügbar sein muss. b) Weitere Änderung von Einschlusskriterium 1 *Expansionskohorten 1 und 2* i. von: „Histologisch bestätigtes NSCLC”; zu: „Histologisch oder zytologisch bestätigtes NSCLC“ iii. von: „ALK-Translokation, nachgewiesen durch FISH-Test“; zu: „ALK-Translokation in der Anamnese, nachgewiesen durch FISH-Test.“ *Expansionskohorte 2* von: „Resistent gegenüber Crizotinib“; zu: „Resistent gegenüber Crizotinib (und keine vorherige Therapie mit einem anderen ALK-Inhibitor).“ Begründung: Die Selektionskriterien für Kohorte 1 wurden weiter spezifiziert, um den korrekten Einschluss von ALK-positiven NSCLC-Patienten sicherzustellen. • Aktualisierung der Einschlusskriterien für Kohorte 3 von: „NSCLC-Patienten, deren Tumore EGFR-aktivierende Mutationen aufweisen und die resistent gegenüber mindestens einem EGFR-Inhibitor sind“; zu: „NSCLC-Patienten, deren Tumore EGFR-T90M Mutationen aufweisen und die resistent gegenüber Tyrosinkinase-Inhibitoren sind.“ i. von: „Histologisch bestätigtes NSCLC” zu: „Histologisch oder zytologisch bestätigtes NSCLC“ ii. von „Tumorgewebe für Analyse verfügbar“ zu: „Vorherige Behandlung mit nur einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, dessen letzte Gabe innerhalb von 30 Tagen vor Beginn der Therapie mit Brigatinib erfolgte.“ iii. von: „Aktivierende EGFR-Mutation einschließlich Punktmutation oder aktivierender Deletion“; zu: „Dokumentierte Evidenz einer EGFR-T90M-Mutation nach Progress unter der letztenTherapie mit einem EGFR -TKI.“

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		iv. von: „Resistent gegenüber mindestens einem vorherigen EGFR-TKI. Resistenz ist folgendermaßen definiert: Der Patient zeigte unter kontinuierlicher Therapie mit dem EGFR-TKI innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsbeginn eine Krankheitsprogression (beurteilt mittels RECIST v1.1)“ zu: „Keine interventionelle systemische Therapie zwischen Beendigung der Therapie mit dem EGFR-TKI und Beginn der Brigatinib-Behandlung.“ v. „Tumorgewebe für Analyse verfügbar.“ Begründung: Präzise Definition der für die Studie geeigneten Patienten mit EGFR-Mutation hinsichtlich Art und Dauer der vorherigen Therapie mit einem EGFR-TKI, und hinsichtlich interventioneller Therapien vor dem Behandlungsbeginn mit Brigatinib.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien (nach Amendment 6, Version 7.0 vom 30. Dezember 2013)** Alle Patienten mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen: 1. Von allen Patienten musste Tumorgewebe für die Analyse vorliegen. Falls nicht ausreichend Gewebe verfügbar war, mussten geeignete Proben mittels Biopsie gewonnen werden. Für Patienten in den Expansionskohorten 2, 3 und 5, für die ein vorheriges Therapieversagen festgelegt ist (Crizotinib für die Kohorten 2 und 5, ein EGFR-TKI für Kohorte 3), musste nach dem Therapieversagen Tumorgewebe verfügbar sein. Patienten, von denen weniger Gewebe als erforderlich vorlag, wurden nur mit vorheriger Genehmigung durch den Sponsor eingeschlossen. 2. Messbare Erkrankung (gemessen mittels RECIST v1.1) 3. Männliche oder weibliche Patienten mit einem Alter von ≥ 18 Jahren 4. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status von 0 oder 1. 5. Lebenserwartung von ≥ 3 Monaten 6. Ausreichende Nieren- und Leberfunktion, definiert anhand folgender Kriterien: i. Gesamtbilirubin ≤ 2 x Obergrenze des Normbereichs (ULN) ii. Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) ≤ 2,5 x ULN (oder ≤ 5 x ULN falls die abnormale Leberfunktion auf die zugrundeliegende Malignität zurückzuführen war) iii. Serumkreatinin ≤ 2 x ULN iv. Serumalbumin ≥ 2 g/dL 7. Ausreichende Knochenmarksfunktion, definiert anhand folgender Kriterien: i. Absoulte Neutrophilenzahl (ANC) ≥ 1500/µL ii. Thrombozytenzahl ≥ 75.000/µL iii. Hämoglobin ≥ 9,0 g/dL 8. Normales QT-Intervall im Elektrokardiogramm (EKG), definiert als korrigiertes QT-Intervall (QTc) von ≤ 450 msec bei Frauen 9. Für gebärfähige Frauen musste vor Studieneinschluss ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen 10. Gebärfähige Patientinnen und fertile männliche Patienten erklärten sich einverstanden, mit ihren Sexualpartnern während der Studienteilnahme eine wirksame Verhütungsmethode zu nutzen. 11. Unterschriebene und datierte Einverständniserklärung, in der der Patient über alle relevanten Aspekte der Studie informiert worden war. 12. Bereitschaft und Möglichkeit, geplante Besuche und Studienprozeduren einzuhalten. **Kohortenspezifische Einschlusskriterien** Patienten mussten alle Kriterien für die Kohorte erfüllen, für die sie vorgesehen waren.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Teil 1: Dosiseskalationskohorte 1. Histologisch bestätigte fortgeschrittene Malignität. Alle Histologien außer Leukämie. 2. Patienten, die refraktär gegenüber verfügbaren Therapien waren oder für die keine Standardtherapien oder verfügbare kurative Behandlungen existieren. 3. Für die Analyse verfügbares Tumorgewebe. Patienten, von denen weniger Gewebe als erforderlich vorlag, wurden nur mit vorheriger Genehmigung durch den Sponsor eingeschlossen. Teil 2: Expansionskohorten (5 zusätzliche Kohorten) 1. Expansionskohorte 1: NSCLC-Patienten, deren Tumor eine ALK-Translokation aufwies und die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt worden waren: i. Histologisch oder zytologisch bestätigtes NSCLC ii. Für die Analyse verfügbares Tumorgewebe (siehe allgemeines Einschlusskriterium 1) iii. ALK-Translokation in der Anamnese, nachgewiesen durch FISH-Test iv. Keine vorherige Therapie mit einem ALK-inhibitor 2. Expansionskohorte 2: NSCLC-Patienten mit ALK-Translokation und Resistenz gegenüber Crizotinib: i. Histologisch oder zytologisch bestätigtes NSCLC ii. Für die Analyse verfügbares Tumorgewebe (siehe allgemeines Einschlusskriterium 1) iii. ALK-Translokation in der Anamnese, gemessen mittels FISH-Test iv. Resistent gegenüber Crizotinib (und ohne vorherige Therapie mit einem anderen ALK-Inhibitor) 3. Expansionskohorte 3: NSCLC-Patienten mit EGFR-T90M-Mutation und Resistenz gegenüber einem vorherigen Tyrosinkinase-Inhibitor: i. Histologisch oder zytologisch bestätigtes NSCLC ii. Vorherige Behandlung mit nur einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, dessen letzte Gabe innerhalb von 30 Tagen vor Beginn der Therapie mit Brigatinib erfolgte iii. Dokumentierte Evidenz einer EGFR-T90M-Mutation nach Progress unter der letztenTherapie mit einem EGFR -TKI. iv. Keine interventionelle systemische Therapie zwischen Beendigung der Therapie mit dem EGFR-TKI und Beginn der Brigatinib-Behandlung v. Tumorgewebe für Analyse verfügbar (siehe allgemeines Einschlusskriterium 1) 4. Expansionskohorte 4: Patienten mit jeder Art von Neoplasie, der eine Mutation/Aberration im ALK-Gen oder anderen Brigatinib-Targets zeigte, darunter Anaplastisch-großzelliges Lymphom, diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, inflammatorische myofibroblastische Tumoren, und andere Malignome mit ALK-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Veränderungen oder Tumoren mit ROS1-Fusion: i. Histologisch bestätigte Lymphome und andere Malignome, mit Ausnahme von Leukämien ii. Tumorgewebe für Analyse verfügbar (siehe allgemeines Einschlusskriterium 1) 5. Expansionskohorte 5: NSCLC-Patienten mit ALK-Translokation und aktiven, messbaren Hirnmetastasen: i. histologisch oder zytolygisch bestätigtes NSCLC ii. Tumorgewebe für Analyse verfügbar (siehe allgemeines Einschlusskriterium 1) iii. durch FISH nachgewiesene ALK-Translokation iv. Resistent oder naiv gegenüber Crizotinib v. mindestens eine messbare Hirnläsion (≥ 10 mm, bestimmt mittels kontrastverstärkter T1-gewichteter Magnetresonanztomographie). ZNS-Läsionen sollten nicht als Ziel- oder Nicht-Zielläsion verwendet werden, wenn zuvor eine eine stereotaktische Radiochirurgie (SRS) oder eine chirurgische Resektion durchgeführt wurde. vi. Zuvor unbehandelte Hirnmetastasen oder zuvor behandelte Hirnmetastasen mit radiologisch dokumentierten neuen oder progressiven Hirnläsionen. Eindeutige Progression von Läsionen, die zuvor behandelt wurden (keine Läsionen, die mittels SRS und chirurgisch behandelt worden waren) mindestens drei Monate nach der letzten Behandlung vii. Neurologisch stabil. Voraussetzung ist, dass Patienten innerhalb von 5 Tagen vor der MRT-Untersuchung bei Baseline und innerhalb von 5 Tagen vor Therapiebeginn mit konstanter oder abnehmender Dosis an Kortikosteroiden behandelt werden und/oder keine Gabe von Antikonvulsiva notwendig ist. **Ausschlusskriterien (nach Amendment 6, Version 7.0 vom 30. Dezember 2013)** Patienten waren nicht für die Teilnahme an der Studie geeignet, wenn sie eine der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten: 1. Erhielten eine investigative Substanz ≤ 14 Tage vor Beginn der Brigatinib-Behandlung 2. Erhielten eine systemische antineoplastische Therapie (einschließlich monoklonale Antikörper und irreversible TKI wie Afatinib oder Dacomitinib) oder Strahlentherapie ≤ 14 Tage vor Beginn der Brigatinib-Behandlung a) Ausgenommen war die Behandlung mit einem reversiblen EGFR-TKI (d.h. Erlotinib oder Gefitinib) oder Crizotinib, die bis zu 72 Stunden vor Beginn der Brigatinib-Therapie erlaubt war, sofern der Patient keine behandlungsassoziierte Toxizität zeigte, welche die Beurteilung der Sicherheit von Brigatinib hätte beeinträchtigen können. 3. Erhielten zuvor eine gegen ALK gerichtete Therapie, mit Ausnahme von Crizotinib, oder erhielten mehr als eine vorherige Behandlung mit einem EGFR-TKI a) Die Wiederholungstherapie mit demselben TKI war erlaubt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		4. Größere Operation innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Brigatinib-Therapie 5. Hirnmetastasen, die neurologische instabil waren oder eine Einnahme von Antikonvulsativa oder einer zunehmenden Dosis von Kortikosteroiden erforderten. a) Patienten mit zuvor behandelten Hirnmetastasen, die keine Hinweise auf ein Rezidiv zeigten, durften in die Kohorten 1 bis 4 eingeschlossen werden. b) Patienten mit nachweisbaren, aber nicht messbaren aktiven Hirnläsionen, die ansonsten die Kriterien für Kohorte 5 erfüllten, konnten in andere Kohorten eingeschlossen werden. 6. Signifikant unkontrollierte oder aktive kardiovaskuläre Erkrankung, darunter insbesondere folgende: a) Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris innerhalb von drei Monaten vor Gabe der ersten Brigatinib-Dosis b) Jegliche Anamnese eines kongestiven Herzversagens innerhalb von drei Monaten vor Gabe der ersten Brigatinib-Dosis c) Anamnese von klinisch signifikanter atrialer Arrhythmie oder jeglicher ventrikulärer Arrhythmie 7. Unkontrollierte Hypertension (diastolischer Blutdruck > 100 mmHg; systolischer Blutdruck > 150 mmHg) 8. Verlängertes QTcF-Intervall oder vormalige Behandlung mit Medikamenten, die Torsade de pointes verursachen können 9. Anamnestische oder aktuelle interstitielle Lungenerkrankung oder arzneimittelassoziierte Pneumonitis 10. Laufende oder aktive Infektion. Die Notwendigkeit einer Gabe von intravenösen Antibiotika wurde als aktive Infektion erachtet. 11. Bekannte HIV-Infektion. Ein Test war ohne Anhaltspunkt für eine HIV-Infektion nicht notwendig. 12. Schwangere oder stillende Frauen 13. Malabsorptionssyndrom oder andere gastrointestinale Erkrankungen, welche die orale Absorption von Brigatinib hätten beeinträchtigen können. 14. Jeder Form von Zustand oder Erkrankung, die nach Meinung des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten gefährdet oder die Bewertung der Sicherheit der Prüfsubstanz beeinträchtigt hätte. 15. Leptomeningeale Karzinomatose und Rückenmarkskompression. Im Falle von vermuteter meningealer Beteiligung wurde vor Studieneinschluss ein negativer Befund der Lumbalpunktion vorausgesetzt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor: ARIAD Pharmaceuticals, Inc.; 26 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139-4234, USA Multizentrische Studie mit 9 Zentren in den USA (davon 8 Zentren, die Patienten einschlossen) und einem Zentrum in Spanien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Dosiseskalationsphase** Die Dosiseskalationsphase der Phase-I/II-Studie umfasste eine sequenzielle Dosiseskalation von oral verabreichtem Brigatinib nach dem 3+3-Design, beginnend mit 30 mg Brigatinib einmal täglich und anschließender Dosis-Steigerung bis zum Erreichen der maximal tolerierbaren Dosis (MTD). Brigatinib wurde hierzu in Form von Tabletten oder Kapseln in einer Dosis von 30 mg zur Verfügung gestellt. Zunächst wurde eine Kohorte mit der Anfangsdosis von 30 mg Brigatinib einmal täglich (qd) oral für 28 Tage (1 Zyklus) behandelt. Die nächste geplante Dosis war 60 mg qd für Kohorte 2, gefolgt von 90 mg qd bzw. 120 mg qd für die Kohorten 3 bzw. 4. In den weiteren Dosiseskalationsschritten wurde die Dosis in Abhängigkeit der Sicherheitsdaten jeweils um maximal 50 % gesteigert. Auf Grundlage von Erkenntnissen zu pharmakokinetischen Parametern konnten bei Patienten der Anfangskohorten an einem Tag mehrere Dosen verabreicht werden (z.B. zweimal täglich). Für jede Dosisstufe wurden drei Patienten eingeschlossen und für einen Zeitraum von 28 Tagen beobachtet. Die Behandlung der nächsten Kohorte mit gesteigerter Dosis wurde nur begonnen, wenn unter der bestehenden Dosierung keine dosislimitierende Toxizität (DLT) beobachtet wurde. Die Kohorten wurden von drei auf sechs Patienten erweitert, sofern einer der Patienten eine DLT zeigte. Falls bei einem weiteren Patienten eine DLT auftrat, galt die MTD als überschritten. In diesem Fall wurde die zuvor verabreichte geringere Dosierung als MTD festgelegt. Eine Vergrößerung der Kohorten war darüber hinaus bei allen Dosierungen möglich, um Sicherheitsbeobachtungen zu bestätigen. Bei Fehlen von DLT wurde die Dosiseskalation fortgeführt, vorausgesetzt der Monitor und die Prüfärzte stimmten zu, dass die Kriterien für eine DLT im ersten Zyklus der entsprechenden Dosierung nicht erfüllt waren. An der Dosiseskalationsphase nahmen insgesamt 66 Patienten teil, die mit folgenden Brigatinib-Regimen behandelt wurden: • 30 mg qd (n=3) • 60 mg qd (n=3) • 90 mg qd (n=8) • 60 mg bid (n=7) • 120 mg qd (n=11) • 90 mg bid (n=3) • 180 mg qd (n=16) • 120 mg bid (n=3) • 240 mg qd (n=10)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 300 mg qd (n=2) **Expansionsphase:** Die Expansionsphase schloss insgesamt 71 Patienten ein, die mit der zunächst in der Dosiseskalationsphase identifizierten RP2D von 180 mg qd oder den später festgelegten RP2D von 90 mg Brigatinib QD oder 180 mg Brigatinib QD nach einer 7-tägigen Lead-in-Phase mit 90 mg qd behandelt wurden. Zusammenfassend wurden die 137 Patienten, die an der Phase-I/II-Studie teilnahmen und mindestens eine Dosis Brigatinib erhielten, mit folgenden Brigatinib-Regimen behandelt: • 30 mg qd (n=3) • 60 mg qd (n=3) • 90 mg qd (n=18) • 60 mg bid (n=7) • 120 mg qd (n=11) • 90→180 mg qd (n=32) • 90 mg bid (n=4) • 180 mg qd (n=44) • 120 mg bid (n=3) • 240 mg qd (n=10) • 300 mg qd (n=2) Somit erhielten insgesamt 32 Patienten die relevante Dosis von 180 mg Brigatinib qd nach einer 7-tägigen Lead-in-Phase mit 90 mg QD, darunter 25 Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem, Crizotinib-refraktärem NSCLC. **Begleitmedikation und Dosisanpassung** <u>Begleitmedikation</u> Zur Behandlung von zugrundeliegenden Krankheiten und Symptomen waren während des Studienverlaufs palliative und unterstützende Maßnahmen erlaubt. Patienten mit ZNS-Läsionen, die eine SRS erforderten, konnten die Studienbehandlung nach einer entsprechenden Unterbrechung fortsetzen; für die Analyse wurde diese Unterbrechung allerdings als Krankheitsprogression bewertet. <u>Dosisanpassung:</u> Patienten, die in der Dosiseskalations- oder Expansionsphase unerwünschte Ereignisse zeigten, konnten die Therapie nach einer Dosisreduktion fortführen. Im Falle von zusätzlich auftretender Toxizität war eine weitere Dosisreduktion möglich. Falls die Studienmedikation für mehr als zwei Wochen abgesetzt wurde, war die Wiederaufnahme nur in Abstimmung mit dem Sponsor möglich, ebenso eine geplante Reeskalation. Falls Grad-3/4-Toxizitäten, die eine Dosisreduktion erfordern, in Kohorte 1 auftraten, wurde die Dosis um 50 % verringert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Für Patienten, welche die Behandlung trotz radiologischer Progression fortsetzten, konnte die Dosis nach Rücksprache mit dem Sponsor eskaliert werden, wobei die höhere Dosis nicht die MTD überschreiten durfte. **Therapieabbruch** Unter folgenden Bedingungen wurde die Therapie abgebrochen: • Intolerable Toxizität, festgestellt durch den Prüfarzt • Krankheitsprogression, die nach Meinung des Prüfarztes eine andere Behandlung erforderlich machte; in einigen Fällen vertraten Patienten und Prüfärzte die Ansicht, dass die Fortführung der Therapie trotz mittels objektiv dokumentierter Progression nützlich sei. In diesen Fällen konnte die Therapie mit Einwilligung des Sponsors fortgesetzt werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Dosiseskalationsphase (Phase I)** Primärer Endpunkt: Ermittlung der empfohlenen Phase-II-Dosis (RP2D) *Definition*: Die RP2D war definiert als die MTD oder eine geringere Dosis. Sekundäre Endpunkte: • Bestimmung der maximal tolerierbaren Dosis (MTD) *Definition und Erhebungszeitpunkt*: Die MTD war als Dosisbereich definiert, in dem ≤ 1 von 6 auswertbaren Patienten eine DLT innerhalb der ersten 28 Behandlungstage (bis zum Ende von Zyklus 1) zeigten. Auswertbare Patienten mussten mindestens 75 % ihrer geplanten Dosen erhalten haben, außer wenn diese aufgrund von unerwünschten Ereignissen nicht eingenommen wurden. • Anzahl an Patienten mit dosislimitierender Toxizität (DLT) *Definition und Erhebungszeitpunkt*: DLT umfasste jede Form von Toxizität, die möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv arzneimittelassoziiert war. Toxizitätsgrade wurden gemäß der allgemeinen Terminologie für unerwünschte Ereignisse (CTCAE, v4.0) des National Cancer Instituts (NCI) klassifiziert. DLT wurden bis zum Ende von Behandlungszyklus 1 erhoben und folgendermaßen unterteilt: a) Nicht hämatologische Toxizitäten: Jede nicht hämatologische Toxizität vom Grad ≥ 3 mit der Ausnahme von Alopezie sowie selbstlimitierender oder mezinisch kontrollierbarer Toxizität (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Elektrolytstörung, Hypersensitivitätsreaktionen), die < 3 Tage andauerte. b) Hämatologische Toxizitäten: Febrile Neutropenie, die nicht mit der zugrundeliegenden Krankheit assoziiert war (Fieber, > 38,5°C; ANC < 500); anhaltende Neutropenie Grad 4 (> 7 Tage); Neutropenische Infektion: Neutropenie ≥ Grad 3 mit einer Infektion ≥ Grad 3; Thrombozytopenie ≥ Grad 3 mit Blutungen oder Grad 4 für mindestens 7 Tage c) Mussten aufgrund von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen im ersten Zyklus auf ≥ 25 % der geplanten Brigatinib-Dosen verzichten. • Cmax: Maximal beobachtete Plasmakonzentration von Brigatinib an Tag 1 von Zyklus 1 • Cmax: Maximal beobachtete Plasmakonzentration von Brigatinib an Tag 1 von Zyklus 2 • Tmax: Zeit bis zum Erreichen von Cmax an Tag 1 von Zyklus 1 • Tmax: Zeit bis zum Erreichen von Cmax an Tag 1 von Zyklus 2 • AUC: Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve, 0 bis 24 Stunden nach der Gabe von Brigatinib [Zeitfenster:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zyklus 1, Tage 1, 8, 15 und 22 vor Verabreichung sowie an Tag 1 mehrere Zeitpunkte nach Verabreichung (bis zu 48 Stunden); Zyklus 2, Tage 1 und 3 vor Verabreichung sowie an Tag 1 mehrere Zeitpunkte nach Verabreichung (bis zu 48 Stunden) • Halbwertszeit der terminalen Eliminationsphase an Tag 1 von Zylus 2 **Expansionsphase (Phase II)** <u>Primärer Endpunkt</u> • Die unter der RP2D erreichte Gesamtansprechrate (ORR), gemessen mittels RECIST v1.1 (Kohorten 1-4) • Die unter der RP2D erreichte intrakranielle Ansprechrate (ZNS-ORR), gemessen mittels RECIST v1.1 (Kohorte 5) *Definition ORR:* Anteil der Patienten mit vollständigem (CR) oder teilweisem (PR) Ansprechen entsprechend RECIST Version 1.1, beurteilt durch den Prüfarzt. Ein CR bei Zielläsionen ist gemäß RECIST v1.1 dann gegeben, wenn alle der extranodalen Läsionen mit üblichen bildgebenden Verfahren nicht mehr nachweisbar sind sowie sich alle pathologischen Lymphknoten auf eine Größe von unter 10 mm (kurze Achse) verkleinert haben. Die RECIST-Definition der PR beinhaltet eine mindestens 30%ige Verminderung der Summendurchmesser der Zielläsionen, basierend auf dem Summendurchmesser zu Studienbeginn. *Definition ZNS-ORR:* Anteil der Patienten mit vollständigem (CR) oder teilweisem (PR) intrakraniellen Ansprechen entsprechend modifizierter RECIST-Kriterien Version 1.1, beurteilt durch ein verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee (BIRC). Ein CR bei Zielläsionen ist gemäß RECIST v1.1 dann gegeben, wenn alle intrakraniellen Läsionen mit üblichen bildgebenden Verfahren nicht mehr nachweisbar sind. Die RECIST-Definition der PR beinhaltet eine mindestens 30%ige Verminderung der Summendurchmesser der Zielläsionen, basierend auf dem Summendurchmesser zu Studienbeginn. *Erhebungsmethoden und –zeitpunkte:* Beim Screening wurden zur Beurteilung der Erkrankung radiologische Untersuchungen (CT, MRT) von Brust, Abdomen, Becken und Gehirn und eine körperliche Untersuchung (bezüglich ertastbarer Läsionen) durchgeführt. Kontrastmittelverstärkte MRT-Untersuchungen des Gehirns (wie etwa mit Gadolinium) wurden bei allen Patienten zu Studienbeginn durchgeführt und bei Patienten mit ZNS-Metastasen zusätzlich an den Visiten im Rahmen des Follow-up. Ziel- und Nicht-Zielläsionen wurden zu Studienbeginn identifiziert und im Laufe der Behandlung hinsichtlich des Ansprechens mittels RECIST v1.1 bewertet. Die Tumorbewertung erfolgte für alle Kohorten während des Screenings und ab dann im 8-wöchigen Intervall.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäre Endpunkte • Anteil an Patienten, die mindestens ein behandlungsassoziiertes unerwünschtes Ereignis (TEAE) zeigten *Definition und Erhebungszeitpunkt:* Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jegliches nachteiliges medizinisches Vorkommnis bei einem Studienteilnehmer, dem das Arzneimittel verabreicht wurde; ein UE musste nicht zwangsläufig auf die Therapie zurückzuführen sein. Ein TEAE war definiert als UE, das erstmals nach Einnahme der Studienmedikation auftrat. TEAE wurden ab dem Tag, an dem die Patienten ihre erste Dosis Brigatinib erhielten, über den gesamten Studienzeitraum dokumentiert. • Bestes Gesamtansprechen *Definition:* Das beste Gesamtansprechen war definiert als Anteil an Patienten mit CR, PR, stabiler Erkrankung (SD) oder Progress (PD) gemäß RECIST v1.1, beurteilt durch den Prüfarzt. Ein CR bei Zielläsionen ist gemäß RECIST v1.1 dann gegeben, wenn alle der extranodalen Läsionen mit üblichen bildgebenden Verfahren nicht mehr nachweisbar sind sowie sich alle pathologischen Lymphknoten auf eine Größe von unter 10 mm (kurze Achse) verkleinert haben. Die RECIST-Definition der PR beinhaltet eine mindestens 30%ige Verminderung der Summendurchmesser der Zielläsionen, basierend auf dem Summendurchmesser zu Studienbeginn. Ein Progress bei Zielläsionen war gegeben, wenn der Summendurchmesser im Vergleich zum niedrigsten in der Studie erhobenen Wert um mindestens 20 % zunahm und sich dieser gleichzeitig um mindestens 5 mm vergrößerte oder eine neue Läsion auftrat. Eine stabile Erkrankung lag vor, wenn die Patienten weder ein Ansprechen noch ein Progress zeigten. • Dauer des Ansprechens *Definition:* Die Dauer des Ansprechens war definiert als Zeitraum zwischen dem erstmaligen Erreichen von CR oder PR und objektiv dokumentierter Krankheitsprogression bzw. Tod jeglicher Ursache. • Progressionsfreies Überleben (PFS) *Definition:* PFS war definiert als Zeitraum zwischen erstmaliger Gabe der Studienmedikation und objektiv dokumentierter Krankheitsprogression bzw. Tod jeglicher Ursache. • Gesamtüberleben (OS) *Definition:* Das Gesamtüberleben war definiert als Zeitraum zwischen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erstmaliger Gabe der Studienmedikation und Tod jeglicher Ursache. • Dauer des intrakraniellen Ansprechens *Definition:* Die Dauer des intrakraniellen Ansprechens war definiert als Zeitraum zwischen dem erstmaligen Erreichen von CR oder PR bezüglich Hirnmetastasen und objektiv dokumentierter Krankheitsprogression bzw. Tod jeglicher Ursache. • Intrakranielles PFS *Definition:* Intrakranielles PFS war definiert als Zeitraum zwischen erstmaliger Gabe der Studienmedikation und objektiv dokumentierter Krankheitsprogression im Gehirn bzw. Tod jeglicher Ursache. *Erhebungszeitpunkte:* Die Beurteilung von bestem Ansprechen, PFS, OS und intrakraniellem PFS erfolgte während des Screenings und ab dann im 8-wöchigen Intervall.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Das Ziel der Studie war die Bestimmung der RP2D, MTD, Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokineitk und vorläufigen Wirksamkeit von oral verabreichtem Brigatinib bei Patienten mit fortschrittenen Malignitäten (außer Leukämie). Bei der Fallzahlbestimmung wurden daher vornehmlich klinische und weniger statistische Aspekte berücksichtigt. Die histologisch und molekular definierten Expansionskohorten ermöglichten eine vorläufige Abschätzung der klinischen Aktivität von Brigatinib. Nach dem gewählten Design lag die geschätzte Rate von DLT bei der MTD im Bereich zwischen 0,17 und 0,26. Die geschätzte Rate von DLT bei der höchsten Dosis, die eine Stufe über der MTD lag, betrug 0,33. Insgesamt wurde die Studie mit 135 bis 175 Teilnehmern geplant, die in etwa 10 Studienzentren eingeschlossen werden sollten: 1) Dosiseskalationskohorte Testung von sechs verschiedenen Dosierungen bei 30 bis 70 Patienten 2) Expansionskohorten • Jeweils etwa 20 Patienten in den Kohorten 1, 3 und 4 • 50 Patienten in Kohorte 2 • 25 Patienten in Kohorte 5
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen	Interimsanalysen waren nicht geplant. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch waren:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienabbruch	• Scheitern des Einschlusses von Patienten • Verstoß gegen das Studienprotokoll • Ungenaue oder unvollständige Datenerhebung • Sicherheitsbedenkliche oder unethische Vorgehensweise • Zweifelhafte Sicherheit der Studienmedikation • Vermutete fehlende Wirksamkeit der Studienmedikation • Behördliche Entscheidung
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Es handelt sich um eine offene, nicht randomisierte Studie.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht relevant.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht relevant.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es handelt sich um eine offene, nicht randomisierte Studie.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Es handelt sich um eine offene, nicht randomisierte Studie.
11	Verblindung	Es handelt sich um eine offene, nicht randomisierte Studie.
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht relevant.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für alle Dosisstufen sowie zusammenfassend über alle Dosisstufen wurden deskriptive Analysen durchgeführt. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben, wurden in die Safety-Analyse einbezogen. Für die Expantionskohorte wurden auch vorläufige Schätzungen der klinischen Aktivität wie Ansprechrate,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression und bestes Ansprechen bei Zielläsionen vorgenommen. Falls geeignet, wurden die Daten der Patienten der Expationskohorte mit den Daten der Patienten aus der Dosiseskalationsphase zusammengefasst.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppen der behandelten Patienten wurden hinsichtlich der verabreichten Dosis, der Krankheitsklassifikation und vorliegenden Mutation bei Baseline sowie der vorherigen Therapie untersucht.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Es handelte sich um eine offene, nicht randomisierte Studie, an der insgesamt 137 Patienten teilnahmen. Alle 137 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation und wurden für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen herangezogen.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>30 mg qd</u> Abgebrochen: n=3 • Dokumentierte Progression: n=2 • Klinische Progression: n=1 <u>60 mg qd</u> Abgebrochen: n=3 • Dokumentierte Progression: n=2 • Klinische Progression: n=1 <u>90 mg qd</u> Abgebrochen: n=12 • Unerwünschtes Ereignis: n=3 • Dokumentierte Progression: n=6 • Klinische Progression: n=1 • Tod: n=1 • Andere: n=1 (Entscheidung des Patienten) <u>60 mg bid</u> Abgebrochen: n=6 • Dokumentierte Progression: n=6 <u>120 mg qd</u> Abgebrochen: n=10 • Unerwünschtes Ereignis: n=2 • Dokumentierte Progression: n=8

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		90 →180 mg qd • Abgebrochen: n=17 • Unerwünschtes Ereignis: n=3 • Dokumentierte Progression: n=11 • Andere: n=3 (Entscheidung des Arztes, n=2; Protokollverstoß, n=1) 90 mg bid Abgebrochen: n=3 • Dokumentierte Progression: n=3 180 mg qd Abgebrochen: n=28 • Unerwünschtes Ereignis: n=3 • Dokumentierte Progression: n=18 • Klinische Progression: n=3 • Tod: n=4 120 mg bid Abgebrochen: n=3 • Unerwünschtes Ereignis: n=1 • Dokumentierte Progression: n=2 240 mg qd Abgebrochen: n=8 • Unerwünschtes Ereignis: n=1 • Dokumentierte Progression: n=3 • Klinische Progression: n=2 • Tod: n=1 • Andere: n=1 (Entscheidung des Patienten) 300 mg qd Abgebrochen: n=2 • Unerwünschtes Ereignis: n=1 • Klinische Progression: n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 20. September 2011 in die Studie eingeschlossen. Der Einschluss des letzten Patienten erfolgte am 08. Juli 2014. Der Datenschnitt für die präsentierte Analyse erfolgte am 16. November 2015. Die Studie läuft aktuell weiter. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts 28,3 Monate.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet	Die Studie läuft noch. Es ist geplant, die Patienten alle drei Monate bis zu einem Zeitraum von zwei Jahren nach Erhalt der Initialdosis

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	wurde	nachzubeobachten.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar

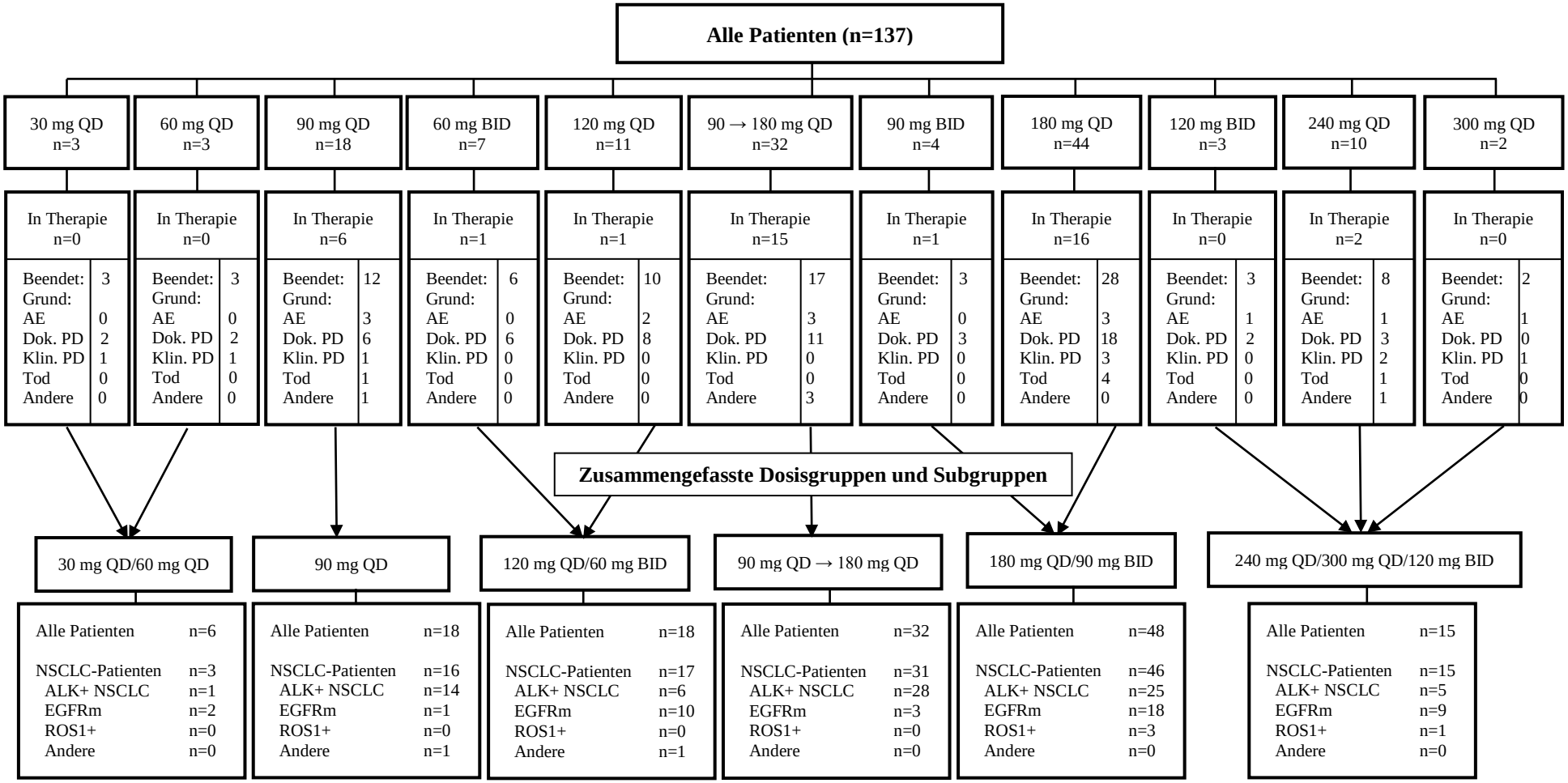


Tabelle 4-159: Studiendesign und -methodik für Studie <AP26113-13-301 (ALTA-1L)>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Studienziel:** Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die zuvor keinen ALK-Inhibitor erhalten haben. Die Wirksamkeit wurde anhand des progressionsfreien Überlebens (PFS; beurteilt durch ein verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee [BIRC]), gemäß RECIST v1.1 untersucht. **Sekundäre Studienziele:** 1. Untersuchung der Wirksamkeit von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, nachgewiesen durch • die bestätigte objektive Ansprechrate (ORR), • die Zeit bis zum Ansprechen (TTR), • die Dauer des Ansprechens (DOR), • die Krankheitskontrollrate (DCR) • und das Gesamtüberleben (OS) 2. Untersuchung der ZNS-Wirksamkeit von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, nachgewiesen durch das intrakranielle Ansprechen und das intrakranielle PFS bei Patienten, die bei Baseline intrakranielle ZNS-Metastasen aufwiesen. 3. Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib 4. Bestimmung von pharmakokinetischen Parametern von Brigatinib durch Populations-Pharmakokinetik-Modellierung 5. Vergleich zwischen Brigatinib und Crizotinib hinsichtlich patientenberichteter Symptome und Gesundheitsbezogener Lebensqualität (HRQoL), erhoben mithilfe der Fragebögen *EORTC-QLQ-C30 (v3.0)* und *QLQ-LC13 (v3.0)* **Explorative Studienziele:** 1. Bestimmung der bestätigten ORR und des PFS unter Brigatinib bei Patienten, die aus Arm B (Crizotinib) zu Brigatinib wechselten, wobei das PFS ab der ersten Brigatinib-Gabe untersucht wurde. 2. Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Brigatinib-Expostion und Wirksamkeit bzw. Sicherheit des Arzneimittels 3. Erforschung molekularer Determinanten der Wirksamkeit und Sicherheit von Brigatinib und Crizotinib
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive	Randomisierte, offene, vergleichende, multizentrische, internationale Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenem oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilungsverhältnis	metastasiertem NSCLC, die zuvor keinen ALK-Inhibitor erhalten haben. Randomisierung im Verhältnis 1:1 zu kontinuierlich Brigatinib 180 mg einmal täglich mit einer siebentägigen Lead-in-Phase mit Brigatinib 90 mg einmal täglich und kontinuierlich Crizotinib 250 mg oral zweimal täglich. **Stratifizierungsparameter**: • Vorliegen von ZNS-Metastasen zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden) • Vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Der Original-Prüfplan vom 22. Oktober 2015 wurde durch ein Amendment geändert. Relevante Änderungen sind nachfolgend aufgeführt. **Amendment 1 vom 16. September 2016** • Änderung des Einschlusskriteriums 1, um zu spezifizieren, dass Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder wiederkehrendem NSCLC (Stadium IIIB) für die Teilnahme an der Studie geeignet waren; lokal fortschritten oder wiederkehrende Erkrankung wurde hinzugefügt. • Änderung des Einschlusskriteriums 5, um zu spezifizieren, dass > Grad 1 Alopezie oder periphere Neuropathie, die während der vorherigen antineoplastischen Therapie aufgetreten waren, erlaubt waren, sofern sie als irreversibel erchatet wurden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien (nach Amendment 1)** Alle Patienten mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen: 1. Histologisch oder zytologisch bestätigtes NSCLC im Stadium IIIB (lokal fortgeschritten oder wiederkehrend und kein Kandidat für eine definitive multimodale Therapie) oder Stadium IV 2. Vorliegen von mindestens einem der beiden folgenden Kriterien: a) Dokumentierte ALK-Translokation, nachgewiesen durch das positive Ergebnis eines Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit-Tests oder Ventana ALK (D5F3) CDx-Tests. Der Test musste nach Angaben des Herstellers durchgeführt worden sein. b) Dokumentierte ALK-Translokation, nachgewiesen durch einen anderen Test und Verfügbarkeit von adäquatem Gewebe für die zentrale Labortestung durch einen FDA-genehmigten Test. Die Bestätigung eines positiven Ergebnisses des Labortests vor der Randomisierung war nicht notwendig. 3. Verfügbarkeit von ausreichend Tumorgewebe für die Zentralanalyse 4. Mindestens eine messbare Zielläsion gemäß RECIST v1.1 5. Genesung von toxischen Nebenwirkungen zum NCI CTCAE (v 4.0)-Grad ≤ 1, die im Zusammenhang mit einer vorherigen antineoplastischen Therapie aufgetreten waren.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsassoziierte Alopezie oder periphere Neuropathie vom Grad > 1 sind erlaubt, sofern sie als irreversibel erachtet werden. 6. Alter von ≥ 18 Jahren 7. Ausreichende Organfunktion, bestimmt durch: a) ALT/AST ≤ 2,5-facher oberer Normwert (bei Vorliegen von Lebermetastasen ≤ 5-facher oberer Normwert akzeptabel) b) Serum-Gesamt-Bilirubin ≤ 1,5-facher oberer Normwert (bei Patienten mit Gilbert-Syndrom ≤ 3-facher oberer Normwert akzeptabel) c) Serum-Kreatinin ≤ 1,5-facher oberer Normwert d) Serum-Lipase/Amylase ≤ 1,5-facher oberer Normwert e) Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1.500/µl f) Thrombozyten ≥ 75.000/µl g) Hämoglobin ≥ 10 g/dl 8. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status < 2 9. Normales QT-Intervall im Screening-EKG, definiert als korrigiertes Intervall (Fridericia) (QTcF) ≤ 450 ms bei Männern oder ≤ 470 ms bei Frauen 10. Für gebärfähige Patientinnen musste vor der Randomisierung ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen 11. Einverständnis von fruchtbaren Patientinnen und Patienten, mit ihren Sexualpartnern während der Studie und für mindestens 4 Monate nach dem Ende der Behandlung mit Brigatinib bzw. 3 Monate nach dem Ende der Behandlung mit Crizotinib eine hocheffektive Verhütungsform zu nutzen. 12. Unterzeichnete und datierte Einverständniserklärung, aus welcher hervorgeht, dass der Patient über alle relevanten Aspekte der Studie einschließlich potenzieller Risiken aufgeklärt wurde und an der Studie teilnehmen möchte. 13. Bereitschaft und Fähigkeit, an geplanten Studienvisiten teilzunehmen und sonstige Studienprozeduren zu befolgen **Ausschlusskriterien (nach Amendment 1)** Patienten, die eine der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen: 1. Erhalt einer vorherigen Therapie mit einer investigativen antineoplastischen Substanz zur Behandlung des NSCLC 2. Erhalt einer vorherigen Therapie mit einem beliebigen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), einschließlich einem ALK-Inhibitor 3. Erhalt von mehr als einer systemischen antineoplastischen Therapie zur Behandlung von lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; Voraussetzung ist allerdings, dass die Therapie für mindestens einen Zyklus verabreicht wurde. Eine neue antineoplastische Substanz, die als Erhaltungstherapie genutzt wurde, zählt als neues Regime. Eine neoadjuvante oder adjuvante systemische antineoplastische Therapie wird als vorheriges Regime

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		gewertet, sofern die (neo)adjuvante Therapie innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung beendet worden war. 4. Erhalt einer Chemo- oder Strahlentherapie (ausgenommen stereotaktische Radiochirurgie und körperstereotaktische Bestrahlung) innerhalb von 14 Tagen vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation 5. Behandlung mit antineoplastischem monoklonalen Antikörper innerhalb von 30 Tagen vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation 6. Größere Operation innerhalb von 30 Tagen vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation; kleinere chirurgische Eingriffe wie Katheterplatzierung und minimal-invasive Biopsien waren erlaubt. 7. Diagnose einer weiteren (zusätzlich zum NSCLC) primären Malignität; ausgenommen sind Patienten mit ausreichend behandeltem Nicht-Melanom-Hautkrebs, Carcinoma in situ der Zervix, definitiv behandeltem nicht metastasiertem Prostatakrebs und Patienten, die seit Diagnose des anderen Primärtumors für mindestens drei Jahre zweifelsfrei rückfallfrei sind. 8. Patienten, die während des Screenings symptomatische ZNS-Metastasen (parenchymal oder leptomeningeal) aufweisen oder eine asymptomatische Erkrankung haben, die innerhalb von sieben Tagen vor der Randomisierung eine steigende Dosis von Kortikosteroiden erfordert; falls sich die neuologischen Symptome bei einem Patienten verschlechtern oder es Anzeichen von ZNS-Metastasen gibt, muss der Patient die lokale Therapie abschließen und innerhalb von sieben Tagen vor der Randomisierung neurologisch stabil sein. 9. Aktuelle Rückenmarkskompression (symptomatisch oder asymptomatisch und detektiert durch radiologische Bildgebung); Patienten mit leptomeningealer Erkrankung und ohne Rückenmarkskompression dürfen teilnehmen. 10. Schwanger, in Schwangerschaftsplanung oder stillend 11. Signifikante, unkontrollierte oder aktive kardiovaskuläre Erkrankung, insbesondere, jedoch nicht beschränkt auf: a) Myokardinfarkt innerhalb von sechs Monaten vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation b) instabile Angina pectoris innerhalb von sechs Monaten vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation c) Kongestives Herzversagen innerhalb von sechs Monaten vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation d) Vorgeschichte einer klinisch signifikanten atrialen Arrythmie (einschließlich klinisch signifikanter Bradyarrythmie), bestimmt durch den behandelnden Arzt e) Vorgeschichte einer ventrikulären Arrythmie f) Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke innerhalb von sechs Monaten vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation 12. Unkontrollierte Hypertension; Patienten mit Hypertension sollten zur Kontrolle des Blutdrucks zu Studienbeginn unter entsprechender Therapie sein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		13. Vorgeschichte oder Vorliegen (bei Baseline) einer interstitiellen Lungenerkrankung oder arzneimittel- bzw. strahlenassoziierten Pneumonitis 14. Aktuelle oder aktive Infektion, einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf, der Notwendigkeit einer intravenösen antibiotischen Therapie 15. Bekannte HIV-Infektion; bei fehlender Vorgeschichte war eine Testung auf HIV nicht erforderlich 16. Bekannte oder vermutete Hypersensitivität gegenüber Brigatinib oder seinen Trägerstoffen 17. Bekannte oder vermutete Hypersensitivität gegenüber Crizotinib oder seinen Trägerstoffen 18. Malabsorptionssyndrom oder eine andere gastrointestinale Störung, welche die orale Aufnahme der Studienmedikation beeiträchtigen könnte 19. Jeder Zustand und jede Erkrankung, die nach Meinung des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten beeinträchtigen oder mit der Untersuchung der Prüfsubstanz interferieren könnten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor: ARIAD Pharmaceuticals, Inc.; 26 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139-4234, USA Die 230 Patienten wurden durch insgesamt 150 Studienzentren eingeschlossen, von denen 77 in Europa lokalisiert sind (18 in Spanien, 16 in Italien, 11 in Frankreich, 9 in Deutschland, 6 in Großbritannien, 4 in Österreich, 4 in den Niederlanden, 3 in Schweden, 2 in der Schweiz, und jeweils ein Zentrum in Dänemark, Norwegen, Finnland und Luxemburg), 18 in den USA, 9 in Süd-Korea, 7 in Australien, 5 in Taiwan, 4 in Hong-Kong, 3 in Singapur und ein Zentrum in Kanada.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu Brigatinib (Arm A) oder Crizotinib (Arm B) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte unter Berücksichtigung der Stratifizierungsparameter *ZNS-Metastasen bei Baseline* (ja vs. nein) und *Vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung* (ja vs. nein). Voraussetzung für den zuletzt genannten Parameter war, dass die Chemotherapie für mindestens einen Zyklus verabreicht worden sein musste. **Arm A (Brigatinib)** Patienten erhalten während der ersten sieben Tage einmal täglich 90 mg Brigatinib oral, danach wurde die Dosis auf kontinuierlich einmal täglich 180 mg Brigatinib oral gesteigert. Brigatinib wird unabhängig von den Mahlzeiten und mit Wasser (empfohlen 240 ml) eingenommen. **Arm B (Crizotinib)** Crizotinib wird in einer Dosis von 250 mg zweimal täglich oral verabreicht. Crizotinib wird unabhängig von den Mahlzeiten und mit Wasser (empfohlen 240 ml) eingenommen. **Behandlungsdauer** Ein Therapiezyklus umfasste unabhängig von der Studienmedikation 28 Tage. Die Behandlung erfolgt bis zum Tod des Patienten, Behandlungsabbruch oder Studienende. **Fortsetzung der Behandlung nach Krankheitsprogression** Randomisierte Patienten erhalten Brigatinib oder Crizotinib bis zum Auftreten eines BIRC-beurteilten Progresses, intolerabler Toxizität oder einem Therapieabbruch aus anderen Gründen. Unter bestimmten Voraussetzungen kann die Therapie nach einem Progress nach Ermessen des Prüfarztes fortgeführt werden. So können Patienten in Arm A, die einen BIRC-beurteilten Progress zeigen, die Behandlung mit Brigatinib fortsetzen, sofern sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von dieser profitieren können. Patienten in Arm B hingegen dürfen die Behandlung nach einem BIRC-beurteilten Progress nicht fortführen. <u>Crossover von Arm B (Crizotinib) zu Brigatinib</u> Patienten mit BIRC-beurteiltem Progress unter Crizotinib dürfen nach Ermessen des Prüfarztes und Genehmigung durch den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Klinischen Monitors zu Brigatinib wechseln (Crossover). Bei allen Patienten, die aus dem Crizotinib- in den Brigatinib-Arm wechseln, ist zwischen den Behandlungen eine mindestens zehntägige Wash-out-Periode einzuhalten. Die Crossover-Patienten erhalten analog zu Patienten aus Behandlungsarm A während der ersten sieben Tage einmal täglich 90 mg Brigatinib oral, danach kontinuierlich einmal täglich 180 mg Brigatinib oral. Die Behandlung mit Brigatinib startet an Tag 1 des ersten Crossover-Zyklus, wobei jeder Behandlungszyklus in der Crossover-Phase eine Dauer von 28 Tagen hat. **Dosisanpassung** Eine Dosisunterbrechung oder -reduktion sollte bei Patienten vorgenommen werden, die nach Einschätzung des Prüfarztes behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse (UE) zeigen. Im Fall von UE kann der Prüfarzt die Behandlung für bis zu 28 Tage unterbrechen oder die Dosis reduzieren. Bildet sich das UE innerhalb der 28 Tage nicht bis zu ≤Grad 1 zurück, muss der Klinische Monitor informiert werden. Von jeglichem behandlungsassoziierten UE (Nebenwirkung), das bei einem Studienteilnehmer auftritt, wird während des gesamten Studienzeitraums eine umfassende Bewertung vorgenommen. Das Management des UE richtet sich nach Schwere und klinischer Beurteilung des Ereignisses. Jede Medikation, einschließlich der Arzneimittel, die zur Behandlung von mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebrachten Symptomen eingesetzt werden, soll auf der entsprechenden Seite zu den Begleitbehandlungen im elektronischen Erhebungsbogen (eCRF) des Patienten aufgeführt werden. Details zum Vorgehen bei UE finden sich im Prüfplan der ALTA-Studie in den Abschnitten 13.1.3.1 (Brigatinib) und 13.1.3.2 (Crizotinib) **Fortführung der Brigatinib-Behandlung nach Therapieunterbrechung** Falls die Brigatinib-Therapie für mehr als 14 Tage unterbrochen wurde und die vorherige Dosis höher als 90 mg qd war, sollten Patienten die Behandlung in den ersten sieben Tagen mit einer Dosis von 90 mg qd fortsetzen, bevor sie wieder die ursprüngliche Dosis von 120 mg qd oder 180 mg qd erhalten. Die Dosis sollte darüber hinaus nicht höher sein als die Dosis vor der Therapieunterbrechung. **Dosiseskalation nach Dosisanpassung** Von einer Reeskalation nach einer UE-bedingten Dosisanpassung wird abgeraten, auch wenn sich der Prüfarzt nach Rücksprache mit dem Sponsor für eine solche entscheiden kann. Voraussetztung hierfür ist, dass das zur Therapieunterbrechung führende UE nicht wiederaufgetreten sein darf und keine weiteren UE der Grade 3 oder 4 innerhalb der vorangegagenen 28 Tage beobachtet wurden. **Begleitbehandlung** Eine palliative Therapie und unterstützende Maßnahmen sind

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		während der Studie erlaubt, um Symptome und zugrundeliegende Krankheiten zu behandeln, die im Laufe der Studie auftreten können. Patienten mit ZNS-Läsionen, die eine lokale Radiotherapie wie SRS benötigen, dürfen die Behandlung mit der Studienmedikation nach Ermessen des Prüfarztes und Genehmigung durch den Sponsor nach einer entsprechenden Unterbrechung der Therapie fortführen. Im Hinblick auf die Analayse wird dies jedoch als Krankheitsprogression bewertet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium** Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS) entsprechend RECIST Version 1.1 gemäß Beurteilung durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee (BIRC) Definition: Zeit von der Randomisierung bis zur objektiven Dokumentation der Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeder Ursache bei Patienten der ITT-Population. Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression werden zensiert. **Sekundäre Studienziele:** 1. Bestätigte objective Ansprechrate gemäß RECIST v1.1, beurteilt durch das BIRC Definition: Anteil der Patienten mit vollständigem (CR) oder teilweisem (PR) Ansprechen entsprechend RECIST Version 1.1 gemäß BIRC in der ITT-Population und Bestätigung nach ≥4 Wochen 2. Bestätigte, BIRC-beurteilte intrakranielle ORR Definition: Anteil der Patienten mit CR oder PR im ZNS gemäß RECIST Version 1.1 bei randomisierten Patienten mit aktiven ZNS-Metastasen bei Baseline 3. Intrakranielles PFS, beurteilt durch das BIRC Defintion: Zeit von der Randomisierung bis zur ersten ZNS-Progression (in bildgebenden Verfahren dokumentierte Zunahme der Summe der längsten Durchmesser der intrakranialen Läsionen ≥20% oder Auftreten neuer Läsionen) oder bis zum Tod jeder Ursache. Das intrakranielle PFS wird sowohl bei Patienten erhoben, die bei Baseline ZNS-Metastasen aufwiesen, als auch bei Patienten ohne ZNS-Metastasen bei Baseline. Patienten ohne dokumentierte ZNS-Progression werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. 4. Gesamtüberleben Defintion: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache in der ITT-Population. Patienten, die noch am Leben sind, werden am Tag des letzten Kontakts zensiert. 5. Dauer des Ansprechens, beurteilt durch ein BIRC Defintion: Zeit von der ersten Dokumentation des Ansprechens (CR oder PR) bis zum Datum der objektiv dokumentierten Progression 6. Zeit bis zum Ansprechen, beurteilt durch ein BIRC

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Defintion: Zeit von der Randomisierung bis zur initialen Beobachtung von CR oder PR 7. BIRC-beurteilte Krankheitskontrollrate Defintion: Prozentsatz randomisierter Patienten mit bestätigter CR oder PR oder mit stabiler Erkrankung [SD]) als bestem Ansprechstatus entsprechend RECIST Version 1.1. Im Falle von SD musste eine SD wenigstens einmal innerhalb von 6 Wochen nach Beginn der Randomisierung dokumentiert worden sein. 8. Sicherheit und Verträglichkeit 9. Änderung der Symptomatik und Lebensqualität vs. Baseline, gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (v3.0) und Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe, gemessen mittels EORTC QLQ-LC13 (v3.0) **Explorative Endpunkte:** • Bestätigte BIRC-beurteilte ORR für Brigatinib, gemäß RECIST v1.1 bei Patienten, die aus dem Crizotinib-Arm in den Brigatinib-Arm wechselten. • Bestätigtes BIRC-beurteiltes PFS (gemäß RECIST v1.1), gemessen ab Gabe der ersten Dosis Brigatinib bei Patienten, die aus dem Crizotinib-Arm in den Brigatinib-Arm wechselten. • Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von Brigatinib und der seiner Wirksamkeit und Sicherheit • Ermittlung von molekularen Determinanten hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Brigatinib und Crizotinib. **Erhebungsmethoden und -zeitpunkte** a) Wirksamkeit Die Tumorbeurteilung erfolgte alle acht Wochen durch ein unabhängiges Prüfkomitee (BIRC) und den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1 bis zum BIRC-beurteilten Progress. Ein Tumoransprechen (CR oder PR) sollte mindestens vier Wochen nach dem initialen Ansprechen bestätigt werden. Bei Patienten, welche die Therapie nicht aufgrund einer BIRC-beurteilten Progression abbrachen, sollte eine zusätzliche Tumorbewerung bis zum Progress oder Beginn einer weiteren systemischen antineoplastischen Therapie vorgenommen werden. Bei Patienten in Arm A, welche die Therapie mit Brigatinib nach einem Progress fortsetzen, wird die achtwöchentliche Tumorbewertung weitergeführt. Ein Crossover von Arm B (Crizotinib) zu Brigatinib (Crossover-Phase) ist nach Ermessen des Prüfarztes für Patienten erlaubt, die eine BIRC-beurteilte Progression zeigten. Für diese Patienten wird das Tumoransprechen zu Beginn der Crossoverphase (neue Baseline) reevaluiert. Die Tumorbeurteilung erfolgte ebenfalls alle acht Wochen durch ein unabhängiges Prüfkomitee (BIRC) und den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Prüfarzt gemäß RECIST v1.1 bis zum BIRC-beurteilten Progress. Bei Patienten der Crossover-Phase, welche die Therapie nicht aufgrund einer BIRC-beurteilten Progression abbrachen, sollte eine zusätzliche Tumorbewerung bis zum Progress oder Beginn einer weiteren systemischen antineoplastischen Therapie vorgenommen werden. Im Hinblick auf das Gesamtüberleben werden die Patienten für mindestens drei Jahre, nachdem der letzte Patient randomisiert worden war, nachbeobachtet. b) Patientenberichtete Symptome und Lebensqualiät Die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLC-LC13 werden bei Baseline, bei den geplanten Visiten und 30 Tage nach Gabe der letzten Dosis (an der letzten Visite) ausgegeben. Die Fragebögen sollen den Patienten im Rahmen der geplanten Visiten überreicht werden, bevor klinische Messungen, Bewertungen oder sonstige Prozeduren vorgenommen werden. b) Sicherheit Die Bewertung der Sicherheit umfasst eine körperliche und Laboruntersuchung, die Messung von Vitalparametern und die Durchführung eines Elektrokardiogramms (EKGs). Unerwünschte Ereignisse (UE) werden gemäß der allgemeinen Terminologie für UE (CTCAE, v4.0) des National Cancer Instituts (NCI) bewertet. Die Beurteilung der Sicherheit erfolgt bei allen Patienten, die mindestens eine Dosis der jeweiligen Studienmedikation erhalten haben. Für jeden Behandlungsarm wird die Inzidenzrate von unter der Behandlung auftretenden UE (TEAE), behandlungsasoziierten TEAE und schwerwiegenden unter der Behandlung auftretenden UE (SAE) gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MeDRA)-Systems nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PTs) klassifiziert. Die Häufigkeit des Auftretens der Gesamttoxizität, kategorisiert nach den maximalen Toxizitätsgraden (Schweregrad), wird ebenfalls beschrieben. Die Ergebnisse der Labortests und die CTCAE-Grade werden dokumentiert. Weiterhin werden deskritptive Analysen durchgeführt, welche die Änderungen der Labortests im Laufe der Zeit beschreiben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien wurden nach Studienbeginn nicht geändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl von 275 Patienten, die im Verhältnis 1:1 zu Brigatinib oder Crizotrinib randomisiert wurden, wurde basierend auf dem unter der Behandlung mit Crizotinib zu erwartenden medianen PFS von 10 Monaten bestimmt. Insgesamt 198 Ereignisse (Progression oder Tod unter den randomisierten Patienten) detektieren mit einer Power von 90 % eine klinische bedeutsame Verbesserung im PFS (Hazard Ratio = 0,625). Die Berechnung der Power basiert auf einem zweiseitigen Log-rank-Test und wird durch ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,043 kontrollliert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Zwischenanalysen</u> Es sind zwei Interimsanalysen zu den Zeitpunkten geplant, nachdem etwa 50 % und 75 % der insgesamt zu erwartenden Ereignisse (Progression oder Tod) eingetreten sind. Das Gesamt-alpa-Level wird mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durch die alpha-Spending-Funktion von O'Brien-Fleming Lan-DeMets kontrolliert. Die erste Interimsanalyse wird durchgeführt, sobald die ersten 99 Ereignisse eingetreten sind. Der primäre Endpunkt (PFS) wird bei einem zweiseitigen Alpha-Level von 0,0042 getestet. Eine zweite Interimsanalyse erfolgt nach 149 Ereignissen, wobei der primäre Endpunkt bei einem zweiseitigen Alpha-Level von 0,0194 getestet wird. Die Primäranalyse des primären Endpunkts wird nach 198 Ereignissen durchgeführt und wird bei einem zweiseitigen Alpha-Level von 0,043 getestet. Analysen zum Gesamtüberleben werden ebenfalls zum Zeitpunkt der Interimsanalysen und und der Primäranalyse durchgeführt, sofern der Endpunkt erreicht wird. Falls die Wirksamkeitsgrenze bei einer Interimsanalyse überschritten wird, werden die Patienten ihre Therapie fortsetzen bis ein Überlebensvorteil festgestellt wird. <u>Kriterien für vorzeitigen Therapieabbruch</u> Ein Auftreten von einem der folgenden Ereignisse zog einen Abbruch der Behandlung mit Brigatinib oder Crizotinib nach sich: • Intolerable Toxizität, festgestellt durch den Prüfarzt • Krankheitsprogression, die nach Ermessen des Prüfarzts eine alternative Therapie erfordert • BIRC-beurteilte Krankheitsprogression bei Patienten in Arm B, für die ein Crossover nicht in Betracht gezogen wird • Eintritt in eine weitere klinische Studie oder Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie • Deutliche Abweichung vom Studienprotokoll oder von den Einschlusskriterien, nach Meinung des Klinischen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Monitors oder Prüfarztes • Nicht-Befolgung der Studien- oder Follow-up-Verfahren • Schwangerschaft • Rücknahme der Einverständiserklärung durch den Patienten oder Entscheidung des Patienten, die Teilnahme abzubrechen • Beendigung der Studie durch den Sponsor • Jeder weitere Grund, der nach Einschätzung des Prüfarzts den Ausschluss eines Patienten aus der Studie rechtfertigt Patienten, die an der Crossover-Phase teilnehmen, müssen die Studie abbrechen, wenn eines der folgenden Ereignisse eintritt: • Intolerable Toxizität, festgestellt durch den Prüfarzt • Krankheitsprogression, die nach Ermessen des Prüfarzts eine alternative Therapie erfordert • Eintritt in eine weitere klinische Studie oder Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie • Deutliche Abweichung vom Studienprotokoll oder von den Einschlusskriterien, nach Meinung des Klinischen Monitors oder Prüfarztes • Nicht-Befolgung der Studien- oder Follow-up-Verfahren • Schwangerschaft • Rücknahme der Einverständiserklärung durch den Patienten oder Entscheidung des Patienten, die Teilnahme abzubrechen • Beendigung der Studie durch den Sponsor • Jeder weitere Grund, der nach Einschätzung des Prüfarzts den Ausschluss eines Patienten aus der Studie rechtfertigt <u>Kriterien für Studienabbruch</u> Ein Abrruch der Studie oder die Schließung eines Studienzentrums kann nach Rücksprache zwischen Sponsor und Prüfarzt (im Falle der Schließung eines Studienzentrums) beschlossen werden, falls der Sponsor, der Prüfarzt, der Klinische Monitor oder die zuständige Zulassungsbehörde während der Studie einen Faktor identizifiert haben, der dieses Vorgehen rechtfertigt. Unter anderem folgende Gegebenheiten können einen Studienabbruch bzw. die Schließung eines Studienzentrums begründen: • Schwerwiegendes, unerwartendes oder inakzeptables Risiko für einen Studienteilnehmer • Die Entscheidung des Sponsors, die Testung, Bewertung oder Entwicklung der Studienmedikation abzubrechen • Die Dauer der Studie überschreitet den Zeitraum von drei Jahren, beginnend mit der Randomisierung des letzten Patienten • Angabe wissentlich falscher Informationen seitens des Studienzentrums gegenüber dem Sponsor, dem klinisches Monitor oder der Zulassungsbehörde. • Unzureichende Compliance mit dem Studienprotokoll

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde mit dem SAS-Verfahren PROC PLAN vom Sponsor (ARIAD Pharmaceuticals, Inc.) erstellt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu Brigatinib (Arm A) oder Crizotinib (Arm B) randomisiert. In dieser Studie wurde eine stratifizierte, permutierte Blockrandomisierung durchgeführt. Die Stratifizierung erfolgte nach: • ZNS-Metastasen bei Baseline (vorhanden versus nicht vorhanden) • Vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung (ja vs. nein).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Studie wurde offen durchgeführt. Patienten und Prüfärzte kannten die Zuordnung zu der jeweiligen Behandlungsgruppe.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde mit dem SAS®-Verfahren PROC PLAN vom Sponsor (ARIAD Pharmaceuticals, Inc.) erstellt. Die Prüfärzte stellten die Eignung der Patienten für die Studie fest (Screening). Geeignete Patienten wurden nach dem Screening innerhalb von maximal 21 Tagen randomisiert und in die Studie aufgenommen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde offen durchgeführt. Patienten und Prüfärzte waren nicht verblindet. Die zentrale Befundung der bildgebenden Untersuchungen erfolgte durch ein für die Behandlungszuteilung verblindetes unabhängiges Review-Komitee (BIRC).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Brigatinib wird als Tablette in einer Dosis von 30 mg, 90 mg oder 180 mg zur Verfügung gestellt. Patienten erhalten während der ersten sieben Tage einmal täglich 90 mg Brigatinib oral, danach wird die Dosis auf kontinuierlich einmal täglich 180 mg Brigatinib oral gesteigert. Brigatinib wird unabhängig von den Mahlzeiten und mit Wasser (240 ml empfohlen) eingenommen. Crizotinib wird als Kapsel in einer Dosis von 200 mg oder 250 mg zur Verfügung gestellt. Patienten erhalten zweimal täglich oral verabreicht. Crizotinib wird unabhängig von den Mahlzeiten und mit Wasser (240 ml empfohlen) eingenommen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Bewertung des primären Zielkriteriums</u> Die primäre Analyse des primären Endpunkts basierte auf der ITT-Population und wurde mittels zweiseitigem stratifiziertem Log-rank-Test (Stratifizierungsparameter: Vorhandensein von intrakraniellen ZNS-Metastasen [ja vs. nein] und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung [ja vs. nein]) durchgeführt, um Brigatinib und Crizotinib hinsichtlich des BIRC-beurteilte PFS vergleichen zu können. Die zweiseitige Typ-1-Fehlerrate wird mit dem Signifikanzniveau von 0,05 kontrolliert. Das PFS wird für jeden Behandlungsarm mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Zusätzlich wurde eine Cox-Regression durchgeführt, um die Hazard Ratios zu schätzen, wobei die Stratifizierungsparameter als Kovariaten herangezogen wurden. <u>Bewertung der sekundären Zielkriterien</u> • Die bestätigte ORR wird mittels Mantel-Haenszel-Test (unter Berücksichtiung der Stratifizierungsparameter) in der ITT-Population durchgeführt, um die beiden Behandlungsarme bezüglich des Anteils an Patienten mit objektivem Ansprechen miteinander zu vergleichen. • Für den Vergleich zwischen Brigatinib und Crizotinib im Hinblick auf die intrakranielle objektive Ansprechrate wurde ebenfalls der Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtiung der Stratifizierungsparameter angewandt, allerdings nur bei Patienten, die bei Baseline intrakranielle ZNS-Metastasen aufwiesen. • Zur Bewertung des intrakraniellen PFS wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-rank-Test bei Patienten durchgeführt, die bei Baseline intrakranielle ZNS-Metastasen aufwiesen. Das intrakranielle PFS wird mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. • Die Zeit bis zum Ansprechen und die Dauer des Ansprechens wurden bei Patienten mit objektivem Ansprechen mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert. • Die Krankheitskontrollrate wird mittels Mantel-Haenszel-Test (unter Berücksichtiung der Stratifizierungsparameter) in der ITT-Population analysiert, um die beiden Behandlungsarme hinsichtlich des Anteils an Patienten mit objektivem Ansprechen (gesamt), teilweisem Ansprechen, partiellem Ansprechen oder stabiler Erkrankung (≥ 6 Wochen) zu vergleichen. • Für die primäre Analyse des sekundären Endpunkts Gesamtüberleben wird ein zweiseitiger stratifizierter Log-rank-Test in der ITT-Population angewandt. Das Gesamtüberleben wird mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für potentiell prognostische Baseline-Faktoren werden für den primären Endpunkt und die sekundären Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt. Weiterhin werden für die Sicherheitsendpunkte explorative Analysen für die Subgruppen Alter, Geschlecht, Ethnie, Mutationsstatus, vorherige antineoplastische Therapien, Anamnese und weitere prognostische Faktoren durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**a) Randomisiert wurden:** Brigatinib: 137 Patienten Crizotinib: 138 Patienten **Die Behandlung erhielten tatsächlich:** Brigatinib: 136 Patienten Crizotinib: 137 Patienten **In der Analyse des primären Zielkriteriums wurden berücksichtigt:** Brigatinib: 137 Patienten Crizotinib: 138 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Patienten, die vorzeitig die Einverständniserklärung zurückzogen:** Brigatinib: 1 Crizotinib: 1 **Patienten, die die Studienbehandlung beendeten:** **Brigatinib:** UE: 10 Tod: 5 Dokumentierte Progression: 18 Klinische Progression: 4 Widerruf des Einverständnisses: 2 Entscheidung des Arztes: 2 Andere: 0 **Crizotinib:** UE: 5 Tod: 4 Dokumentierte Progression: 54 Klinische Progression: 7 Widerruf des Einverständnisses: 2 Entscheidung des Arztes: 5 Andere: 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme	Der erste Patient wurde am 30. April 2016 in die Studie eingeschlossen. Die Studie läuft aktuell weiter.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der Datenschnitt für die präsentierte Analyse erfolgte am 19. Februar 2018.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch. Es ist geplant, die Patienten bis zum Abschluss von 3 Jahren nach Einschluss des letzten Patienten nachzubeobachten.
a: nach CONSORT 2010.		

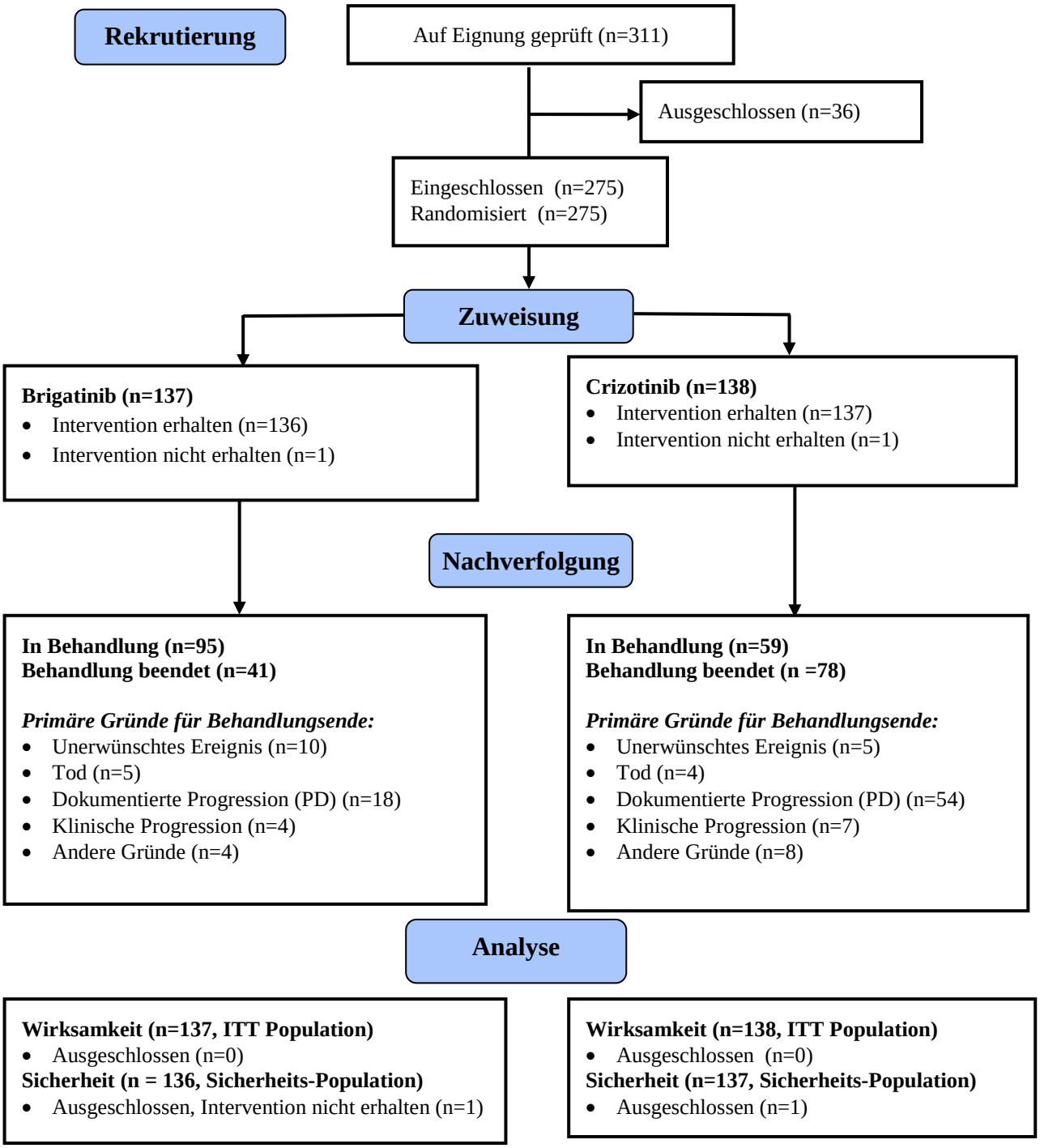


Tabelle 4-160 Studiendesign und- methodik für Studie ASCEND-5

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib im Vergleich zur Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel bei Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die bereits mit einer Platin-basierten Chemotherapie und Crizotinib vorbehandelt sind.
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib im Vergleich zur Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel bei Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die bereits mit einer Platin-basierten Chemotherapie und Crizotinib vorbehandelt sind <u>Behandlungszuteilung:</u> Randomisierung der 231 Patienten im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach dem ECOG-Performance-Status (0 vs. 1/2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden): - Interventionsgruppe (N = 115): Ceritinib (750 mg qd) - Vergleichsgruppe (N = 116): Pemetrexed (500 mg/m²) oder Docetaxel (75 mg/m²), verabreicht jeweils am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus. <u>Dauer der Behandlung:</u> Die Dauer der Behandlung war nicht vorgegeben und wurde bis zur Tumorprogression gemäß den RECIST-Kriterien, dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, einer Schwangerschaft, dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, dem Tod des Patienten oder der Therapiebeendigung durch den Prüfarzt oder den Patienten fortgesetzt. Auch nach der Progression konnten Patienten in beiden Studienarmen die Therapie mit der jeweiligen Studienmedikation weiter fortsetzen, wenn sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von einer Therapie profitierten. <u>Cross-over:</u> Patienten in der Vergleichsgruppe konnten bei Nachweis einer Tumorprogression gemäß den RECIST-Kriterien sowie der Bestätigung der Progression durch das BIRC auf die Behandlung mit Ceritinib wechseln.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt gab es vier Amendments des Studienprotokolls. Dabei ergaben sich die folgenden wesentlichen Änderungen: **Amendment 2 vom 23. Mai 2014:** - nach Studienbeginn (Randomisierung von 67 Patienten) - Ausweitung der Einschlusskriterien auf Patienten, die bereits bis zu zwei vorangegangene Chemotherapie-Regime zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC erhalten hatten (zuvor Beschränkung auf nur eine vorangegangene Chemotherapie)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem (Stadium IIIB oder IV), nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die bereits mit einer Platin-basierten Chemotherapie und Crizotinib vorbehandelt sind.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** 1. Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines NSCLC mit ALK-Translokation, nachgewiesen mittels des von der FDA genehmigten Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit (Abbott Molecular Inc) 2. NSCLC im Stadium IIIB oder IV 3. Alter ≥ 18 Jahre 4. Lebenserwartung ≥ 12 Wochen 5. ECOG-Performance-Status 0-2 6. Vorbehandlung mit Crizotinib in der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation - Crizotinib-Behandlung für mindestens 21 Tage - Beendigung der Crizotinib-Behandlung aufgrund von Progression, Intoleranz oder einer anderen Ursache - keine Vorgaben in Bezug auf die Reihenfolge der Vorbehandlung mit Crizotinib bzw. Chemotherapie 7. Vorbehandlung mit ein oder zwei Chemotherapie-Regimen einschließlich einer Platin-basierten Chemotherapie in der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation - vorangegangene Therapie mit Bevacizumab bzw. Erhaltungstherapie (z. B. mit Bevacizumab) erlaubt, wenn diese Teil des Platin-basierten Therapieregimes war - eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie zählt als ein früheres Therapieregime, wenn das Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Therapieende auftrat - Chemotherapeutika, die im Rahmen eines 21-tägigen bzw. 28-tägigen Behandlungszyklus verabreicht werden, müssen für mindestens zwei Behandlungszyklen eingesetzt worden sein (es sei denn, die Behandlung wurde nach dem ersten Zyklus aufgrund einer Tumorprogression beendet) - Patienten sollen nicht Pemetrexed und Docetaxel im Rahmen einer Vortherapie erhalten haben 8. Nachweis einer progredienten Erkrankung bei der Aufnahme in die Studie 9. Mindestens eine messbare Läsion gemäß RECIST v1.1; eine vorhergehend bestrahlte Läsion gilt nur dann als Zielläsion, wenn diese seit der Bestrahlung klare Zeichen einer Krankheitsprogression aufweist. 10. Toxizitäten bedingt durch frühere antineoplastische Therapien müssen bis zu einem CTCAE-Grad ≤ 1 abgeklungen sein (Ausnahme: Alopezie) 11. Bei der Screening-Visite müssen die folgenden Laborwerte

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		vorliegen: - Leukozyten ≥ 4 x 10^9/l - Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1,5 x 10^9/l - Thrombozyten ≥ 100 x 10^9/l - Hämoglobin ≥ 9 g/dl - Serum-Kreatinin < 1,5 mg/dl und/oder Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min nach der Cockcroft-Gault-Formel - Gesamtbilirubin < 1,5 x ULN bei Patienten mit Gilbert-Syndrom: Gesamtbilirubin < 3,0 x ULN oder direktes Bilirubin < 1,5 x ULN - Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase < 2,5 x ULN; bei Patienten mit Lebermetastasen jeweils < 5 x ULN - Alkalische Phosphatase < 5,0 x ULN - Serumamylase ≤ 2 x ULN - Serumlipase ≤ ULN - Nüchternblutzucker ≤ 175 mg/dl 12. Während des Screenings müssen die folgenden Laborwerte im Normalbereich liegen bzw. auf den Normalbereich eingestellt werden: - Kalium - Magnesium - Phosphor - Calcium 13. Unterschriebene Einwilligungserklärung 14. Bereitschaft und Fähigkeit, den Behandlungsplan zu befolgen sowie an den Studienvisiten, den Labortests und den weiteren Studienabläufen teilzunehmen <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem der Trägerstoffe für Ceritinib (mikrokristalline Cellulose, Mannitol, Polyvinylpyrrolidon, kolloidales Siliziumdioxid, Magnesiumstearat) 2. Vorgeschichte einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Pemetrexed, wenn der Prüfarzt Pemetrexed als Kontrollchemotherapie auswählt 3. Vorgeschichte einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Docetaxel oder anderen Arzneimitteln, die Polysorbat 80 enthalten, wenn der Prüfarzt Docetaxel als Kontrollchemotherapie auswählt 4. Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen, die neurologisch instabil sind und in den zwei Wochen vor Studieneintritt zunehmende Dosen an Steroiden zur Kontrolle von ZNS-Symptomen benötigten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		5. Vorgeschichte einer karzinomatösen Meningitis 6. Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung oder einer interstitiellen Pneumonitis einschließlich einer klinisch signifikanten Strahlenpneumonitis 7. Vorbehandlung mit einem ALK-Inhibitor ausgenommen Crizotinib 8. Antineoplastische Therapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC ausgenommen Crizotinib und höchstens zwei Chemotherapie-Regime 9. Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung eine Radiotherapie der Lunge erhielten oder die sich noch nicht von Toxizitäten einer Radiotherapie erholt haben (bei einer Radiotherapie anderer anatomischer Lokalisationen gilt eine Grenze von 2 Wochen; eine palliative Radiotherapie von Knochenläsionen ist auch innerhalb von 2 Wochen vor Behandlungsbeginn erlaubt) 10.Große chirurgische Eingriffe innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung (2 Wochen bei der Resektion von Hirnmetastasen) 11.Bestehen oder Vorgeschichte einer anderen malignen Erkrankung, die innerhalb der letzten 3 Jahre diagnostiziert wurde oder behandelt werden musste (Ausnahmen: vollständig entferntes Basalzell- oder Plattenepithel-karzinom der Haut oder vollständig reseziertes Carcinoma in situ einer anderen Lokalisation) 12. Klinisch signifikante, unkontrollierte Herzerkrankung oder kardiales Ereignis innerhalb der letzten 6 Monate, z. B. - instabile Angina pectoris oder Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening - Vorgeschichte einer kongestiven Herzinsuffizienz (Klasse III-IV nach NYHA) - unkontrollierte Hypertonie, definiert als systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg - ventrikuläre Arrhythmie - andere kardiale Arrhythmie, die nicht durch eine medikamentöse Therapie kontrolliert wird - QTcF-Intervall > 470 ms 13.Beeinträchtigung der Magen-Darm-Funktion oder Vorliegen einer gastrointestinalen Erkrankung, die die Absorption von Ceritinib signifikant beeinträchtigen könnte (z. B. ulzerative Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, unkontrollierte Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe oder Malabsorptions-Syndrom) 14.Behandlung mit einem der folgenden Medikamente, die nicht mindestens eine Woche vor Beginn der Behandlung mit Ceritinib und für die Dauer der Studie unterbrochen werden kann: - potente Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4/5 - Medikamente mit einer geringen therapeutischen Breite, die vor allem über CYP3A4/5 und/oder CYP2C9 metabolisiert werden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Medikamente, die das QT-Intervall verlängern oder eine Torsades-de-pointes-Tachykardie induzieren können 15. Patienten, die gegenwärtig mit Warfarin (Coumadin®) oder anderen Coumarin-Derivaten behandelt werden 16. Einnahme instabiler oder zunehmender Dosen an Kortikosteroiden 17.Behandlung mit enzyminduzierenden Antiepileptika, die nicht mindestens eine Woche vor Beginn der Behandlung mit Ceritinib und für die Dauer der Studie unterbrochen werden kann 18. Schwangere oder stillende Frauen 19. Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung sowie für 3 Monate (im Kontrollarm für 6 Monate) nach Ende der Behandlung keine hocheffektive Verhütungsmethode verwenden 20. Sexuell aktive Männer, die während der Behandlung sowie für 3 Monate (im Kontrollarm für 6 Monate) nach Ende der Behandlung beim Geschlechtsverkehr kein Kondom tragen 21. Patienten mit anderen schweren, akuten oder chronischen Erkrankungen oder anomalen Laborwerten, die nach Einschätzung des Prüfarztes das Risiko einer Studienteilnahme erhöhen oder mit der Interpretation der Studienergebnisse interferieren könnten 22.Vorgeschichte einer Pankreatitis oder von durch eine Erkrankung des Pankreas bedingten erhöhten Amylase- oder Lipase-Werten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	99 Zentren in 20 Ländern (Belgien, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Libanon, Niederlande, Portugal, Russland, Schweiz, Singapur, Spanien, Türkei, UK, USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Interventionsgruppe (N = 115):</u> Ceritinib (750 mg qd) zur oralen Einnahme <u>Vergleichsgruppe (N = 116):</u> Pemetrexed (500 mg/m^2 i. v.) oder Docetaxel (75 mg/m^2 i. v.) nach Wahl des Prüfarztes, verabreicht jeweils am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus Ceritinib sollte täglich möglichst zur gleichen Tageszeit eingenommen werden. Die Einnahme sollte dabei auf leeren Magen mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer leichten Mahlzeit erfolgen. Pemetrexed und Docetaxel wurden entsprechend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation appliziert. Die Dauer der Behandlung war nicht vorgegeben und wurde bis zur Tumorprogression, inakzeptabler Toxizität, einer Schwangerschaft, dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, dem Tod oder der Therapiebeendigung durch den Prüfarzt oder den Patienten fortgesetzt. <u>Begleitmedikation</u> Patienten unter Pemetrexed erhielten zusätzlich eine Begleitmedikation mit Dexamethason (4 mg BID), die jeweils am Tag der Behandlung sowie am Tag zuvor und danach verabreicht wurde. Außerdem erhielten die Patienten Folsäure (400-1.000 µg qd) sowie Vitamin B12 (1 mg intramuskulär, 7 Tage vor Beginn der ersten Behandlung sowie zu Beginn jedes dritten Zyklus). Patienten unter Docetaxel erhielten eine Begleitmedikation mit Kortikosteroiden (z. B. 8 mg BID Dexamethason), die jeweils am Tag der Behandlung sowie am Tag zuvor und danach verabreicht wurde. Alle Patienten erhielten bereits ab Tag 7 vor der Randomisierung eine Prämedikation mit Folsäure und Vitamin B12. Bei Patienten, die in den Ceritinib-Arm randomisiert wurden, wurde diese Begleitmedikation am Tag der Randomisierung beendet. <u>Dosisreduktionen und Therapieunterbrechungen</u> Bei nicht zu tolerierenden Nebenwirkungen waren in beiden Studienarmen Dosisreduktionen oder Therapieunterbrechungen möglich. Eine Dosisreduktion unter 300 mg qd Ceritinib war allerdings nicht gestattet. Patienten, die auch diese Dosierung nicht tolerieren konnten, mussten die Therapie beenden. Im Vergleichsarm erfolgten eventuelle Dosisanpassungen entsprechend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B.	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS), beurteilt durch das BIRC - Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	- Evaluation der Krankheitsprogression mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC) - falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation - bei Patienten, die eine neue antineoplastische Therapie begannen, wurde die Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor dem Beginn der neuen Therapie zensiert <u>Das wichtigste sekundäre Zielkriterium war:</u> 1. Gesamtüberleben (overall survival, OS) - Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache - falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontakts <u>Weitere sekundäre Zielkriterien waren:</u> 1. Tumoransprechen, erhoben durch Prüfarzt und BIRC: a) Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR), definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) als bestes Ansprechen gemäß den RECIST-Kriterien b) Krankheitskontrollrate (disease control rate, DCR), definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten partiellen Ansprechen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) oder einer stabilen Erkrankung (bzw. weder CR noch Krankheitsprogression bei Patienten ohne messbare Läsionen zu Studienbeginn) als bestes Ansprechen gemäß den RECIST-Kriterien c) Zeit bis zum ersten Ansprechen, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR) Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation (bei Patienten ohne PFS-Ereignis) bzw. zum Zeitpunkt des maximalen Follow-up (bei Patienten mit PFS-Ereignis) d. Dauer des Ansprechens, definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR) bis zur Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation - Tumorevaluation mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) 2. PFS, beurteilt durch den Prüfarzt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache - Evaluation der Krankheitsprogression mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt - falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation - bei Patienten, die eine neue antineoplastische Therapie begannen, wurde die Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor dem Beginn der neuen Therapie zensiert 3. Intrakranielles Tumoransprechen, erhoben durch das BIRC: a) Intrakranielle Gesamtansprechrate (overall intracranial response rate, OIRR), definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten partiel-len (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) von Hirnmetastasen als bestes Ansprechen gemäß den modifizierten RECIST-Kriterien b) Intrakranielle Krankheitskontrollrate (intracranial disease control rate, IDCR), definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten partiellen Ansprechen PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) oder einer stabilen Erkrankung (bzw. weder CR noch Krankheits-progression bei Patienten ohne messbare Hirnläsionen zu Studienbeginn) von Hirnmetastasen als bestes Ansprechen gemäß den modifizierten RECIST-Kriterien c. Dauer des intrakraniellen Ansprechens, definiert als die Zeit vom erst-maligen Erreichen eines bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR) von Hirnmetastasen bis zur intrakraniellen Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation - Einschluss nur von Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn - Tumorevaluation mittels radiologischer Evidenz auf Basis der modifizierten RECIST-Kriterien (Version 1.1), die zu Studienbeginn eine Auswahl von bis zu 5 Hirnläsionen als Zielläsionen erlauben 4. Sicherheit - kontinuierliche Überwachung und Klassifikation unerwünschter Ereignisse nach NCI (National Cancer Institute) CTCAE Version 4.03 bis 30 Tage nach der letzten Behandlung 5. Patientenberichtete Zielgrößen - Erhebung mit Hilfe der Fragebögen EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13, EQ-5D und LCSS 6. Pharmakokinetik <u>Erhebungszeitpunkte</u> Tumorevaluation mittels radiologischer sowie photographischer Evidenz beim Screening, zu Beginn des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Erhebung patientenberichteter Zielgrößen beim Screening, zu Beginn des 2. und des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression. Auch bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung wurden für alle Patienten Daten in Bezug auf ihr Überleben sowie den Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie erhoben. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, erfolgten außerdem weiterhin Tumorevaluationen sowie die Erhebung patientenberichteter Zielgrößen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder einer Schwangerschaft.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	Geplante Rekrutierungszahl: 236 Zahl der tatsächlich rekrutierten Patienten: 231 (nach einer Randomisierung im Verhältnis 1:1 erhielten 115 Patienten Ceritinib und 116 Patienten eine Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel)
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde unter Berücksichtigung des primären Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“ bestimmt. Um eine Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 3 Monaten im Chemotherapie-Arm auf 5 Monate im Ceritinib-Arm bzw. ein Hazard Ratio von 0,6 mit einer Power von 90% und einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 nachweisen zu können, wurde eine Mindestzahl von 161 PFS-Ereignissen errechnet. Basierend auf der Annahme einer 17-monatigen Rekrutierungsperiode, einer zunehmenden Rekrutierungsrate in den ersten 6 Monaten bzw. einer stabilen Rekrutierungsrate von 15 Patienten pro Monat in den darauffolgenden Monaten, einer Dropout-Rate von 15% sowie einem Randomisierungs-Verhältnis von 1:1, ergab sich so ein Minimum von 236 zu rekrutierenden Patienten (Berechnung mit East 5.4 Soft-ware).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für den primären Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ war keine Interimsanalyse geplant. Für den wichtigsten sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden drei Auswertungen geplant: eine erste Interimsanalyse zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse, eine weitere Interimsanalyse nach 171 erwarteten Todesfällen sowie eine finale Analyse nach circa 196 erwarteten Todesfällen. Das globale Niveau von 2,5% wurde dabei mit Hilfe einer alpha spending Funktion nach Lan-DeMets (O’Brien-Fleming) kontrolliert. Bei Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ konnte die Studie vorzeitig beendet werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines IRT (Interactive Response Technology)-Systems.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und war stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Vor Therapiebeginn wurde jedem Patienten mit Hilfe des IRT-Systems eine Randomisierungsnummer zugeteilt, durch die der Patient einem der beiden Studienarme zugewiesen wurde.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines IRT-Systems. Nach Verifizierung aller verfügbaren Anforderungen kontaktierte das Studienpersonal des Zentrums das IRT-System, durch das der Patient einem der beiden Studienarme zugewiesen wurde. Die Behandlungsfolge war dabei weder für das Studienpersonal noch für den Patienten vorherzusehen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Da es sich um eine offene Studie handelt, war sowohl Ärzten als auch Patienten die Zuteilung der Studienmedikation bekannt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es wurden folgende relevante Analysepopulationen festgelegt: 1. FAS (Full Analysis Set)-Population - Auswertung aller randomisierten Patienten entsprechend dem Intenti-on-to-treat (ITT)-Prinzip 2. Sicherheitspopulation - Auswertung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation („as treated“) 3. PPS (Per-Protocol Set)-Population - Auswertung aller Patienten der FAS-Population, die eine adäquate Tumorevaluation zu Studienbeginn sowie mehr als 5 Wochen nach Studienbeginn hatten (es sei denn, eine Progression trat bereits vor diesem Zeitpunkt auf) und bei denen es zu keiner relevanten Protokollverletzung gekommen war - Relevante Protokollverletzungen waren z. B. o keine histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines NSCLC mit ALK-Genumlagerung o kein NSCLC im Stadium IIIB oder IV o Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen, die neurologisch instabil sind und in den zwei Wochen vor Studieneintritt zunehmende Dosen an Steroiden zur Kontrolle von ZNS-Symptomen benötigten o Vorgeschichte einer karzinomatösen Meningitis o ECOG-Performance-Status 3 oder 4 beim Screening o keine Vorbehandlung mit Crizotinib

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o keine Vorbehandlung mit einer Chemotherapie o kein Nachweis einer progredienten Erkrankung bei Studieneintritt o Vorbehandlung mit einer nicht mit den Vorgaben des Studienprotokolls übereinstimmenden Therapie <u>Statistische Methoden zur Bewertung relevanter Zielkriterien:</u> 1. Progressionsfreies Überleben - Schätzung des progressionsfreien Überlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels eines Log-rank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) mit einem ein-seitigen Signifikanzniveau von 0,025 2. Gesamtüberleben - Schätzung des Gesamtüberlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels eines Log-rank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) mit einem ein-seitigen Signifikanzniveau von 0,025 3. Gesamtansprechrate (ORR) / Krankheitskontrollrate (DCR) - Angabe des Anteils der Patienten mit ORR/DCR - p-Wert für den Gruppenvergleich basierend auf einem Chi-Quadrat-Test 4. Intrakranielle Gesamtansprechrate (OIRR) / Intrakranielle Krankheitskontrollrate (IDCR) - Angabe des Anteils der Patienten mit OIRR/IDCR - p-Wert für den Gruppenvergleich basierend auf einem Chi-Quadrat-Test 5. Zeit bis zum ersten Ansprechen - Schätzung der Zeit bis zum ersten Ansprechen mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode 6. Dauer des (intrakraniellen) Ansprechens - Schätzung der Dauer des Ansprechens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode (nur Responder) 7. Sicherheit - Zusammenfassung der Daten mittels deskriptiver Statistik - Schätzung der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels eines Log-rank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)

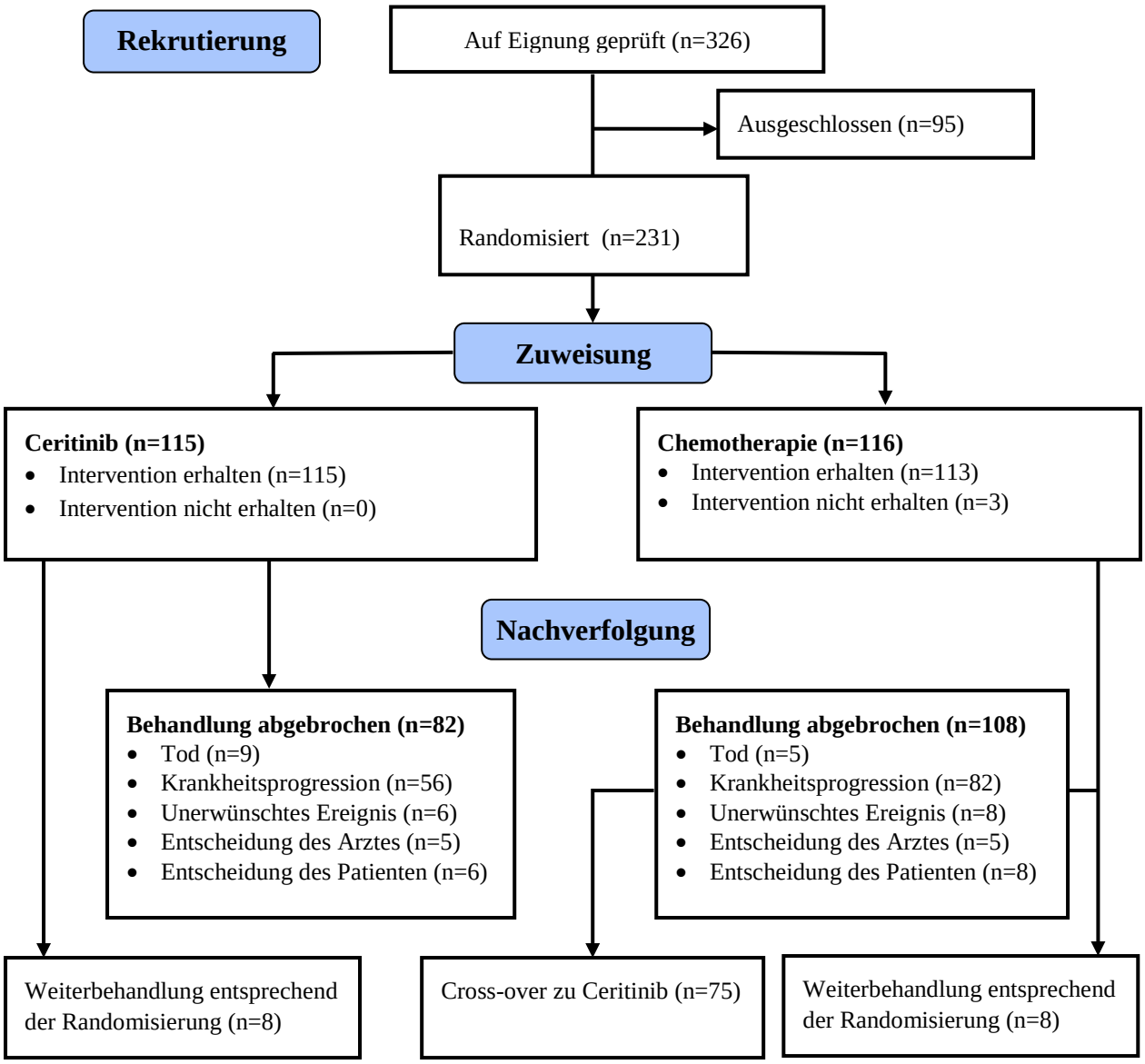
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mit einem zwei-seitigen Signifikanzniveau von 0,05 8. Patientenberichtete Zielgrößen - Schätzung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels eines Log-rank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) mit einem zwei-seitigen Signifikanzniveau von 0,05

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen: Für die Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“ sowie „Gesamtüberleben“ wurden a priori geplante Subgruppenanalysen zu den folgenden Subgruppenmerkmalen dargestellt: - Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) - Geschlecht (männlich vs. weiblich) - ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) - Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) - Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik) - Hautfarbe (kaukasisch vs. asiatisch vs. schwarz vs. andere) - Raucherstatus (Nie-Raucher vs. Ex-Raucher vs. Raucher) - Tumorlast (SOD der Zielläsionen < Median vs. SOD der Zielläsionen ≥ Median) - Ansprechen auf die vorangegangene Crizotinib-Therapie (CR/PR vs. nicht CR/PR) - Hirnmetastasen zu Studienbeginn, evaluiert durch das BIRC gemäß den RECIST-Kriterien Version 1.1 (vorhanden vs. nicht vorhanden) (nur für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“) Für sicherheitsrelevante Endpunkte wurde außerdem eine Analyse des Effekts in folgenden präspezifizierten Subgruppen durchgeführt: - Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) - Geschlecht (männlich vs. weiblich) - ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) - Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) - Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik) - Hautfarbe (kaukasisch vs. asiatisch vs. schwarz vs. andere) - Für die Endpunkte aus den Komplexen „Tumoransprechen“, „Krankheits-symptomatik“, „Gesundheitszustand“, „Lebens-qualität“ und „Verträglichkeit“ wurden – sofern noch nicht a priori geplant – Subgruppenanalysen zu den folgenden Merkmalen post hoc durchgeführt: - Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) - Geschlecht (männlich vs. weiblich) - ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) - Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) - Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien Pazifik)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sensitivitätsanalysen: Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurden die folgenden a priori geplanten Sensitivitätsanalysen durchgeführt: - Wiederholung der primären Auswertung (basierend auf der Tumorevaluation durch das BIRC) basierend auf der Tumorevaluation durch den Prüfarzt - Wiederholung der primären Auswertung für die PPS- sowie die Sicherheitspopulation - Wiederholung der primären Auswertung unter Berücksichtigung der Randomisierungsstrata aus der klinischen Datenbank - Wiederholung der primären Auswertung mit Hilfe einer unstratifizierten Analyse (Cox-Modell und Log-Rank-Test) zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens) wurde eine Auswertung basierend auf den Tumorevaluationen durch das BIRC sowie den Prüfarzt durchgeführt. - Auswertung des progressionsfreien Überlebens basierend auf Progressionsereignissen festgestellt entweder durch das BIRC oder den Prüfarzt (je nachdem, welches Ereignis früher eintrat) - Wiederholung der primären Auswertung unter Berücksichtigung des Beginns einer neuen antineoplastischen Therapie als Ereignis - Wiederholung der primären Auswertung ohne Berücksichtigung des Beginns einer neuen antineoplastischen Therapie als Zensierungsgrund, da auch nach dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie weiterhin Tumorevaluationen erfolgten - Wiederholung der primären Auswertung unter Berücksichtigung einer Progression nach zwei fehlenden Tumorevaluationen als Ereignis Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden die folgenden präspezifizierten Sensitivitätsanalysen dargestellt: - Wiederholung der primären Auswertung für die PPS-Population - Adjustierung des Cross-over-Effekts mithilfe der RPSFT (rank-preserving structural failure time)-Methode (169;170) Auch für den Endpunkt „Tumoransprechen“ (ORR, DCR, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens) wurde eine Auswertung basierend auf den Tumorevaluationen durch das BIRC sowie den Prüfarzt durchgeführt. Adjustierung für multiples Testen: Die Auswertung des wichtigsten sekundären Endpunkts „Gesamtüberleben“ sollte nur bei Nachweis eines signifikanten Unterschieds in Bezug auf den primären Endpunkt erfolgen (hierarchische Testprozedur).
Resultate		

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl der randomisierten Patienten - Ceritinib: n=115 - Chemotherapie: n=116 b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten: - Ceritinib: n=115 - Chemotherapie: n=113 c) Anzahl der bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten: - Ceritinib: n=115 - Chemotherapie: n=116
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Anzahl der Patienten, die die Therapie zum Zeitpunkt der Primäranalyse am 26. Januar 2016 beendet hatten: 1. Ceritinib: 82 von 115 (71,3%) - Krankheitsprogression: n=56 - Tod: n=9 - unerwünschte Ereignis: n=6 - Entscheidung des behandelnden Arztes: n=5 - Entscheidung des Patienten: n=6 2. Chemotherapie: 108 von 116 (93,1%) - Krankheitsprogression: n=82 - Tod: n=5 - unerwünschte Ereignis: n=8 - Entscheidung des behandelnden Arztes: n=5 - Entscheidung des Patienten: n=8
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der Einschreibungszeitraum war zwischen Juli 2013 und November 2015. Die Primäranalyse fand am 26. Januar 2016 statt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Brigatinib

Tabelle 4-161 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie < AP26113-13-201 (ALTA)>

Studie: AP26113-13-201 (ALTA)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Prüfplan der Studie (CSP)	A (21)
Studienbericht (CSR)	B (54)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelte sich um eine offene, randomisierte, nicht vergleichende Studie (A, B).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungsliste wurde mit dem SAS®-Verfahren PROC PLAN vom Sponsor (ARIAD Pharmaceuticals, Inc.) erstellt (B).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt (A, B).

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienbehandlung erfolgte offen (A, B).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Erhebung wurde teilweise verblindet. Die Beurteilung des Tumoransprechens und des progressionsfreien Überlebens erfolgte jeweils durch den Prüfarzt (unverblindet) und ein verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee (BIRC) (A, B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der ALTA-Studie wird trotz der adäquaten Randomisierung, der qualitativ hochwertigen Studiendurchführung, der Beobachtungsdauer und der objektiven Erfassung des Krankheitsverlaufs unter Einschluss eines verblindeten unabhängigen Prüfkomitees aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Bestätigte objektive Ansprechrate und assoziierte Endpunkte (Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Erhebung wurde teilweise verblindet. Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte jeweils durch den Prüfarzt (unverblindet) und ein verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee (BIRC) (A, B).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung im Hinblick auf das Tumoransprechen ausgewertet (ITT-Population). Zusätzlich erfolgten Sensitivitätsanalysen mit Patienten der Per-Protocol (PP)-Population, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Die Kriterien für den Ausschluss von Patienten aus der ITT-Population sind ausführlich dargestellt (A, B).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Tumoransprechen wurde sowohl unverblindet durch den Prüfarzt als auch verblindet durch ein BIRC erhoben und gemäß der RECIST-Kriterien v1.1 beurteilt. Die Messung der Zielläsionen unter Berücksichtigung dieser Kriterien ermöglichte eine weitgehend objektive Bewertung des Tumoransprechens, wobei eine Verzerrung insbesondere aufgrund der subjektiven Befundung des Prüfarztes nicht ausgeschlossen werden kann. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur objektiven Ansprechrate bzw. zu Endpunkten, die aus dem Tumoransprechen abgeleitet werden (Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens), als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, liegen allerdings nicht vor.

Endpunkt: Krankheitskontrollrate

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Erhebung wurde teilweise verblindet. Die Beurteilung der Krankheitskontrollrate erfolgte jeweils durch den Prüfarzt (unverblindet) und ein verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee (BIRC) (A, B).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung im Hinblick auf die Krankheitskontrollrate ausgewertet (ITT-Population). Zusätzlich erfolgten Sensitivitätsanalysen mit Patienten der Per-Protocol (PP)-Population, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Die Kriterien für den Ausschluss von Patienten aus der ITT-Population sind ausführlich dargestellt (A, B).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Krankheitskontrollrate wurde sowohl unverblindet durch den Prüfarzt als auch verblindet durch ein BIRC erhoben und gemäß der RECIST-Kriterien v1.1 beurteilt. Die Messung der Zielläsionen unter Berücksichtigung dieser Kriterien ermöglichte eine weitgehend objektive Bewertung des Krankheitskontrollrate, wobei eine Verzerrung insbesondere aufgrund der subjektiven Befundung des Prüfarztes nicht ausgeschlossen werden kann. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Krankheitskontrollrate als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, liegen allerdings nicht vor.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Erhebung wurde teilweise verblindet. Die Beurteilung des PFS erfolgte jeweils durch den Prüfarzt (unverblindet) und ein verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee (BIRC) (A, B).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung im Hinblick auf das PFS ausgewertet (ITT-Population). Zusätzlich erfolgten Sensitivitätsanalysen mit Patienten der Per-Protocol (PP)-Population, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Die Kriterien für den Ausschluss von Patienten aus der ITT-Population sind ausführlich dargestellt (A, B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das PFS wurde sowohl unverblindet durch den Prüfarzt als auch verblindet durch ein BIRC erhoben und gemäß der RECIST-Kriterien v1.1 beurteilt. Die Messung der Zielläsionen unter Berücksichtigung dieser Kriterien ermöglichte eine weitgehend objektive Bewertung eines Progresses, wobei eine Verzerrung insbesondere aufgrund der subjektiven Befundung des Prüfarztes nicht ausgeschlossen werden kann. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum PFS als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, liegen allerdings nicht vor.

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Gesamtüberleben ist unabhängig von einer subjektiven Beurteilung durch den Behandler.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung im Hinblick auf das Gesamtüberleben ausgewertet (ITT-Population). Die Kriterien für den Ausschluss von Patienten aus der ITT-Population sind ausführlich dargestellt (A, B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Gesamtüberleben stellt einen objektiven, vom Betrachter unabhängigen Endpunkt dar, dessen Erhebung durch das offene Studiendesign und die Kenntnis der Behandlungsallokation nicht beeinflusst wird. Das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird deshalb als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Objektive intrakranielle Ansprechrate und assoziierte Endpunkte (Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen und Dauer des intrakraniellen Ansprechens)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das intrakranielle Ansprechen wurde durch ein BIRC erhoben (A, B).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die intrakranielle Ansprechrate wurde durch ein BIRC erhoben. Das Verzerrungspotenzial der objektiven intrakraniellen Ansprechraten und der assoziierten Endpunktes Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen und Dauer des intrakraniellen Ansprechens ist daher als gering einzustufen.

Endpunkt: Intrakranielle Krankheitskontrollrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die intrakranielle Krankheitskontrollrate wurde durch ein BIRC erhoben (A, B).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die intrakranielle Krankheitskontrollrate wurde durch ein BIRC erhoben. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes ist daher als gering einzustufen.

Endpunkt: Intrakranielles progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das intrakranielle PFS wurde durch ein BIRC erhoben (A, B).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das intrakranielle PFS wurde durch ein BIRC erhoben. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunkts ist daher als gering einzustufen.

Endpunkt: Symptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mittels EORTC-QLQ-C30

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Symptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch den Prüfarzt (A, B).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung im Hinblick auf die Symptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität ausgewertet (ITT-Population). Die Kriterien für den Ausschluss von Patienten aus der ITT-Population sind ausführlich dargestellt (A, B).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Symptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität werden von den Patienten berichtet, die Kenntnis über ihre Therapiezuteilung haben. Daher ist von einem hohen Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt auszugehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (AEs)
Unerwünschte Ereignisse, NCI CTCAE Grad 3 oder höher
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs)
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Sicherheitsendpunkte wurden durch den Prüfarzt erhoben (A, B).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten als hoch eingestuft.

Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie < AP26113-11-101 >

Studie: AP26113-11-101

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (CSR)	A
Studienprotokoll (CSP)	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine offene, nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie (A, B)

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine nicht vergleichende Phase-I/II-Studie, in der nur Brigatinib als Studienmedikation untersucht wurde. In der Expansionsphase (Phase II) der Studie wurden 66 Patienten mit unterschiedlichen Dosierungen behandelt. Zudem ist die Studienpopulation aufgrund unterschiedlicher zugrundeliegender onkologischer Erkrankungen bzw. molekularer Subtypen als heterogen einzustufen. Somit umfassten die jeweiligen Behandlungsgruppen eine relativ kleine Anzahl an Patienten mit unterschiedlichen Charakteristika, weshalb eine Vergleichbarkeit der Gruppen nicht gegeben war (A).

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene Studie. Die Patienten waren demnach nicht verblindet (A, B).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Mit Ausnahme des intrakraniellen Ansprechens und des intrakraniellen PFS wurden die Endpunkte unverblindet durch den Prüfarzt erhoben (A, B).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Bestätigte objektive Ansprechrate und assoziierte Endpunkte (Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens, Krankheitskontrollrate).

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte wurden unverblindet durch den Prüfarzt erhoben (A, B).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht relevant, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelte (A, B)

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte wurden unverblindet durch den Prüfarzt erhoben (A, B).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht relevant, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelte (A, B)

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Gesamtüberleben stellt einen objektiven, vom Betrachter unabhängigen Endpunkt dar, dessen Erhebung durch das offene Studiendesign und die Kenntnis der Behandlungsallokation nicht beeinflusst wird. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird deshalb als niedrig eingestuft.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht relevant, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelte (A, B)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Intrakranielles Ansprechen (ZNS-ORR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das intrakranielle Ansprechen wurde post-hoc durch ein verblindetes unabhängiges Reviewkomitee (BIRC) erhoben (A, B).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht relevant, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelte (A, B)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Intrakranielles progressionsfreies Überleben (ZNS-PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das intrakranielle PFS wurde post-hoc durch ein verblindetes unabhängiges Reviewkomitee (BIRC) erhoben (A, B).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht relevant, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelte (A, B)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (AEs)
Unerwünschte Ereignisse, NCI CTCAE Grad 3 oder höher
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs)
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Sicherheitsendpunkte wurden durch den Prüfarzt erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht relevant, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelte (A, B)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie < AP26113-13-301 (ALTA-1L)>

Studie: AP26113-13-301 (ALTA-1L)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Prüfplan der Studie (CSP)	A
Studienbericht (CSR)	B
Statistischer Analyseplan (SAP)	C
Studienreferenzhandbuch (SRM)	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelte sich um eine offene, randomisierte kontrollierte Studie (A, B, C).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungsliste wurde mit dem SAS®-Verfahren PROC PLAN vom Sponsor (ARIAD Pharmaceuticals, Inc.) erstellt (D).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt (A, B, C).

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienbehandlung erfolgte offen (A, B, C).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Erhebung wurde teilweise verblindet. Die Beurteilung des Tumoransprechens und des progressionsfreien Überlebens erfolgte jeweils durch den Prüfarzt (unverblindet) und ein verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee (BIRC) (A, B, C).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor (A, B, C).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Studie ALTA-1L wird trotz der adäquaten Randomisierung, der qualitativ hochwertigen Studiendurchführung, der Beobachtungsdauer und der objektiven Erfassung des Krankheitsverlaufs unter Einschluss eines verblindeten unabhängigen Prüfkomitees aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Bestätigte objektive Ansprechrate und assoziierte Endpunkte (Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Erhebung wurde teilweise verblindet. Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte jeweils durch den Prüfarzt (unverblindet) und ein verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee (BIRC) (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung im Hinblick auf das Tumoransprechen ausgewertet (ITT-Population). Zusätzlich erfolgten Sensitivitätsanalysen mit Patienten der Per-Protocol (PP)-Population, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Die Kriterien für den Ausschluss von Patienten aus der ITT-Population sind ausführlich dargestellt. Die Endpunkte *Zeit bis zum Ansprechen* und *Dauer des Ansprechens* wurden allerdings nur für Patienten erhoben, bei denen ein Tumoransprechen festgestellt wurde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Tumoransprechen wurde sowohl unverblindet durch den Prüfarzt als auch verblindet durch ein BIRC erhoben und gemäß der RECIST-Kriterien v1.1 beurteilt. Die Messung der Zielläsionen unter Berücksichtigung dieser Kriterien ermöglichte eine weitgehend objektive Bewertung des Tumoransprechens, wobei eine Verzerrung insbesondere aufgrund der subjektiven Befundung des Prüfarztes nicht ausgeschlossen werden kann. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur objektiven Ansprechrate bzw. zu Endpunkten, die aus dem Tumoransprechen abgeleitet werden (*Zeit bis zum Ansprechen* und *Dauer des Ansprechens*), als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, liegen allerdings nicht vor.

Endpunkt: Krankheitskontrollrate

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Erhebung wurde teilweise verblindet. Die Beurteilung der Krankheitskontrollrate erfolgte jeweils durch den Prüfarzt (unverblindet) und ein verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee (BIRC) (A, B, C).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung im Hinblick auf die *Krankheitskontrollrate* ausgewertet (ITT-Population). Zusätzlich erfolgten Sensitivitätsanalysen mit Patienten der Per-Protocol (PP)-Population, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Die Kriterien für den Ausschluss von Patienten aus der ITT-Population sind ausführlich dargestellt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Krankheitskontrollrate wurde sowohl unverblindet durch den Prüfarzt als auch verblindet durch ein BIRC erhoben und gemäß der RECIST-Kriterien v1.1 beurteilt. Die Messung der Zielläsionen unter Berücksichtigung dieser Kriterien ermöglichte eine weitgehend objektive Bewertung des Krankheitskontrollrate, wobei eine Verzerrung insbesondere aufgrund der subjektiven Befundung des Prüfarztes nicht ausgeschlossen werden kann. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Krankheitskontrollrate als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, liegen allerdings nicht vor.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Erhebung wurde teilweise verblindet. Die Beurteilung des PFS erfolgte jeweils durch den Prüfarzt (unverblindet) und ein verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee (BIRC) (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung im Hinblick auf das PFS ausgewertet (ITT-Population). Zusätzlich erfolgten Sensitivitätsanalysen mit Patienten der Per-Protocol (PP)-Population, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Die Kriterien für den Ausschluss von Patienten aus der ITT-Population sind ausführlich dargestellt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das PFS wurde sowohl unverblindet durch den Prüfarzt als auch verblindet durch ein BIRC erhoben und gemäß der RECIST-Kriterien v1.1 beurteilt. Die Messung der Zielläsionen unter Berücksichtigung dieser Kriterien ermöglichte eine weitgehend objektive Bewertung eines Progresses, wobei eine Verzerrung insbesondere aufgrund der subjektiven Befundung des Prüfarztes nicht ausgeschlossen werden kann. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum PFS als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, liegen allerdings nicht vor.

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Gesamtüberleben ist unabhängig von einer subjektiven Beurteilung durch den Behandler.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung im Hinblick auf das Gesamtüberleben ausgewertet (ITT-Population). Die Kriterien für den Ausschluss von Patienten aus der ITT-Population sind ausführlich dargestellt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Gesamtüberleben stellt einen objektiven, vom Betrachter unabhängigen Endpunkt dar, dessen Erhebung durch das offene Studiendesign und die Kenntnis der Behandlungsallokation nicht beeinflusst wird. Das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird deshalb als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Intrakranielle Ansprechrate (ZNS-ORR) und Dauer des intrakraniellen Ansprechens

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das intrakranielle Ansprechen wurde durch ein BIRC erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Bewertung der intrakraniellen Ansprechrate wurden nur Patienten herangezogen, bei denen zu Studienbeginn Hirnläsionen festgestellt worden waren. Die Dauer des intrakraniellen Ansprechens wurde ausschließlich bei Patienten erhoben, die ein Ansprechen zeigten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die intrakranielle Ansprechrate wurde durch ein BIRC erhoben. Das Verzerrungspotenzial des ZNS-ORR und des assoziierten Endpunktes *Dauer des intrakraniellen Ansprechens* ist daher als gering einzustufen.

Endpunkt: Intrakranielle Krankheitskontrollrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die intrakranielle Krankheitskontrollrate wurde durch ein BIRC erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Bewertung des Endpunkts wurden nur Patienten herangezogen, bei denen zu Studienbeginn Hirnläsionen festgestellt worden waren.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die intrakranielle Krankheitskontrollrate wurde durch ein BIRC erhoben. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes ist daher als gering einzustufen.

Endpunkt: Intrakranielles progressionsfreies Überleben (ZNS-PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das intrakranielle PFS wurde durch ein BIRC erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Bewertung des intrakraniellen PFS wurden nur Patienten herangezogen, bei denen zu Studienbeginn Hirnläsionen festgestellt worden waren.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das ZNS-PFS wurde durch ein BIRC erhoben. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunkts ist daher als gering einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (AEs)
Unerwünschte Ereignisse, NCI CTCAE Grad 3 oder höher
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs)
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Sicherheitsendpunkte wurden durch den Prüfarzt erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Sicherheitsendpunkte wurden in der Sicherheitspopulation erhoben, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (273von 275 Patienten der ITT-Population).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten als hoch eingestuft.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib

Studie: ASCEND-5

Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie < ASCEND-5 >

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Novartis Pharma GmbH. Ceritinib (Zykadia®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten, fortgeschrittenen, ALK-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC).	A (16)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor (A).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene Studie [A]. Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Knochenmarksuppression, Flüssigkeitsretention, Neuropathie und Alopezie unter Docetaxel) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene Studie [A]. Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Knochenmarksuppression, Flüssigkeits-retention, Neuropathie und Alopezie unter Docetaxel) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm des-halb als nicht zumutbar erachtet wurde.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Ergebnisse auf Studienebene wird aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft, obgleich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, vorliegen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Bestätigte objektive Ansprechrate und assoziierte Endpunkte (Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Die Beurteilung der radiologischen und photographischen Evidenz erfolgte nicht nur durch den Prüfarzt, sondern auch durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), dem die Behandlungszuteilung nicht bekannt war (A).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Tumoransprechen wurde sowohl unverblindet durch den Prüfarzt als auch verblindet durch ein BIRC erhoben und gemäß der RECIST-Kriterien v1.1 beurteilt. Die Messung der Zielläsionen unter Berücksichtigung dieser Kriterien ermöglichte eine weitgehend objektive Bewertung des Tumoransprechens, wobei eine Verzerrung insbesondere aufgrund der subjektiven Befundung des Prüfarztes nicht ausgeschlossen werden kann. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur objektiven Ansprechrate bzw. zu Endpunkten, die aus dem Tumoransprechen abgeleitet werden (*Zeit bis zum Ansprechen* und *Dauer des Ansprechens*), als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, liegen allerdings nicht vor.

Endpunkt: Krankheitskontrollrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung der radiologischen und photographischen Evidenz erfolgte nicht nur durch den Prüfarzt, sondern auch durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), dem die Behandlungszuteilung nicht bekannt war (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Krankheitskontrollrate wurde sowohl unverblindet durch den Prüfarzt als auch verblindet durch ein BIRC erhoben und gemäß der RECIST-Kriterien v1.1 beurteilt. Die Messung der Zielläsionen unter Berücksichtigung dieser Kriterien ermöglichte eine weitgehend objektive Bewertung der Krankheitskontrollrate, wobei eine Verzerrung insbesondere aufgrund der subjektiven Befundung des Prüfarztes nicht ausgeschlossen werden kann. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Krankheitskontrollrate als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, liegen allerdings nicht vor.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung der radiologischen und photographischen Evidenz erfolgte nicht nur durch den Prüfarzt, sondern auch durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), dem die Behandlungszuteilung nicht bekannt war (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das PFS wurde sowohl unverblindet durch den Prüfarzt als auch verblindet durch ein BIRC erhoben und gemäß der RECIST-Kriterien v1.1 beurteilt. Die Messung der Zielläsionen unter Berücksichtigung dieser Kriterien ermöglichte eine weitgehend objektive Bewertung eines Progresses, wobei eine Verzerrung insbesondere aufgrund der subjektiven Befundung des Prüfarztes nicht ausgeschlossen werden kann. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum PFS als hoch eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen, liegen allerdings nicht vor.

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Gesamtüberleben ist unabhängig von einer subjektiven Beurteilung durch den Behandler (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da ein hoher Anteil der Patienten (64,7%) aufgrund der im Studienprotokoll festgelegten Möglichkeit zum Cross-over nach der Krankheitsprogression von der Kontrollbehandlung auf die Therapie mit Ceritinib wechselte [8], muss von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Gesamtüberleben stellt einen objektiven, vom Betrachter unabhängigen Endpunkt dar, dessen Erhebung durch das offene Studiendesign und die Kenntnis der Behandlungsallokation nicht beeinflusst wird. Das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird deshalb als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Objektive intrakranielle Ansprechrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Evaluation der radiologischen Evidenz zur Beurteilung des intrakraniellen Tumoransprechens erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), dem die Behandlungszuteilung nicht bekannt war (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um einen Sonderfall, bei dem eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip (in Bezug auf den Einschluss aller Patienten) nicht sinnvoll wäre (A).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die intrakranielle Ansprechrate wurde durch ein BIRC erhoben. Das Verzerrungspotenzial der objektiven intrakraniellen Ansprechrate ist daher als gering einzustufen.

Endpunkt: Symptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mittels EORTC-QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene Studie. Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Knochenmarksuppression, Flüssigkeitsretention, Neuropathie und Alopezie unter Docetaxel) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen auszugehen (A).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Symptomatik, die Gesundheitsbezogene Lebensqualität und der Gesundheitszustand werden von den Patienten berichtet, die Kenntnis über ihre Therapiezuteilung haben. Daher ist von einem hohen Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt auszugehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (AEs)
Unerwünschte Ereignisse, NCI CTCAE Grad 3 oder höher
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs)
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Sicherheitsendpunkte wurden durch den Prüfarzt erhoben (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (115 der 115 Patienten in der Ceritinib-Gruppe und 113 der 116 Patienten in der Chemotherapie-Gruppe) (A).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die mittlere Behandlungsdauer betrug 36,4 Wochen im Interventionsarm im Vergleich zu 13,4 Wochen im Vergleichsarm. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten ist von einer Verzerrung zuungunsten der Ceritinib-Therapie auszugehen (A).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale StichFallzahl, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: