

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Brigatinib (Alunbrig®)

Takeda GmbH

Modul 4 B

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis.....	21
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	24
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	25
4.2 Methodik	40
4.2.1 Fragestellung	40
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	41
4.2.3 Informationsbeschaffung	43
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	43
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	43
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	44
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	45
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	47
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.....	64
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	66
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	66
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	70
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	73
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	73
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	75
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	77
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA	78
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	81
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	91
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	92
4.3.1.3.1 Mortalität – RCT	94
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT	94
4.3.1.3.2 Morbidität – RCT	100

4.3.1.3.2.1	Progressionsfreies Überleben – RCT	100
4.3.1.3.2.2	Tumoransprechen – RCT.....	107
4.3.1.3.2.3	Zeit bis zum ZNS-Progress – RCT.....	111
4.3.1.3.2.4	Symptomatik - RCT.....	115
4.3.1.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT	141
4.3.1.3.4	Sicherheit - RCT	161
4.3.1.3.5	Subgruppenanalysen – RCT.....	237
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	315
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	316
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	316
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	316
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	316
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	317
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	317
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	319
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT..	319
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	319
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	320
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	320
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	321
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	321
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	322
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	322
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	323
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	323
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	323
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	324
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	324
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	325
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	325
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	326
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	326
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	328
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	342
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	342
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	342
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	342
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	342
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	343
4.6	Referenzliste.....	345

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	352
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	358
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	361
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	364
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	369
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	387

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	25
Tabelle 4-2: Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brigatinib auf Endpunktebene	27
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-4: Übersicht der Patientencharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte in der Studie ALTA-1L, die für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Brigatinib herangezogen werden.....	51
Tabelle 4-6: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	52
Tabelle 4-7: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben.....	54
Tabelle 4-8: Operationalisierung von Tumoransprechen.....	55
Tabelle 4-9: Operationalisierung von Zeit bis zum ZNS-Progress	57
Tabelle 4-10: Operationalisierung von Symptomatik	58
Tabelle 4-11: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität	61
Tabelle 4-12: Operationalisierung von Sicherheit	63
Tabelle 4-13: Anzahl an Interaktionstests und Subgruppenanalysen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-14: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-15: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-16: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-17: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-18: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen, demografische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen, krankheitsspezifische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen, krebsspezifische Vortherapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen, Studiendauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	96
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben.....	100
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Sensitivitätsanalyse (Per-Protokoll-Population)	103
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse (Patienten mit FDA-zugelassenem ALK-Test).....	104
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Sensitivitätsanalyse (Beurteilung durch den Prüfarzt)	105
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Tumoransprechen	107
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse (Beurteilung gemäß BIRC).....	110
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Zeit bis zum ZNS-Progress	111
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum ZNS-Progress in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Zeit bis zum ZNS-Progress aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Symptomatik	115
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-45: EORTC QLQ-C30 Rücklaufquoten im Verlauf der Studie ALTA-1L	118

Tabelle 4-46: Übersicht zu den Ergebnissen für Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel...	126
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Schlafstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Finanzielle Schwierigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-56: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität	141
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-58: EORTC QLQ-C30 Rücklaufquoten im Verlauf der Studie ALTA-1L	143
Tabelle 4-59: Übersicht zu den Ergebnissen für gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-66: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Summscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-67: Operationalisierung von Sicherheit	161
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-69: Gesamtraten für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene bei ≥ 10 Patienten in einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Leichte und moderate unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene bei ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene bei ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	226
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	232
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Tod unter Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	235
Tabelle 4 -76 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	239
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen je Endpunkt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	244
Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	251
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	252
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Krankheitskontrollrate (BIRC-beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	254
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ZNS-Progress aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	255
Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	260
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schlafstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	261
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Fatigue (MMRM-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	264
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Übelkeit und Erbrechen (MMRM-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	266
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schmerzen (MMRM-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	268
Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Dyspnoe (MMRM-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	271
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schlafstörungen (MMRM-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	274
Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Appetitverlust (MMRM-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	277

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	280
Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der sozialen Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	281
Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Rollenfunktion (MMRM-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	283
Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Emotionale Funktion (MMRM-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	286
Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Augenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	288
Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Dyspepsie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	289
Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	291
Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Peripheres Ödem aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	292
Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alanin-Aminotransferase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	294
Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Husten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	297
Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	298
Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	302
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Untersuchungen (NCI CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	304
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	307
Tabelle 4-104: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartender Zufallsbefunde in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	309
Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	317
Tabelle 4-106: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	317
Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	318
Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	318

Tabelle 4-109: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	318
Tabelle 4-110: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	320
Tabelle 4-111: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	321
Tabelle 4-112: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	321
Tabelle 4-113: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	322
Tabelle 4-114: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	324
Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	324
Tabelle 4-116: Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brigatinib auf Endpunktebene	329
Tabelle 4-117: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	342
Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie ALTA-1L (AP26113-13-301)	370
Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten der Studie ALTA-1L (AP26113-13-301).....	388

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben	99
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben (gemäß BIRC)	102
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben (gemäß BIRC), Per-Protokoll-Population	104
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben (gemäß BIRC), Patienten mit FDA-zugelassenem ALK-Test	105
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben, beurteilt durch den Prüfarzt (ITT)	106
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ZNS-Progress	114
Abbildung 4-8: Kumulative-Inzidenz-Kurven für Zeit bis zum ZNS-Progress	114
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Fatigue ...	123
Abbildung 4-10: Verlauf der Domäne Fatigue in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline	123
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen	125
Abbildung 4-12: Verlauf der Domäne Übelkeit und Erbrechen in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline	125
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen	127
Abbildung 4-14: Verlauf der Domäne Schmerzen in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline	127
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Dyspnoe	129
Abbildung 4-16: Verlauf der Domäne Dyspnoe in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline	129
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Schlafstörungen	131
Abbildung 4-18: Verlauf der Domäne Schlafstörungen in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline	131
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Appetitverlust	133
Abbildung 4-20: Verlauf der Domäne Appetitverlust in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline	134

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Verstopfung.....	136
Abbildung 4-22: Verlauf der Domäne Verstopfung in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline	136
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Diarrhoe.....	138
Abbildung 4-24: Verlauf der Domäne Diarrhoe in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline	138
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Finanzielle Schwierigkeiten	140
Abbildung 4-26: Verlauf der Domäne Finanzielle Schwierigkeiten in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline.....	140
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	147
Abbildung 4-28: Verlauf der Domäne Allgemeiner Gesundheitszustands/Lebensqualität in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline.....	148
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion	150
Abbildung 4-30: Verlauf der Domäne Körperliche Funktion in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline	150
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung der Rollenfunktion.....	152
Abbildung 4-32: Verlauf der Domäne Rollenfunktion in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline	152
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion.....	154
Abbildung 4-34: Verlauf der Domäne Emotionale Funktion in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline	154
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung der kognitiven Funktion	156
Abbildung 4-36: Verlauf der Domäne Kognitive Funktion in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline	156
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion	158
Abbildung 4-38: Verlauf der Domäne Soziale Funktion in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline	158
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung des Summenscores.....	160
Abbildung 4-40: Verlauf des EORTC QLQ-C30-Summenscores in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline.....	160

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unerwünschten Ereignisses	166
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	173
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Anämie	173
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Herzerkrankungen	174
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Bradykardie	174
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Sinusbradykardie	175
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	175
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Augenerkrankungen	176
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Photopsie	176
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verschwommenes Sehen.....	177
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Sehstörungen	177
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.....	178
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Bauchschmerzen.....	178
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Oberbauchschmerzen	179
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verstopfung	179
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Diarrhoe.....	180
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Trockener Mund.....	180
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Dysphagie.....	181
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Dyspepsie	181
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gastroösophageale Refluxkrankheit	182

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Übelkeit	182
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Stomatitis.....	183
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erbrechen	183
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	184
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Schwäche/Kraftlosigkeit	184
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Fatigue.....	185
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Brustschmerzen (nicht kardial bedingt)	185
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Peripheres Ödem	186
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Fieber.....	186
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Infektionen und parasitäre Erkrankungen	187
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Infektion der oberen Atemwege.....	187
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Nasopharyngitis.....	188
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Lungenentzündung	188
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Harnwegsinfektion	189
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Untersuchungen.....	189
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alanin-Aminotransferase erhöht	190
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Amylase erhöht	190
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Aspartat-Aminotransferase erhöht	191
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alkalische Phosphatase erhöht.....	191
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Kreatinphosphokinase erhöht.....	192

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Kreatinin erhöht.....	192
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Lipase erhöht.....	193
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verringerte Neutrophilenzahl.....	193
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	194
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verringerter Appetit	194
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hypoalbuminämie	195
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hypokalzämie.....	195
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	196
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gelenkschmerzen	196
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Rückenschmerzen.....	197
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Muskuloskelettale Brustschmerzen.....	197
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Schmerzen des Bewegungsapparates	198
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Muskelkrämpfe.....	198
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Myalgie.....	199
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Schmerzen in den Extremitäten.....	199
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten und Polypen)...	200
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Nervensystems	200
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Schwindelgefühl.....	201
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Geschmacksstörung.....	201
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Kopfschmerzen.....	202

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Parästhesie	202
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Psychiatrische Erkrankungen	203
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Schlafstörungen	203
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Nieren und Harnwege	204
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	204
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Husten.....	205
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Dyspnoe.....	205
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Oropharyngeale Schmerzen	206
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Pleuraerguss	206
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Produktiver Husten.....	207
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	207
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Akneiforme Dermatitis.....	208
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Juckreiz.....	208
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Exanthem.....	209
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gefäßerkrankungen	209
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Bluthochdruck	210
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hypotonie	210
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	211
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unerwünschten Ereignisses des NCI CTCAE-Grades ≤ 2	213
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses	214

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (\geq Grad 3).....	217
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (\geq Grad 3)	217
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Infektionen und parasitäre Erkrankungen (\geq Grad 3)	218
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Untersuchungen (\geq Grad 3).....	218
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alanin-Aminotransferase erhöht (\geq Grad 3)	219
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Amylase erhöht (\geq Grad 3).....	219
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Aspartat-Aminotransferase erhöht (\geq Grad 3)	220
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Kreatinphosphokinase erhöht (\geq Grad 3)	220
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Lipase erhöht (\geq Grad 3)	221
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verringerte Neutrophilenzahl (\geq Grad 3).....	221
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (\geq Grad 3).....	222
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Cysten und Polypen (\geq Grad 3).....	222
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (\geq Grad 3) Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.5.1 (8).....	223
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gefäßerkrankungen (\geq Grad 3)	223
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Bluthochdruck (\geq Grad 3)	224
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Nervensystems (\geq Grad 3).....	224
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses.....	225
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwerwiegend)	228
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwerwiegend).....	228

Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwerwiegend).....	229
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Cysten und Polypen (schwerwiegend)	229
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwerwiegend).....	230
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Nervensystems (schwerwiegend).....	230
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte.....	231
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline	251
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten ohne Hirnmetastasen zu Baseline	252
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline	253
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten ohne Hirnmetastasen zu Baseline.....	253
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ZNS-Progress – Patienten mit ECOG-PS 0.....	256
Abbildung 4-150: Diagramm zur kumulativen Inzidenz für Zeit bis zum ZNS-Progress – Patienten mit ECOG-PS 0.....	256
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ZNS-Progress – Patienten mit ECOG-PS ≥ 1	257
Abbildung 4-152: Diagramm zur kumulativen Inzidenz für Zeit bis zum ZNS-Progress – Patienten mit ECOG-PS ≥ 1	257
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ZNS-Progress – Patienten aus Europa.....	258
Abbildung 4-154: Diagramm zur kumulativen Inzidenz für Zeit bis zum ZNS-Progress – Patienten aus Europa.....	258
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ZNS-Progress – Patienten aus anderen Regionen (Nicht-Europa)	259
Abbildung 4-156: Diagramm zur kumulativen Inzidenz für Zeit bis zum ZNS-Progress – Patienten aus anderen Regionen (Nicht-Europa)	259
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Diagramm zur Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schmerzen – weibliche Patienten.....	260
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schmerzen – männliche Patienten.....	261
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schlafstörungen – Patienten mit ECOG-PS 0.....	262

Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schlafstörungen (QLQ-C30) – Patienten mit ECOG-PS ≥ 1	262
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schlafstörungen – Patienten mit vorheriger Chemotherapie.....	263
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schlafstörungen – Patienten ohne vorherige Chemotherapie	263
Abbildung 4-163: Verlauf der Domäne Fatigue in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline - asiatische Patienten	265
Abbildung 4-164: Verlauf der Domäne Fatigue in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline - nichtasiatische Patienten	265
Abbildung 4-165: Verlauf der Domäne Übelkeit und Erbrechen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline	267
Abbildung 4-166: Verlauf der Domäne Übelkeit und Erbrechen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – Patienten ohne Hirnmetastasen zu Baseline	267
Abbildung 4-167: Verlauf der Domäne Schmerzen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – asiatische Patienten	269
Abbildung 4-168: Verlauf der Domäne Schmerzen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – nichtasiatische Patienten	269
Abbildung 4-169: Verlauf der Domäne Schmerzen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – Patienten aus Europa.....	270
Abbildung 4-170: Verlauf der Domäne Schmerzen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – Patienten aus anderen Regionen (Nicht-Europa).....	270
Abbildung 4-171: Verlauf der Domäne Dyspnoe in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – weibliche Patienten.....	272
Abbildung 4-172: Verlauf der Domäne Dyspnoe in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – männliche Patienten.....	272
Abbildung 4-173: Verlauf der Domäne Dyspnoe in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline	273
Abbildung 4-174: Verlauf der Domäne Dyspnoe in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – Patienten ohne Hirnmetasen zu Baseline	273
Abbildung 4-175: Verlauf der Domäne Schlafstörungen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – asiatische Patienten	275
Abbildung 4-176: Verlauf der Domäne Schlafstörungen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – nichtasiatische Patienten	275
Abbildung 4-177: Verlauf der Domäne Schlafstörungen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – Patienten aus Europa.....	276
Abbildung 4-178: Verlauf der Domäne Schlafstörungen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – Patienten aus anderen Regionen (Nicht-Europa).....	276
Abbildung 4-179: Verlauf der Domäne Schlafstörungen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – jüngere Patienten (18-64 Jahre)	278

Abbildung 4-180: Verlauf der Domäne Schlafstörungen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – ältere Patienten (≥ 65 Jahre)	278
Abbildung 4-181: Verlauf der Domäne Schlafstörungen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline	279
Abbildung 4-182: Verlauf der Domäne Schlafstörungen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – Patienten ohne Hirnmetastasen zu Baseline	279
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Rollenfunktion – weibliche Patienten	280
Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Rollenfunktion – männliche Patienten	281
Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der sozialen Funktion – weibliche Patienten	282
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der sozialen Funktion – männliche Patienten	282
Abbildung 4-187: Rollenfunktion – Verlauf in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – asiatische Patienten	284
Abbildung 4-188: Verlauf der Domäne Rollenfunktion in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – nichtasiatische Patienten	284
Abbildung 4-189: Verlauf der Domäne Rollenfunktion in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – Patienten aus Europa	285
Abbildung 4-190: Verlauf der Domäne Rollenfunktion in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – Patienten aus anderen Regionen (Nicht-Europa)	285
Abbildung 4-191: Verlauf der Domäne Emotionale Funktion in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – asiatische Patienten	287
Abbildung 4-192: Verlauf der Domäne Emotionale Funktion in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – nichtasiatische Patienten	287
Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Augenerkrankungen – weibliche Patienten	288
Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Augenerkrankungen – männliche Patienten	289
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Dyspepsie – weibliche Patienten	290
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Dyspepsie – männliche Patienten	290
Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Patienten aus Europa	291
Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Patienten aus anderen Regionen (Nicht-Europa)	292

Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Peripheres Ödem – weibliche Patienten.....	293
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Peripheres Ödem – männliche Patienten.....	293
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alanin-Aminotransferase erhöht – Patienten mit vorheriger Chemotherapie.....	295
Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alanin-Aminotransferase erhöht – Patienten ohne vorherige Chemotherapie.....	295
Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alanin-Aminotransferase erhöht – Patienten mit vorheriger ZNS-Strahlentherapie.....	296
Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alanin-Aminotransferase erhöht – Patienten ohne vorherige ZNS-Strahlentherapie.....	296
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Husten – weibliche Patienten.....	297
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Husten – männliche Patienten.....	298
Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Patienten mit vorheriger Chemotherapie.....	299
Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Patienten ohne vorherige Chemotherapie.....	300
Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – jüngere Patienten (18-64 Jahre).....	300
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – ältere Patienten (≥ 65 Jahre).....	301
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Patienten mit vorheriger ZNS-Strahlentherapie.....	301
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Patienten ohne vorherige ZNS-Strahlentherapie.....	302
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses – Patienten mit vorheriger Chemotherapie.....	303
Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses – Patienten ohne vorherige Chemotherapie.....	303
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses – jüngere Patienten (18-64 Jahre).....	307
Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses – ältere Patienten (≥ 65 Jahre).....	308
Abbildung 4-217: Patientenfluss der ALTA-1L-Studie zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts vom 28. Juni 2019.....	386

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µl	Mikroliter
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
bid	Zweimal täglich (bis in die)
BIRC	Verblindetes unabhängiges Review-Komitee
BMI	Body-Mass-Index
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
dl	Deziliter
DOR	Dauer des Ansprechens
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic Case Record Form
EKG	Elektrokardiogramm
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
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NCI	National Cancer Institut
NE	Nicht erreicht
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
n.v.	Nicht verfügbar
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate
OS	Gesamtüberleben
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
PD	Progressive Erkrankung
PFS	Progressionsfreies Überleben
PR	Partielles Ansprechen
PRO	Patientenberichteter Endpunkt
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
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Stabile Erkrankung

SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SRS	Stereotaktische Radiochirurgie
StD	Standardabweichung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Behandlungsassoziiertes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Zeit bis zum Ansprechen
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WBRT	Ganzhirnbestrahlung
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 nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, ein Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib?

Datenquellen

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, kontrollierten Phase III-Zulassungsstudie ALTA-1L (1). Es wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche über die Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Diese wurde durch eine umfassende Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und -datenbanken (<http://www.clinicaltrials.gov/>, www.clinicaltrialsregister.eu, www.who.int/ictrp, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>, <https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ergänzt, um weitere Studien zu identifizieren. Dabei wurden keine weiteren relevanten RCTs gefunden. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die Ergebnisse der Suchen sind in den entsprechenden Dossierabschnitten beschrieben (4.2.3 und 4.3.1, Anhang 4-A bis Anhang 4-D).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die vorliegende Nutzenbewertung fasst Tabelle 4-1 zusammen.

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

Kriterium	Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)	Begründung
1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keinen ALK-Inhibitor erhalten haben (E1)	Patientenpopulation nicht erfüllt (A1)	Zugelassene Population im Anwendungsgebiet (Zielpopulation) (2)

2	Prüfintervention	Brigatinib (E2)	Andere Prüfintervention als Brigatinib (A2)	Brigatinib ist das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet
3	Vergleichsintervention	Crizotinib oder Alectinib (E3)	Andere Vergleichsinterventionen (A3)	„Crizotinib oder Alectinib“ wurde im Beratungsgespräch vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (3)
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der folgenden Kategorien: (E4) <ul style="list-style-type: none"> – Mortalität – Morbidität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Sicherheit 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten oder zu dossierrelevanten Informationen (A4)	Anforderungen entsprechend der AM-NutzenV (4) und den Allgemeinen Methoden Version 5.0 des IQWiG (5)
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 (5, 6)
7	Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation oder Bericht), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt (7) und Primärdaten enthält, die für die Beantwortung der im Dossier definierten Fragestellung relevant sind. (E7)	Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen, Konferenzabstracts oder Poster (A7)	Anforderung gemäß VerFO des G-BA (6)
A: Ausschlusskriterium; 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				

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie ALTA-1L werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand des Studienberichts und Studienprotokolls. Eine ausführliche Darstellung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Das Design und die Methodik der Studie werden mithilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis Item 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie ALTA-1L, in der Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib bei ALK-Inhibitor-naiven Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC (Stadium IIIB/IV) evaluiert wurden.

Als randomisierte kontrollierte Studie entspricht ALTA-1L gemäß der Verfahrensordnung des G-BA der Evidenzstufe Ib und weist aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit auf (siehe auch Abschnitt 4.4.1). Für die Herleitung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Brigatinib liegen daher für alle Nutzendimensionen valide Ergebnisse vor. Der Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib begründet sich im Hinblick auf die patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit wie folgt (Tabelle 4-2):

Tabelle 4-2: Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brigatinib auf Endpunktebene

Studie: ALTA-1L Endpunktkategorie Endpunkt	Brigatinib vs. Crizotinib Effektschätzer [95 %-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben		
ITT-Population	HR: 0,91 [0,57; 1,47]	Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Subgruppenmerkmal Hirnmetastasen zu Baseline		
ja	HR: 0,45 [0,21; 0,99]	
nein	HR: 1,41 [0,77; 2,60]	
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (BIRC)		
ITT-Population	HR: 0,48 [0,35; 0,68]	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Subgruppenmerkmal Hirnmetastasen zu Baseline		
ja	HR: 0,19 [0,10; 0,38]	
nein	HR: 0,66 [0,44; 0,98]	
Bestätigte objektive Ansprechrate (BIRC)	OR: 1,73 [1,04; 2,88]	Hinweis für einen geringen Zusatznutzen
Krankheitskontrollrate (BIRC)	OR: 0,93 [0,47; 1,82]	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum ZNS-Progress (BIRC)	HR: 0,30 [0,17; 0,53]	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung		
Fatigue	HR: 0,67 [0,48; 0,93]	Hinweis für einen geringen Zusatznutzen

Übelkeit und Erbrechen	HR: 0,55 [0,40; 0,76]	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schmerzen	HR: 0,82 [0,59; 1,15]	Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	HR: 0,98 [0,67; 1,43]	Zusatznutzen nicht belegt
Schlafstörungen	HR: 0,91 [0,61; 1,35]	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	HR: 0,62 [0,43; 0,90]	Hinweis für einen geringen Zusatznutzen
Verstopfung	HR: 0,52 [0,38; 0,73]	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Diarrhoe	HR: 1,00 [0,75; 1,34]	Zusatznutzen nicht belegt
Finanzielle Schwierigkeiten	HR: 1,04 [0,67; 1,62]	Zusatznutzen nicht belegt
Gesamtbewertung Symptomatik		Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtbewertung Morbidität		Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung		
Globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität	HR: 0,70 [0,49; 1,00]	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion	HR: 0,67 [0,47; 0,97]	Hinweis für einen geringen Zusatznutzen
Rollenfunktion	HR: 0,84 [0,61; 1,17]	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion	HR: 0,56 [0,38; 0,81]	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Kognitive Funktion	HR: 0,75 [0,54; 1,02]	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion	HR: 0,59 [0,42; 0,85]	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30-Summscore	HR: 0,56 [0,37; 0,84]	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtbewertung gesundheitsbezogene Lebensqualität		Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse	HR: 0,63 [0,50; 0,82]	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Brigatinib (SOC/PT)		
SOC Herzerkrankungen	HR: 0,58 [0,36; 0,93]	
PT Bradykardie	HR: 0,46 [0,22; 0,97]	
SOC Augenerkrankungen	HR: 0,19 [0,12; 0,32]	
PT Photopsie	HR: 0,03 [0,00; 0,24]	
PT Sehschwäche	HR: 0,00 [0,00; NE]	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	HR: 0,50 [0,38; 0,66]	
PT Oberbauchschmerzen	HR: 0,30 [0,14; 0,68]	
PT Verstopfung	HR: 0,35 [0,22; 0,57]	
PT Dyspepsie	HR: 0,45 [0,22; 0,94]	
PT Dysphagie	HR: 0,26 [0,07; 0,92]	
PT Gastroösophageale Refluxkrankheit	HR: 0,06 [0,01; 0,49]	
PT Übelkeit	HR: 0,38 [0,27; 0,57]	
PT Erbrechen	HR: 0,38 [0,24; 0,60]	

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	HR: 0,60 [0,45; 0,81]	
PT Peripheres Ödem	HR: 0,10 [0,05; 0,22]	
PT ohne statistisch signifikante Unterschiede auf SOC-Ebene		
PT Alanin-Aminotransferase erhöht	HR: 0,54 [0,34; 0,87]	
PT Verringerte Neutrophilenzahl	HR: 0,13 [0,03; 0,61]	
PT Verringerter Appetit	HR: 0,41 [0,21; 0,83]	
PT Hypokalzämie	HR: 0,18 [0,04; 0,86]	
PT Hypoalbuminämie	HR: 0,09 [0,01; 0,75]	
PT Schmerzen in den Extremitäten	HR: 0,33 [0,14; 0,78]	
PT Geschmacksstörung	HR: 0,20 [0,07; 0,59]	
PT Pleuraerguss	HR: 0,26 [0,07; 0,94]	
PT Hypotonie	HR: 0,09 [0,01; 0,77]	
Statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Brigatinib (SOC/PT)		
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	HR: 2,07 [1,42; 3,05]	
PT Juckreiz	HR: 3,79 [1,64; 8,78]	
PT Exanthem	HR: 5,14 [1,75; 15,06]	
PT Akneiforme Dermatitis	HR: 4,05 [1,14; 14,38]	
PT ohne statistisch signifikante Unterschiede auf SOC-Ebene		
PT Amylase erhöht	HR: 2,08 [1,04; 4,18]	
PT Kreatinphosphokinase erhöht	HR: 3,58 [2,22; 5,79]	
PT Husten	HR: 1,82 [1,13; 2,92]	
PT Bluthochdruck	HR: 4,35 [2,24; 8,45]	
Leichte und moderate unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad ≤ 2)	HR: 0,62 [0,49; 0,80]	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad ≥ 3)	HR: 1,25 [0,94; 1,68]	
SOC Untersuchungen	HR: 1,67 [1,12; 2,50]	
PT Alanin-Aminotransferase erhöht	HR: 0,33 [0,12; 0,93]	
PT Kreatinphosphokinase erhöht	HR: 18,26 [4,38; 76,13]	Zusatznutzen nicht belegt
PT Verringerte Neutrophilenzahl	HR: 0,00 [0,00; NE]	
SOC Gefäßerkrankungen	HR: 3,74 [1,39; 10,11]	
PT Bluthochdruck	HR: 4,19 [1,40; 12,57]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	HR: 0,81 [0,54; 1,22]	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	HR: 1,42 [0,68; 2,99]	Zusatznutzen nicht belegt
Gesamtbewertung Sicherheit		Hinweis für einen geringen Zusatznutzen
Gesamtbewertung		Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Mortalität

Gesamtüberleben

Im Brigatinib-Arm verstarben 33 Patienten (24,1 %), im Crizotinib-Arm waren es 37 Patienten (26,8 %), wobei das mediane Gesamtüberleben jeweils nicht erreicht wurde. Der Unterschied war nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 0,91 [0,57; 1,47]; $p=0,7710$). Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts bereits 44,2 % der Patienten des Crizotinib-Arms (61 von 138) auf die Behandlung mit Brigatinib gewechselt waren (Crossover) (8). Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind daher als potenziell hoch verzerrt einzustufen.

Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline profitierten besonders von der Therapie mit Brigatinib. In der Subgruppenanalyse konnte bei Patienten, die zu Studienbeginn Hirnmetastasen aufwiesen, ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden. Das Mortalitätsrisiko konnte mit Brigatinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Crizotinib um mehr als die Hälfte reduziert werden (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,21; 0,99]; $p=0,0239$). Der besonders stark ausgeprägte Effekt in dieser prognostisch ungünstigen Patientengruppe lässt auf eine bessere ZNS-Wirksamkeit der Substanz schließen.

In Anbetracht der methodischen Unsicherheiten und der Limitationen in der Beurteilung der unmittelbaren Bedeutung des festgestellten Effektes in der Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn lässt sich das Ausmaß des Vorteils für die Gesamtpopulation jedoch nicht quantifizieren. **Der Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Crizotinib für den Endpunkt Gesamtüberleben wird gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG (4) mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Brigatinib zeigte hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens statistisch signifikante Vorteile im Vergleich zu Crizotinib. Nach Beurteilung durch das verblindete unabhängige Prüfkomitee lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 23,98 Monaten im Brigatinib-Arm gegenüber 11,0 Monaten im Crizotinib-Arm. Dies entspricht einer klinisch relevanten Differenz von nahezu 13 Monaten. Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, konnte unter der Behandlung mit Brigatinib um 52 % gesenkt werden (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,35; 0,68]; $p<0,0001$).

Für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline verringerte sich mit Brigatinib das Risiko zu versterben oder einen Progress zu erleiden gegenüber Crizotinib sogar um 81 % (HR [95 %-KI]: 0,19 [0,10; 0,38]; $p=0,0139$). Die Ergebnisse im Progressionsfreien Überleben bestätigen die Subgruppeneffekte im Gesamtüberleben und unterstreichen die besondere ZNS-Wirksamkeit von Brigatinib.

Die Effekte entsprechen einer nachhaltigen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens

im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV (4) und sind unmittelbar patientenrelevant. Dies belegt unter anderem eine in Deutschland durchgeführte Patientenpräferenzstudie mit 211 NSCLC-Patienten. Die Patienten gaben an, dass das progressionsfreie Überleben zu den entscheidenden Kriterien für eine Therapieentscheidung gehört (9). Darüber hinaus bewerten die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) und die DGHO ein verlängertes PFS als unmittelbar patientenrelevant.

Der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Crizotinib für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben wird gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG (5) und im Sinne der AM-NutzenV mit dem Ausmaß **erheblich** bewertet.

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen ist die Voraussetzung für eine effektive Tumorkontrolle und wurde mittels der Endpunkte bestätigte objektive Ansprechrates und Krankheitskontrollrate gemessen. In Bezug auf die bestätigte objektive Ansprechrates zeigte sich Brigatinib der Behandlung mit Crizotinib statistisch signifikant überlegen (73,7 % vs. 61,6 %; OR [95 %-KI]: 1,73 [1,04; 2,88], $p=0,0342$). Der Unterschied in der Krankheitskontrollrate, die zusätzlich die Patienten mit stabiler Erkrankung (SD) berücksichtigte, war nicht statistisch signifikant (85,4 % vs. 86,2 % OR [95 %-KI]: 0,93 [0,47; 1,82], $p=0,8220$).

Die Effekte im Tumoransprechen entsprechen einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV (4) und rechtfertigen für den Endpunkt **Tumoransprechen** einen **geringen Zusatznutzen** von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib (gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG) (5).

Zeit bis zum ZNS-Progress

Brigatinib erwies sich als substanziell wirksamer in der Vermeidung eines ZNS-Progresses, der sowohl einen Progress bereits zu Studienbeginn vorliegender als auch die Entwicklung neuer Hirnmetastasen umfasste. So wurde im Brigatinib-Arm bei 22 der 137 Patienten (16,1 %) ein ZNS-Progress beobachtet, im Crizotinib-Arm waren es bei einer deutlich kürzeren Nachbeobachtungszeit 36 von 138 Patienten (26,1 %). Das Risiko eines ZNS-Progresses war unter Brigatinib gegenüber der Behandlung mit Crizotinib statistisch signifikant um 70 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,17; 0,53]; $p<0,0001$). Brigatinib stellt somit eine wichtige Therapieoption im ALK-positiven NSCLC dar, die durch die verbesserte ZNS-Gängigkeit eine effektive Hemmung der ZNS-Progression ermöglicht. Die deutlich höhere ZNS-Wirksamkeit von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib zeigte sich auch in einer statistisch signifikanten, dramatisch höheren intrakraniellen Ansprechrates (OR: 11,75 [4,19; 32,91]; $p=0,0014$) sowie einem statistisch signifikant verringerten Risiko für ein intrakranielles PFS-Ereignis (HR: 0,44 [0,29; 0,69]; $p<0,0001$).

Die Effekte entsprechen einer großen und klinisch äußerst bedeutsamen Verbesserung des therapielevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) (4), da ALK-positive NSCLC-Patienten im Vergleich zu unselektierten Lungenkrebspatienten ein längeres Gesamtüberleben erreichen und daher einem höheren Risiko ausgesetzt sind, einen ZNS-

Progress zu erleiden. Hirnmetastasen sind nicht nur ein bedeutender Mortalitätsfaktor, sondern sind auch mit schwerwiegenden Symptomen wie epileptischen Anfällen, Gedächtnisverlust und kognitivem Verfall verbunden, welche zu einer großen Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten führen können (10, 11). Darüber hinaus stellt die oftmals erforderliche Ganzhirnbestrahlung von Hirnmetastasen eine zusätzliche Belastung für die Patienten dar, da diese mit schwerwiegenden Nebenwirkungen wie neurokognitiver Toxizität einhergehen kann. Durch Substanzen mit hoher ZNS-Wirksamkeit wie Brigatinib kann eine Ganzhirnbestrahlung vermieden oder zumindest deutlich hinausgezögert werden.

In Bezug auf den Endpunkt **Zeit bis zum ZNS-Progress** wird für Brigatinib daher im Sinne des § 2 Absatz 3 AM-NutzenV von einem **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber Crizotinib ausgegangen. Auch gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG entspricht der Effekt für die Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen und Folgekomplikationen einem **erheblichen Zusatznutzen**, da die obere Grenze des Konfidenzintervalls den Schwellenwert von 0,75 drastisch unterschreitet.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Patienten, die mit Brigatinib behandelt wurden, erreichten insgesamt eine konsistent über alle Skalen hinweg deutlich bessere Kontrolle der Symptome als Patienten unter Crizotinib. In Bezug auf die Operationalisierung **Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung** zeigten sich für die Symptomskalen **Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust** und **Verstopfung** statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Brigatinib.

Mit Brigatinib konnte die mediane Zeit bis zu einer erstmaligen Verschlechterung des Symptoms **Fatigue** gegenüber Crizotinib um mehr als das 3-Fache verlängert werden (15,64 vs. 4,76 Monate). Das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung für dieses Symptom über die Zeit war unter Brigatinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Crizotinib statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,48; 0,93]; p=0,0129). In Bezug auf die Symptomskala **Übelkeit und Erbrechen** betrug das Hazard Ratio für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung 0,55 (95 %-KI: [0,40; 0,76]; p=0,0002) zugunsten von Brigatinib. Die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses konnte mit Brigatinib gegenüber Crizotinib um mehr als das 4-Fache verlängert werden (12,02 vs. 2,83 Monate). Für **Appetitverlust** zeigten sich hinsichtlich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ebenfalls statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Brigatinib (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,43; 0,90], p=0,0092). Die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses wurde im Brigatinib-Arm nicht erreicht, im Crizotinib-Arm betrug sie 9,23 Monate. Brigatinib führte darüber hinaus zu einer verlängerten Kontrolle des Symptoms **Verstopfung**. Im Vergleich zu Crizotinib konnte die mediane Zeit bis zu einer erstmaligen Verschlechterung des Symptoms um mehr als das 4-Fache (11,99 vs. 2,83 Monate) hinausgezögert werden. Das Hazard Ratio lag bei 0,52 (95 %-KI: [0,38; 0,73], p<0,0001). Für die Symptomskalen **Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Diarrhoe** und **finanzielle Schwierigkeiten** wurden zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt, jedoch wurde eine numerisch bessere Symptomkontrolle für Schmerzen, Dyspnoe und Schlafstörungen gezeigt.

Brigatinib zeigte sich somit in Bezug auf die Fatigue und bei gastrointestinalen Symptomen der Behandlung mit Crizotinib statistisch signifikant überlegen. Die Vorteile von Brigatinib in der effektiven Kontrolle dieser Symptome spiegeln sich auch in einer statistisch signifikanten Reduktion des mittleren Risikos über die Zeit für das erstmalige Auftreten der entsprechenden unerwünschten Ereignisse Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust sowie Verstopfung auf PT-Ebene wider.

Die Effekte zur Kontrolle der Symptomatik entsprechen einer großen und klinisch relevanten Verbesserung des medizinischen Nutzens von Brigatinib (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) (4) und rechtfertigen für die Symptome **Appetitverlust** und **Fatigue** einen **geringen Zusatznutzen** und für die Symptome **Übelkeit und Erbrechen** sowie **Verstopfung** einen **beträchtlichen Zusatznutzen** (gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG) (5). Für die Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Diarrhoe und Finanzielle Schwierigkeiten ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Gesamtbewertung Morbidität

Brigatinib erwies sich im Vergleich zu Crizotinib als die deutlich überlegene Therapie, indem es konsistent über alle Endpunkte hinweg eine verbesserte Wirksamkeit zeigte. Sowohl das Tumorsprechen, das progressionsfreie Überleben, die Zeit bis zum ZNS-Progress als auch die Symptomatik konnten im Vergleich zu Crizotinib signifikant verbessert werden. Die im Alltag stark einschränkende und belastende Symptomatik und die durch die Entwicklung von Hirnmetastasen hervorgerufenen schwerwiegenden Symptome wie epileptische Anfälle, Gedächtnisverlust und kognitiver Verfall können die Ausübung eines Berufs oder alltägliche Aktivitäten erschweren bzw. unmöglich machen. Neben den tumorbedingten Symptomen können durch therapiebedingte Nebenwirkungen zusätzliche Symptome auftreten, die die Lebensqualität stark beeinträchtigen. Sowohl Übelkeit und Erbrechen als auch Verstopfung und Appetitverlust haben in der Wahrnehmung der Patienten einen besonders negativen Einfluss auf ihren Alltag, da sie dazu führen können, dass sich die Patienten aus ihrem sozialen und beruflichen Umfeld weiter zurückziehen. Da Patienten mit zielgerichteten Therapien deutlich länger therapiert werden können, gewinnen die therapiebedingten Symptome an Bedeutung. Brigatinib zeigte sich hier insbesondere bei den gastrointestinalen Symptomen statistisch signifikant überlegen. Die Effekte entsprechen einer großen und klinisch bedeutsamen Verbesserung des therapielevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) (4) und rechtfertigen **insgesamt einen beträchtlichen Zusatznutzen** (gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG) (5).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Brigatinib führte gegenüber Crizotinib insgesamt zu einem deutlich längeren Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In Bezug auf die Operationalisierung Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zeigten sich in den Funktionsskalen **Körperliche Funktion**, **Emotionale Funktion** und **Soziale Funktion** statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Brigatinib.

Unter der Behandlung mit Brigatinib war die Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der **körperlichen Funktion** länger als bei Patienten, die Crizotinib erhielten (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,47; 0,97]; $p=0,0505$). Die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses wurde im Brigatinib-Arm nicht erreicht, während sie im Crizotinib-Arm bei 10,32 Monaten lag. Brigatinib führte gegenüber Crizotinib zudem zu einem längeren Erhalt der **emotionalen Funktion** (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,38; 0,81]; $p=0,0021$). Die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses wurde im Brigatinib-Arm nicht erreicht, im Crizotinib-Arm betrug sie 10,09 Monate. In Bezug auf die soziale Funktion konnte die Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung mit Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib um mehr als das 5-Fache hinausgezögert werden (27,70 vs. 4,76 Monate). Das Hazard Ratio betrug 0,59 (95 %-KI: [0,42; 0,85]; $p=0,0043$) zugunsten von Brigatinib.

Brigatinib zeigte sich Crizotinib überdies hinsichtlich der Verschlechterung des **EORTC QLQ-C30-Summscores** statistisch signifikant überlegen (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,37; 0,84; $p=0,0053$]. Die mediane Zeit für die erstmalige klinisch relevante Verschlechterung wurde mit Brigatinib nicht erreicht, mit Crizotinib lag sie bei 14,78 Monaten.

Für die Domänen **Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, Rollenfunktion und Kognitive Funktion** des EORTC QLQ-C30 zeigten sich numerische Vorteile zugunsten von Brigatinib. Die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Patienten, die mit Brigatinib behandelt wurden, erreichten somit eine deutliche Verbesserung ihrer Lebensqualität im Vergleich zu Patienten unter Crizotinib. Die Ergebnisse der Lebensqualität zeigen weiterhin, dass Brigatinib durch seine effektive Tumorkontrolle und verbesserte Verträglichkeit zu einer deutlich geringeren Einschränkung des alltäglichen Lebens der Patienten geführt hat. Brigatinib führte bei den Patienten unter anderem zu einem längeren Erhalt der Fähigkeit, körperlich aktiv zu sein, wie längere Spaziergänge zu unternehmen, sich körperlich anzustrengen sowie alltägliche Dinge wie die Nahrungsaufnahme oder den Toilettengang selbstständig zu bewerkstelligen (Körperliche Funktion). Dies ermöglicht den meist jüngeren Patienten weiterhin am Berufsleben teilzunehmen und den Alltag während der Therapie wie gewohnt zu bewerkstelligen. Brigatinib führte außerdem zu positiven Auswirkungen auf das seelische Empfinden (Emotionale Funktion), welches durch den emotionalen Stress und die psychische Belastung der Diagnosestellung deutlich eingeschränkt ist. Patienten unter Brigatinib berichteten zudem von einer deutlich geringeren Beeinträchtigung ihres sozialen Lebens (Soziale Funktion), indem sich das Familienleben und Unternehmungen mit anderen Menschen durch die geringere Belastung der Therapie verbesserten. Seit der Einführung von Crizotinib konnte keine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im vorliegenden Anwendungsgebiet nachgewiesen werden. Die Behandlung mit Brigatinib stellt somit eine bisher nicht erreichte Verbesserung von patientenberichteten Ergebnissen im Vergleich zu Crizotinib dar und ist für das vorliegende Anwendungsgebiet von enormer Bedeutung, da ALK-positive NSCLC-Patienten im Vergleich zu unselektierten Lungenkrebspatienten deutlich jünger sind und häufig noch im Berufsleben stehen. Hierbei sollte weiterhin berücksichtigt werden, dass die Lebensqualität von Menschen,

die an Lungenkrebs leiden, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erniedrigt und in der Regel geringer ist als jene von anderen Krebspatienten (12).

Die Effekte zum Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entsprechen einer großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) (4) und rechtfertigen für die Funktionsskalen **Emotionale Funktion** und **Soziale Funktion** sowie den **EORTC QLQ-C30-Summenscore** einen **beträchtlichen Zusatznutzen** (gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG) (5). Für die Domäne Körperliche Funktion wird ein **geringer Zusatznutzen** abgeleitet, für die Domänen Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, Rollenfunktion und Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Gesamtbewertung gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Gesamtschau bedeuten die Effekte zur **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** für ALK-positive NSCLC-Patienten eine große und klinisch bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) (4) und rechtfertigen insgesamt einen **beträchtlichen Zusatznutzen** (gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG) (5).

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (unabhängig des Schweregrades) über die Zeit war unter Brigatinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Crizotinib statistisch signifikant um 37 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,50; 0,82]; $p < 0,0001$). Mit Brigatinib konnte zudem für folgende unerwünschte Ereignisse (Systemorganklassen und Preferred Terms) das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten über die Zeit gegenüber Crizotinib statistisch signifikant reduziert werden: SOC Herzerkrankungen, PT Bradykardie, SOC Augenerkrankungen, PT Photopsie, PT Sehschwäche, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Oberbauchschmerzen, PT Verstopfung, PT Dyspepsie, PT Dysphagie, PT Gastroösophageale Refluxkrankheit, PT Übelkeit, PT Erbrechen, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT Peripheres Ödem, PT Alanin-Aminotransferase erhöht, PT Verringerte Neutrophilenzahl, PT Verringerter Appetit, PT Hypokalzämie, PT Hypoalbuminämie, PT Schmerzen in den Extremitäten, PT Geschmacksstörung, PT Pleuraerguss und PT Hypotonie.

Statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Brigatinib zeigten sich für SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, PT Juckreiz, PT Exanthem, PT Akneiforme Dermatitis, PT Amylase erhöht, PT Kreatinphosphokinase erhöht, PT Husten und PT Bluthochdruck.

Brigatinib führte gegenüber Crizotinib somit nicht nur zu einer statistisch signifikanten Reduktion der UE-Gesamtrate, sondern zeigte auch erhebliche Vorteile durch eine deutlich höhere Anzahl an positiven und statistisch signifikanten Effekten bei unerwünschten Ereignissen auf SOC- und PT-Ebene. Dies entspricht einer großen Verbesserung des

therapierelevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) (4). Der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Crizotinib wird für **unerwünschte Ereignisse** unabhängig des Schweregrades daher als **beträchtlich** eingestuft.

Leichte und moderate unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad ≤ 2)

Das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten eines unerwünschten Ereignisses des NCI CTCAE-Grades ≤ 2 über die Zeit war unter Brigatinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Crizotinib statistisch signifikant um 38 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,49; 0,80]). Der Effekt hinsichtlich der Gesamtrate entspricht einem bedeutsamen Hinauszögern von **unerwünschten Ereignissen des CTCAE-Grads ≤ 2** und erlaubt für Brigatinib gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG die Ableitung eines **Zusatznutzens** mit dem Ausmaß **beträchtlich**.

Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad ≥ 3)

Hinsichtlich des mittleren Risikos für das erstmalige Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (NCI CTCAE-Grad ≥ 3) über die Zeit bestand zwischen Brigatinib und Crizotinib kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,25 [0,94; 1,68]; $p=0,1393$). Auf SOC- und PT-Ebene war das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses über die Zeit für den Preferred Term Alanin-Aminotransferase erhöht und für den Preferred Term Verringerte Neutrophilenzahl mit Brigatinib gegenüber der Behandlung mit Crizotinib statistisch signifikant verringert. Für Untersuchungen (SOC), Kreatinphosphokinase erhöht (PT), Gefäßkrankungen (SOC) und Bluthochdruck (PT) zeigten sich statistische signifikante Unterschiede zum Nachteil von Brigatinib. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen wurden somit überwiegend bei Laborparametern beobachtet. Der im Brigatinib-Arm häufiger auftretende Bluthochdruck war gut behandelbar und führte bei keinem der betroffenen Patienten zu einem Therapieabbruch. Eine Dosisreduktion aufgrund von Bluthochdruck wurde im Brigatinib-Arm bei 3 Patienten (2,2 %) vorgenommen, im Crizotinib-Arm war keine entsprechende Dosisreduktion erforderlich.

Ein **Zusatznutzen** von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib ist für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse **nicht belegt**.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In Bezug auf das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses über die Zeit bestand zwischen Brigatinib und Crizotinib kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,44; 1,06]; $p=0,0787$). Auf SOC- und PT-Ebene zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede, weshalb ein **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Crizotinib für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als **nicht belegt** gilt.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Das mittlere Risiko über die Zeit für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, war zwischen Brigatinib und Crizotinib nicht statistisch signifikant unterschiedlich

(HR [95 %-KI]: 1,42 [0,68; 2,99]; p=0,2978). Somit ist ein **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Crizotinib für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten **nicht belegt**.

Gesamtbewertung Sicherheit

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen lässt sich für Brigatinib ein deutlich günstigeres Sicherheitsprofil im Vergleich zu Crizotinib feststellen. Dieses besteht insbesondere in einem signifikant verringerten Risiko für gastrointestinale unerwünschte Ereignisse, Augenerkrankungen, verminderten Appetit und Geschmacksstörungen. Sowohl gastrointestinale Nebenwirkungen als auch Augenerkrankungen und verminderter Appetit können sich auf das familiäre, soziale und berufliche Leben niederschlagen und beeinflussen die Lebensqualität der Patienten erheblich. Die Ergebnisse bestätigen zudem die signifikant bessere Kontrolle der patientenberichteten Symptome Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung und spiegeln sich in den Ergebnissen der verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider.

Da ALK-positive NSCLC-Patienten durch den Einsatz von zielgerichteten Wirkstoffen mittlerweile deutlich länger unter Therapie sind, ist es für Betroffene maßgeblich, dass belastende unerwünschte Ereignisse unter der Behandlung mit Brigatinib möglichst lange hinausgezögert werden können.

Dies entspricht einer moderaten und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) (4). Der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Crizotinib wird für die Kategorie **Sicherheit** insgesamt daher als **gering** eingestuft.

Subgruppenanalysen

Wie in Abschnitt 4.3.1.3.5 beschrieben, wurden in insgesamt 632 Interaktionstests 37 Subgruppeneffekte beobachtet. Dies liegt in der Größenordnung der schon aufgrund der Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zu erwartenden Anzahl an Interaktionen (n=32), weshalb die positiven Interaktionsbefunde für alle Subgruppen hinsichtlich einer klinischen Rationale kritisch hinterfragt wurden. Hierbei zeigten sich vorwiegend für das Merkmal Hirnmetastasen zu Baseline deutliche und konsistente Effekte in den klinisch bedeutsamen und patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben. Die entsprechenden Subgruppenanalysen deuten darauf hin, dass insbesondere Patienten, die bereits zu Studienbeginn Hirnmetastasen aufwiesen, von einer Behandlung mit Brigatinib profitieren. Die klinische Rationale für den Behandlungsvorteil mit Brigatinib für Patienten mit cerebraler Metastasierung ist die hohe ZNS-Gängigkeit von Brigatinib, die sich ebenfalls in einem statistisch signifikant verringerten Risiko für einen ZNS-Progress (ITT-Population), einer statistisch signifikant höheren intrakraniellen Ansprechrate (Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline sowie Patienten mit messbaren Hirnmetastasen zu Baseline) und einem statistisch signifikant verringerten Risiko für ein intrakranielles PFS-Ereignis (ITT-Population) zeigte. Die Kontrolle von ZNS-Metastasen hat im ALK-positiven NSCLC eine

besondere Bedeutung, da diese mit einer erhöhten Mortalität und schwerwiegenden Symptomen wie epileptischen Anfällen, Gedächtnisverlust und kognitivem Verfall verbunden sein können (10, 11). Zudem kann durch Brigatinib als cerebral wirksame Substanz eine für die Patienten belastende Ganzhirnbestrahlung vermieden bzw. hinausgezögert werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der ALTA-1L-Studie sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Intervention in der Studie ist Brigatinib 180 mg einmal täglich nach einem 7-tägigen Lead-in mit 90 mg einmal täglich, die Vergleichsintervention ist Crizotinib 250 mg zweimal täglich. Dies entspricht jeweils der im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation eingesetzten Dosierung (2, 13). Zudem spiegelt sich die Vorbehandlung der Studienteilnehmer im deutschen Versorgungskontext wider. Einer aktuellen Auswertung der Lungenkrebsregisterstudie CRISP (Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients) zufolge erhalten einige ALK-positive NSCLC-Patienten eine Chemotherapie zu Behandlungsbeginn (14). Diese Patienten waren von den Einschlusskriterien der Studie umfasst. Zudem war die Mehrheit der Studienteilnehmer kaukasischer Abstammung (58,9 %) bzw. wurde in europäischen Studienzentren eingeschlossen (52,0 %). An der Studie beteiligten sich auch sechs deutsche Zentren mit insgesamt 17 Patienten. Im Gegensatz zu anderen Erstlinienstudien wie der ALEX-Studie und der PROFILE 1014-Studie wurden Patienten mit verschiedenen Vortherapien eingeschlossen, um den klinischen Alltag bestmöglich abzubilden. Da in der Versorgungsrealität ein relevanter Anteil der Patienten keinen ALK-Inhibitor als Erstlinientherapie erhält, ist es umso wichtiger, die Wirksamkeit und Sicherheit der zielgerichteten Therapien bei vorbehandelten Patienten zu untersuchen. Brigatinib ist somit der einzige ALK-Inhibitor der zweiten Generation, der bei Patienten nach Chemotherapie-Vorbehandlung getestet und zugelassen wurde. Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass die Ergebnisse der Studie ALTA-1L uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die randomisierte kontrollierte ALTA-1L Studie hat zudem eine hohe qualitative Ergebnissicherheit und zeigt statistisch signifikante Effekte. Daher ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse hoch und der Zusatznutzen mit der Wahrscheinlichkeit „Hinweis“ ableitbar.

Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzen

Der Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber Crizotinib basiert auf Vorteilen in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Brigatinib verlängerte das mediane progressionsfreie Überleben deutlich um nahezu 13 Monate. Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn profitieren besonders von einer Therapie mit Brigatinib. Dies zeigte sich in einem statistisch signifikanten und bisher nicht erreichten Überlebensvorteil gegenüber Crizotinib und unterstreicht die herausragende Bedeutung von Brigatinib für diese prognostisch ungünstige Subpopulation ALK-positiver NSCLC-Patienten. Die hohe ZNS-Wirksamkeit von Brigatinib zeigte sich auch in einem statistisch signifikant reduzierten Risiko für einen ZNS-Progress, der sowohl das Fortschreiten bestehender als auch die Entwicklung neuer Hirnmetastasen umfasste.

Die Studienergebnisse zeigen signifikante und klinisch relevante Unterschiede in der Kontrolle der patientenberichteten Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Verstopfung und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugunsten von Brigatinib. Durch den längeren Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit positiven Auswirkungen auf das seelische Befinden, das Familienleben, die körperliche Verfassung und alltägliche Aktivitäten, schränkt Brigatinib die Patienten in ihrem alltäglichen Leben deutlich weniger ein und ermöglicht, trotz belastender Krebsdiagnose, eine deutlich bessere Teilhabe am gesellschaftlichen Leben. Eine derartige Verbesserung von patientenberichteten Ergebnissen im Vergleich zu Crizotinib wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet bisher nicht erreicht und stellt für ALK-positive NSCLC-Patienten einen bedeutenden Fortschritt dar. Die Studiendaten belegen zudem, dass Brigatinib ein günstigeres Sicherheitsprofil als Crizotinib aufweist. Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen einer Behandlung mit Brigatinib zeigte sich in diesem Bereich vor allem in einer erheblichen Reduktion von gastrointestinalen Nebenwirkungen, Augenerkrankungen sowie vermindertem Appetit, die zugleich eine Rationale für die Verbesserung der gastrointestinalen Symptomatik durch Brigatinib liefert.

Die Effekte von Brigatinib in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit entsprechen insgesamt einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens aufgrund einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung, einer relevanten, nachhaltigen Verbesserung von Lebensqualität und Symptomatik sowie einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) (4). Die Effektgrößen rechtfertigen auch gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG (5) für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit einen Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib.

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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers zur Nutzenbewertung von Brigatinib lautet:

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

Patientenpopulation

Entsprechend der Zulassung von Brigatinib erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens von Brigatinib gegenüber Crizotinib bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor keinen ALK-Inhibitor erhalten haben.

Intervention

Gemäß Fachinformation wird das zu bewertende Arzneimittel Brigatinib als Monotherapie einmal täglich 180 mg oral nach einer 7-tägigen Lead-in-Phase mit 90 mg einmal täglich oral verabreicht.

Vergleichstherapie

Für das geplante Anwendungsgebiet von Brigatinib („Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden“) hat der G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs vom 20. Juni 2019 Crizotinib oder Alectinib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt (3), wobei Crizotinib für das vorliegende Dossier als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen wird.

Endpunkte

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

Studientypen

Zur Beantwortung der oben formulierten Fragestellung wird die randomisierte kontrollierte Studie ALTA-1L als bestverfügbare 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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Brigatinib herangezogen werden, orientieren sich an den zuvor genannten Kriterien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte und Studientypen (siehe Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keinen ALK-Inhibitor erhalten haben (E1)	Patientenpopulation nicht erfüllt (A1)	Zugelassene Population im Anwendungsgebiet (Zielpopulation) (2)
2	Prüfintervention	Brigatinib (E2)	Andere Prüfintervention als Brigatinib (A2)	Brigatinib ist das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet
3	Vergleichsintervention	Crizotinib oder Alectinib (E3)	Andere Vergleichsinterventionen (A3)	„Crizotinib oder Alectinib“ wurde im Beratungsgespräch vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (3)
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der folgenden Kategorien: (E4) – Mortalität – Morbidität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Sicherheit	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten oder zu dossierrelevanten Informationen zur Methodik (A4)	Anforderungen entsprechend der AM-NutzenV (4) und den Allgemeinen Methoden Version 5.0 des IQWiG (5)
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 (5, 6)
7	Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation oder Bericht), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt (7) und Primärdaten enthält, die für die Beantwortung der im Dossier definierten Fragestellung relevant sind. (E7)	Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen, Konferenzabstracts oder Poster (A7)	Anforderung gemäß VerFO des G-BA (6)

A: Ausschlusskriterium; 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

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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) 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 in 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.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche über die Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt (Suchzeitpunkt: 04.03.2020). Die Suche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung und die Suchstrategie wurde für die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wurde in den Datenbanken EMBASE® und MEDLINE® der validierte und in der VerFO empfohlene Wong-Filter verwendet (15). In MEDLINE® wurde zusätzlich der Cochrane-Filter eingesetzt (16). Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert und die Ergebnisse sind in 4.3.1.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B.

krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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.

Für die Identifikation relevanter Studien wurde in den Studienregistern und -datenbanken (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu, www.who.int/ictrp, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>, <https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie auf der Website des G-BA nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln durchgeführt und an das jeweilige Studienregister angepasst. Es wurde keine Einschränkung auf eine Studienphase vorgenommen. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert und die Ergebnisse in 4.3.1.1.3 und Anhang 4-D dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Website immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Website des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Beschlüssen und Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wurde die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses mittels der Suchbegriffe Wirkstoffname Brigatinib, Handelsname Alunbrig[®] sowie der Synonyme AP26113, AP 26113, AP-26113, 1197953-54-0 sowie 1197953540 durchsucht (Suchzeitpunkt: 04.03.2020). Die Ergebnisse wurden hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung auf ihre Relevanz überprüft. Die Ergebnisse der Suche befinden sich in Anhang 4-D.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die im Rahmen der systematischen bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Publikationen bzw. Studien wurden unabhängig von zwei Personen („Bewerter“) unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-3 auf ihre Relevanz hin überprüft. Dies geschah in einem ersten Schritt auf Basis der Titel und sofern vorhanden der Abstracts. Sicher als nicht relevant einzustufende Publikationen bzw. Studien wurden ausgeschlossen. Publikationen, die als potenziell relevant eingestuft

wurden, wurden im Anschluss im Volltext bewertet. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und falls notwendig unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurden die betreffenden Studien in den Studienpool der relevanten Studien eingeschlossen.

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 der Aussagekraft der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie ALTA-1L werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand des Studienprotokolls und des Studienberichts. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 5.0 wird das Verzerrungspotenzial als niedrig oder hoch eingestuft (5). 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. Eine ausführliche Darstellung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene ist 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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ 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.

Statements⁴ 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.

Die Informationen zu Design und Methodik der eingeschlossenen Studie wurden aus dem Studienprotokoll sowie dem Studienbericht extrahiert und anhand der Vorgaben durch CONSORT in Anhang 4-E dargestellt.

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.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

⁴ 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.

Patientencharakteristika

Im Folgenden werden wesentliche Patientencharakteristika auf Basis des Studienberichtes der ALTA-1L-Studie (17) dargestellt. Zu den Charakteristika zählen Angaben zur Demografie, zur Erkrankung sowie zu vorangegangenen Therapien (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Übersicht der Patientencharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L	
Demografische Patientencharakteristika	Alter Altersgruppe Geschlecht Größe Gewicht BMI Ethnie („Race“) Geographische Region ECOG-Performance Status Raucherstatus
Krankheitsspezifische Patientencharakteristika	Krankheitsstadium bei Studienbeginn Histopathologische Klassifikation Metastasierte Organe Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline Zeit zwischen Erstdiagnose und Studienbeginn
Krebspezifische Vortherapien	Anzahl an vorherigen antineoplastischen Therapieregimen Vorherige Chemotherapie Vorherige Strahlentherapie Vorherige ZNS-Strahlentherapie
BMI: Body-Mass-Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group; ZNS: Zentrales Nervensystem Ref.: CSR ALTA-1L-Studie, Tabellen 15.1.6.1, 15.1.6.2, 15.1.7.1, 15.1.7.2, 15.1.7.3 (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 entsprechend sollen zum Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Brigatinib die in der relevanten Studie erhobenen patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit verwendet werden (6). Die patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-5 dargestellt.

Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte in der Studie ALTA-1L, die für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Brigatinib herangezogen werden

Studie: ALTA-1L	
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
Mortalität	
Gesamtüberleben	✓
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben	✓
Tumoransprechen	
Bestätigte objektive Ansprechrare	✓
Krankheitskontrollrate	✓
Zeit bis zum ZNS-Progress	✓
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	
Fatigue	✓
Schmerzen	✓
Übelkeit und Erbrechen	✓
Appetitverlust	✓
Diarrhoe	✓
Verstopfung	✓
Schlafstörungen	✓
Dyspnoe	✓
Finanzielle Schwierigkeiten	✓
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	✓
Emotionale Funktion	✓
Kognitive Funktion	✓
Körperliche Funktion	✓
Rollenfunktion	✓
Soziale Funktion	✓
EORTC QLQ-C30 Summenscore	✓
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse	✓
Unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE Grad ≤ 2)	✓
Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE Grad ≥ 3)	✓
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	✓
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	✓
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	

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

- a) **Patientenrelevanz:** Das Gesamtüberleben ist objektiv definiert, messbar und aus Patientensicht unbestritten von höchster Relevanz. Gemäß der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) stellt das Gesamtüberleben 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 Bedeutung des Gesamtüberlebens, indem es als patientenrelevant erachtet, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt (5). 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 die Möglichkeit eines Therapiewechsels (z.B. ein Progress-bedingter Wechsel vom Kontroll- in den Interventionsarm) sowie 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 Gesamtüberleben ist in Tabelle 4-6 dargestellt.

Tabelle 4-6: Operationalisierung von Gesamtüberleben

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 ITT-Population herangezogen. Das Gesamtüberleben wird als Anzahl an Ereignissen sowie Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Hazard Ratio plus 95 %-KI und Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.
ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall Ref.: ALTA-1L – CSP V2.0 (21)	

- c) **Validität:** Das Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner eindeutigen Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, da es unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden kann. In der ALTA-1L-Studie wird das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben allerdings als hoch bewertet, da zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts 44,2 % der Patienten des Crizotinib-Arms aufgrund eines Progresses zu Brigatinib gewechselt waren.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

- a) **Patientenrelevanz:** Das progressionsfreie Überleben (PFS) gewann in den vergangenen Jahren als Behandlungsergebnis in onkologischen Studien zunehmend an Bedeutung und gilt mittlerweile als etablierter und klinisch relevanter Morbiditätsendpunkt (22, 23). 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 (24). Die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) bewertet ein verlängertes PFS als unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt (25). Darüber hinaus ist ein verlängertes PFS aus Sicht der DGHO in der palliativen Therapiesituation in der Regel als patientenrelevant einzustufen (26).

Wissenschaftliche Berater des Ausschusses für Humanarzneimittel der EMA bewerten die Verbesserung des progressionsfreien Überlebens neben dem Gesamtüberleben ebenfalls als klinisch bedeutsamen 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 (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 Schmerzen (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 (9).

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

- b) **Operationalisierung:** Die Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben ist in Tabelle 4-7 dargestellt.

Tabelle 4-7: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
ALTA-1L	<p>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) <u>oder</u> bis zum Tod jeder Ursache. Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert.</p> <p>Zur Tumor-Beurteilung wurden beim Screening und danach alle 8 Wochen (an Tag 28± 3 Tage jedes geradzahigen Zyklus) bis einschließlich Zyklus 14, danach alle 3 Zyklen bis zum Ende der Behandlung (zusätzliche Beurteilung bei Therapieende, falls der letzte Befund mehr als 4 Wochen zurücklag) Kontrast-Computertomografie (CT) oder Kontrast-Magnetresonanztomografien (MRT) von Brust, Abdomen und Gehirn durchgeführt. 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.</p> <p>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.</p> <p>Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen. Das progressionsfreie Überleben wird als Anzahl an Ereignissen sowie Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Hazard Ratio plus 95 %-KI und Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.</p>
<p>BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; CR: komplettes Ansprechen; CT: Computertomografie; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; PR: partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</p> <p>Ref.: ALTA-1L - CSP V2.0 (21)</p>	

- 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 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 (30).

Tumoransprechen

- a) **Patientenrelevanz:** Die objektive Ansprechrates 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 und der Überlebenszeit (31) bzw. der Reduktion der Tumorgröße zu Therapiewoche 8 gegenüber Baseline und der Überlebenszeit (32) gezeigt werden konnte.

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 Atembeschwerden. Der Anteil an Patienten mit stabiler Erkrankung bzw. Progression, bei denen sich die Symptomatik verbesserte, war jeweils signifikant niedriger (33).

Das Tumoransprechen ist somit mit dem Gesamtüberleben, der Krankheitssymptomatik und der Lebensqualität assoziiert. Daher werden ORR und Krankheitskontrollrate im vorliegenden Dossier als patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt.

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 (34). Nach Einschätzung der FDA ist die objektive Ansprechrates 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 Tumoransprechen ist in Tabelle 4-8 dargestellt.

Tabelle 4-8: Operationalisierung von Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
ALTA-1L	<p>Das Tumoransprechen wurde durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee erhoben und mittels folgender Endpunkte gemessen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bestätigte objektive Ansprechrates: Die Objektive Ansprechrates war definiert als Anteil der randomisierten Patienten mit bestätigtem vollständigen oder partiellen Ansprechen nach Beginn der Studienmedikation gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Komplettes Ansprechen (CR) 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 (PR) 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.

- Krankheitskontrollrate: Die Krankheitskontrollrate war definiert als Anteil der randomisierten Patienten mit bestätigtem vollständigen oder partiellen Ansprechen oder mit stabiler Erkrankung als bestem Ansprechen für mindestens sechs Wochen nach RECIST (Version 1.1) gemäß unabhängigem Prüfkomitee. Stabile Erkrankung bedeutete, dass es zwar keine ausreichende Schrumpfung gab, die mindestens als partielles Ansprechen hätte gewertet werden können, aber auch keine Progression.

Zur Tumor-Beurteilung wurden beim Screening und danach alle 8 Wochen (an Tag 28± 3 Tage jedes geradzahigen Zyklus) bis einschließlich Zyklus 14, danach alle 3 Zyklen bis zum Ende der Behandlung (zusätzliche Beurteilung bei Therapieende, falls der letzte Befund mehr als 4 Wochen zurücklag) Kontrast-Computertomografie (CT) oder Kontrast-Magnetresonanztomografien (MRT) von Brust, Abdomen und Gehirn durchgeführt. 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.

Bestätigte objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate werden jeweils als Anzahl an Ereignissen mit Odds Ratio und 95 %-KI bei Patienten der ITT-Population dargestellt.

BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; CR: komplettes Ansprechen; CT: Computertomografie; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; PR: partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Ref.: ALTA-1L – CSP V2.0 (21)

- 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 (35).

Zeit bis zum ZNS-Progress

- a) **Patientenrelevanz:** Bei Diagnosestellung weisen bereits zwischen 15 und 31 % der ALK-positiven NSCLC-Patienten eine Hirnmetastasierung auf (36-38), die im Laufe der Erkrankung auf bis zu 70 % ansteigen kann (39). Betroffene haben eine besonders ungünstige Prognose: Die mediane Überlebenszeit von NSCLC-Patienten mit unbehandelten Hirnmetastasen beträgt ein bis drei Monate (40). Hirnmetastasen sind nicht nur ein bedeutender Mortalitätsfaktor, sondern sind auch mit schwerwiegenden Symptomen wie epileptischen Anfällen, Gedächtnisverlust und kognitivem Verfall verbunden (10, 41). Darüber hinaus stellt die oftmals erforderliche Strahlentherapie von Hirnmetastasen eine zusätzliche Belastung für die Patienten dar, da diese mit schwerwiegenden Nebenwirkungen wie neurokognitiver Toxizität (WBRT) (11) und Radionekrose (stereotaktischer Radiochirurgie, SRS) (42) einhergehen kann.

Für Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC ist es daher ein wichtiges therapeutisches Ziel, die Entwicklung eines intrakraniellen Progresses zu verhindern bzw. so lange wie möglich hinauszuzögern. Die Zeit bis zum ZNS-Progress wird im vorliegenden Dossier somit als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt.

- b) **Operationalisierung:** Die Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zum ZNS-Progress ist in Tabelle 4-9 dargestellt.

Tabelle 4-9: Operationalisierung von Zeit bis zum ZNS-Progress

Studie	Operationalisierung
ALTA-1L	<p>Die Zeit bis zum ZNS-Progress war definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Datum des ersten radiologischen Nachweises eines Krankheitsprogresses im ZNS, gemäß BIRC-Bewertung nach den RECIST-Kriterien (Version 1.1). Der ZNS-Progress war definiert als eine Progression bereits zu Studienbeginn vorhandener und/oder die Entwicklung neuer Hirnmetastasen.</p> <p>Zur Tumor-Beurteilung wurden bei allen Patienten beim Screening und danach alle 8 Wochen (an Tag 28± 3 Tage jedes geradzahigen Zyklus) bis einschließlich Zyklus 14, danach alle 3 Zyklen bis zum Progress sowie bei Therapieende (falls der letzte Befund mehr als 4 Wochen zurücklag) Kontrast-Computertomografien (CT) oder Kontrast-Magnetresonanztomografien (MRT) von Brust und Abdomen (einschließlich Nebennieren) sowie kontrastmittelverstärkte MRT-Untersuchungen des ZNS durchgeführt. Weitere CT/MRT-Untersuchungen wurden, falls klinisch indiziert, empfohlen.</p> <p>Die Zeit bis zum ZNS-Progress wurde bei Patienten der ITT-Population explorativ auf Basis einer konkurrierenden Risikoanalyse mit extrakraniell (systemischem) Progress und Tod als konkurrierende Ereignisse berechnet. Die Zeit bis zum ZNS-Progress wird als Kaplan-Meier-Ereigniswahrscheinlichkeit mit 95 %-KI einschließlich Kaplan-Meier-Diagramm und Hazard-Ratio mit 95 %-KI sowie als kumulative Inzidenz mit 95 %-KI einschließlich kumulativer Inzidenzkurve und p-Wert (Gray's Test) dargestellt.</p> <p>Patienten mit einem konkurrierenden Ereignis werden bei der Berechnung der Kaplan-Meier-Ereigniswahrscheinlichkeit und kumulativen Inzidenz wie folgt bewertet:</p> <p><u>Kaplan-Meier-Verfahren</u></p> <p>Patienten, bei denen ein konkurrierendes Ereignis als erstes Ereignis auftrat, wurden zum Zeitpunkt des Auftretens des konkurrierenden Ereignisses zensiert, Patienten ohne jegliches Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert.</p> <p><u>Kumulative Inzidenz</u></p> <p>Patienten, bei denen ein konkurrierendes Ereignis als erstes Ereignis auftrat, blieben per Definition ZNS-Progress-frei.</p>
<p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ZNS: Zentrales Nervensystem Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 99.2.4.1.1 und 99.1.1.1 (8)</p>	

- c) **Validität:** Das Fortschreiten der Erkrankung im ZNS 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 minimiert dabei mögliche Verzerrungen. Zudem liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress wird daher als niedrig bewertet.

Symptomatik

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 (43). Da das Lungenkarzinom im frühen Stadium häufig asymptomatisch ist, weist zum Zeitpunkt der Diagnose ein Großteil der Betroffenen Symptome auf (44). 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 (43). Die krankheitsbedingten Symptome führen zu einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität und sind daher unmittelbar patientenrelevant (12). Zudem gewinnen therapiebedingte Symptome zunehmend an Bedeutung, da Patienten mit den zur Verfügung stehenden zielgerichteten Therapien deutlich länger therapiert werden können und Nebenwirkungen die Lebensqualität ebenfalls erheblich beeinträchtigen können. 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 die Symptomatik einen wichtigen Einfluss auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen von Arzneimitteln (5, 6).

- a) **Operationalisierung:** Die Operationalisierung des Endpunkts ist in Tabelle 4-10 dargestellt.

Tabelle 4-10: Operationalisierung von Symptomatik

Studie	Operationalisierung
ALTA-1L	<p>EORTC QLQ-C30</p> <p>Die Symptomatik wurde mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Items und erfasst die Domänen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, die Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung sowie finanzielle Schwierigkeiten durch die Behandlung. Einige Domänen werden als Multi-Item-Skalen ausgewertet, andere als Einzelitems.</p> <p>Für die Bewertung der Symptomatik in der vorliegenden Nutzenbewertung werden die einzelnen Symptomskalen herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Validierung des Fragebogens. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Belastung durch die Symptome. Eine Veränderung von mindestens zehn Punkten gilt als klinisch relevanter Unterschied und ist als solcher im vorliegenden Anwendungsgebiet validiert.</p>

In der ALTA-1L-Studie wurde der EORTC QLQ-C30 beim Screening, an Tag 1 des ersten Zyklus und im Folgenden alle 4 Wochen bis zur Behandlungsabschlussvisite 4 Wochen nach Behandlungsende ausgefüllt. Die Patienten dokumentierten ihre Symptomatik in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen.

Die Definition der Endpunkte, welche mittels Ereigniszeitanalysen sowie MMRM (Mixed Model Repeated Measures; gemischtes Modell mit Messwiederholungen)-Analysen untersucht werden, erfolgte post hoc.

Ereigniszeitanalysen

Ereigniszeitanalysen wurden für alle Symptomskalen jeweils für das Ereignis „Erstmalige klinisch relevante Verschlechterung des Symptoms“ durchgeführt. Eine erstmalige klinisch relevante Verschlechterung war definiert als eine Zunahme des Subscores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert. Die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten des Ereignisses.

Für die Ereigniszeitanalysen wurden Patienten der ITT-Population berücksichtigt, die bei Baseline sowie bei mindestens einer Visite nach Baseline mindestens einen Subskalenwert aufwiesen (ITT-PRO-Population; n=131). Patienten, bei denen kein Ereignis eintrat, wurden zum Tag der letzten verfügbaren Messung zensiert.

Die Ergebnisse zu den jeweiligen Symptomskalen werden als Anzahl an Ereignissen, der medianen Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Hazard Ratio und 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.

Fehlende Werte

Patienten mit fehlenden Baseline-Werten wurden von der Analyse ausgeschlossen. Weiterhin wurden fehlende Fragebögen nicht ersetzt. Fehlende Skalen wurden wie folgt ausgewertet:

- Single-Item-Skala: Fehlende Messungen wurden nicht ersetzt.
- Multi-Item-Skala: Nur wenn mindestens die Hälfte der Fragen einer Skala beantwortet worden war, wurde ein Score berechnet (als Durchschnitt der Werte der übrigen Subscores), anderenfalls wurde der Score als „fehlend“ gewertet.

MMRM-Analyse

Die Analyse der longitudinal erhobenen Symptomskalen erfolgte mittels MMRM unter Einschluss der Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Visite, des Baseline-Werts und den Stratifikationsfaktoren (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Studienbeginn, vorherige Chemotherapie; „current“) als Kovariaten und des Patienten als zufälligen Effekt.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse werden über den gesamten Messzeitraum als adjustierte Mittelwertdifferenz (least squares mean difference) mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt.

Zusätzlich werden jeweils standardisierte mittlere Differenzen inklusive 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Je nach Effektrichtung wurde eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen.

Für die MMRM-Analysen wurden Patienten der ITT-Population berücksichtigt, die bei Baseline mindestens einen Subskalenwert aufwiesen und die mindestens an einer Visite nach Baseline teilnahmen (ITT-PRO-Population; n=131). Patienten, bei denen kein Ereignis eintrat, wurden zum Tag der letzten verfügbaren Messung zensiert.

EORTC QLQ-LC13

Gemäß Amendment 1 des ursprünglichen Studienprotokolls (22. Oktober 2015) vom 21. September 2016 wurde der EORTC QLQ-LC13-Fragebogen als Instrument zur Erfassung der Symptomatik ergänzt (17). Das Amendment erfolgte somit mehr als 4 Monate nach Einschluss des ersten Patienten in die Studie am 05. Mai 2016. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits 134 (48,9 %) der insgesamt 275 Patienten (ITT-Population) eingeschlossen. Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-LC13 lagen zu Baseline bei 46,0 % (63/137) im Brigatinib-Arm bzw. 56,5 % (78/138) im Crizotinib-Arm und folglich deutlich unter 70 %, weshalb die Ergebnisse auf Basis dieses Fragebogens keine validen Aussagen zum Zusatznutzen erlauben und nicht im Dossier dargestellt sind. Die Rücklaufquoten sowie die Ergebnisse der Responderanalysen mit der Operationalisierung „Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung“ für die Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 sind in einem separaten Anhang von Modul 4B („Zusatzanalysen“) dargestellt (45).

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PRO: patientenberichteter Endpunkt; ZNS: Zentrales Nervensystem

Ref.: ALTA-1L - CSP V1.0 (46), CSP V2.0 (21) und SAP V3.0 (47)

- a) **Validität:** Der EORTC QLQ-C30 wurde für Lungenkrebs validiert (48) und ist vielfach zur Erhebung von Symptomen und der Lebensqualität in der Indikation NSCLC eingesetzt worden (49, 50).

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 (51). 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 (12). Sie wird maßgeblich durch die Schwere und die Anzahl krankheitsspezifischer Symptome wie Fatigue, Appetitverlust, Husten, Dyspnoe, Hämoptyse und Schmerzen 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 (6) und IQWiG-Methodenpapier (5) unmittelbar patientenrelevant. Die besondere Bedeutung der Lebensqualität im vorliegenden Anwendungsgebiet ergibt sich daraus, dass ALK-positive Patienten im Vergleich zu unselektierten Lungenkrebspatienten deutlich jünger sind und häufig noch im Berufsleben stehen sowie ein Familienleben führen.
- b) **Operationalisierung:** Die Operationalisierung des Endpunkts ist in Tabelle 4-11 dargestellt.

Tabelle 4-11: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
ALTA-1L	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Items und erfasst die Domänen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, die Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung sowie finanzielle Schwierigkeiten durch die Behandlung. Einige Domänen werden als Multi-Item-Skalen ausgewertet, andere als Einzelitems.</p> <p>Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Nutzenbewertung werden die einzelnen Funktionsskalen, der allgemeine Gesundheitszustand/die Lebensqualität sowie der EORTC QLQ-C30-Summscore, der den Mittelwert von 13 der 15 Skalen des EORTC QLQ-C30 (ausgenommen sind allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität und finanzielle Schwierigkeiten) darstellt, herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Validierung des Fragebogens. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Lebensqualität bzw. einem besseren Empfinden. Für die Berechnung des Summscore wurden die Werte zu den Symptomskalen dementsprechend invertiert. Eine Veränderung von mindestens zehn Punkten gilt als klinisch relevanter Unterschied und ist als solcher im vorliegenden Anwendungsgebiet validiert.</p> <p>In der ALTA-1L-Studie wurde der EORTC QLQ-C30 beim Screening, an Tag 1 des ersten Zyklus und im Folgenden alle 4 Wochen bis zur Behandlungsabschlussvisite 4 Wochen nach Behandlungsende ausgefüllt. Die Patienten dokumentierten ihre Symptomatik in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen.</p> <p>Die Definition der Endpunkte, welche mittels Ereigniszeitanalysen sowie MMRM (Mixed Model Repeated Measures; gemischtes Modell mit Messwiederholungen)-Analysen untersucht werden, erfolgte post hoc.</p> <p><u>Ereigniszeitanalyse</u></p> <p>Ereigniszeitanalysen wurden für alle Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils für das Ereignis „Erstmalige klinisch relevante Verschlechterung der Domäne“ durchgeführt. Eine erstmalige klinisch relevante Verschlechterung war definiert als eine Abnahme des Subscores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert. Die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten des Ereignisses.</p> <p>Für die Ereigniszeitanalysen wurden Patienten der ITT-Population berücksichtigt, die bei Baseline sowie bei mindestens einer Visite nach Baseline mindestens einen Subskalenwert aufwiesen (ITT-PRO-Population; n=131). Patienten, bei denen kein Ereignis eintrat, wurden zum Tag der letzten verfügbaren Messung zensiert.</p> <p>Die Ergebnisse zu den jeweiligen Domänen werden als Anzahl an Ereignissen, der medianen Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Hazard Ratio und 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.</p> <p><u>Fehlende Werte</u></p> <p>Patienten mit fehlenden Baseline-Werten wurden von der Analyse ausgeschlossen. Weiterhin wurden fehlende Fragebögen nicht ersetzt. Fehlende Skalen wurden wie folgt ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Single-Item-Skala: Fehlende Messungen wurden nicht ersetzt. - Multi-Item-Skala: Nur wenn mindestens die Hälfte der Fragen einer Skala beantwortet worden war, wurde ein Score berechnet (als Durchschnitt der Werte der übrigen Subscores), anderenfalls wurde der Score als „fehlend“ gewertet.

MMRM-Analyse

Für die Analyse der longitudinal erhobenen Funktionsskalen bzw. des allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität und des Summenscores werden MMRM verwendet. Die Modelle schließen Behandlungsgruppe, Visite, die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Visite, den Baseline-Wert und Stratifikationsfaktoren (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Studienbeginn, vorherige Chemotherapie; „current“) als Kovariaten und den Patienten als zufälligen Effekt ein.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse werden für jeden Messzeitpunkt und den gesamten Messzeitraum als adjustierte Mittelwertdifferenz (least squares mean difference) mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt.

Zusätzlich werden jeweils standardisierte mittlere Differenzen inklusive 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen.

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PRO: patientenberichteter Endpunkt; ZNS: Zentrales Nervensystem

Ref.: ALTA-1L - CSP V1.0 (46), CSP V2.0 (21) und SAP V3.0 (47)

- c) **Validität:** Der EORTC QLQ-C30 wurde als patientenrelevanter Fragebogen für Lungenkrebs validiert (48) und ist vielfach zur Erhebung der Lebensqualität in der Indikation NSCLC eingesetzt worden (49, 50).

Sicherheit

- 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 einen direkten Einfluss auf den Patienten ausüben und als patientenrelevant betrachtet werden.
- b) **Operationalisierung:** Die Operationalisierung des Endpunkts ist in Tabelle 4-12 dargestellt.

Tabelle 4-12: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
ALTA-1L	<p data-bbox="354 324 970 362">Der Endpunkt umfasste folgende Operationalisierungen</p> <ul data-bbox="354 371 1198 622" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="354 371 692 409">• Unerwünschte Ereignisse <li data-bbox="354 418 1198 456">• Leichte und moderate unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad ≤ 2) <li data-bbox="354 465 1054 504">• Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad ≥ 3) <li data-bbox="354 512 879 551">• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse <li data-bbox="354 560 1062 598">• Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten <li data-bbox="354 607 660 645">• Tod unter Behandlung <p data-bbox="354 654 644 692"><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p data-bbox="354 701 1412 927">Ein unerwünschtes Ereignis 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 der Studienmedikation auftraten, wurden somit unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel als unerwünschtes Ereignis bewertet. Alle unerwünschten Ereignisse wurden durch den Prüfarzt erhoben und dokumentiert.</p> <p data-bbox="354 945 1150 983"><u>Leichte und moderate unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad ≤ 2)</u></p> <p data-bbox="354 992 1412 1088">Als leichtes oder moderates unerwünschtes Ereignis wurde jedes unerwünschte Ereignis klassifiziert, das gemäß NCI CTCAE, Version 4.0 mit einem Schweregrad von 2 oder niedriger klassifiziert wurde.</p> <p data-bbox="354 1106 740 1144"><u>Schwere unerwünschte Ereignisse</u></p> <p data-bbox="354 1153 1412 1211">Als schweres unerwünschtes Ereignis wurde jedes unerwünschte Ereignis klassifiziert, das gemäß NCI CTCAE, Version 4.0 mit einem Schweregrad von 3 oder höher klassifiziert wurde.</p> <p data-bbox="354 1229 831 1267"><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p data-bbox="354 1276 1412 1435">Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde jedes unerwünschte Ereignis klassifiziert, das tödlich oder lebensbedrohlich war, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich machte, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hatte oder ein bedeutsames medizinisches Ereignis war.</p> <p data-bbox="354 1453 1027 1491"><u>Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten</u></p> <p data-bbox="354 1500 1412 1559">Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum dauerhaften Abbruch der Studienbehandlung führte.</p> <p data-bbox="354 1576 612 1615"><u>Tod unter Behandlung</u></p> <p data-bbox="354 1624 1412 1682">Todesfälle ab Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 30. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p data-bbox="354 1700 485 1738"><u>Kodierung</u></p> <p data-bbox="354 1747 1412 1805">Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA Version 22.0 kodiert. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wurde nach NCI CTCAE Version 4.0 klassifiziert.</p> <p data-bbox="354 1823 1412 1919">Der Beobachtungszeitraum für unerwünschte Ereignisse umfasste die Zeitspanne von der Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 30. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation.</p>

Analysen

Die Analysen der unerwünschten Ereignisse basieren auf der Sicherheitspopulation. Diese umfasst Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Folgende Ereignisse werden unter Berücksichtigung der neuen Dossievorlage dargestellt:

- Unerwünschte Ereignisse als Gesamtrate sowie unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT), die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten
- Leichte und moderate unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad ≤ 2) als Gesamtrate
- Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad ≥ 3) als Gesamtrate sowie schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als Gesamtrate sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten, als Gesamtrate
- Tod unter Behandlung als Gesamtrate

Für die Gesamtraten (Kategorie-Ebene) und für die Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene wurden Time-to-event-Analysen in Bezug auf die Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses dargestellt. Diese wird mit Median und Hazard Ratio plus 95 %-KI sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung.

KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse
Ref.: ALTA-1L – CSP V2.0 (21)

- c) **Validität:** Unerwünschte Ereignisse wurden in der Studie ALTA-1L gemäß internationalem Standard erfasst. Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA Version 22.0 kodiert. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wurde nach NCI CTCAE Version 4.0 klassifiziert. Die Validität der Ergebnisse zu den untersuchten Sicherheitsendpunkten ist somit gegeben.

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 nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den 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 verwendet⁶ 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 geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), 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 nur eine randomisierte kontrollierte Studie für die Nutzenbewertung vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.

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.

Zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse der ALTA-1L-Studie wurden gemäß Studienprotokoll folgende Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts (BIRC-beurteiltes progressionsfreies Überleben, PFS) durchgeführt (21):

- PFS in der Per-Protokoll-Population, beurteilt durch das BIRC
- PFS bei Patienten mit FDA-zugelassenem ALK-Test, beurteilt durch das BIRC
- PFS in der ITT-Population, beurteilt durch den Prüfarzt

Die Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts sind in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 dargestellt.

Darüber hinaus wurden die BIRC-beurteilten sekundären Endpunkte Bestätigte objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate einer Sensitivitätsanalyse mittels Prüfarzt-Beurteilung unterzogen (4.3.1.3.2.2).

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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.5).

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 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. 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.

In der Studie ALTA-1L wurden a priori keine Subgruppenanalysen festgelegt. Um mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika zu untersuchen, wurden folgenden Subgruppen für die patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit explorativ analysiert:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (18-64 vs. ≥ 65 Jahre)
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status (0 vs. ≥ 1)
- Geographische Region (Europa vs. andere Regionen)
- Ethnie (Asiaten vs. Nicht-Asiaten)
- Hirnmetastasen zu Baseline (ja vs. nein)
- Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)
- Vorherige ZNS-Strahlentherapie (ja vs. nein)

Rationale

Die Begründungen für die Wahl der Subgruppen und der jeweiligen Trennpunkte werden nachfolgend separat ausgeführt.

Subgruppen gemäß Dossiervorlage

Geschlecht

Das ALK-positive NSCLC zeigt im Vergleich zur Gesamtpopulation der NSCLC-Patienten einen höheren Anteil an weiblichen Patienten (52). Betrachtet man die unselektierten NSCLC-Patienten, so zeigen Frauen eine höhere 5-Jahresüberlebensrate (20 %) gegenüber männlichen Patienten (15 %) (53). Diese Unterschiede begründen die Untersuchung auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht.

Alter

Altersbedingte physiologische Änderungen können sowohl die Pharmakokinetik als auch die Pharmakodynamik von Arzneimitteln beeinflussen. Ältere Patienten sind aufgrund von Komorbidität und Begleitbehandlungen anfälliger für unerwünschte Ereignisse, die zudem schwerwiegender ausfallen können als bei jüngeren Patienten (54). Um den Nutzen und die Risiken eines Arzneimittels für Patienten der Zielpopulation zu bewerten, ist es daher sinnvoll, das Alter als Effektmodifikator zu untersuchen. Für die entsprechende Subgruppenanalyse wurde gemäß der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) das Alter von 65 Jahren als Trennpunkt zur Unterscheidung von jüngeren und älteren Patienten festgelegt (55).

ECOG-Performance Status (anstatt Krankheitsschwere- bzw. stadium)

Die Krankheitsschwere bzw. das Krankheitsstadium bestimmen maßgeblich die Prognose von Lungenkrebspatienten (56). In die Studie ALTA-1L wurden ausschließlich Patienten mit lokal fortgeschrittenem (Stadium IIIB) oder metastasiertem NSCLC (Stadium IV) eingeschlossen, wobei der Anteil an Patienten mit Stadium IV bei über 90 % lag. Eine Subgruppenanalyse auf Basis des Krankheitsstadiums erscheint daher wenig sinnvoll. Aus diesem Grund wurde der ECOG-Performance Status (ECOG-PS) gemäß des Nutzenbewertungsverfahrens zu Necitumumab als Äquivalent zur Krankheitsschwere herangezogen (57). Der ECOG-PS beschreibt den physischen Zustand von Krebspatienten und dient der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens und der Einschränkungen bei Aktivitäten des alltäglichen Lebens (58). In der ALTA-1L-Studie wurde eine Kategorisierung in 0 versus ≥ 1 vorgenommen und unterteilt die Studienpopulation somit in Patienten mit normaler uneingeschränkter Aktivität (ECOG-PS 0) von Patienten mit eingeschränkter Aktivität bei körperlicher Anstrengung (ECOG-PS 1) und nicht arbeitsfähigen Patienten (ECOG-PS 2) (58).

Geographische Region (anstatt Zentrums- und Ländereffekte)

Der Anteil an Patienten in einzelnen Zentren sowie in Ländern in der ALTA-1L-Studie war zu gering, um valide Aussagen bezüglich einer möglichen Effektmodifikation treffen zu können. Zur Abbildung von Zentrums- und Ländereffekten wird im vorliegenden Dossier eine Subgruppenanalyse nach dem Merkmal Geographische Region präsentiert, bei der zwischen Europa und (allen) anderen Regionen unterschieden wird.

Stratifizierungsparameter

Hirnmetastasen zu Baseline

Bei Diagnosestellung weisen bereits zwischen 15 und 31 % der ALK-positiven NSCLC-Patienten eine Hirnmetastasierung auf (36-38), die im Laufe der Erkrankung auf bis zu 70 % ansteigen kann (39). Betroffene haben eine besonders ungünstige Prognose: Die mediane Überlebenszeit von NSCLC-Patienten mit unbehandelten Hirnmetastasen beträgt ein bis drei Monate (40). Hirnmetastasen sind nicht nur ein bedeutender Mortalitätsfaktor, sondern sind auch mit schwerwiegenden Symptomen wie epileptischen Anfällen, Gedächtnisverlust und kognitivem Verfall verbunden (10, 41). Darüber hinaus stellt die oftmals erforderliche Strahlentherapie von Hirnmetastasen eine zusätzliche Belastung für die Patienten dar, da diese mit schwerwiegenden Nebenwirkungen wie neurokognitiver Toxizität (WBRT) (11) und Radionekrose (SRS) (42) einhergehen kann.

Das Vorliegen von Hirnmetastasen zu Baseline (ja vs. nein) war in der Studie ALTA-1L ein Stratifizierungsparameter und wird als potenzieller Effektmodifikator für die Subgruppenanalyse berücksichtigt.

Vorherige Chemotherapie

Der Stratifikationsparameter vorherige Chemotherapie (ja vs. nein) wurde ebenfalls für die Subgruppenanalyse herangezogen. Es gibt allerdings keine Hinweise darauf, dass die Vorbehandlung von Patienten der Zielpopulation mit einer Chemotherapie einen prognostischen Faktor darstellt.

Weitere Subgruppen

Ethnie

Die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels können sich bei Patienten verschiedener ethnischer Gruppen voneinander unterscheiden. So zeigten retrospektive Kohortenstudien zum NSCLC, dass *Asiatische Ethnizität* einen prognostisch günstigen Faktor für das Gesamtüberleben darstellt (59, 60). In den Analysen für das vorliegende Dossier wird die ethnische Zugehörigkeit der Patienten daher anhand der Kategorien asiatisch und nicht asiatisch unterschieden.

Vorherige ZNS-Strahlentherapie

Zur lokalen Behandlung von Hirnmetastasen beim ALK-positiven NSCLC stehen die chirurgische Resektion, die Ganzhirnbestrahlung (WBRT) und die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) zur Verfügung (61). Die WBRT ist die Standardtherapie zur Behandlung von Patienten mit multiplen Hirnmetastasen. Sie hat die Prognose von Betroffenen verbessert, ist jedoch mit erheblichen Nebenwirkungen wie neurokognitiver Toxizität verbunden (62). Die SRS kann bei Patienten eingesetzt werden, die eine begrenzte Anzahl an Hirnmetastasen aufweisen. Diese Form der Strahlentherapie ist im Vergleich zur WBRT deutlich besser verträglich, aber ebenfalls mit Nebenwirkungen wie z. B. der Radionekrose assoziiert (42). Ein wesentliches Ziel in der Behandlung des ALK-positiven NSCLC besteht somit darin, ein hohes intrakranielles Ansprechen zu erzielen und der Bildung von Hirnmetastasen entgegenzuwirken,

um eine belastende Strahlentherapie zu vermeiden bzw. hinauszuzögern (63). Im vorliegenden Dossier wird die vorherige ZNS-Strahlentherapie (ja vs. nein) als Effektmodifikator im Rahmen einer Subgruppenanalyse bewertet.

Anzahl an Subgruppenanalysen

Insgesamt wurden für 79 Endpunkte und 8 Subgruppen Tests auf Interaktion durchgeführt. Bei den hieraus resultierenden 632 Tests ist auch bei Nichtvorliegen einer Interaktion allein aufgrund der vorgegebenen statistischen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 Prozent je Test mit einer hohen Anzahl an statistisch signifikanten Tests zu rechnen, sodass diese positiven Interaktionsbefunde immer auf eine klinische Rationale hinterfragt werden sollten (Tabelle 4-13). Ein statistisch signifikanter Interaktionstest lässt also nicht per se auf einen vorliegenden Subgruppeneffekt schließen.

Tabelle 4-13: Anzahl an Interaktionstests und Subgruppenanalysen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L				
Endpunktkategorie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit
Anzahl der Endpunkte	1	22	14	42
Anzahl der Subgruppen	8	8	8	8
Anzahl an Interaktionstests	8	176	112	336
Durchgeführte Interaktionstests insgesamt	632			
Anzahl erwarteter falsch-positiver Ergebnisse bei α -Fehler von 0,05	32			
Durchgeführte Subgruppenanalysen pro Endpunkt-Kategorie*	8	176	112	189
Durchgeführte Subgruppenanalysen insgesamt	485			
*Subgruppenanalysen wurden nur unter der Voraussetzung durchgeführt, dass jeweils mindestens 10 Patienten pro Subgruppenausprägung ein Ereignis hatten. Hiervon ausgenommen sind die UE-Gesamtraten, für die auch bei Nichterfüllung der Mindestanzahl an Patienten Subgruppenanalysen durchgeführt wurden.				

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethode darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz 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 ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennie 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.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genau Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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.*

Da durch die Studie ALTA-1L ein direkter Vergleich zwischen Brigatinib und Crizotinib möglich ist, erfolgt keine Darstellung und Beschreibung der Methodik von indirekten Vergleichen. In die entsprechenden Abschnitte wird daher „nicht zutreffend“ eingetragen.

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-14: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ALTA-1L	ja	ja ^a	laufend	Beginn: 05. Mai 2016 A priori geplante Studiendauer: mindestens 5 Jahre, inklusive 2 Jahre Rekrutierung und mindestens 3 Behandlungsjahre und Follow-up des letzten eingeschlossenen Patienten.	Brigatinib Crizotinib
a: Sponsor der Studie ist Ariad Pharmaceuticals, eine hundertprozentige Tochtergesellschaft der Takeda Pharmaceutical Company Limited					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 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 24.03.2020 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-14 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: 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.	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.

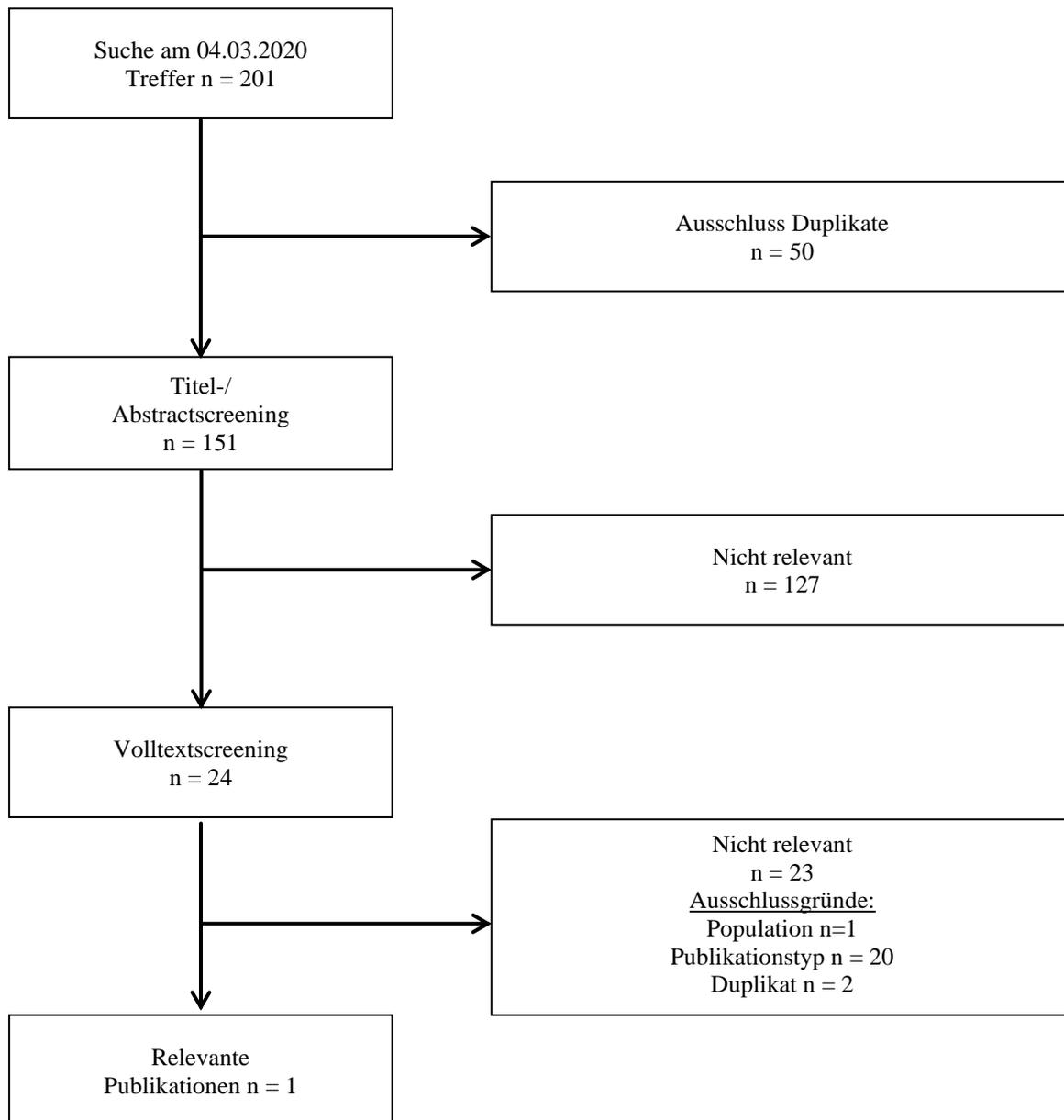


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifikation relevanter Primärpublikationen erfolgte am 04.03.2020. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-A beschrieben und erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 beschriebene Fragestellung.

Die Suche in MEDLINE[®], EMBASE[®] und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials ergab insgesamt 201 Treffer. Hiervon wurden 50 Treffer als Duplikat identifiziert und ausgeschlossen. Die verbleibenden 151 Treffer wurden unter Berücksichtigung der in Tabelle 4-3 genannten Ein- und Ausschlusskriterien anhand von Titel und Abstract gesichtet. 127 Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen. Nach der Volltextsihtung wurden 20 Publikationen aufgrund des Publikationstyps und eine Publikation aufgrund der

Studienpopulation ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C). Zwei Referenzen wurden nachträglich als Duplikate identifiziert und ebenfalls ausgeschlossen. Eine Publikation zur ALTA-1L-Studie wurde als relevant eingestuft (1)

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-14) 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 4-16: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank 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)
ALTA-1L	clinicaltrials.gov NCT02737501 (1, 64-66) EU-CTR EUCTR2015-003447-19 (67) ICTRP EUCTR2015-003447-19 (68)	ja	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 Tabelle 4-16 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.

Stand der Information:

03.03.2020 (CT.gov, WHO, CTR.eu),

04.03.2010 (AMIS, EMA, G-BA)

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-14) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-17: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-17 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 01.04.2020 ab

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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 4-18: 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)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ALTA-1L	ja	ja ^e	nein	ja (17)	ja clinicaltrials.gov NCT02737501 (64) EU-CTR EUCTR2015-003447-19 (67) ICTRP EUCTR2015-003447-19 (68)	ja (1, 65, 66)
<p>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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA.</p> <p>e: Sponsor der Studie ist Ariad Pharmaceuticals, eine hundertprozentige Tochtergesellschaft der Takeda Pharmaceutical Company Limited</p>						

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-19: 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/Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ALTA-1L	Randomisierte kontrollierte, offene, parallele, multizentrische, Phase-III-Studie	Erwachsene 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. Gemäß Studienprotokoll wurden zwei Interimsanalysen (IA) durchgeführt: -IA I nach 99 PFS-Ereignissen mit einem medianen Follow-up von 11,0 Monaten im Brigatinib-Arm und 9,25 Monaten im Crizotinib-Arm (1. Datenschnitt vom 19. Februar 2018)	Die 275 Patienten wurden in insgesamt 92 Studienzentren rekrutiert: 143 Patienten in 55 Zentren in Europa (Spanien, Italien, Frankreich, Deutschland, Großbritannien, Österreich, Niederlande, Schweden, Schweiz, Dänemark, Norwegen und Luxemburg), 107 Patienten in 24 Zentren in der Region Asien-Pazifik (Süd-Korea, Australien, Taiwan, Hong-Kong, Singapur) und 25 Patienten in 13 Zentren in Nordamerika (USA und 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 Intrakranielles PFS, beurteilt durch BIRC Gesamtüberleben Sicherheit und Verträglichkeit,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	<p>-IA 2 nach 150 PFS-Ereignissen mit einem medianen Follow-up von 24,9 Monaten im Brigatinib-Arm und 15,2 Monaten im Crizotinib-Arm (2. Datenschnitt bzw. „Hauptdatenschnitt“ vom 28. Juni 2019)</p> <p>Die primäre Analyse des primären Endpunkts wird gemäß Studienprotokoll nach dem Eintreten von 198 PFS-Ereignissen durchgeführt.</p>	<p>Der erste eingeschlossene Patient erhielt die erste Dosis der Studienmedikation im Juni 2016, der letzte eingeschlossene Patient im August 2017.</p>	<p>Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität, gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (v3.0) und Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe, EORTC QLQ-LC13 (v3.0)</p>
<p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (48); NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; ORR: objektive Ansprechrare; PFS: progressionsfreies Überleben; EORTC QLQ-C13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13 (69)</p> <p>Ref.: CSP V2.0 (21); Analysen ALTA-1L, Tabelle 15.1.2 und 15.1.3 (8)</p>			

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Brigatinib	Crizotinib	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ALTA-1L	180 mg oral qd nach einer siebentägigen Lead- in-Phase mit 90 mg oral qd	Crizotinib: 250 mg oral bid	<p>Die Behandlung erfolgt 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</p> <p><u>Vorbehandlung</u> Die Patienten durften vor Therapiebeginn maximal eine systemische antineoplastische Therapie (z. B. Chemotherapie) erhalten haben.</p> <p><u>Begleitbehandlung</u> Eine palliative Therapie und unterstützende Maßnahmen sind 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.</p>
<p>Bid: bis in die (zweimal täglich); qd: quaque die (einmal täglich) Ref.: ALTA-1L – CSP V2.0 (21)</p>			

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen, demografische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population: ITT-Population	ALTA-1L	
	Brigatinib (n=137)	Crizotinib (n=138)
Gruppe		
Alter, Jahre		
MW (StD)	57,9 (13,4)	58,6 (11,4)
Median	58,0	60,0
Spannweite	27-86	29-89
Alterskategorie		
18-64 Jahre, n (%)	93 (67,9)	95 (68,8)
≥ 65 Jahre	44 (32,1)	43 (31,2)

Geschlecht, n (%)		
weiblich	69 (50,4)	81 (58,7)
männlich	68 (49,6)	57 (41,3)
Größe (cm)		
MW (StD)	165,55 (10,4)	165,54 (10,1)
Median	165,0	164,0
Spannweite	139,4-190,0	141,5-189,5
Gewicht (kg)		
MW (StD)	68,36 (14,9)	68,58 (16,1)
Median	66,15	67,00
Spannweite	42,8-111,3	39,9-117,5
BMI (kg/m ²)		
MW (StD)	24,74 (4,1)	24,87 (4,3)
Median	24,3	24,0
Spannweite	16,3-40,8	15,5-44,2
Ethnie, n (%)		
asiatisch	59 (43,1)	49 (35,5)
weiß	76 (55,5)	86 (62,3)
andere/unbekannt	2 (1,5)	3 (2,2)
Geographische Region, n (%)		
Asien-Pazifik	58 (42,3)	49 (35,5)
Europa	69 (50,4)	74 (53,6)
Nord-Amerika	10 (7,3)	15 (10,9)
ECOG-PS, n (%)		
0	54 (39,4)	53 (38,4)
1	76 (55,5)	78 (56,5)
2	7 (5,1)	7 (5,1)
Raucherstatus, n (%)		
Nie-Raucher	84 (61,3)	75 (54,3)
Ex-Raucher	50 (36,5)	56 (40,6)
Raucher	3 (2,2)	7 (5,1)
BMI: Body-Mass-Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MW: Mittelwert; StD.: Standardabweichung		
Ref.: Analysen ALTA-1L Tabellen 15.1.6.1 und 15.1.6.2 (8)		

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen, krankheitsspezifische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population: ITT-Population	ALTA-1L	
	Brigatinib (n=137)	Crizotinib (n=138)
Gruppe		
Histologischer Befund, n (%)		
Adenokarzinom	126 (92,0)	137 (99,3)
Adenosquamoses Karzinom	3 (2,2)	1 (0,7)
Großzelliges Karzinom	2 (1,5)	0
Squamöses Zellkarzinom	4 (2,9)	0
unbekannt/andere	2 (1,5)	0
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, n (%)		
IA	3 (2,2)	3 (2,2)
IB	5 (3,6)	2 (1,4)
IIA	1 (0,7)	6 (4,3)
IIB	0	0
IIIA	7 (5,1)	14 (10,1)
IIIB	9 (6,6)	12 (8,7)
IV	112 (81,8)	101 (73,2)
Krankheitsstadium bei Studienbeginn, n (%)		
IIIB	8 (5,8)	12 (8,7)
IV	129 (94,2)	126 (91,3)
Zeit zwischen Erstdiagnose und Studienbeginn (Monate)		
MW (StD)	10,2 (23,2)	12,5 (27,9)
Median	1,6	1,4
Spannweite	0,1-145,3	0,3-189,8
Vorhandensein intrakranieller ZNS-Metastasen bei Baseline, n (%)*		
ja	41 (29,9)	40 (29,0)
nein	97 (70,8)	97 (70,3)
Metastasierte Organe, n (%)		
Lunge	126 (91,9)	127 (92,0)
Lymphknoten - regional	92 (67,2)	94 (68,1)
Lymphknoten - entfernt	40 (29,2)	30 (21,7)
Gehirn	41 (29,9)	40 (29,0)
Knochen	36 (26,3)	50 (36,2)
Leber	31 (22,6)	24 (17,4)
Pleura - solide Läsion	27 (19,7)	28 (20,3)
Pleura – Effusion	34 (24,8)	42 (30,4)
Nebennieren	14 (10,2)	18 (13,0)
Andere	27 (19,7)	24 (17,4)

*gemäß Prüferarzt-beurteiltem Status bei Randomisierung („as randomized“); nach den bereinigten Daten („current patient status“) lag der Anteil an Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline bei 29,2 % (40 Patienten) im Brigatinib-Arm und 29,7 % (41 Patienten) im Crizotinib-Arm; der Anteil an Patienten, die gemäß Beurteilung durch das unabhängige Prüfkomitee Hirnmetastasen zu Baseline aufwiesen, lag bei 34,3 % (47 Patienten) im Brigatinib-Arm und 35,5 % (49 Patienten) im Crizotinib-Arm.

MW: Mittelwert; StD: Standardabweichung; ZNS: Zentrales Nervensystem

Ref.: Analysen ALTA-1L Tabelle 15.1.6.2 (8)

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen, krebsspezifische Vortherapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population: ITT-Population	ALTA-1L	
	Brigatinib (n=137)	Crizotinib (n=138)
Vorherige Chemotherapie, n (%)		
ja	36 (26,3)	37 (26,8)
nein	101 (73,7)	101 (73,2)
Vorherige Strahlentherapie, n (%)		
ja	33 (24,1)	40 (29,0)
nein	104 (75,9)	98 (71,0)
Vorherige ZNS-Strahlentherapie, n (%)		
ja	18 (13,1)	19 (13,8)
nein	119 (86,9)	119 (86,2)
Anzahl an vorherigen antineoplastischen Therapieregimen, n (%)		
0	99 (72,3)	95 (68,8)
1	34 (24,8)	38 (27,5)
2	3 (2,2)	4 (2,9)
3+	1 (0,7)	1 (0,7)
Ref.: Analysen ALTA-1L Tabellen 15.1.6.2, 15.1.7.1 und 15.1.7.2 (8)		

Demografie

Die demografischen Charakteristika der ITT-Patienten waren im Brigatinib- und Crizotinib-Arm vergleichbar. Das durchschnittliche Alter betrug 57,9 Jahre (Brigatinib) bzw. 58,6 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 kaukasisch und in beiden Gruppen bestand mehr als die Hälfte der Patientenpopulation aus Europäern. 39,4 % bzw. 38,4 % der Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status (ECOG-PS) von 0. Der Anteil an Patienten mit ECOG-PS 1 betrug 55,5 % bzw. 56,5 %, jeweils 5,1 % der Patienten hatten einen ECOG-PS von 2. Der überwiegende Anteil an Patienten beider Studienarme bestand aus Nie- bzw. Exrauchern (Brigatinib: 97,8 %; Crizotinib: 94,9 %) (Tabelle 4-21).

Krankheitsspezifische Charakteristika

94,2 % der Patienten in der Brigatinib-Gruppe bzw. 91,3 % der Patienten in der Crizotinib-Gruppe waren bei Studienbeginn in einem metastasierten Krankheitsstadium (Stadium IV). Häufigste metastasierte Organe waren die Lunge (jeweils 92,0 %) und regionale Lymphknoten (67,2 % bzw. 68,1 %). Der Anteil an Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline lag bei 29,9 % im Brigatinib-Arm bzw. bei 29,0 % im Crizotinib-Arm. Der mit Abstand häufigste histologische Subtyp war das Adenokarzinom (92,0 % bzw. 99,3 %) (Tabelle 4-22).

Krebsspezifische Vortherapie

Im Brigatinib-Arm hatten 26,3 % und im Crizotinib-Arm 26,8 % eine vorherige Chemotherapie erhalten. Eine Strahlentherapie wurde bei 24,1 % bzw. 29,0 % und eine Strahlentherapie zur Behandlung von Hirnmetastasen bei 13,1 % bzw. 13,8 % der Patienten durchgeführt (Tabelle 4-23).

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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. Sie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Brigatinib bei Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positiven NSCLC, die zuvor keinen ALK-Inhibitor erhalten haben. 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 Tyrosinkinase-Inhibitor und maximal eine systemische antineoplastische Therapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung erhalten haben. Zudem

hatten sie einen ECOG-Performance-Status von ≤ 2 . Eine vollständige Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien der ALTA-1L-Studie findet sich im Anhang 4-E.

Intervention und Vergleichstherapie

Patienten im Interventionsarm (Arm A) erhielten einmal täglich 180 mg oral Brigatinib nach einer siebentägigen Lead-in-Phase mit 90 mg oral einmal täglich, Patienten im Kontrollarm (Arm B) erhielten zweimal täglich 250 mg Crizotinib oral. Beide Therapien wurden kontinuierlich bis zum Progress (beurteilt durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee), intolerierbarer Toxizität oder einem anderen Abbruchkriterium verabreicht.

Nach Ermessen des Prüfarztes konnten Patienten in Arm A nach einem Progress weiter mit Brigatinib behandelt werden. Patienten in Arm B hatten die Möglichkeit, nach einem Progress unter Crizotinib zu Brigatinib zu wechseln (Crossover).

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß RECIST v1.1, beurteilt durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee (BIRC). Weiterhin wurden gemäß Studienprotokoll die sekundären Endpunkte Gesamtüberleben, die BIRC-beurteilten Endpunkte bestätigte objektive Gesamtansprechrates, bestätigte intrakranielle Gesamtansprechrates, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zum Ansprechen, Krankheitskontrollrate, intrakranielles PFS, die Sicherheit und Verträglichkeit sowie die patientenberichteten Ergebnisse zur Symptomatik und Lebensqualität untersucht.

Studiendauer

Der erste eingeschlossene Patient erhielt die erste Dosis der Studienmedikation im Juni 2016, der letzte eingeschlossene Patient im August 2017. Gemäß Studienprotokoll wurden zwei Interimsanalysen durchgeführt. Die erste Interimsanalyse erfolgte nach insgesamt 99 PFS-Ereignissen mit einem medianen Follow-up von 11,0 Monaten im Brigatinib-Arm und 9,25 Monaten im Crizotinib-Arm (1. Datenschnitt vom 19. Februar 2018) sowie einer medianen Behandlungsdauer von 9,22 bzw. 7,43 Monaten. Die zweite Interimsanalyse (nachfolgend auch als Hauptanalyse bezeichnet) erfolgte nach insgesamt 150 PFS-Ereignissen mit einem medianen Follow-up von 24,9 Monaten im Brigatinib-Arm und 15,2 Monaten im Crizotinib-Arm (2. Datenschnitt vom 28. Juni 2019). Die endpunktbezogene Beobachtungsdauer/Nachbeobachtungsdauer ist in Tabelle 4-24 dargestellt. Die mediane Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts betrug mit Brigatinib 24,28 Monate und mit Crizotinib 8,38 Monate. Zudem wird gemäß Studienprotokoll die primäre Analyse des primären Endpunkts nach dem Eintreten von 198 PFS-Ereignissen durchgeführt. Die Primäranalyse des Gesamtüberlebens soll etwa 3 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten bei einer geschätzten Anzahl von 150 Todesfällen erfolgen.

Aufgrund der deutlich längeren Nachbeobachtungszeit und damit verbundenen erheblich höheren Aussagekraft werden für das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung von Brigatinib ausschließlich die Ergebnisse der valideren Hauptanalyse vom 28. Juni 2019 herangezogen. Zu diesem Zeitpunkt waren 75 Patienten im Brigatinib-Arm (54,7 %) noch in Behandlung,

darunter 20 Patienten (14,6 %), bei denen die Erkrankung unter Brigatinib fortgeschritten war. Im Crizotinib-Arm lag der Anteil an Patienten unter Therapie bei 23 (16,7 %), ein Patient (0,7 %) setzte die Behandlung mit Crizotinib nach Fortschreiten der Erkrankung fort und 61 Patienten (44,2 %) waren zu Brigatinib gewechselt (Crossover-Population). Der Anteil an Patienten, der die Behandlung zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts abgebrochen hatte, lag im Brigatinib-Arm dementsprechend bei 61 Patienten (44,5 %) und im Crizotinib-Arm bei 114 Patienten (82,6 %). Häufigste primäre Gründe für einen Therapieabbruch waren jeweils Dokumentierte Progression und Unerwünschtes Ereignis. Ein Studienabbruch wurde für 47 Patienten (34,3 %) bzw. 31 Patienten (22,5 %) dokumentiert (Tabelle 4-24).

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

Studie Population: ITT-Population Hauptanalyse	ALTA-1L	
	Brigatinib (N=137)	Crizotinib (N=138)
Gruppe		
Unter Behandlung, n (%)	75 (54,7)	23 (16,7)
nach Progress gemäß BIRC	20 (14,6)	1 (0,7)
Crossover, n (%)	0	61 (44,2)
Lebende Patienten im Follow-up, n (%)	14 (10,2)	22 (15,9)
Dauer der Studienteilnahme („Follow-up“)		
MW (StD)	21,35 (9,6)	16,34 (10,24)
Median	24,90	15,20
Spannweite	0-34,1	0,1-36,0
Mediane Follow-up-Zeit pro Endpunkt (Monate)		
Gesamtüberleben	26,97	27,30
Progressionsfreies Überleben gemäß BIRC	26,64	23,98
Bestätigte objektive Ansprechrates gemäß BIRC	26,64	23,98
Krankheitskontrollrate	26,64	23,98
Zeit bis zum ZNS-Progress gemäß BIRC	23,89	20,24
Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30)	23,98	21,26
Unerwünschte Ereignisse	25,07	20,37
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq Grad 3)	25,07	20,37
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	25,07	20,37
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	25,07	20,37
Behandlungsdauer (Monate)		
Behandelte Patienten, n (%)	136 (99,3)	137 (99,3)
MW (StD)	18,99 (11,17)	12,00 (9,55)
Median	24,28	8,38
Spannweite	0,1-34,6	0,1-36,0
Patienten mit Therapieabbruch, n (%)	61 (44,5)	114 (82,6)
Primärer Grund für Abbruch		

Unerwünschtes Ereignis	13 (9,5)	10 (7,2)
Tod	4 (2,9)	3 (2,2)
Dokumentierte Progression	31 (22,6)	90 (65,2)
Klinische Progression	5 (3,6)	4 (2,9)
Entscheidung des Patienten	4 (2,9)	6 (4,3)
Entscheidung des Prüfarztes	4 (2,9)	1 (0,7)
Patienten mit Studienabbruch, n (%)	47 (34,3)	31 (22,5)
Primärer Grund für Abbruch		
Tod	33 (24,1)	25 (18,1)
Entscheidung des Patienten	14 (10,2)	5 (3,6)
Lost to Follow-up	0	1
Ref.: Analysen ALTA-1L Tabellen 15.1.3, 15.1.10.1, 15.1.10.2, 15.1.10.3 (8)		

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der ALTA-1L-Studie sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Intervention in der Studie ist Brigatinib 180 mg einmal täglich nach einem 7-tägigen Lead-in mit 90 mg einmal täglich, die Vergleichsintervention ist Crizotinib 250 mg zweimal täglich. Dies entspricht jeweils der im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation eingesetzten Dosierung. Zudem spiegelt sich die Vorbehandlung der Studienteilnehmer im deutschen Versorgungskontext wider. Einer aktuellen Auswertung der Lungenkrebsregisterstudie CRISP (Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients) erhalten zufolge erhalten teilweise auch ALK-positive NSCLC-Patienten eine Chemotherapie als Erstlinientherapie (14). Diese Patienten waren von den Einschlusskriterien der Studie umfasst. Zudem war die Mehrheit der Studienteilnehmer kaukasischer Abstammung (58,9 %) bzw. wurde in europäischen Studienzentren eingeschlossen (52,0 %). An der Studie beteiligten sich auch sechs deutsche Zentren mit insgesamt 17 Patienten. Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass die Ergebnisse der Studie ALTA-1L uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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 Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ALTA-1L	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ALTA-1L ist eine offene, multizentrische, internationale, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie. Im Hinblick auf das Verzerrungspotenzial führt das offene Studiendesign nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen. Insgesamt ist auf Studienebene nicht von einem relevanten Verzerrungspotenzial auszugehen, da die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gab. Das Verzerrungspotenzial für die Studie ALTA-1L wird daher als niedrig eingestuft.

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.

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	ALTA-1L
Mortalität	
Gesamtüberleben	✓
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben	✓
Tumoransprechen	
Objektive Ansprechrates	✓
Krankheitskontrollrate	✓
Zeit bis zum ZNS-Progress	✓
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	
Fatigue	✓
Schmerz	✓
Übelkeit und Erbrechen	✓
Appetitverlust	✓
Diarrhoe	✓
Verstopfung	✓
Schlafstörungen	✓
Dyspnoe	✓
Finanzielle Schwierigkeiten	✓
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	✓
Emotionale Funktion	✓
Kognitive Funktion	✓
Körperliche Funktion	✓
Rollenfunktion	✓
Soziale Funktion	✓
EORTC QLQ-C30-Summenscore	✓
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse	✓
Unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE Grad ≤2)	✓
Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE Grad ≥3)	✓
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	✓
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	✓
Tod unter Behandlung	✓
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	

4.3.1.3.1 Mortalität – RCT

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war.

Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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.

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
ALTA-1L	<p>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.</p> <p>Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen. Das Gesamtüberleben wird als Anzahl an Ereignissen sowie Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Hazard Ratio plus 95 %-KI und Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.</p> <p><u>Beobachtungszeitraum</u></p> <p>Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 28. Juni 2019 (Hauptanalyse bzw. zweite Interimsanalyse) mit einem medianen Follow-up von 24,9 Monaten im Brigatinib-Arm und 15,2 Monaten im Crizotinib-Arm. Die endpunktspezifische mediane Beobachtungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer lag bei 26,97 Monaten im Brigatinib-Arm und 27,30 Monaten im Crizotinib-Arm.</p>
<p>ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall Ref.: ALTA-1L - CSP V2.0 (21)</p>	

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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben 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
ALTA-1L	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie ALTA-1L gibt es keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings waren zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts bereits 44,2 % der Patienten des Crizotinib-Arms (61 von 138) auf die Behandlung mit Brigatinib gewechselt (Crossover-Population), weshalb das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als hoch bewertet wird.

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 4-29: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: ITT-Population	Hauptanalyse	
	Brigatinib N=137	Crizotinib N=138
Endpunkt: Gesamtüberleben		
Medianes Follow-up (Monate)	26,97	27,30
Patienten mit Ereignis (Tod), n (%)	33 (24,1)	37 (26,8)
Schätzer für Überlebenszeit (Monate)		
25. Perzentile	25,16	22,66
Median	NE	NE
Hazard Ratio [95 %-KI] [#]	0,91 [0,57; 1,47]	
p-Wert [*]	0,7710	
Kaplan-Meier-Schätzer in % [95 %-KI]		
12 Monate	85,3 [78; 90]	86,8 [80; 91]
24 Monate	75,8 [67; 82]	73,8 [65; 80]
[#] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten [*] berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)		
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.5.1.1 und 15.1.10.1 (8)		

Im Brigatinib-Arm verstarben 33 Patienten (24,1 %), im Crizotinib-Arm waren es 37 Patienten (26,8 %), wobei das mediane Gesamtüberleben jeweils nicht erreicht wurde. Der Unterschied war nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 0,91 [0,57; 1,47]). Die 1-Jahres- und 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betragen im Brigatinib-Arm 85,3 % bzw. 75,8 % und im Crizotinib-Arm 86,8 % bzw. 73,8 % (Tabelle 4-29 und Abbildung 4-2).

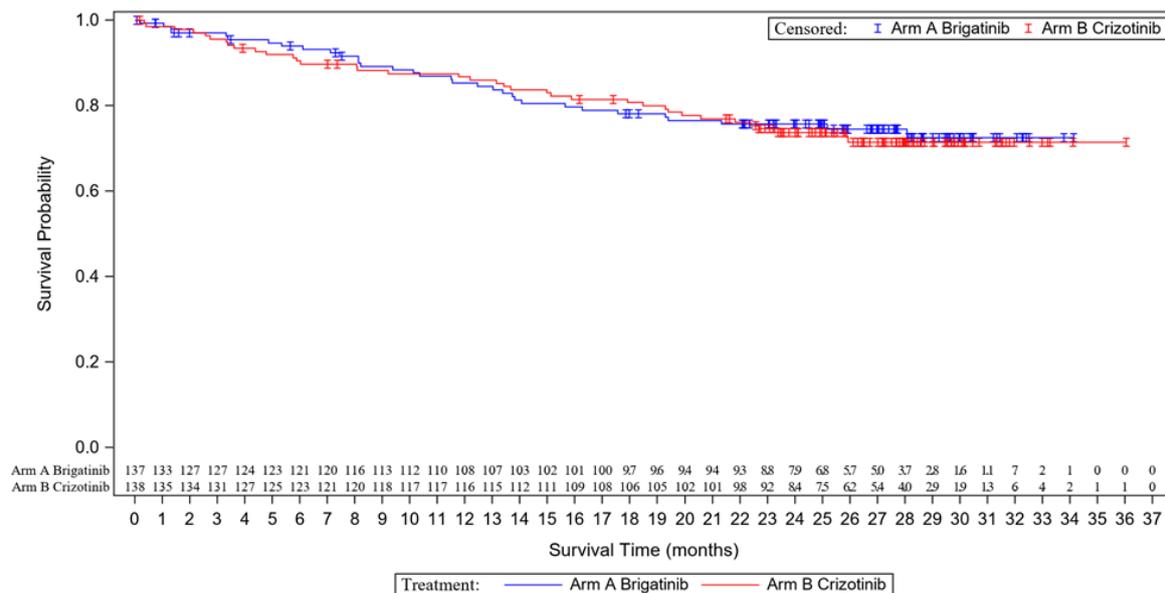


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.5.1.1.1 (8)

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts bereits 44,2 % der Patienten des Crizotinib-Arms (61 von 138) auf die Behandlung mit Brigatinib gewechselt waren (Crossover-Population) (17). Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind daher als potenziell hoch verzerrt einzustufen.

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.

4.3.1.3.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.2.1 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
ALTA-1L	<p>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) <u>oder</u> bis zum Tod jeder Ursache. Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert.</p> <p>Zur Tumor-Beurteilung wurden beim Screening und danach alle 8 Wochen (an Tag 28± 3 Tage jedes geradzahigen Zyklus) bis einschließlich Zyklus 14, danach alle 3 Zyklen bis zum Ende der Behandlung (zusätzliche Beurteilung bei Therapieende, falls der letzte Befund mehr als 4 Wochen zurücklag) Kontrast-Computertomografie (CT) oder Kontrast-Magnetresonanztomografien (MRT) von Brust, Abdomen und Gehirn durchgeführt. 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.</p> <p>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.</p> <p>Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen. Das Gesamtüberleben wird als Anzahl an Ereignissen sowie Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Hazard Ratio plus 95 %-KI und Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.</p> <p><u>Beobachtungszeitraum</u></p> <p>Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 28. Juni 2019 (Hauptanalyse bzw. zweite Interimsanalyse) mit einem medianen Follow-up von 24,9 Monaten im Brigatinib-Arm und 15,2 Monaten im Crizotinib-Arm. Die endpunktspezifische mediane Beobachtungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer lag bei 26,64 Monaten im Brigatinib-Arm und 23,98 Monaten im Crizotinib-Arm.</p>
<p>BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; CR: komplettes Ansprechen; CT: Computertomografie; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; PR: partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</p> <p>Ref.: ALTA-1L – CSP V2.0 (21)</p>	

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 Progressionsfreies Überleben 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
ALTA-1L	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben wird für die Studie ALTA-1L als niedrig eingestuft, da der Endpunkt durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee erhoben wurde, dem die Behandlungszuteilung unbekannt war.

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 4-32: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: ITT-Population	Hauptanalyse	
	Brigatinib N=137	Crizotinib N=138
Endpunkt: Progressionsfreies Überleben gemäß BIRC		
Medianes Follow-up (Monate)	26,64	23,98
Patienten mit Ereignis, n (%)	63 (46,0)	87 (63,0)
Tod	7 (5,1)	5 (3,6)
Progress	54 (39,4)	74 (53,6)
Palliative ZNS-Strahlentherapie	2 (1,5)	8 (5,8)
Schätzer für PFS (Monate)		
25. Perzentile	7,98	3,97
Median	23,98	11,00
Hazard Ratio [95 %-KI] [#]	0,48 [0,35; 0,68]	
p-Wert*	<0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]		
12 Monate	69,3 [60; 77]	45,5[36; 54]
24 Monate	48,2 [39; 57]	26,0 [18; 35]
[#] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten		
*berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)		

BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben; ZNS: Zentrales Nervensystem
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.1.1.1 und 15.1.10.1 (8)

Brigatinib zeigte hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens statistisch signifikante Vorteile im Vergleich zu Crizotinib. Nach Beurteilung durch das BIRC betrug das mediane progressionsfreie Überleben 23,98 Monate im Brigatinib-Arm und 11,0 Monaten im Crizotinib-Arm. Dies entspricht einer klinisch relevanten Differenz von ca. 13 Monaten. Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, konnte unter der Behandlung mit Brigatinib um 52 % gesenkt werden (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,35; 0,68]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-32). Die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Therapien zeigten sich dabei in einer frühen und dauerhaften Trennung der Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-3). Dementsprechend lag die Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens nach 12 bzw. 24 Monaten unter Brigatinib bei 69,3 % bzw. 48,2 % im Vergleich zu 45,5 % bzw. 26,0 % unter Crizotinib (Tabelle 4-32 und Abbildung 4-3).

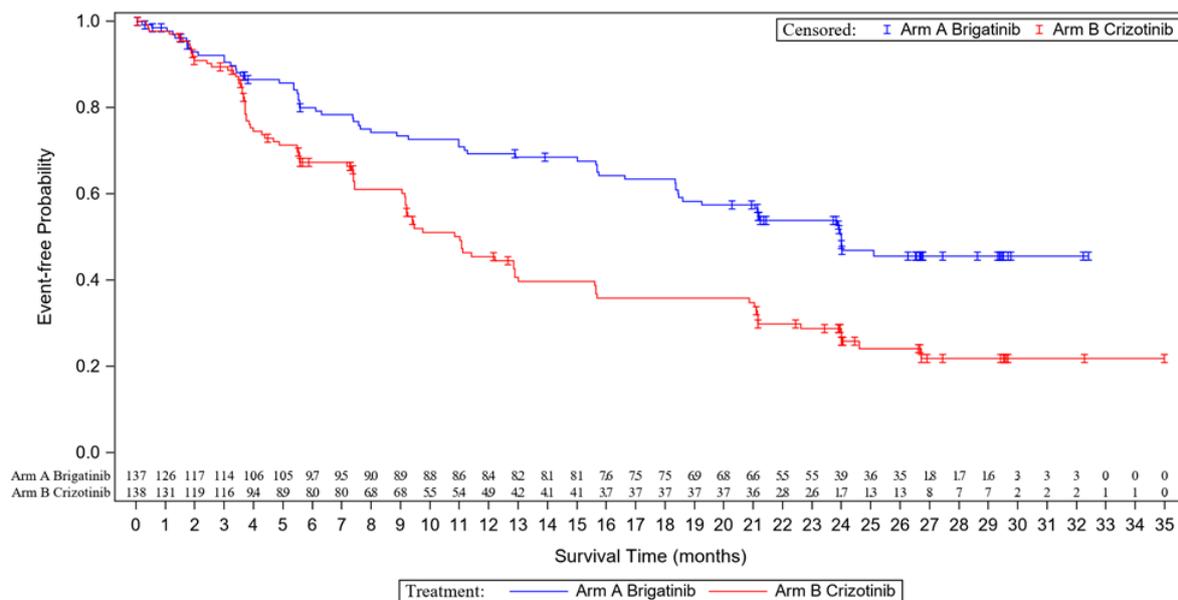


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben (gemäß BIRC)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.1.1.1.1 (8)

Sensitivitätsanalysen

Gemäß Studienprotokoll wurden in der Studie ALTA-1L folgende Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts (BIRC-beurteiltes progressionsfreies Überleben, PFS) durchgeführt:

- PFS in der Per-Protokoll-Population, beurteilt durch das BIRC
- PFS bei Patienten mit FDA-zugelassenem ALK-Test, beurteilt durch das BIRC
- PFS in der ITT-Population, beurteilt durch den Prüfarzt

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen belegen die Robustheit der Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben gemäß BIRC in der ITT-Population. Brigatinib zeigte sich im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben der Behandlung mit Crizotinib auch in der Per-Protokoll-Population (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,33; 0,67]; $p < 0,0001$), bei Patienten mit FDA-zugelassenem ALK-Test (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,35; 0,68]; $p < 0,0001$) sowie in der ITT-Population (PFS beurteilt durch den Prüfarzt) (HR [95 %-KI]: 0,43 [0,31; 0,61]; $p < 0,0001$) statistisch signifikant überlegen (Tabelle 4-33, Tabelle 4-34 und Tabelle 4-35 sowie Abbildung 4-4, Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6).

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Sensitivitätsanalyse (Per-Protokoll-Population)

Studie: ALTA-1L Population: Per-Protokoll-Population	Hauptanalyse	
	Brigatinib N=116	Crizotinib N=106
Endpunkt: Progressionsfreies Überleben gemäß BIRC		
Patienten mit Ereignis, n (%)	60 (51,7)	78 (73,6)
Tod	7 (6,0)	5 (4,7)
Progress	51 (44,0)	66 (62,3)
Palliative ZNS-Strahlentherapie	2 (1,7)	7 (6,6)
Schätzer für PFS (Monate)		
25. Perzentile	7,55	3,84
Median	23,98	11,00
Hazard Ratio [95 %-KI] [#]	0,47 [0,33; 0,67]	
p-Wert*	<0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer in % [95 %-KI]		
12 Monate	68,1 [59; 76]	41,6 [32; 51]
24 Monate	45,6 [36; 55]	22,4 [14; 31]
[#] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten		
*berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)		
BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben; ZNS: Zentrales Nervensystem		
Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabelle 15.2.1.1.2 (8)		

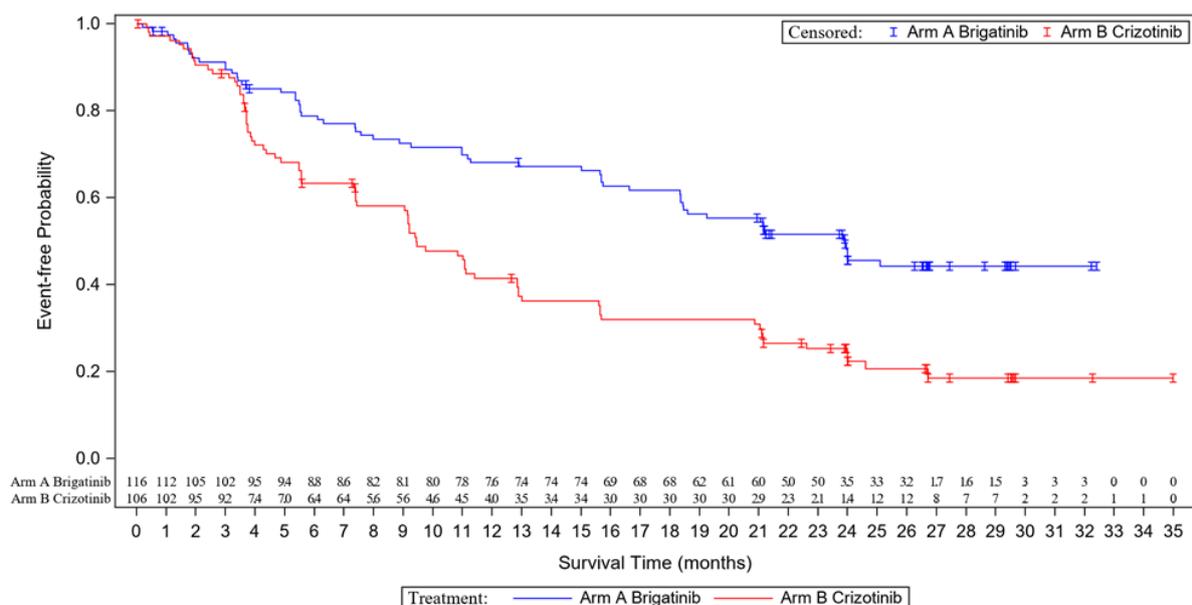


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben (gemäß BIRC), Per-Protokoll-Population

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.1.1.2.1 (8)

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse (Patienten mit FDA-zugelassenem ALK-Test)

Studie: ALTA-1L Population: Patienten mit FDA-zugelassenem ALK-Test	Hauptanalyse	
	Brigatinib N=132	Crizotinib N=131
Endpunkt: Progressionsfreies Überleben gemäß BIRC		
Patienten mit Ereignis, n (%)	61 (46,2)	83 (63,4)
Tod	7 (5,3)	5 (3,8)
Progress	52 (39,4)	71 (54,2)
Palliative ZNS-Strahlentherapie	2 (1,5)	7 (5,3)
Schätzer für PFS (Monate)		
25. Perzentile	7,98	3,97
Median	23,95	10,84
Hazard Ratio [95 %-KI]#	0,48 [0,35; 0,68]	
p-Wert*	<0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer in % [95 %-KI]		
12 Monate	69,1 [60; 77]	45,1 [36; 54]
24 Monate	47,4 [38; 56]	25,6 [17; 35]
#berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten		
*berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)		

BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfungsausschuss; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben; ZNS: Zentrales Nervensystem
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabelle 15.2.1.1.3

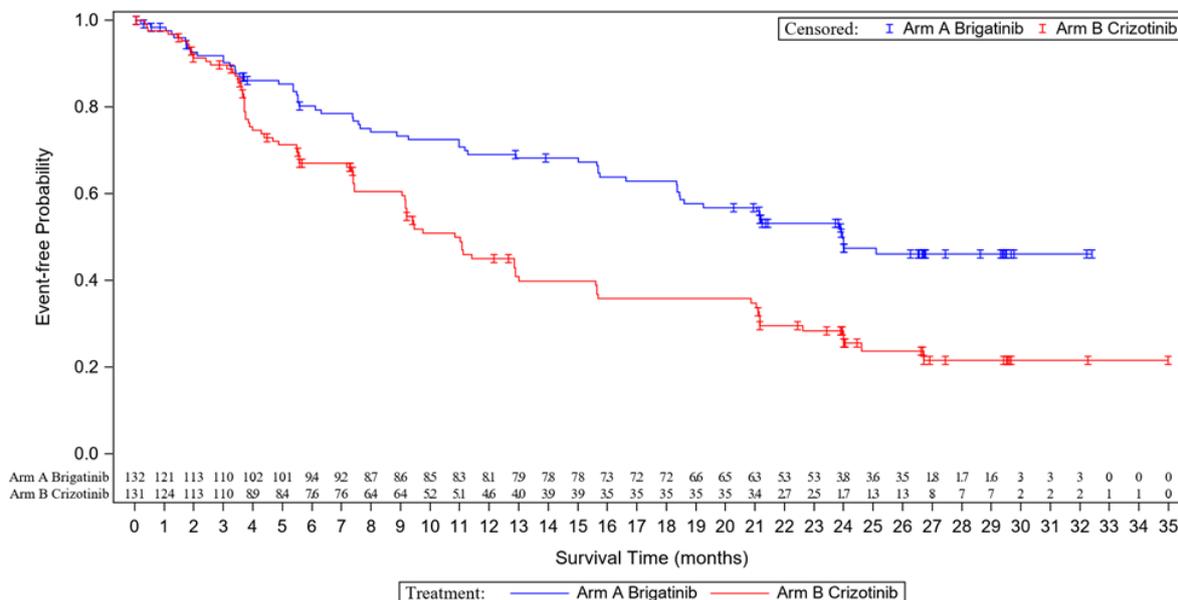


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben (gemäß BIRC), Patienten mit FDA-zugelassenem ALK-Test
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.1.1.3.1 (8)

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Sensitivitätsanalyse (Beurteilung durch den Prüfarzt)

Studie: ALTA-1L Population: ITT-Population	Hauptanalyse	
	Brigatinib N=137	Crizotinib N=138
Endpunkt: Progressionsfreies Überleben gemäß Prüfarzt		
Patienten mit Ereignis, n (%)	59 (43,1)	92 (66,7)
Tod	8 (5,8)	4 (2,9)
Progress	50 (36,5)	84 (60,9)
Palliative ZNS-Strahlentherapie	1 (0,7)	4 (2,9)
Schätzer für PFS (Monate)		
25. Perzentile	8,87	4,00
Median	29,43	9,23
Hazard Ratio [95 %-KI]#	0,43 [0,31; 0,61]	
p-Wert*	<0,0001	

Kaplan-Meier-Schätzer in % [95 %-KI]		
12 Monate	69,4 [61; 77]	43,3 [34; 52]
24 Monate	55,6 [46; 64]	23,6 [16; 32]

[#]berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten

*berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)

BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben; ZNS: Zentrales Nervensystem

Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabelle 15.2.1.1.4 (8)

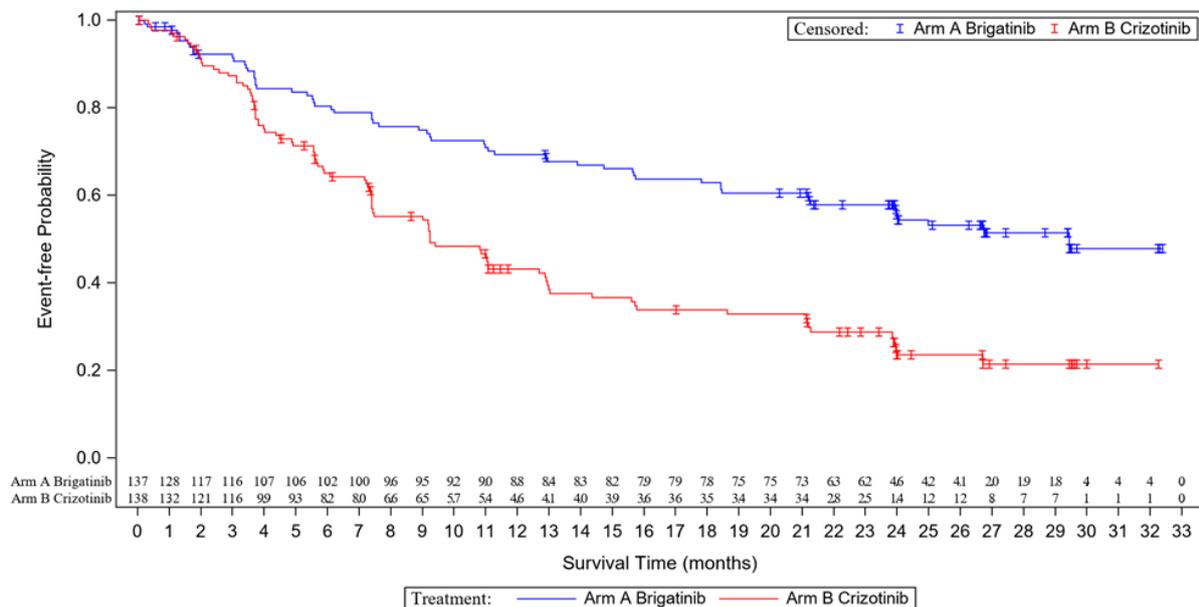


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben, beurteilt durch den Prüfarzt (ITT)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.1.1.4.1 (8)

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.

4.3.1.3.2.2 Tumoransprechen – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
ALTA-1L	<p>Das Tumoransprechen wurde durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee erhoben und mittels folgender Endpunkte gemessen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigte objektive Ansprechrates: Die Objektive Ansprechrates war definiert als Anteil der randomisierten Patienten mit bestätigtem vollständigen oder partiellen Ansprechen nach Beginn der Studienmedikation gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Komplettes Ansprechen (CR) 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 (PR) 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. • Krankheitskontrollrate: Die Krankheitskontrollrate war definiert als Anteil der randomisierten Patienten mit bestätigtem vollständigen oder partiellen Ansprechen oder mit stabiler Erkrankung als bestem Ansprechen für mindestens sechs Wochen nach RECIST (Version 1.1) gemäß unabhängigem Prüfkomitee. Stabile Erkrankung bedeutete, dass es zwar keine ausreichende Schrumpfung gab, die mindestens als partielles Ansprechen hätte gewertet werden können, aber auch keine Progression. <p>Zur Tumor-Beurteilung wurden beim Screening und danach alle 8 Wochen (an Tag 28± 3 Tage jedes geradzahigen Zyklus) bis einschließlich Zyklus 14, danach alle 3 Zyklen bis zum Ende der Behandlung (zusätzliche Beurteilung bei Therapieende, falls der letzte Befund mehr als 4 Wochen zurücklag) Kontrast-Computertomografie (CT) oder Kontrast-Magnetresonanztomografien (MRT) von Brust, Abdomen und Gehirn durchgeführt. 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.</p> <p>Objektive Ansprechrates und Krankheitskontrollrate werden jeweils als Anzahl an Ereignissen bei Patienten der ITT-Population dargestellt.</p> <p><u>Beobachtungszeitraum</u></p> <p>Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 28. Juni 2019 (Hauptanalyse bzw. zweite Interimsanalyse) mit einem medianen Follow-up von 24,9 Monaten im Brigatinib-Arm und 15,2 Monaten im Crizotinib-Arm. Die endpunktspezifische mediane Beobachtungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer lag bei 26,64 Monaten im Brigatinib-Arm und 23,98 Monaten im Crizotinib-Arm.</p> <p>BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; CR: komplettes Ansprechen; CT: Computertomografie; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; PR: partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Ref.: ALTA-1L – CSP V2.0 (21)</p>

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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Bestätigte objektive Ansprechrates	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Krankheitskontrollrate	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Tumoransprechen (Bestätigte objektive Ansprechrates und Krankheitskontrollrate) wird für die Studie ALTA-1L als niedrig eingestuft, da das Ansprechen ausschließlich durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee beurteilt wurde. Zudem liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen.

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 4-38: Ergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: ITT-Population	Hauptanalyse	
	Brigatinib N=137	Crizotinib N=138
Endpunkt: Tumoransprechen gemäß BIRC		
Bestes bestätigtes Ansprechen, n (%)		
Komplettes Ansprechen	20 (14,6)	12 (8,7)
Partielles Ansprechen	81 (59,1)	73 (52,9)
Stabile Erkrankung	14 (10,2)	29 (21,0)
Progress	7 (5,1)	9 (6,5)
Nicht bewertbar ^o	15 (10,9)	15 (10,9)
Medianes Follow-up (Monate)	26,64	23,98
Bestätigte objektive Ansprechrates		
Patienten mit Ereignis, n (%)	101 (73,7)	85 (61,6)
Odds Ratio [95 %-KI]*	1,73 [1,04; 2,88]	
p-Wert*	0,0342	
Krankheitskontrollrate		
Patienten mit Ereignis, n (%)	117 (85,4)	119 (86,2)
Odds Ratio [95 %-KI]*	0,93 [0,47; 1,82]	
p-Wert*	0,8220	
^o Patienten, die früh verstarben oder deren Status hinsichtlich des Ansprechens unbekannt war *Odds Ratio und p-Wert wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von intrakraniellen ZNS-Metastasen bei Baseline und vorheriger Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“). BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.2.1.1 und 15.1.10.1 (8)		

Mit Brigatinib war die bestätigte objektive Ansprechrates statistisch signifikant höher als unter der Behandlung mit Crizotinib. In der Brigatinib-Gruppe hatten 73,7 % der Patienten ein bestätigtes objektives Ansprechen, mit Crizotinib waren es 61,6 % der Patienten. Das Odds Ratio betrug 1,73 [95 %-KI: 1,04; 2,88], p=0,0342) zugunsten von Brigatinib.

In Bezug auf die Krankheitskontrollrate zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapien. Sie betrug 85,4 % mit Brigatinib und 86,2 % mit Crizotinib (OR [95 %-KI]: 0,93 [0,47; 1,82], p=0,8220) (

Tabelle 4-38).

Sensitivitätsanalysen

Gemäß Studienprotokoll wurden die Endpunkte zum BIRC-beurteilten Tumoransprechen in der ITT-Population (Bestätigte objektive Ansprechrates, Krankheitskontrollrate) einer präspezifizierten Sensitivitätsanalyse mittels Prüfarzt-Beurteilung unterzogen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen belegen die Robustheit der Ergebnisse zum Tumoransprechen gemäß BIRC. Der Anteil an Patienten im Brigatinib-Arm mit einem bestätigten Ansprechen war deutlich höher als der entsprechende Anteil im Crizotinib-Arm (72,3 vs. 60,9 %; OR [95 %-KI]: 1,66 [1,00; 2,76]; p=0,0487). In Bezug auf die Krankheitskontrollrate zeigten sich zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede (86,1 vs. 86,2 %; OR [95 %-KI]: 0,98 [0,50; 1,95]; p=0,9634) (Tabelle 4-39).

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse (Beurteilung gemäß BIRC)

Studie: ALTA-1L Population: ITT-Population	Hauptanalyse	
Endpunkt: Tumoransprechen gemäß BIRC	Brigatinib N=137	Crizotinib N=138
Bestes bestätigtes Ansprechen, n (%)		
Komplettes Ansprechen	5 (3,6)	10 (7,2)
Partielles Ansprechen	94 (68,6)	74 (53,6)
Stabile Erkrankung	19 (13,9)	35 (25,4)
Progress	6 (4,4)	11 (8,0)
Nicht bewertbar ^o	13 (9,5)	8 (5,8)
Bestätigte objektive Ansprechrates		
Patienten mit Ereignis, n (%)	99 (72,3)	84 (60,9)
Odds Ratio [95 %-KI]*	1,66 [1,00; 2,76]	
p-Wert*	0,0487	
Krankheitskontrollrate		
Patienten mit Ereignis, n (%)	118 (86,1)	119 (86,2)
Odds Ratio [95 %-KI]*	0,98 [0,50; 1,95]	
p-Wert*	0,9634	
^o Patienten, die früh verstarben oder deren Status hinsichtlich des Ansprechens unbekannt war *Odds Ratio und p-Wert wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von intrakraniellen ZNS-Metastasen bei Baseline und vorheriger Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“). BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.2.2.2 (8)		

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.

4.3.1.3.2.3 Zeit bis zum ZNS-Progress – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Zeit bis zum ZNS-Progress

Studie	Operationalisierung
ALTA-1L	<p>Die Zeit bis zum ZNS-Progress war definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Datum des ersten radiologischen Nachweises eines Krankheitsprogresses im ZNS, gemäß BIRC-Bewertung nach den RECIST-Kriterien (Version 1.1). Der ZNS-Progress war definiert als eine Progression bereits zu Studienbeginn vorhandener und/oder Entwicklung neuer Hirnmetastasen.</p> <p>Zur Tumor-Beurteilung wurden beim Screening und danach alle 8 Wochen (an Tag 28± 3 Tage jedes geradzahligem Zyklus) bis einschließlich Zyklus 14, danach alle 3 Zyklen bis zum Ende der Behandlung (zusätzliche Beurteilung bei Therapieende, falls der letzte Befund mehr als 4 Wochen zurücklag) Kontrast-Computertomografie (CT) oder Kontrast-Magnetresonanztomografien (MRT) von Brust, Abdomen und Gehirn durchgeführt. Weitere CT/MRT-Untersuchungen wurden, falls klinisch indiziert, empfohlen.</p> <p>Die Zeit bis zum ZNS-Progress wurde bei Patienten der ITT-Population explorativ auf Basis einer konkurrierenden Risikoanalyse mit extrakraniell (systemischem) Progress und Tod als konkurrierende Ereignisse berechnet. Die Zeit bis zum ZNS-Progress wird über die Anzahl an Ereignissen, als kumulative Inzidenz mit 95 %-KI einschließlich kumulativer Inzidenzkurve und p-Wert (Gray's Test) sowie als Kaplan-Meier-Ereigniswahrscheinlichkeit mit 95 %-KI einschließlich Kaplan-Meier-Diagramm und Hazard-Ratio mit 95 %-KI (Logrank-Test) dargestellt.</p> <p>Patienten mit einem konkurrierenden Ereignis werden bei der Berechnung der kumulativen Inzidenz und das Kaplan-Meier-Ereigniswahrscheinlichkeit wie folgt bewertet:</p> <p><u>Kaplan-Meier-Verfahren</u></p> <p>Patienten, bei denen ein konkurrierendes Ereignis als erstes Ereignis auftrat, wurden zum Zeitpunkt des Auftretens des konkurrierenden Ereignisses zensiert. Patienten ohne jegliches Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert.</p> <p><u>Kumulative Inzidenz</u></p> <p>Patienten, bei denen ein konkurrierendes Ereignis als erstes Ereignis auftrat, blieben per Definition ZNS-Progress-frei.</p> <p><u>Beobachtungszeitraum</u></p> <p>Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 28. Juni 2019 (Hauptanalyse bzw. zweite Interimsanalyse) mit einem medianen Follow-up von 24,9 Monaten im Brigatinib-Arm und 15,2 Monaten im Crizotinib-Arm. Die endpunktspezifische mediane Beobachtungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer lag bei 23,89 Monaten im Brigatinib-Arm und 20,24 Monaten im Crizotinib-Arm.</p>
<p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 99.2.4.1.1 und 99.1.1.1 (8)</p>	

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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum ZNS-Progress 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
ALTA-1L	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Fortschreiten der Erkrankung im ZNS 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 minimiert dabei mögliche Verzerrungen. Zudem liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen. Das Verzerrungspotenzial für Zeit bis zum ZNS-Progress wird daher als niedrig bewertet.

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 4-42: Ergebnisse für Zeit bis zum ZNS-Progress aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: ITT-Population	Hauptanalyse	
	Brigatinib N=137	Crizotinib N=138
Endpunkt: Zeit bis zum ZNS-Progress		
Medianes Follow-up (Monate)	23,89	20,24
Patienten mit Ereignis, n (%)	22 (16,1)	36 (26,1)
Kaplan-Meier-Schätzer (%) [95 %-KI]		
6 Monate	95,5 [90; 98]	80,6 [72; 87]
12 Monate	90,3 [83; 95]	71,5 [61; 80]
18 Monate	83,3 [74; 89]	69,8 [59; 78]
24 Monate	75,1 [64; 83]	58,7 [46; 70]
Hazard Ratio [95 %-KI]*	0,30 [0,17; 0,53]	
p-Wert [#]	<0,0001	
Kumulative Inzidenz [95 %-KI]		
6 Monate	0,03 [0,01; 0,08]	0,16 [0,10; 0,23]
12 Monate	0,07 [0,03; 0,13]	0,22 [0,15; 0,29]
18 Monate	0,12 [0,07; 0,18]	0,23 [0,16; 0,30]
24 Monate	0,17 [0,11; 0,24]	0,27 [0,20; 0,35]
p-Wert (Gray's Test) [†]	0,0190	
*berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten		
[#] berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern		
[†] Vergleich der ursachenspezifischen Kumulativen-Inzidenz-Funktionen		
BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht		
Ref.: Analysen ALTA-1L Tabellen 99.2.4.1.1, 99.1.1.1 und 15.1.10.1 (8)		

In Bezug auf die ITT-Population wurde bei 22 der 137 Patienten (16,1 %) im Brigatinib-Arm und 36 der 138 Patienten (26,1 %) im Crizotinib-Arm ein ZNS-Progress beobachtet. Das Risiko eines ZNS-Progresses war unter Brigatinib gegenüber der Behandlung mit Crizotinib statistisch signifikant um 70 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,17; 0,53]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-42). Mit Brigatinib konnte somit die Progression bestehender Hirnmetastasen als auch die Entstehung neuer Hirnmetastasen vermieden bzw. hinausgezögert werden. Die Wirksamkeitsvorteile von Brigatinib zeigen sich entsprechend im Kaplan-Meier-Diagramm sowie in der graphischen Darstellung der kumulativen Inzidenz mit jeweils sich ab dem zweiten Monat deutlich voneinander trennenden Kurvenverläufen (Abbildung 4-7, Abbildung 4-8).

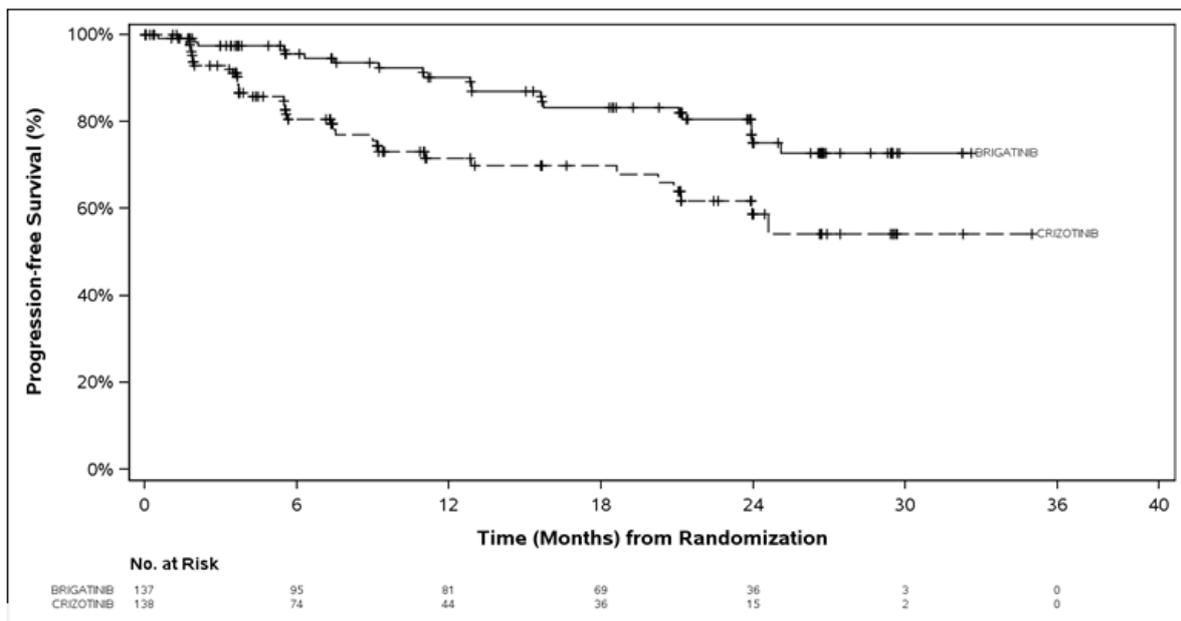


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ZNS-Progress

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 99.2.4.1.1 (8)

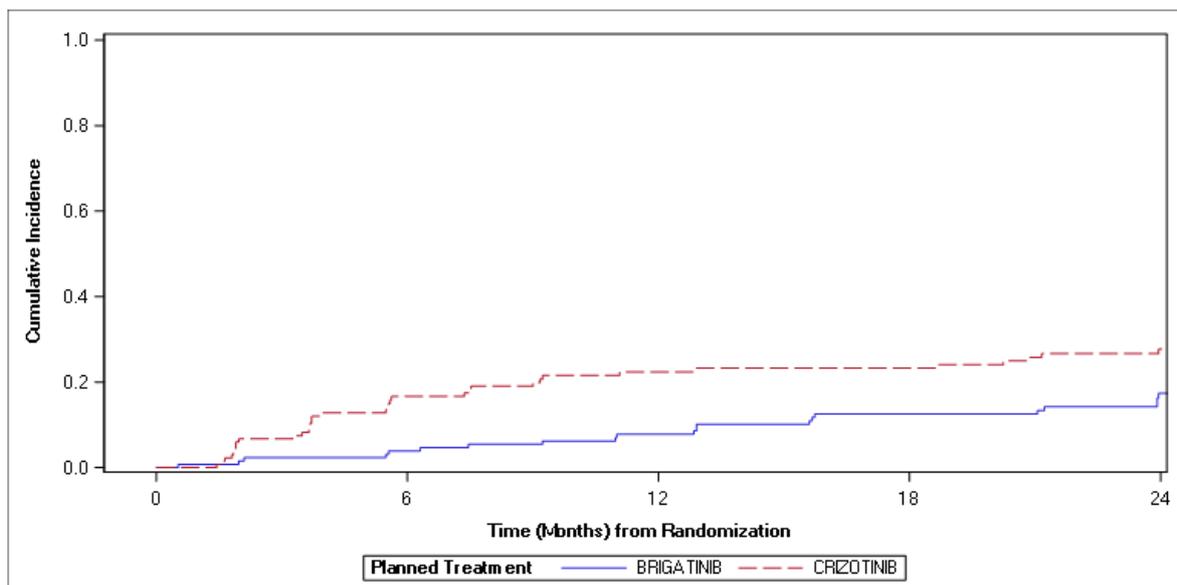


Abbildung 4-8: Kumulative-Inzidenz-Kurven für Zeit bis zum ZNS-Progress

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 99.1.1.1 (8)

Die hohe cerebrale Wirksamkeit von Brigatinib zeigte sich darüber hinaus in einem gegenüber Crizotinib statistisch signifikant verlängerten intrakraniellen progressionsfreien Überleben (PFS). Patienten der ITT-Population erreichten unter Brigatinib ein medianes intrakranielles PFS von 32,29 Monaten (95 %-KI: [29,50; NE]) bei 40 dokumentierten PFS-Ereignissen (29,2 %), bei Patienten unter Crizotinib wurde ein medianes intrakranielles PFS von 23,95

Monaten (95 %-KI: [12,88; NE]) mit 51 Ereignissen (37,0 %) beobachtet. Das Hazard Ratio betrug 0,44 (95 %-KI: [0,29; 0,69]; $p=0,0001$). Das Risiko, einen intrakraniellen Progress zu erleiden oder unter der Behandlung zu versterben, war mit Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib somit statistisch signifikant um 56 % verringert (8).

Brigatinib führte im Vergleich zu Crizotinib überdies zu einem statistisch signifikant höheren ZNS-Ansprechen. So betrug der Anteil an Patienten mit einem bestätigten objektiven intrakraniellen Ansprechen unter der Behandlung mit Brigatinib bei Patienten, die zu Baseline Hirnmetastasen aufwiesen 66 % (31 von 47 Patienten), wohingegen lediglich 16,3 % (8/49) der Patienten, die Crizotinib erhielten, ein solches Ansprechen erreichten. Die Unterschiede zwischen den Behandlungen sind statistisch signifikant zugunsten von Brigatinib und stellen gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG einen dramatischen Effekt dar (OR [95 %-KI]: 11,75 [4,19; 32,91]; $p<0,0001$). In Bezug auf Patienten mit messbaren Hirnmetastasen zu Studienbeginn betrug die bestätigte objektive intrakranielle Ansprechrates im Brigatinib-Arm 77,8 % (14/18) und 26,1 % (6/23) im Crizotinib-Arm mit statistisch signifikanten Vorteilen zugunsten von Brigatinib (OR [95 %-KI]: 11,67 [2,15; 63,27]; $p=0,0014$) (8). Somit liegt auch für die Population der Patienten mit messbaren Hirnmetastasen zu Baseline ein dramatischer Effekt zugunsten von Brigatinib vor.

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.

4.3.1.3.2.4 Symptomatik - RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Symptomatik

Studie	Operationalisierung
ALTA-1L	<p>EORTC QLQ-C30</p> <p>Die Symptomatik wurde mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Items und erfasst die Domänen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, die Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung sowie finanzielle Schwierigkeiten durch die Behandlung. Einige Domänen werden als Multi-Item-Skalen ausgewertet, andere als Einzelitems.</p>

Für die Bewertung der Symptomatik in der vorliegenden Nutzenbewertung werden die einzelnen Symptomskalen herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Validierung des Fragebogens. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Belastung durch die Symptome. Eine Veränderung von mindestens zehn Punkten gilt als klinisch relevanter Unterschied und ist als solcher im vorliegenden Anwendungsgebiet validiert.

In der ALTA-1L-Studie wurde der EORTC QLQ-C30 beim Screening, an Tag 1 des ersten Zyklus und im Folgenden alle 4 Wochen bis zur Behandlungsabschlussvisite 4 Wochen nach Behandlungsende ausgefüllt. Die Patienten dokumentierten ihre Symptomatik in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen.

Die Definition der Endpunkte, welche mittels Ereigniszeitanalysen sowie MMRM (Mixed Model Repeated Measures; gemischtes Modell mit Messwiederholungen)-Analysen untersucht werden, erfolgte post hoc.

Ereigniszeitanalysen

Ereigniszeitanalysen wurden für die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung des jeweiligen Symptoms durchgeführt. Eine erstmalige klinisch relevante Verschlechterung war definiert als eine Zunahme des Subscores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert. Die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten des Ereignisses.

Für alle Ereigniszeitanalysen wurden Patienten der ITT-Population berücksichtigt, die bei Baseline sowie bei mindestens einer Visite nach Baseline mindestens einen Subskalenwert aufwiesen (ITT-PRO-Population; n=131). Patienten, bei denen kein Ereignis eintrat, wurden zum Tag der letzten verfügbaren Messung zensiert.

Die Ergebnisse zu den jeweiligen Symptomskalen werden als Anzahl an Ereignissen, der medianen Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.

Fehlende Werte

Patienten mit fehlenden Baseline-Werten wurden von der Analyse ausgeschlossen. Weiterhin wurden fehlende Fragebögen nicht ersetzt. Fehlende Skalen wurden wie folgt ausgewertet:

- Single-Item-Skala: Fehlende Messungen wurden nicht ersetzt.
- Multi-Item-Skala: Nur wenn mindestens die Hälfte der Fragen einer Skala beantwortet worden war, wurde ein Score berechnet (als Durchschnitt der Werte der übrigen Subscores), anderenfalls wurde der Score als „fehlend“ gewertet.

MMRM-Analyse

Die Analyse der longitudinal erhobenen Symptomskalen erfolgte mittels MMRM unter Einschluss der Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Visite, des Baseline-Werts und den Stratifikationsfaktoren (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Studienbeginn, vorherige Chemotherapie) als Kovariaten und des Patienten als zufälligen Effekt.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse werden über den gesamten Messzeitraum als adjustierte Mittelwertdifferenz (least squares mean difference) mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. In der graphischen Darstellung der MMRM-Analysen werden nur Visiten („Zyklen“) mit mindestens 5 Patienten berücksichtigt.

Zusätzlich werden jeweils standardisierte mittlere Differenzen inklusive 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen.

Für alle Ereigniszeitanalysen wurden Patienten der ITT-Population berücksichtigt, die bei Baseline mindestens einen Subskalenwert aufwiesen und die mindestens an einer Visite nach Baseline teilnahmen (ITT-PRO-Population; n=131). Patienten, bei denen kein Ereignis eintrat, wurden zum Tag der letzten verfügbaren Messung zensiert.

Beobachtungszeitraum

Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 28. Juni 2019 (Hauptanalyse bzw. zweite Interimsanalyse) mit einem medianen Follow-up von 24,9 Monaten im Brigatinib-Arm und 15,2 Monaten im Crizotinib-Arm. Die endpunktspezifische mediane Beobachtungsbzw. Nachbeobachtungsdauer lag bei 23,98 Monaten im Brigatinib-Arm und 21,26 Monaten im Crizotinib-Arm.

EORTC QLQ-LC13

Gemäß Amendment 1 des ursprünglichen Studienprotokolls (22. Oktober 2015) vom 21. September 2016 wurde der EORTC QLQ-LC13-Fragebogen als Instrument zur Erfassung der Symptomatik ergänzt (17). Das Amendment erfolgte somit mehr als 4 Monate nach Einschluss des ersten Patienten in die Studie am 05. Mai 2016. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits 134 (48,9 %) der insgesamt 275 Patienten (ITT-Population) eingeschlossen. Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-LC13 lagen zu Baseline bei 46,0 % (63/137) im Brigatinib-Arm bzw. 56,5 % (78/138) im Crizotinib-Arm und folglich deutlich unter 70 %, weshalb die Ergebnisse auf Basis dieses Fragebogens keine validen Aussagen zum Zusatznutzen erlauben und nicht im Dossier dargestellt sind. Die Rücklaufquoten sowie die Ergebnisse der Responderanalysen mit der Operationalisierung „Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung“ für die Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 sind in einem separaten Anhang von Modul 4B („Zusatzanalysen“) dargestellt (45).

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire; EORTC QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PRO: patientenberichteter Endpunkt; ZNS: Zentrales Nervensystem

Ref.: ALTA-1L - CSP V2.0 (21)

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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik 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
ALTA-1L	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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.

Die Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 sind in Tabelle 4-45, die Ergebnisse zur Symptomatik mit der Operationalisierung „Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung“ zusammenfassend in Tabelle 4-46 dargestellt.

Tabelle 4-45: EORTC QLQ-C30 Rücklaufquoten im Verlauf der Studie ALTA-1L

Studie: ALTA-1L Population: ITT-Population Rücklaufquoten EORTC QLQ-C30	Hauptanalyse	
	Brigatinib N=137	Crizotinib N=138
Studienvisite	n (%)	n (%)
Baseline	131 (95,6)	131 (94,9)
Zyklus 2, Tag 1	121 (88,3)	125 (90,6)
Zyklus 3, Tag 1	114 (83,2)	121 (87,7)
Zyklus 4, Tag 1	111 (81,0)	114 (82,6)
Zyklus 5, Tag 1	111 (81,0)	101 (73,2)
Zyklus 6, Tag 1	108 (78,8)	92 (66,7)
Zyklus 7, Tag 1	102 (74,5)	88 (63,8)
Zyklus 8, Tag 1	101 (73,7)	81 (58,7)
Zyklus 9, Tag 1	96 (70,1)	74 (53,6)
Zyklus 10, Tag 1	98 (71,5)	68 (49,3)
Zyklus 11, Tag 1	94 (68,6)	67 (48,6)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zyklus 12, Tag 1	95 (69,3)	57 (41,3)
Zyklus 13, Tag 1	91 (66,4)	55 (39,9)
Zyklus 14, Tag 1	91 (66,4)	53 (38,4)
Zyklus 15, Tag 1	89 (65,0)	46 (33,3)
Zyklus 16, Tag 1	87 (63,5)	40 (29,0)
Zyklus 17, Tag 1	85 (62,0)	40 (29,0)
Zyklus 18, Tag 1	83 (60,6)	37 (26,8)
Zyklus 19, Tag 1	81 (59,1)	35 (25,4)
Zyklus 20, Tag 1	81 (59,1)	34 (24,6)
Zyklus 21, Tag 1	81 (59,1)	34 (24,6)
Zyklus 22, Tag 1	82 (59,9)	33 (23,9)
Zyklus 23, Tag 1	80 (58,4)	34 (24,6)
Zyklus 24, Tag 1	81 (59,1)	34 (24,6)
Zyklus 25, Tag 1	78 (56,9)	29 (21,0)
Zyklus 26, Tag 1	74 (54,0)	29 (21,0)
Zyklus 27, Tag 1	66 (48,2)	26 (18,8)
Zyklus 28, Tag 1	61 (44,5)	23 (16,7)
Zyklus 29, Tag 1	52 (38,0)	19 (13,8)
Zyklus 30, Tag 1	45 (32,8)	13 (9,4)
Zyklus 31, Tag 1	37 (27,0)	12 (8,7)
Zyklus 32, Tag 1	26 (19,0)	10 (7,2)
Zyklus 33, Tag 1	22 (16,1)	4 (2,9)
Zyklus 34, Tag 1	13 (9,5)	4 (2,9)
Zyklus 35, Tag 1	10 (7,3)	3 (2,2)
Zyklus 36, Tag 1	7 (5,1)	2 (1,4)
Zyklus 37, Tag 1	2 (1,5)	2 (1,4)
Zyklus 38, Tag 1	1 (0,7)	0
Zyklus 39, Tag 1	1 (0,7)	1 (0,7)
Zyklus 40, Tag 1	0	1 (0,7)
Ende der Behandlung	40 (29,2)	53 (38,4)
Follow-up	25 (18,2)	32 (23,2)
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire; ITT: Intention-to-treat Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabelle 15.2.9.1.2.1.1 (8)		

Tabelle 4-46: Übersicht zu den Ergebnissen für Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: ITT-PRO-Population Endpunkt: Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Hauptanalyse	
	Brigatinib N=131	Crizotinib N=131
	Brigatinib vs. Crizotinib Median (Monate) ^o HR [95 %-KI] [#] p-Wert*	
Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung		
Medianes Follow-up (Monate)	23,98	21,26
Fatigue	15,64 vs. 4,76 0,67 [0,48; 0,93] 0,0129	
Übelkeit und Erbrechen	12,02 vs. 2,83 0,55 [0,40; 0,76] 0,0002	
Schmerzen	12,06 vs. 8,08 0,82 [0,59; 1,15] 0,3008	
Dyspnoe	28,58 vs. 16,76 0,98 [0,67; 1,43] 0,8391	
Schlafstörungen	NE vs. 22,11 0,91 [0,61; 1,35] 0,7362	
Appetitverlust	NE vs. 9,23 0,62 [0,43; 0,90] 0,0092	
Verstopfung	11,99 vs. 2,83 0,52 [0,38; 0,73] <0,0001	
Diarrhoe	2,07 vs. 2,79 1,00 [0,75; 1,34] 0,9682	
Finanzielle Schwierigkeiten	NE vs. NE 1,04 [0,67; 1,62] 0,8333	
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; NE: nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; vs.: versus		

°Mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert
#berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten
*berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)
Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.10.3 und 15.1.10.3 (8)

Patienten, die mit Brigatinib behandelt wurden, erreichten insgesamt eine deutlich bessere Kontrolle der mittels EORTC QLQ-C30 erfassten Symptome als Patienten unter Crizotinib. In Bezug auf die Operationalisierung Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung zeigten sich in den folgenden Symptomskalen statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Brigatinib (Tabelle 4-46):

- Fatigue
- Übelkeit und Erbrechen
- Appetitverlust
- Verstopfung

Für folgenden Symptomskalen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Brigatinib und Crizotinib (Tabelle 4-46):

- Schmerzen
- Dyspnoe
- Schlafstörungen
- Diarrhoe
- finanzielle Schwierigkeiten

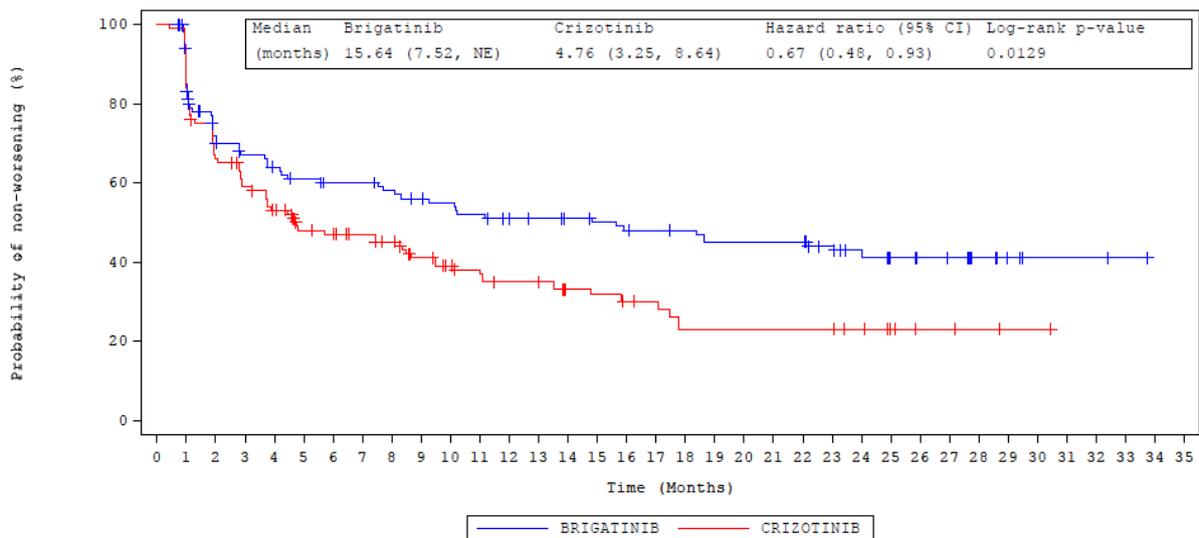
Nachfolgend sind die Ergebnisse zur Symptomatik für die Operationalisierung Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung sowie die Ergebnisse der MMRM-Analyse jeweils pro Domäne detailliert aufgeführt und beschrieben.

Fatigue

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: ITT-PRO-Population	Hauptanalyse	
Endpunkt: Fatigue (EORTC QLQ-C30)	Brigatinib N=131	Crizotinib N=131
Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis		
n/N (%)	66 (50,4)	83 (63,4)
Median	15,64	4,76
HR [95 %-KI]#	0,67 [0,48; 0,93]	
p-Wert*	0,0129	
MMRM-Analyse		
LS mean [95 %-KI]	-6,64 [-9,63; -3,65]	-2,30 [-5,40; 0,80]
LS-MWD [95 %-KI]	-4,34 [-8,26; -0,41]	
p-Wert	0,0302	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,27 [-0,51; -0,02]	
#berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten *berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)		
BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfungsausschuss; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.10.3, 15.2.9.1.11.1.1 und 15.2.9.1.11.1.2 (8)		

Für das Symptom Fatigue war die mediane Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung im Brigatinib-Arm länger als im Crizotinib-Arm. Sie konnte mit Brigatinib um mehr als das 3-Fache hinausgezögert werden (15,64 vs. 4,76 Monate). Das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung für dieses Symptom über die Zeit war unter Brigatinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Crizotinib statistisch signifikant um 33 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,48; 0,93]; p=0,0129) (Tabelle 4-47 und Abbildung 4-9).



N at Risk

BRIGATINIB	131	107	85	77	73	68	65	65	62	59	57	54	50	49	47	45	43	42	41	39	39	39	39	34	28	21	19	18	11	7	2	2	2	1	0	
CRIZOTINIB	131	110	85	75	65	52	50	46	42	33	29	26	23	22	18	17	15	14	11	11	11	11	11	11	9	5	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Fatigue
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.10.3 (8)

Der Behandlungsvorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib in der Kontrolle der Fatigue bestätigte sich in einer statistisch signifikant verringerten Symptomlast im Rahmen der MMRM-Analyse. Die Mittelwertdifferenz lag über den gesamten Studienverlauf im Mittel bei -4,34 Punkten (95 %-KI: [-8,26; -0,41]; p=0,0302; Hedges' g [95 %-KI]: -0,27 [-0,51; -0,02]) (Tabelle 4-47 und Abbildung 4-10).

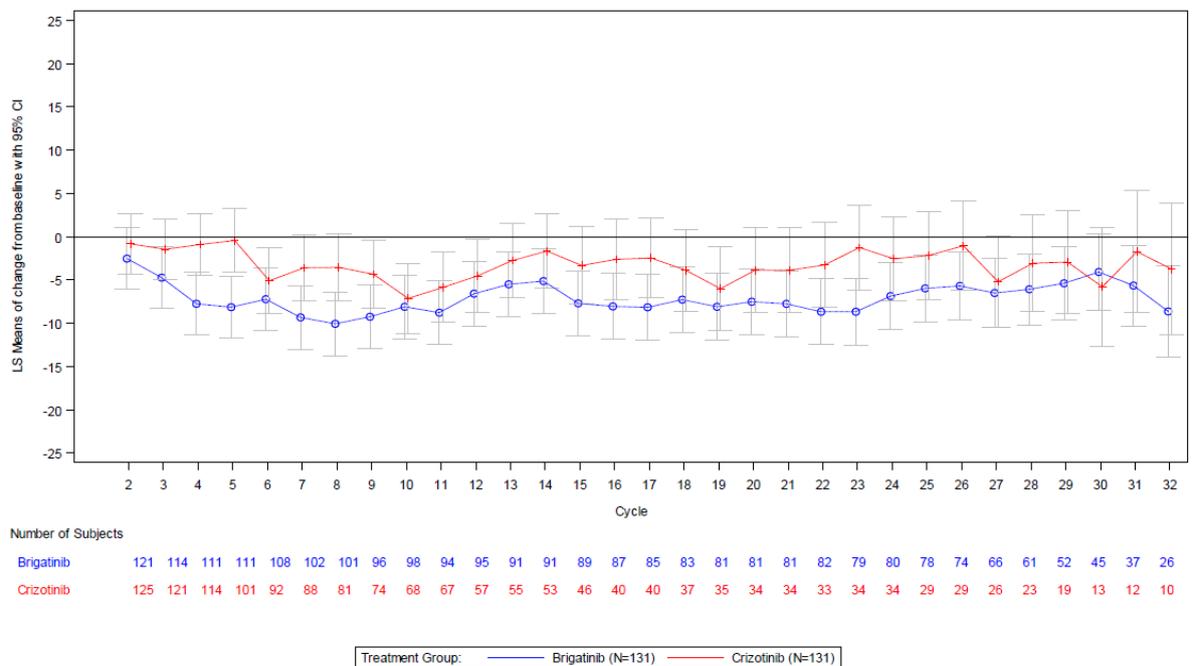


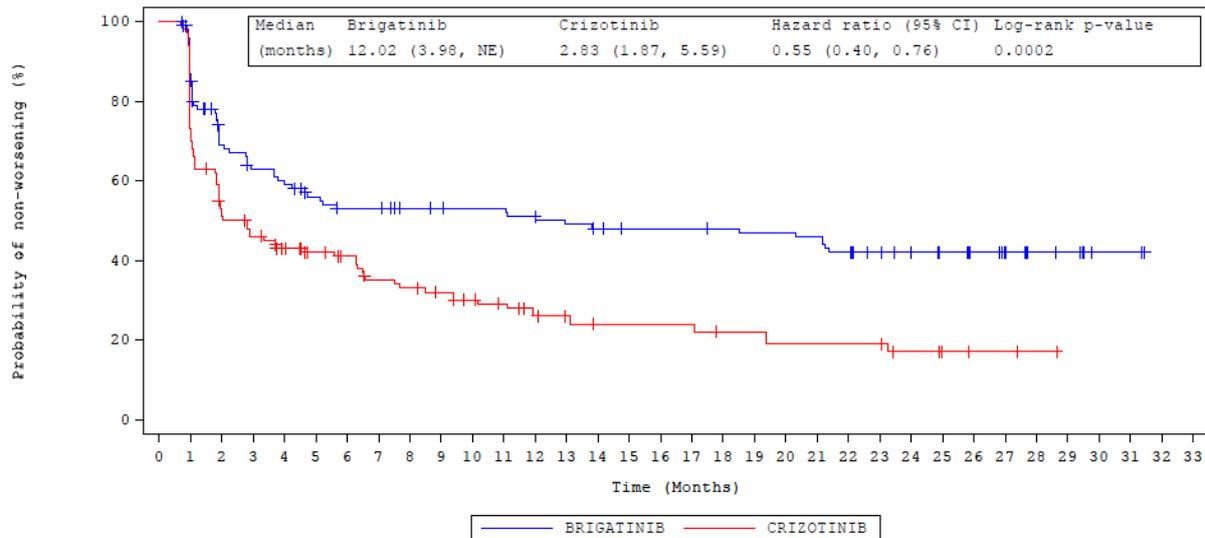
Abbildung 4-10: Verlauf der Domäne Fatigue in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.1 (8)

Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: ITT-PRO-Population	Hauptanalyse	
Endpunkt: Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30)	Brigatinib N=131	Crizotinib N=131
Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis		
n/N (%)	67 (51,1)	92 (70,2)
Median	12,02	2,83
HR [95 %-KI][#]	0,55 [0,40; 0,76]	
p-Wert*	0,0002	
MMRM-Analyse		
LS mean [95 %-KI]	-0,89 [-2,42; 0,65]	1,36 [-0,32; 3,05]
LS-MWD [95 %-KI]	-2,25 [-4,33; -0,17]	
p-Wert	0,0340	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,26 [-0,51; -0,02]	
[#] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten [*] berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)		
BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfungsausschuss; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.10.3, 15.2.9.1.11.1.1 und 15.2.9.1.11.1.2 (8)		

Für das Symptom Übelkeit und Erbrechen war die mediane Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung im Brigatinib-Arm länger als im Crizotinib-Arm. Sie konnte mit Brigatinib um mehr als das 4-Fache hinausgezögert werden (12,02 vs. 2,83 Monate). Das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung für dieses Symptom über die Zeit war unter Brigatinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Crizotinib statistisch signifikant um 45 % reduziert (HR: 0,55 [95 %-KI: [0,40; 0,76], p=0,0002) (Tabelle 4-48 und Abbildung 4-11).



N at Risk

BRIGATINIB	131	110	81	74	69	62	58	58	54	53	52	52	49	47	45	43	43	43	42	41	41	40	37	33	29	24	20	17	12	10	2	2	0	
CRIZOTINIB	131	96	64	57	48	41	37	31	29	26	23	20	16	14	11	11	11	11	11	9	9	8	8	8	8	5	3	2	2	1	0			

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.10.3 (8)

Der Vorteil von Brigatinib spiegelt sich in der MMRM-Analyse mit einer über den gesamten Studienverlauf statistisch signifikanten Mittelwertdifferenz von durchschnittlich -2,25 Punkten gegenüber Crizotinib wider (95 %-KI: [-4,33; -0,17]; p=0,0340; Hedges‘ g [95 %-KI]: -0,26 [-0,51; -0,02]) (Tabelle 4-48 und Abbildung 4-12).

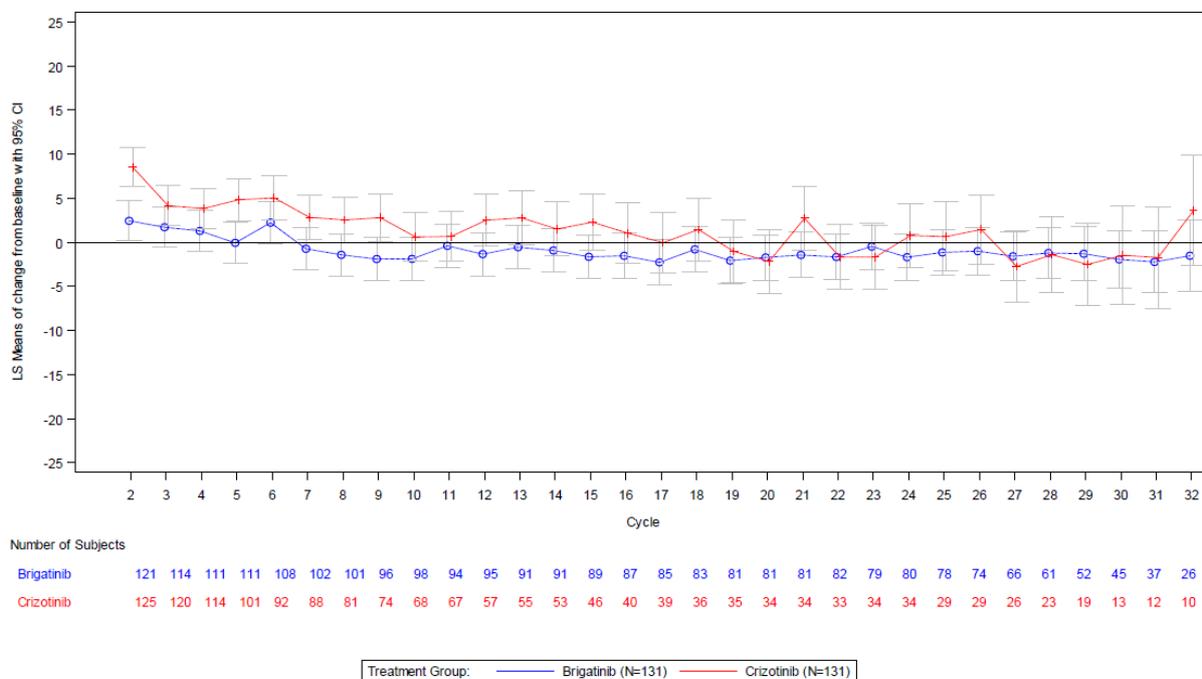


Abbildung 4-12: Verlauf der Domäne Übelkeit und Erbrechen in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline

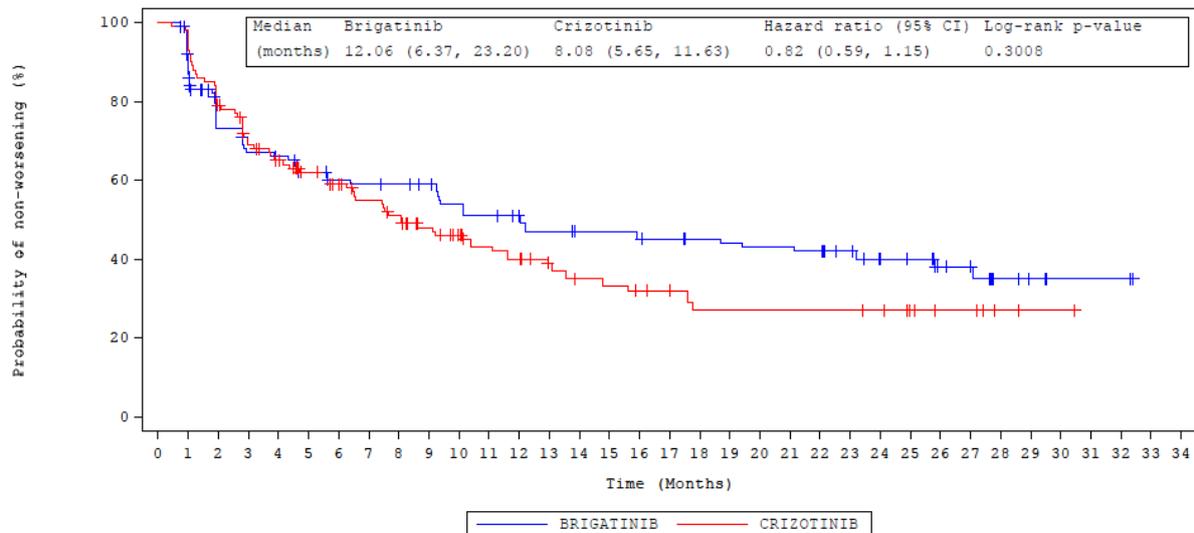
Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.1 (8)

Schmerzen

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: ITT-PRO-Population	Hauptanalyse	
Endpunkt: Schmerzen (EORTC QLQ-C30)	Brigatinib N=131	Crizotinib N=131
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	69 (52,7)	75 (57,3)
Median	12,06	8,08
HR [95 %-KI][#]	0,82 [0,59; 1,15]	
p-Wert*	0,3008	
MMRM-Analyse		
LS mean [95 %-KI]	-8,65 [-11,63; -5,67]	-8,13 [-11,25; -5,01]
LS-MWD [95 %-KI]	-0,52 [-4,45; 3,41]	
p-Wert	0,7949	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,03 [-0,27; 0,21]	
[#] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten [*] berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)		
BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfungsausschuss; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.10.3, 15.2.9.1.11.1.1 und 15.2.9.1.11.1.2 (8)		

Für das Symptom Schmerzen zeigte die Analyse hinsichtlich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Brigatinib und Crizotinib (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,59; 1,15] p=0,3008) (Tabelle 4-49 und Abbildung 4-13).



N at Risk

BRIGATINIB 1311111 87 79 76 70 64 63 62 60 54 51 48 45 43 43 41 40 38 37 36 36 35 31 27 21 16 15 7 5 2 2 2 0
 CRIZOTINIB 131122103 87 78 66 60 53 48 41 35 30 28 23 19 18 16 15 12 12 12 12 12 12 11 7 5 5 2 1 1 0

Note: Worsening in EORTC QLQ-C30 Scores is defined as a worsening from baseline of at least 10 points in the EORTC QLQ-C30 Scale: change from baseline <= -10 for global health status/QoL, functioning and summary scores and change from baseline >= 10 for symptom scores. Subjects without worsening were censored on the date of last non-missing measurement.

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.10.3 (8)

Die Unterschiede in der MMRM-Analyse waren zwischen den Behandlungsgruppen ebenfalls nicht statistisch signifikant (LS-MWD [95 %-KI]: -0,52 [-4,45; 3,41]; p=0,7949, Hedges' g [95 %-KI]: -0,03 [-0,27; 0,21]) (Tabelle 4-49, Abbildung 4-14).

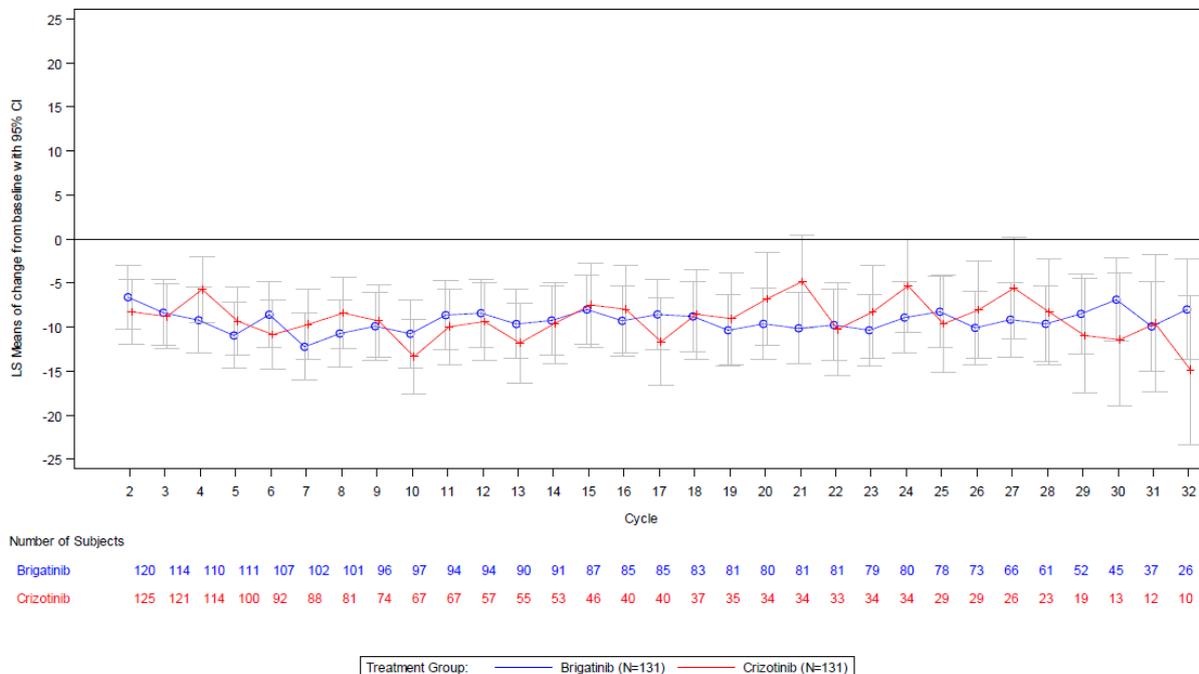


Abbildung 4-14: Verlauf der Domäne Schmerzen in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline

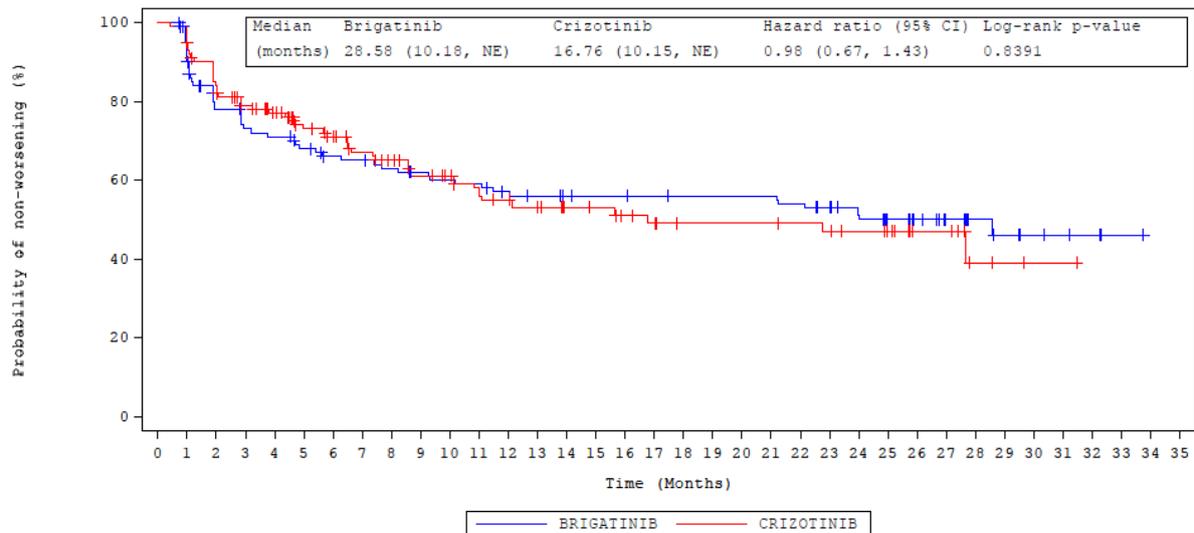
Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.1 (8)

Dyspnoe

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: ITT-PRO-Population	Hauptanalyse	
Endpunkt: Dyspnoe (EORTC QLQ-C30)	Brigatinib N=131	Crizotinib N=131
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis		
n/N (%)	58 (44,3)	53 (40,5)
Median	28,58	16,76
HR [95 %-KI][#]	0,98 [0,67; 1,43]	
p-Wert*	0,8391	
MMRM-Analyse		
LS mean [95 %-KI]	-7,17 [-10,28; -4,06]	-7,41 [-10,69; -4,13]
LS-MWD [95 %-KI]	0,24 [-3,87; 4,36]	
p-Wert	0,9082	
Hedges' g [95 %-KI]	0,01 [-0,23; 0,26]	
[#] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten [*] berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)		
BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfungsausschuss; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; NE: nicht erreicht Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.10.3, 15.2.9.1.11.1.1 und 15.2.9.1.11.1.2 (8)		

In Bezug auf die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung von Dyspnoe zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Brigatinib und Crizotinib (HR [95 %-KI]: 0,98 [0,67; 1,43]; p=0,8391) (Tabelle 4-50 und Abbildung 4-15).



Nat Risk

BRIGATINIB 13111494 87 84 79 71 70 67 64 62 61 57 55 53 52 51 50 50 50 50 48 44 40 31 26 21 13 10 5 4 3 1 0
 CRIZOTINIB 131124107 95 87 72 67 59 54 46 43 39 36 33 29 28 25 23 20 20 20 20 19 18 16 14 9 9 4 2 1 1 0

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Dyspnoe
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.10.3 (8)

Die Unterschiede in der MMRM-Analyse waren zwischen den Behandlungsgruppen ebenfalls nicht statistisch signifikant (LS-MWD [95 %-KI]: 0,24 [-3,87; 4,36; p=0,9082; Hedges' g [95 %-KI]: 0,01 [-0,23; 0,26]) (Tabelle 4-50, Abbildung 4-16).

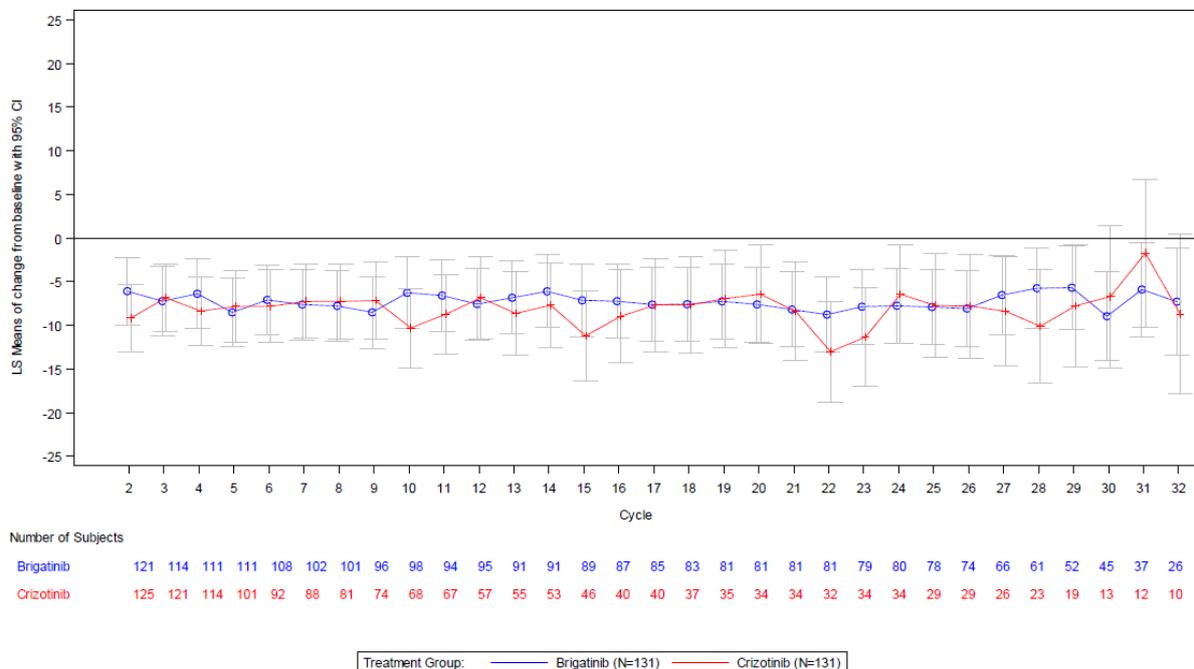


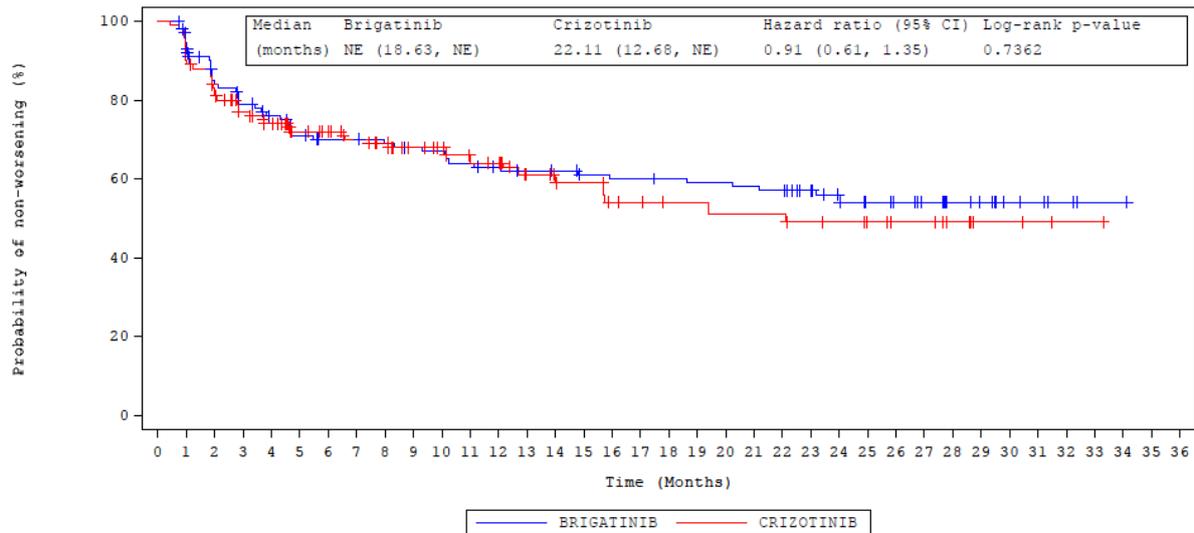
Abbildung 4-16: Verlauf der Domäne Dyspnoe in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.1 (8)

Schlafstörungen

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Schlafstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: ITT-PRO-Population	Hauptanalyse	
	Brigatinib N=131	Crizotinib N=131
Endpunkt: Schlafstörungen (EORTC QLQ-C30)		
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	52 (39,7)	48 (36,6)
Median	NE	22,11
HR [95 %-KI] [#]	0,91 [0,61; 1,35]	
p-Wert*	0,7362	
MMRM-Analyse		
LS mean [95 %-KI]	-10,50 [-13,74; -7,25]	-8,84 [-12,27; -5,41]
LS-MWD [95 %-KI]	-1,65 [-5,96; 2,65]	
p-Wert	0,4511	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,09 [-0,34; 0,15]	
[#] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten [*] berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)		
BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfungsausschuss; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; NE: nicht erreicht		
Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.10.3, 15.2.9.1.11.1.1 und 15.2.9.1.11.1.2 (8)		

Für das Symptom Schlafstörungen ergab die Analyse hinsichtlich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung keine signifikanten Unterschiede zwischen Brigatinib und Crizotinib (HR [95 %-KI]: 0,91 [0,61; 1,35]; p=0,7362) (Tabelle 4-51 und Abbildung 4-17).



N at Risk

BRIGATINIB	131	119	104	96	89	81	75	75	73	71	70	67	64	62	61	59	57	57	56	55	55	54	53	47	42	35	31	27	19	15	6	5	3	1	1	0
CRIZOTINIB	131	118	105	92	85	70	67	61	57	49	46	41	39	31	28	27	23	22	20	20	19	19	19	17	16	13	10	10	6	3	3	3	2	1	1	0

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Schlafstörungen

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.10.3 (8)

Die Unterschiede in der MMRM-Analyse waren zwischen den Behandlungsgruppen ebenfalls nicht statistisch signifikant (LS-MWD [95 %-KI]: -1,65 [-5,96; 2,65]; p=0,4511; Hedges’g [95 %-KI]: -0,09 [-0,34; 0,15]) (Tabelle 4-51 und Abbildung 4-18).

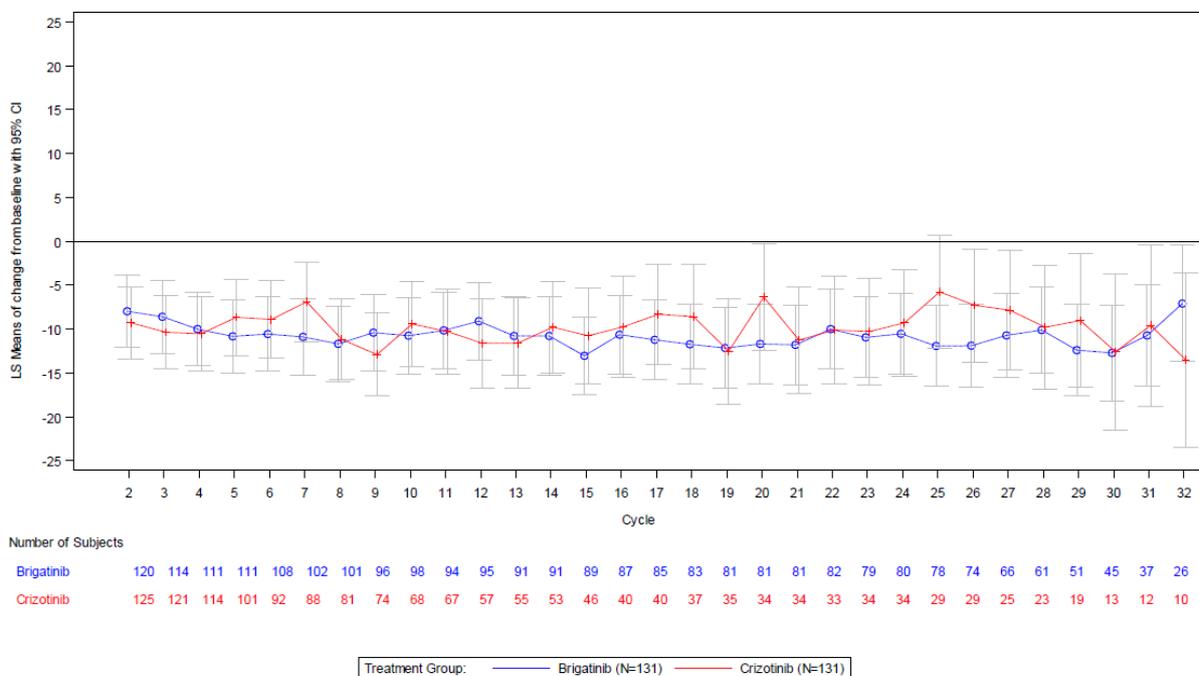


Abbildung 4-18: Verlauf der Domäne Schlafstörungen in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline

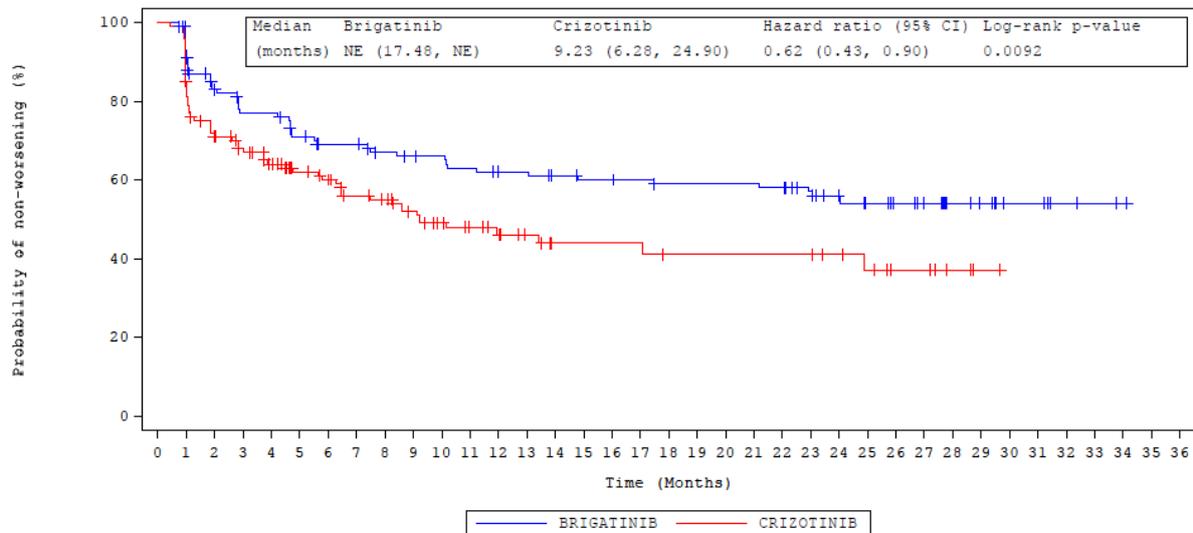
Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.1 (8)

Appetitverlust

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: ITT-PRO-Population	Hauptanalyse	
Endpunkt: Appetitverlust (EORTC QLQ-C30)	Brigatinib N=131	Crizotinib N=131
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis		
n/N (%)	52 (39,7)	63 (48,1)
Median	NE	9,23
HR [95 %-KI][#]	0,62 [0,43; 0,90]	
p-Wert[*]	0,0092	
MMRM-Analyse		
LS mean [95 %-KI]	-7,77 [-10,63; -4,90]	-2,22 [-5,25; 0,82]
LS-MWD [95 %-KI]	-5,55 [-9,34; -1,75]	
p-Wert	0,0042	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,35 [-0,60; -0,11]	
[#] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten [*] berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)		
BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfungsausschuss; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; NE: nicht erreicht Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.10.3, 15.2.9.1.11.1.1 und 15.2.9.1.11.1.2 (8)		

Für das Symptom Appetitverlust war die mediane Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung im Brigatinib-Arm länger als im Crizotinib-Arm. Sie wurde im Brigatinib-Arm nicht erreicht und betrug 9,23 Monate im Crizotinib-Arm. Das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung für dieses Symptom über die Zeit war unter Brigatinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Crizotinib statistisch signifikant um 38 % reduziert (HR [95 %-KI: 0,62 [0,43; 0,90], p=0,0092) (Tabelle 4-52 und Abbildung 4-19).



Nat Risk

BRIGATINIB 13111810192 91 83 76 76 71 69 68 65 62 62 59 57 57 56 54 54 54 54 53 48 40 33 30 27 19 16 7 7 3 2 1 0
 CRIZOTINIB 13111089 82 72 58 54 47 44 36 31 27 24 20 16 16 16 16 14 14 14 14 14 14 12 10 6 6 3 1 0

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Appetitverlust

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.10.3 (8)

Die MMRM-Analyse bestätigt den Behandlungsvorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib bezüglich des Appetitverlusts durch eine statistisch signifikant verringerte Symptomlast. Die Mittelwertdifferenz lag über den gesamten Studienverlauf im Mittel bei -5,55 Punkten (95 %-KI: [-9,34; -1,75]; p=0,0042; Hedges' g [95 %-KI]: [-0,35 [-0,60; -0,11]) (Tabelle 4-52 und Abbildung 4-20).

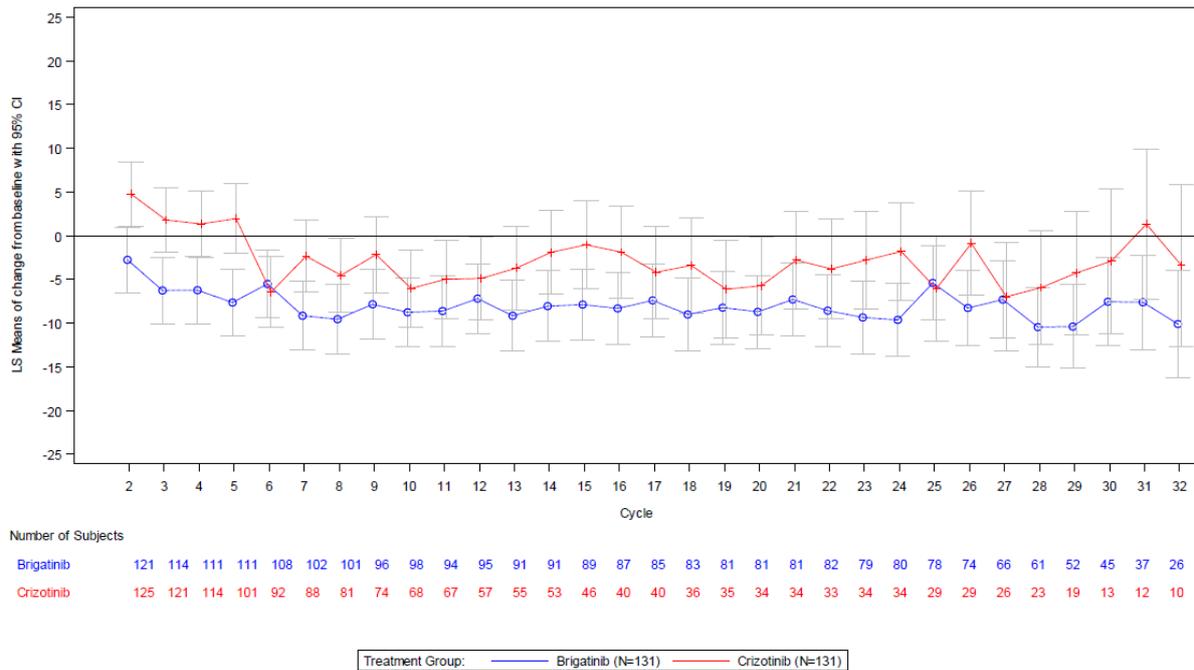


Abbildung 4-20: Verlauf der Domäne Appetitverlust in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline

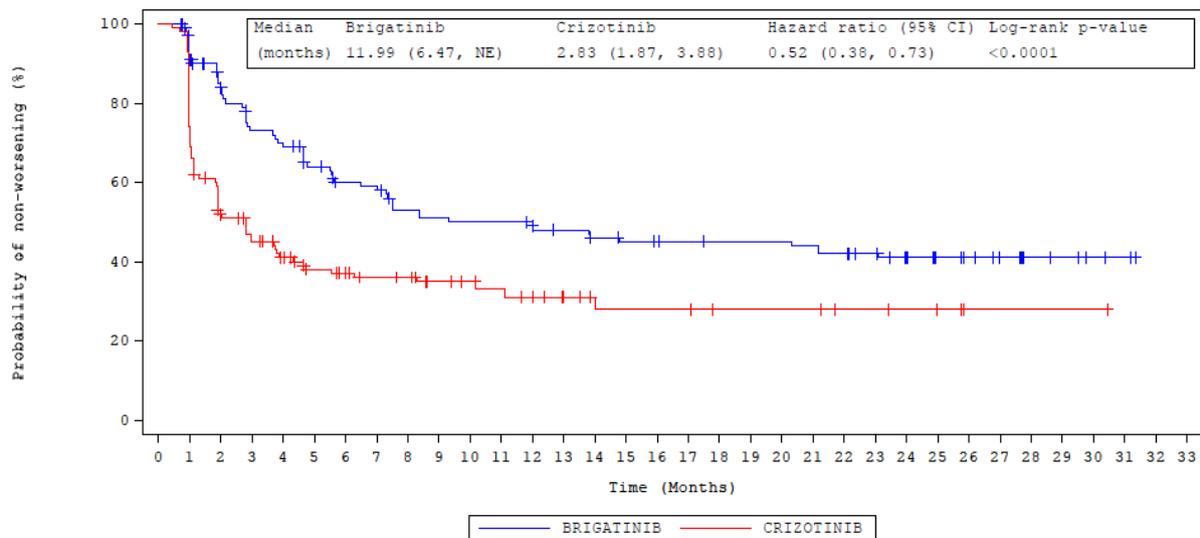
Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.1 (8)

Verstopfung

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: ITT-PRO-Population	Hauptanalyse	
Endpunkt: Verstopfung (EORTC QLQ-C30)	Brigatinib N=131	Crizotinib N=131
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis		
n/N (%)	65 (49,6)	84 (64,1)
Median	11,99	2,83
HR [95 %-KI][#]	0,52 [0,38; 0,73]	
p-Wert*	<0,0001	
MMRM-Analyse		
LS mean [95 %-KI]	-0,07 [-3,12; 2,99]	10,52 [7,27; 13,77]
LS-MWD [95 %-KI]	-10,59 [-14,65; -6,52]	
p-Wert	<0,0001	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,63 [-0,88; -0,38]	
[#] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten		
*berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)		
BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfungsausschuss; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz		
Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.10.3, 15.2.9.1.11.1.1 und 15.2.9.1.11.1.2 (8)		

Für das Symptom Verstopfung war die mediane Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung im Brigatinib-Arm länger als im Crizotinib-Arm. Sie konnte mit Brigatinib um mehr als das 4-Fache hinausgezögert werden (11,99 vs. 2,83 Monate). Das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung für dieses Symptom über die Zeit war unter Brigatinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Crizotinib statistisch signifikant um 48 % reduziert HR [95 %-KI: 0,52 [0,38; 0,73], p<0,0001) (Tabelle 4-53 und Abbildung 4-21).



N at Risk

BRIGATINIB	131	116	100	85	80	71	62	61	53	51	50	50	47	45	42	40	39	38	37	37	37	36	35	32	25	18	16	13	9	8	3	2	0
CRIZOTINIB	131	97	65	54	45	36	33	29	28	23	21	19	17	13	9	9	9	9	7	7	7	7	5	5	4	3	1	1	1	1	1	0	0

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Verstopfung
Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.10.3 (8)

Die MMRM-Analyse bestätigt den Behandlungsvorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib bezüglich des Symptoms Verstopfung durch eine statistisch signifikant verringerte Symptomlast. Die Mittelwertdifferenz lag über den gesamten Studienverlauf im Mittel bei -10,59 Punkten (95 %-KI: [-14,65; -6,52]; p<0,0001; Hedges’g [95 %-KI]: -0,63 [-0,88; -0,38]) (Tabelle 4-53 und Abbildung 4-22).

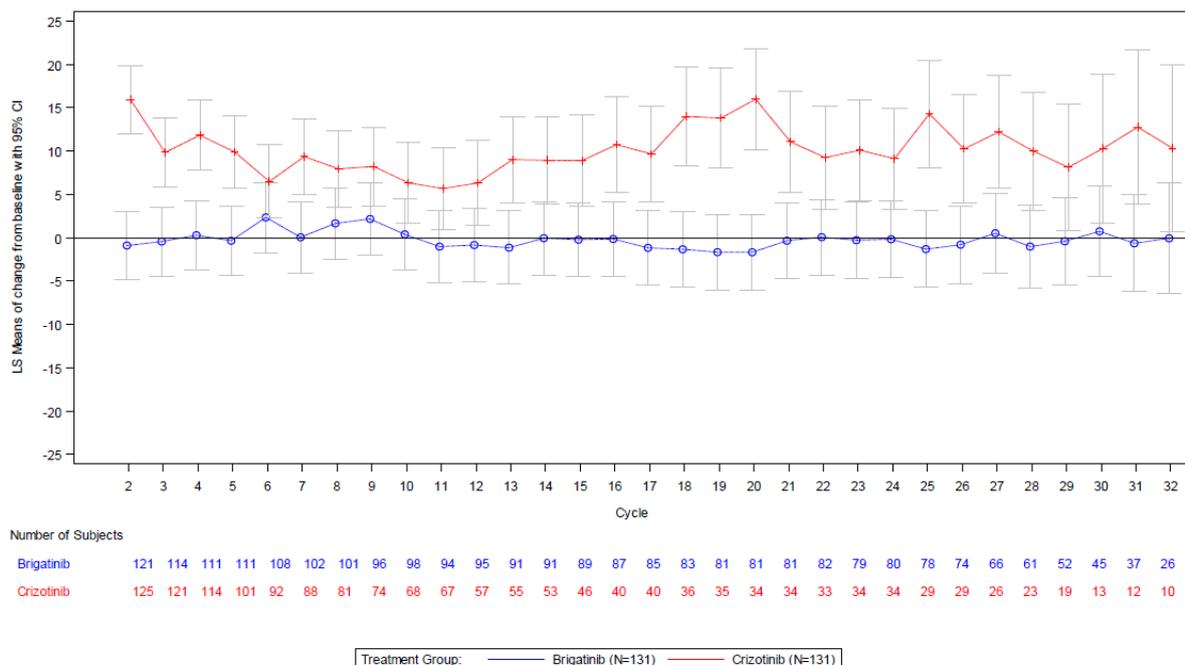


Abbildung 4-22: Verlauf der Domäne Verstopfung in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline

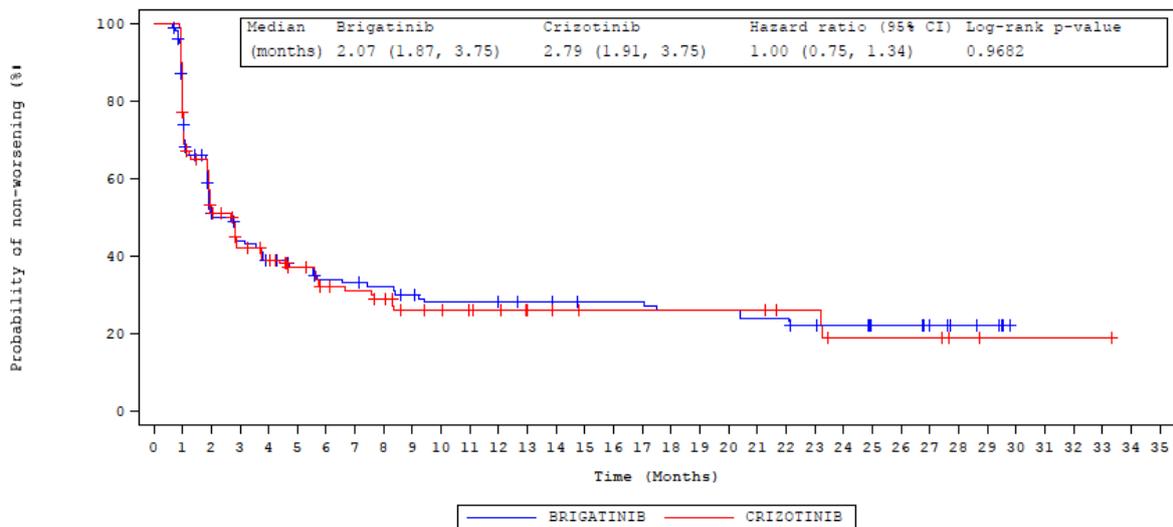
Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.1 (8)

Diarrhoe

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: ITT-PRO-Population	Hauptanalyse	
Endpunkt: Diarrhoe (EORTC QLQ-C30)	Brigatinib N=131	Crizotinib N=131
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis		
n/N (%)	91 (69,5)	90 (68,7)
Median	2,07	2,79
HR [95 %-KI][#]	1,00 [0,75; 1,34]	
p-Wert[*]	0,9682	
MMRM-Analyse		
LS mean [95 %-KI]	7,38 [4,34; 10,43]	8,35 [5,11; 11,59]
LS-MWD [95 %-KI]	-0,97 [-5,01; 3,07]	
p-Wert	0,6392	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,06 [-0,30; 0,18]	
[#] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung) als Kovariaten [*] berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.10.3, 15.2.9.1.11.1.1 und 15.2.9.1.11.1.2 (8)		

Für das Symptom Diarrhoe ergab die Analyse hinsichtlich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung keine signifikanten Unterschiede zwischen Brigatinib und Crizotinib (HR [95 %-KI]: 1,00 [0,75; 1,34] p=0,9682) (Tabelle 4-54 und Abbildung 4-23).



N at Risk

BRIGATINIB	131	97	61	50	43	39	35	34	32	29	26	26	25	24	23	22	22	22	20	20	20	19	19	16	15	11	11	9	6	4	0			
CRIZOTINIB	131	100	65	48	42	34	28	26	23	18	17	15	14	11	10	9	9	9	9	9	9	9	7	7	4	4	4	4	2	1	1	1	1	0

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Diarrhoe
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.10.3 (8)

Die MMRM-Analyse zeigte ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (LS-MWD [95 %-KI]: -0,97 [-5,01; 3,07]; p=0,6392; Hedges'g [95 %-KI]: -0,06 [-0,30; 0,18]) (Tabelle 4-54, Abbildung 4-24).

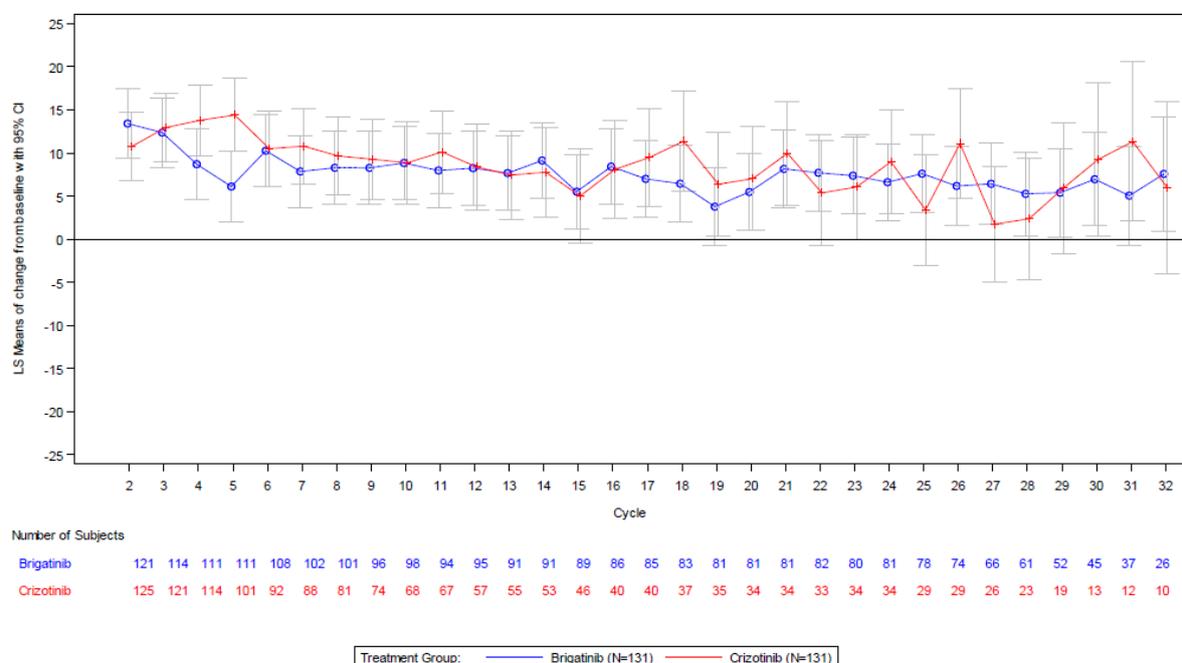


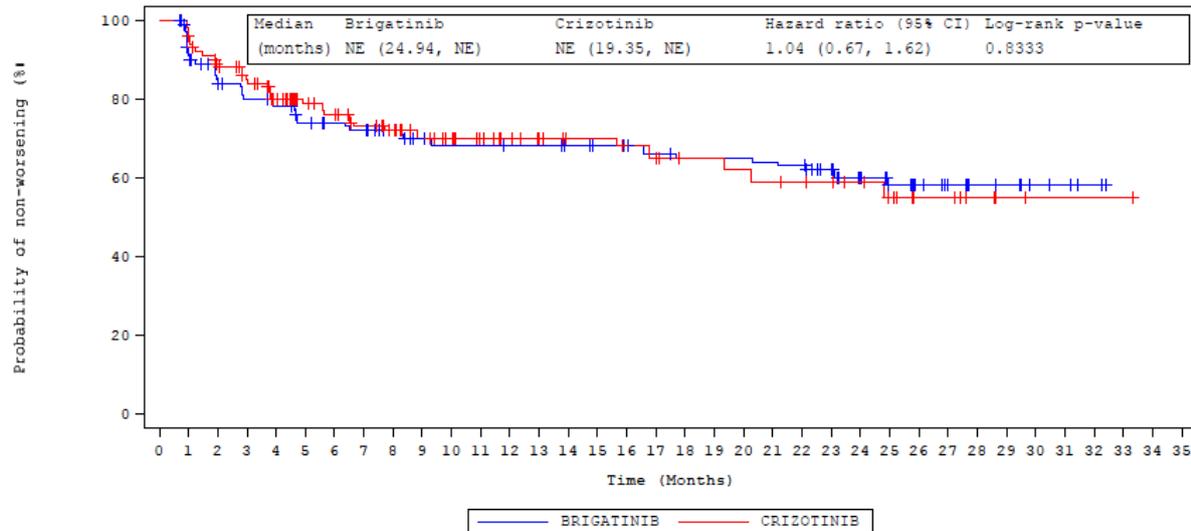
Abbildung 4-24: Verlauf der Domäne Diarrhoe in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.1 (8)

Finanzielle Schwierigkeiten

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Finanzielle Schwierigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: ITT-PRO-Population	Hauptanalyse	
	Brigatinib N=131	Crizotinib N=131
Endpunkt: Finanzielle Schwierigkeiten (QLQ-C30)		
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis		
n/N (%)	45 (34,4)	38 (29,0)
Median	NE	NE
HR [95 %-KI] [#]	1,04 [0,67; 1,62]	
p-Wert*	0,8333	
MMRM-Analyse		
LS mean [95 %-KI]	-3,71 [-6,75; -0,67]	-1,59 [-4,75; 1,58]
LS-MWD [95 %-KI]	-2,12 [-6,12; 1,87]	
p-Wert	0,2975	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,13 [-0,37; 0,11]	
[#] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten [*] berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)		
BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfungsausschuss; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; NE: nicht erreicht		
Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.10.3, 15.2.9.1.11.1.1 und 15.2.9.1.11.1.2 (8)		

Für das Symptom Finanzielle Schwierigkeiten ergab die Analyse hinsichtlich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung keine signifikanten Unterschiede zwischen Brigatinib und Crizotinib (HR [95 %-KI]: 1,04 [0,67; 1,62] p=0,8333) Tabelle 4-55, Abbildung 4-25).



N at Risk

BRIGATINIB 131 115 101 93 90 83 80 78 73 68 65 65 64 64 62 60 59 57 55 55 55 54 53 45 38 29 23 19 12 10 5 4 2 0
 CRIZOTINIB 131 112 81 131 102 89 73 68 62 56 48 44 39 35 31 28 28 26 25 22 22 21 20 19 18 16 12 8 8 5 2 1 1 1 1 0

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Finanzielle Schwierigkeiten

Ref.: Analysen ALTA-IL, Abbildung 15.2.9.1.10.3 (8)

In der MMRM-Analyse waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ebenfalls nicht statistisch signifikant (LS-MWD [95 %-KI]: -2,12 [-6,12; 1,87]; p=0,2975; Hedges’g [95 %-KI]: -0,13 [-0,37; 0,11]) (Tabelle 4-55, Abbildung 4-26).

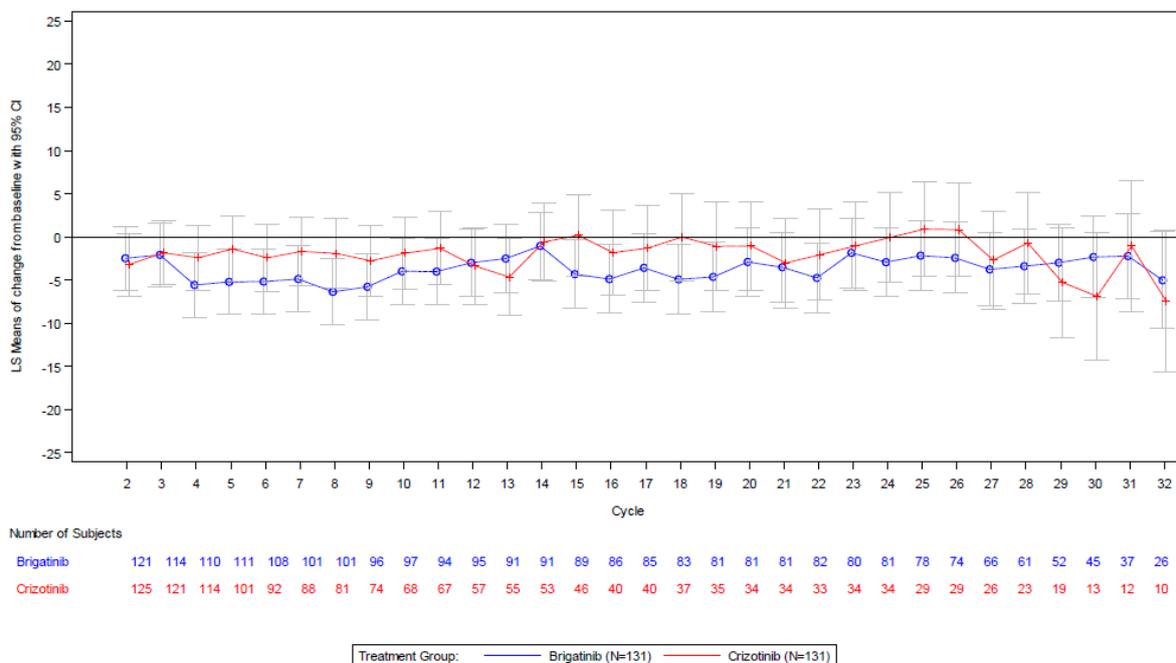


Abbildung 4-26: Verlauf der Domäne Finanzielle Schwierigkeiten in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline

Ref.: Analysen ALTA-IL, Abbildung 15.2.9.1.11.1.1 (8)

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.

4.3.1.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
ALTA-1L	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Items und erfasst die Domänen Körperliche Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion und Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, die Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung sowie finanzielle Schwierigkeiten durch die Behandlung. Einige Domänen werden als Multi-Item-Skalen ausgewertet, andere als Einzelitems.</p> <p>Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Nutzenbewertung werden die einzelnen Funktionsskalen und der allgemeine Gesundheitszustand/die Lebensqualität herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Validierung des Fragebogens. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Lebensqualität bzw. einem besseren Empfinden. Eine Veränderung von mindestens zehn Punkten gilt als klinisch relevanter Unterschied und ist als solcher im vorliegenden Anwendungsgebiet validiert.</p> <p>In der ALTA-1L-Studie wurde der EORTC QLQ-C30 beim Screening, an Tag 1 des ersten Zyklus und im Folgenden alle 4 Wochen bis zur Behandlungsabschlussvisite 4 Wochen nach Behandlungsende ausgefüllt. Die Patienten dokumentierten ihre Symptomatik in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen.</p> <p>Die Definition der Endpunkte, welche mittels Ereigniszeitanalysen sowie MMRM (Mixed Model Repeated Measures; gemischtes Modell mit Messwiederholungen)-Analysen untersucht werden, erfolgte post hoc.</p> <p><u>Ereigniszeitanalyse</u></p> <p>Ereigniszeitanalysen wurden für die Ereignisse Erstmalige Verschlechterung der Funktion bzw. des allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität, Erstmalige Verbesserung der Funktion bzw. des allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität durchgeführt. Eine erstmalige Verschlechterung war definiert als eine Abnahme des Subscores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert. Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung war definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Eintreten des Ereignisses.</p> <p>Für alle Ereigniszeitanalysen wurden Patienten der ITT-Population berücksichtigt, die bei Baseline sowie bei mindestens einer Visite nach Baseline mindestens einen Subskalenwert</p>

aufwiesen (ITT-PRO-Population; n=131). Patienten, bei denen kein Ereignis eintrat, wurden zum Tag der letzten verfügbaren Messung zensiert.

Die Ergebnisse zu den jeweiligen Symptomskalen werden als Anzahl an Ereignissen, der medianen Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.

Fehlende Werte

Patienten mit fehlenden Baseline-Werten wurden von der Analyse ausgeschlossen. Weiterhin wurden fehlende Fragebögen nicht ersetzt. Fehlende Skalen wurden wie folgt ausgewertet:

- Single-Item-Skala: Fehlende Messungen wurden nicht ersetzt.
- Multi-Item-Skala: Nur wenn mindestens die Hälfte der Fragen einer Skala beantwortet worden war, wurde ein Score berechnet (als Durchschnitt der Werte der übrigen Subscores), anderenfalls wurde der Score als „fehlend“ gewertet.

MMRM-Analyse

Die Analyse der erhobenen Domänen des EORTC QLQ-C30 erfolgte mittels MMRM unter Einschluss der Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Visite, des Baseline-Werts und den Stratifikationsfaktoren (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Studienbeginn, vorherige Chemotherapie) als Kovariaten und des Patienten als zufälligen Effekt.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse werden über den gesamten Messzeitraum als adjustierte Mittelwertdifferenz (least squares mean difference) mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. In der graphischen Darstellung der MMRM-Analysen werden nur Visiten („Zyklen“) mit mindestens 5 Patienten berücksichtigt.

Zusätzlich werden jeweils standardisierte mittlere Differenzen inklusive 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen.

Für alle Ereigniszeitanalysen wurden Patienten der ITT-Population berücksichtigt, die bei Baseline mindestens einen Subskalenwert aufwiesen und die mindestens an einer Visite nach Baseline teilnahmen (ITT-PRO-Population; n=131). Patienten, bei denen kein Ereignis eintrat, wurden zum Tag der letzten verfügbaren Messung zensiert.

Beobachtungszeitraum

Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 28. Juni 2019 (Hauptanalyse bzw. zweite Interimsanalyse) mit einem medianen Follow-up von 24,9 Monaten im Brigatinib-Arm und 15,2 Monaten im Crizotinib-Arm. Die endpunktspezifische mediane Beobachtungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer lag bei 23,98 Monaten im Brigatinib-Arm und 21,26 Monaten im Crizotinib-Arm.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; PFS: Progressionsfreies Überleben; ZNS: Zentrales Nervensystem

Ref.: ALTA-1L - CSP V2.0 (21)

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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität 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
ALTA-1L	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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.

Die Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 sind in Tabelle 4-58 dargestellt und die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis der Operationalisierung Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung zusammenfassend in

Tabelle 4-59 dargestellt.

Tabelle 4-58: EORTC QLQ-C30 Rücklaufquoten im Verlauf der Studie ALTA-1L

Studie: ALTA-1L Population: ITT-Population Rücklaufquoten EORTC QLQ-C30	Hauptanalyse	
	Brigatinib N=137	Crizotinib N=138
Studienvisite	n (%)	n (%)
Baseline	131 (95,6)	131 (94,9)
Zyklus 2, Tag 1	121 (88,3)	125 (90,6)
Zyklus 3, Tag 1	114 (83,2)	121 (87,7)
Zyklus 4, Tag 1	111 (81,0)	114 (82,6)
Zyklus 5, Tag 1	111 (81,0)	101 (73,2)
Zyklus 6, Tag 1	108 (78,8)	92 (66,7)
Zyklus 7, Tag 1	102 (74,5)	88 (63,8)
Zyklus 8, Tag 1	101 (73,7)	81 (58,7)
Zyklus 9, Tag 1	96 (70,1)	74 (53,6)
Zyklus 10, Tag 1	98 (71,5)	68 (49,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zyklus 11, Tag 1	94 (68,6)	67 (48,6)
Zyklus 12, Tag 1	95 (69,3)	57 (41,3)
Zyklus 13, Tag 1	91 (66,4)	55 (39,9)
Zyklus 14, Tag 1	91 (66,4)	53 (38,4)
Zyklus 15, Tag 1	89 (65,0)	46 (33,3)
Zyklus 16, Tag 1	87 (63,5)	40 (29,0)
Zyklus 17, Tag 1	85 (62,0)	40 (29,0)
Zyklus 18, Tag 1	83 (60,6)	37 (26,8)
Zyklus 19, Tag 1	81 (59,1)	35 (25,4)
Zyklus 20, Tag 1	81 (59,1)	34 (24,6)
Zyklus 21, Tag 1	81 (59,1)	34 (24,6)
Zyklus 22, Tag 1	82 (59,9)	33 (23,9)
Zyklus 23, Tag 1	80 (58,4)	34 (24,6)
Zyklus 24, Tag 1	81 (59,1)	34 (24,6)
Zyklus 25, Tag 1	78 (56,9)	29 (21,0)
Zyklus 26, Tag 1	74 (54,0)	29 (21,0)
Zyklus 27, Tag 1	66 (48,2)	26 (18,8)
Zyklus 28, Tag 1	61 (44,5)	23 (16,7)
Zyklus 29, Tag 1	52 (38,0)	19 (13,8)
Zyklus 30, Tag 1	45 (32,8)	13 (9,4)
Zyklus 31, Tag 1	37 (27,0)	12 (8,7)
Zyklus 32, Tag 1	26 (19,0)	10 (7,2)
Zyklus 33, Tag 1	22 (16,1)	4 (2,9)
Zyklus 34, Tag 1	13 (9,5)	4 (2,9)
Zyklus 35, Tag 1	10 (7,3)	3 (2,2)
Zyklus 36, Tag 1	7 (5,1)	2 (1,4)
Zyklus 37, Tag 1	2 (1,5)	2 (1,4)
Zyklus 38, Tag 1	1 (0,7)	0
Zyklus 39, Tag 1	1 (0,7)	1 (0,7)
Zyklus 40, Tag 1	0	1 (0,7)
Ende der Behandlung	40 (29,2)	53 (38,4)
Follow-up	25 (18,2)	32 (23,2)
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire; ITT: Intention-to-treat Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabelle 15.2.9.1.2.1.1 (8)		

Tabelle 4-59: Übersicht zu den Ergebnissen für gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: ITT-PRO-Population Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Hauptanalyse	
Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung	Brigatinib N=131	Crizotinib N=131
	Brigatinib vs. Crizotinib Median[°] HR [95 %-KI][#] p-Wert[*]	
Medianes Follow-up (Monate)	23,98	21,26
Globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität	26,74 vs. 8,31 0,70 [0,49; 1,00] 0,0485	
Körperliche Funktion	NE vs. 10,32 0,67 [0,47; 0,97] 0,0505	
Rollenfunktion	10,15 vs. 6,47 0,84 [0,61; 1,17] 0,3562	
Emotionale Funktion	NE vs. 10,09 0,56 [0,38; 0,81] 0,0021	
Kognitive Funktion	9,30 vs. 4,47 0,75 [0,54; 1,02] 0,0663	
Soziale Funktion	27,70 vs. 4,76 0,59 [0,42; 0,85] 0,0043	
Summenscore	NE vs. 14,78 0,56 [0,37; 0,84] 0,0053	
<p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; NE: nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; vs.: versus</p> <p>[°]Mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert</p> <p>[#]berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten</p> <p>[*]berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)</p> <p>Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.10.3 und 15.1.10.3 (8)</p>		

Brigatinib führte gegenüber Crizotinib insgesamt zu einer deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In Bezug auf die Operationalisierung Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung zeigten sich in den folgenden Bereichen des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Brigatinib:

- Körperliche Funktion
- Emotionale Funktion
- Soziale Funktion
- Summenscore

Für die Domäne Allgemeine Gesundheitszustand/Lebensqualität sowie die Funktionsskalen Rollenfunktion und Kognitive Funktion zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Brigatinib und Crizotinib (

Tabelle 4-59).

Nachfolgend sind die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Operationalisierung „Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung“ sowie die Ergebnisse der MMRM-Analyse jeweils pro Domäne detailliert aufgeführt und beschrieben.

Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität

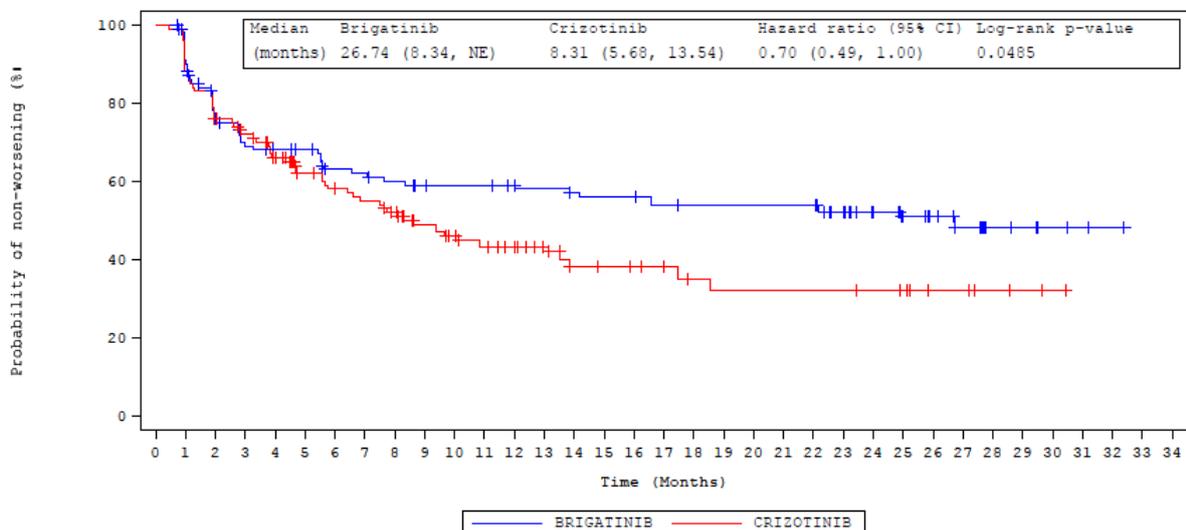
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: ITT-PRO-Population	Hauptanalyse	
	Brigatinib N=131	Crizotinib N=131
Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis		
n/N (%)	57 (43,5)	70 (53,4)
Median	26,74	8,31
HR [95 %-KI] [#]	0,70 [0,49; 1,00]	
p-Wert*	0,0485	
MMRM-Analyse		
LS mean [95 %-KI]	6,90 [3,91; 9,90]	3,82 [0,71; 6,93]
LS-MWD [95 %-KI]	3,09 [-0,83; 7,00]	
p-Wert	0,1229	
Hedges' g [95 %-KI]	0,19 [-0,05; 0,43]	
[#] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten		
*berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)		

BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz

Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.10.3, 15.2.9.1.11.1.1 und 15.2.9.1.11.1.2 (8)

Für die Items Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 ergab die Analyse in Bezug auf die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung deutliche Vorteile zugunsten von Brigatinib. So konnte die mediane Zeit bis zum erstmaligen Eintreten des Ereignisses mit Brigatinib gegenüber Crizotinib um mehr als das 3-Fache hinausgezögert werden (26,74 vs. 8,31 Monate). Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,49; 1,00] p=0,0485) (Tabelle 4-60, Abbildung 4-27).



N at Risk

BRIGATINIB	131	115	94	82	79	75	66	65	62	59	58	58	55	54	52	51	51	48	47	47	47	47	47	40	33	26	22	18	10	9	4	3	2	0
CRIZOTINIB	131	115	99	91	79	63	58	54	49	40	36	32	29	23	18	17	16	15	12	11	11	11	11	11	11	10	9	6	6	4	2	1	0	

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.10.3 (8)

Die MMRM-Analyse des allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität ergab keine statistisch signifikante Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungen. Diese lag über den gesamten Studienverlauf im Mittel bei 3,09 Punkten (95 %-KI: [-0,83; 7,00]; p=0,1229; Hedges' g [95 %-KI]: 0,19 [-0,05; 0,43]) (Tabelle 4-60, Abbildung 4-28).

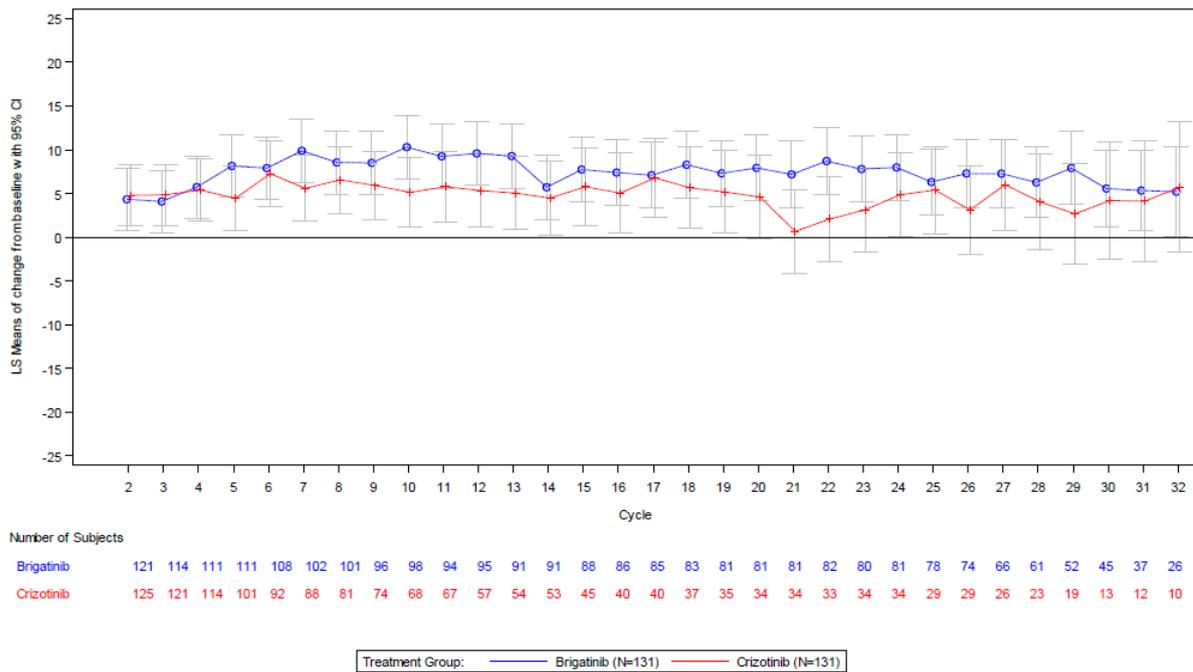


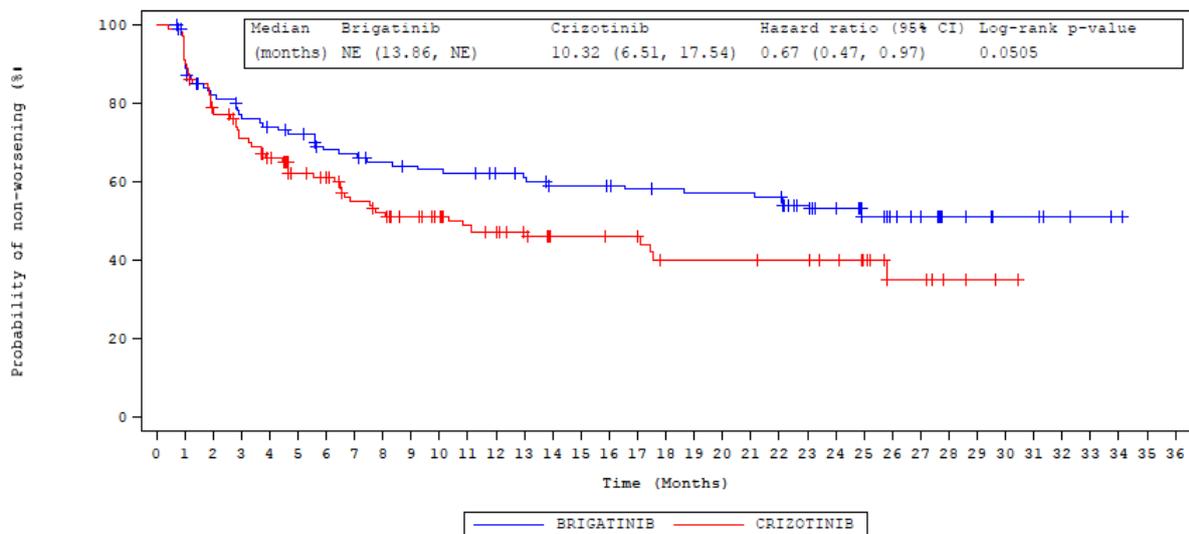
Abbildung 4-28: Verlauf der Domäne Allgemeiner Gesundheitszustands/Lebensqualität in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.1 (8)

Körperliche Funktion

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: ITT-PRO-Population	Hauptanalyse	
Endpunkt: Körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30)	Brigatinib N=131	Crizotinib N=131
Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis		
n/N (%)	55 (42,0)	67 (51,1)
Median	NE	10,32
HR [95 %-KI]#	0,67 [0,47; 0,97]	
p-Wert*	0,0505	
MMRM-Analyse		
LS mean [95 %-KI]	2,60 [-0,08; 5,29]	-0,26 [-3,02; 2,50]
LS-MWD [95 %-KI]	2,86 [-0,63; 6,35]	
p-Wert	0,1078	
Hedges' g [95 %-KI]	0,20 [-0,05; 0,44]	
#berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten *berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)		
BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfungsausschuss; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; NE: nicht erreicht Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.10.3, 15.2.9.1.11.1.1 und 15.2.9.1.11.1.2 (8)		

Die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der körperlichen Funktion war im Brigatinib-Arm statistisch signifikant länger als im Crizotinib-Arm (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,47; 0,97]; p=0,0505). Die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses wurde mit Brigatinib nicht erreicht bzw. betrug 10,32 Monate unter der Behandlung mit Crizotinib (Tabelle 4-61, Abbildung 4-29).



N at Risk

BRIGATINIB	131	115	100	92	88	85	76	74	70	68	67	66	63	61	57	57	56	54	52	51	51	51	50	43	38	28	23	21	12	10	5	5	3	2	1	0	
CRIZOTINIB	131	119	101	90	80	67	64	54	50	45	41	36	34	29	25	25	24	24	19	19	19	19	18	18	16	12	6	6	3	2	1	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.10.3 (8)

Die MMRM-Analyse der körperlichen Funktion ergab keine statistisch signifikante Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungen. Diese lag über den gesamten Studienverlauf im Mittel bei 2,86 Punkten (95 %-KI: [-0,63; 6,35]; p=0,1078; Hedges‘ g [95 %-KI]: 0,20 [-0,05; 0,44]) (Tabelle 4-61, Abbildung 4-30).

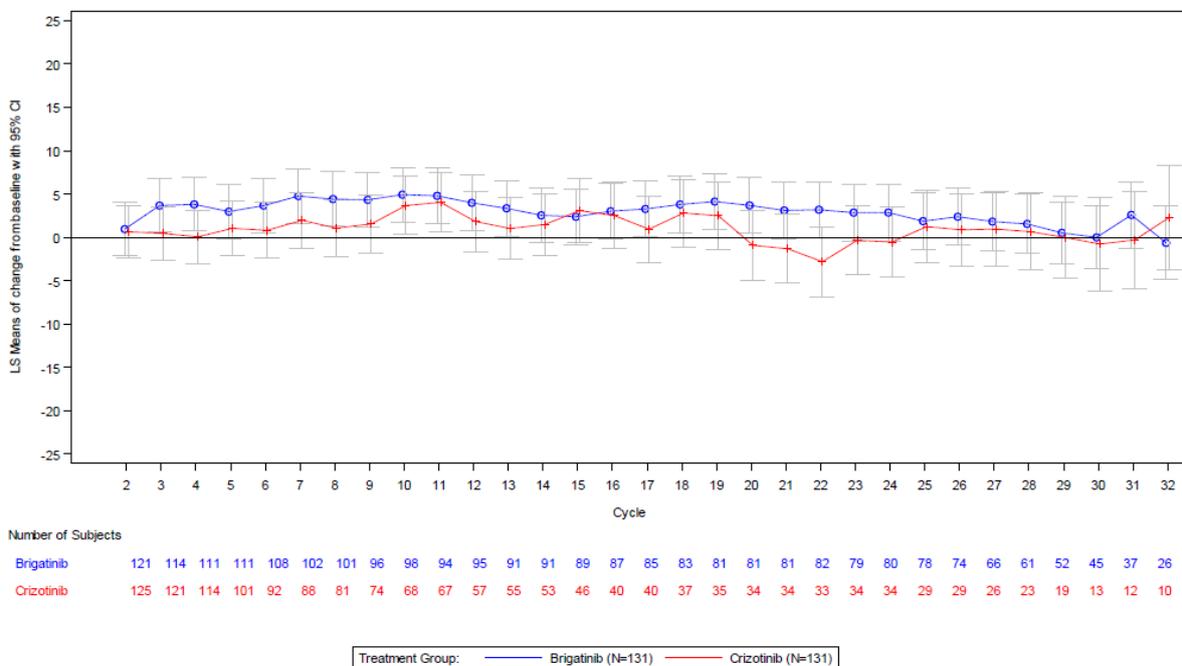


Abbildung 4-30: Verlauf der Domäne Körperliche Funktion in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline

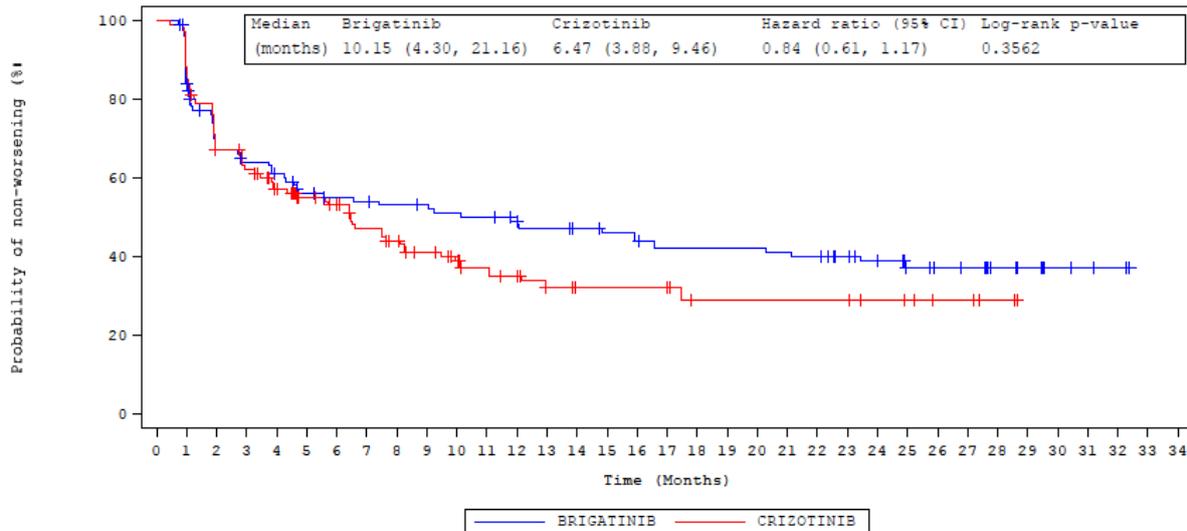
Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.1 (8)

Rollenfunktion

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: ITT-PRO-Population	Hauptanalyse	
Endpunkt: Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Brigatinib N=131	Crizotinib N=131
Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis		
n/N (%)	72 (55,0)	77 (58,8)
Median	10,15	6,47
HR [95 %-KI][#]	0,84 [0,61; 1,17]	
p-Wert[*]	0,3562	
MMRM-Analyse		
LS mean [95 %-KI]	1,69 [-1,95; 5,32]	-0,86 [-4,62; 2,90]
LS-MWD [95 %-KI]	2,54 [-2,21; 7,30]	
p-Wert	0,2941	
Hedges' g [95 %-KI]	0,13 [-0,11; 0,37]	
[#] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten [*] berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)		
BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.10.3, 15.2.9.1.11.1.1 und 15.2.9.1.11.1.2 (8)		

Die mediane Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der Rollenfunktion war zwischen Brigatinib und Crizotinib nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,61; 1,17]; p=0,3562). Die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses konnte mit Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib allerdings um mehr als 3 Monate verlängert werden (10,15 vs. 6,47 Monate) (Tabelle 4-62, Abbildung 4-31).



N at Risk

BRIGATINIB	131	107	81	76	71	64	60	59	57	55	53	52	48	46	44	42	41	38	38	38	37	36	32	28	22	20	19	13	10	4	3	2	0	
CRIZOTINIB	131	115	86	78	67	54	50	42	37	32	27	23	21	16	13	13	13	13	9	9	9	9	9	9	7	6	4	4	2	0	0	0	0	0

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung der Rollenfunktion

Ref.: Analysen ALTA-IL, Abbildung 15.2.9.1.10.3 (8)

Die MMRM-Analyse der Rollenfunktion zeigte ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (LS-MWD [95 %-KI]: 2,54 [-2,21; 7,30]; p=0,2941; Hedges'g [95 %-KI]: 0,13 [-0,11; 0,37]) (Tabelle 4-62, Abbildung 4-32).

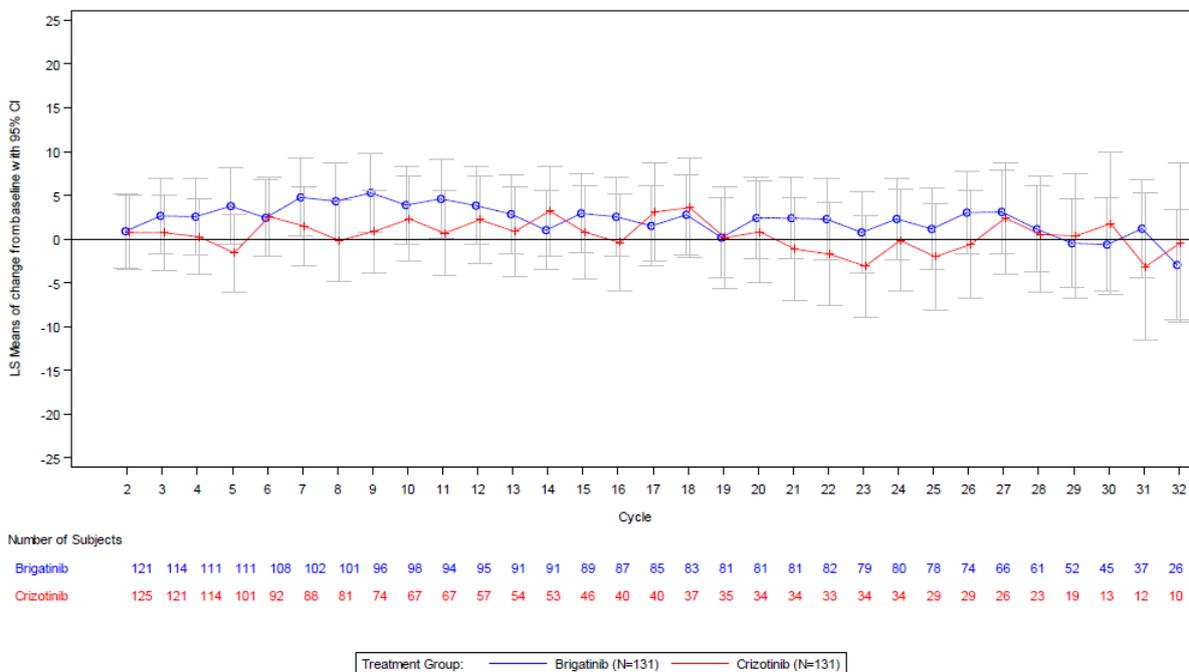


Abbildung 4-32: Verlauf der Domäne Rollenfunktion in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline

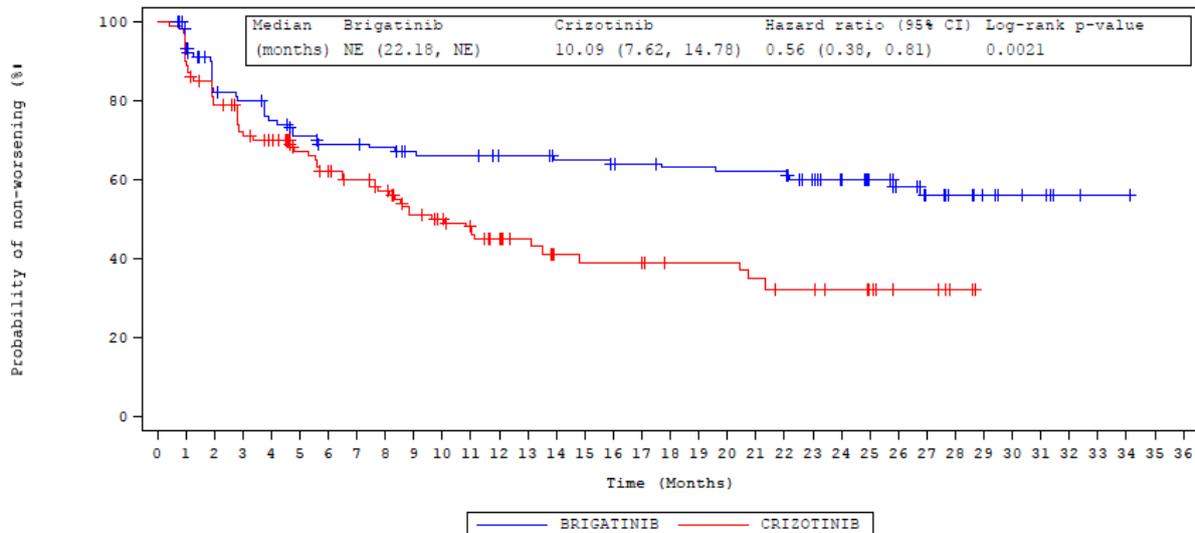
Ref.: Analysen ALTA-IL, Abbildung 15.2.9.1.11.1.1 (8)

Emotionale Funktion

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: ITT-PRO-Population	Hauptanalyse	
Endpunkt: Emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30)	Brigatinib N=131	Crizotinib N=131
Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis		
n/N (%)	48 (36,6)	68 (51,9)
Median	NE	10,09
HR [95 %-KI]#	0,56 [0,38; 0,81]	
p-Wert*	0,0021	
MMRM-Analyse		
LS mean [95 %-KI]	7,99 [5,52; 10,45]	3,88 [1,31; 6,45]
LS-MWD [95 %-KI]	4,11 [0,86; 7,35]	
p-Wert	0,0131	
Hedges' g [95 %-KI]	0,31 [0,06; 0,55]	
#berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten *berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)		
BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfungsausschuss; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; NE: nicht erreicht Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.10.3, 15.2.9.1.11.1.1 und 15.2.9.1.11.1.2 (8)		

Die mediane Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der emotionalen Funktion war im Brigatinib-Arm statistisch signifikant länger als im Crizotinib-Arm (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,38; 0,81]; p=0,0021). Die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses wurde mit Brigatinib nicht erreicht bzw. betrug 10,09 Monate unter der Behandlung mit Crizotinib (Tabelle 4-63, Abbildung 4-33).



N at Risk

BRIGATINIB 131111898 95 88 80 75 75 73 69 68 68 65 65 62 62 60 59 57 57 56 56 56 48 43 34 28 23 16 11 6 5 2 1 1 0
 CRIZOTINIB 131111810290 83 71 65 60 54 44 40 35 30 26 21 20 20 20 17 17 17 15 13 13 11 9 5 5 2 0

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.10.3 (8)

Die MMRM-Analyse bestätigt den Behandlungsvorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib hinsichtlich des Erhalts der emotionalen Funktion mit einer über den gesamten Studienverlauf berechneten statistisch signifikanten Mittelwertdifferenz von durchschnittlich 4,11 Punkten (95 %-KI: [0,86; 7,35]; p=0,0131; Hedges' g [95 %-KI]: 0,31 [0,06; 0,55]) (Tabelle 4-63, Abbildung 4-34).

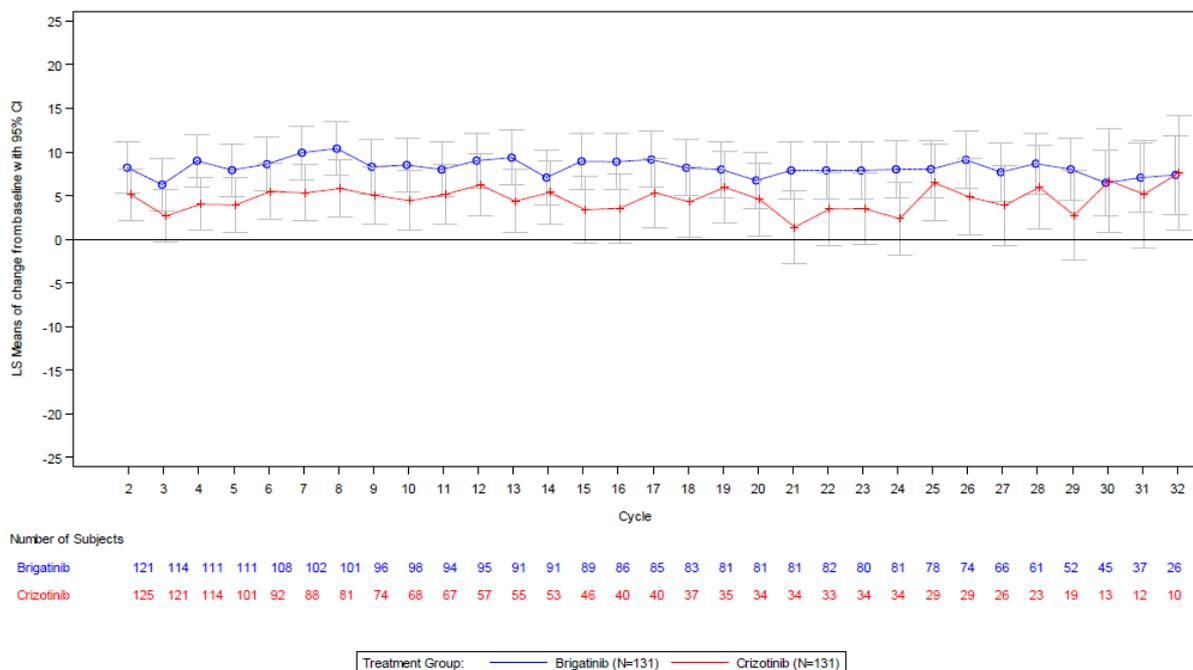


Abbildung 4-34: Verlauf der Domäne Emotionale Funktion in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline

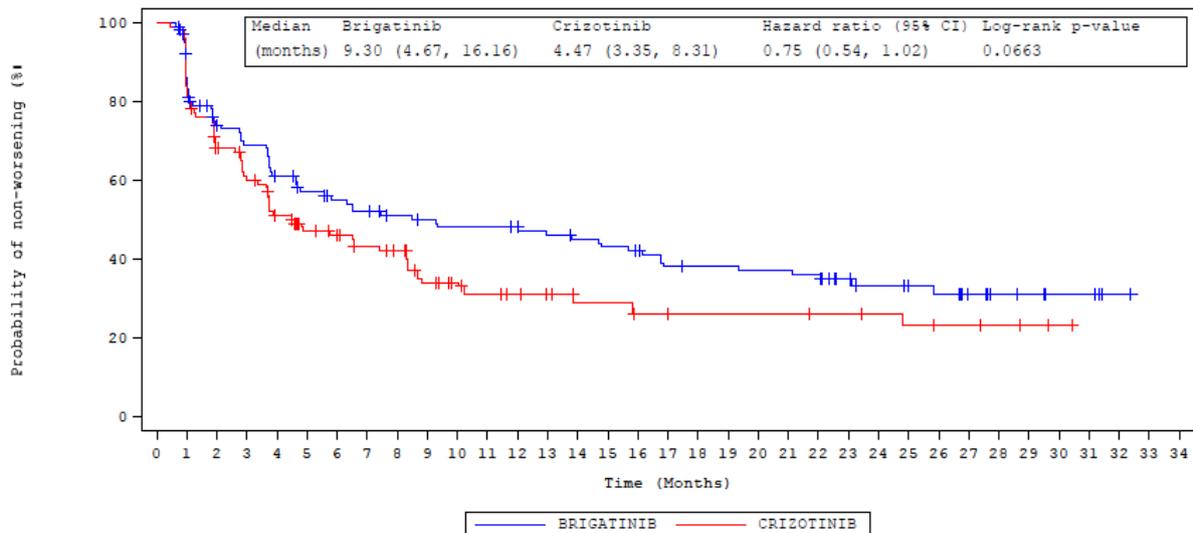
Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.1 (8)

Kognitive Funktion

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: ITT-PRO-Population	Hauptanalyse	
Endpunkt: Kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30)	Brigatinib N=131	Crizotinib N=131
Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis		
n/N (%)	76 (58,0)	83 (63,4)
Median	9,30	4,47
HR [95 %-KI]#	0,75 [0,54; 1,02]	
p-Wert*	0,0663	
MMRM-Analyse		
LS mean [95 %-KI]	-1,83 [-4,27; 0,60]	-6,74 [-9,28; -4,20]
LS-MWD [95 %-KI]	4,91 [1,71; 8,11]	
p-Wert	0,0027	
Hedges' g [95 %-KI]	0,37 [0,13; 0,62]	
<p>#berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten</p> <p>*berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)</p> <p>BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz</p> <p>Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.10.3, 15.2.9.1.11.1.1 und 15.2.9.1.11.1.2 (8)</p>		

Für die kognitive Funktion ergab die Analyse der medianen Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung deutliche Vorteile zugunsten von Brigatinib. So konnte die mediane Zeit bis zum erstmaligen Eintreten des Ereignisses mit Brigatinib gegenüber Crizotinib um mehr als das 2-Fache hinausgezögert werden (9,30 vs. 4,47 Monate). Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,54; 1,02] p=0,0663) (Tabelle 4-64, Abbildung 4-35).



N at Risk

BRIGATINIB	131	109	88	81	71	63	59	56	52	50	48	48	46	44	42	40	38	34	33	33	32	32	31	24	21	18	17	13	8	6	4	4	1	0
CRIZOTINIB	131	110	86	74	59	48	45	39	36	27	23	20	18	15	12	12	10	10	9	9	9	9	8	8	7	6	4	4	3	2	1	0		

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung der kognitiven Funktion

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.10.3 (8)

Die MMRM-Analyse zeigt einen Behandlungsvorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib hinsichtlich des Erhalts der kognitiven Funktion mit einer über den gesamten Studienverlauf berechneten statistisch signifikanten Mittelwertdifferenz von durchschnittlich 4,11 Punkten (95 %-KI: [0,86; 7,35]; p=0,0131; Hedges' g [95 %-KI]: 0,37 [0,13; 0,62]) (Tabelle 4-64, Abbildung 4-36).

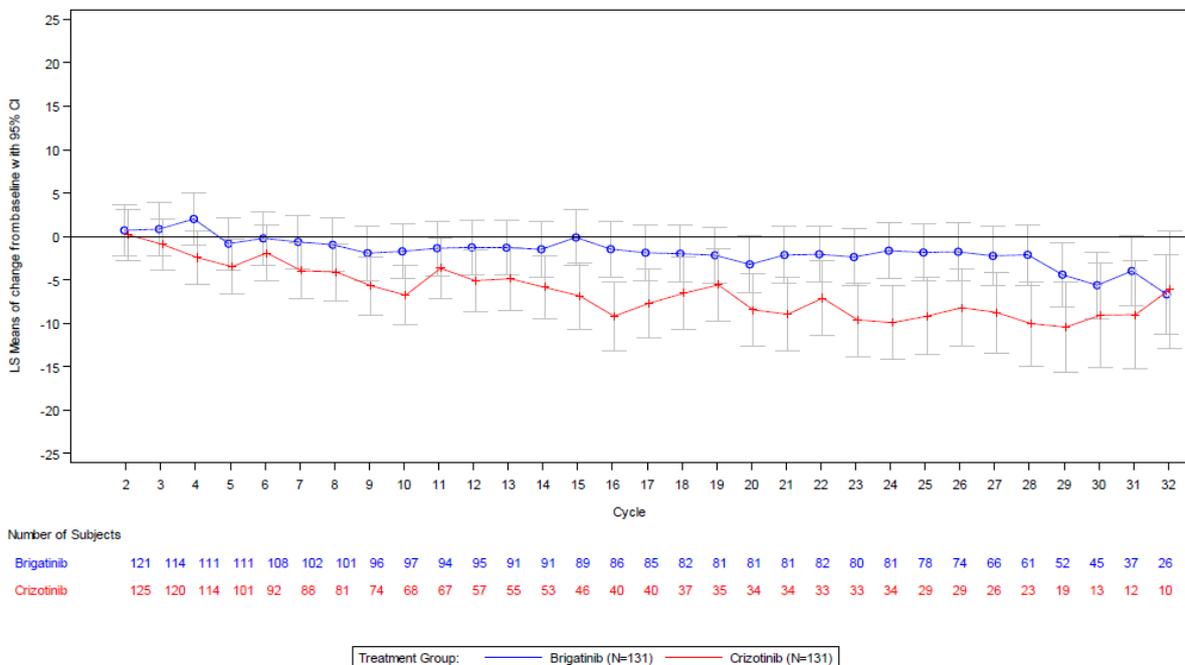


Abbildung 4-36: Verlauf der Domäne Kognitive Funktion in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline

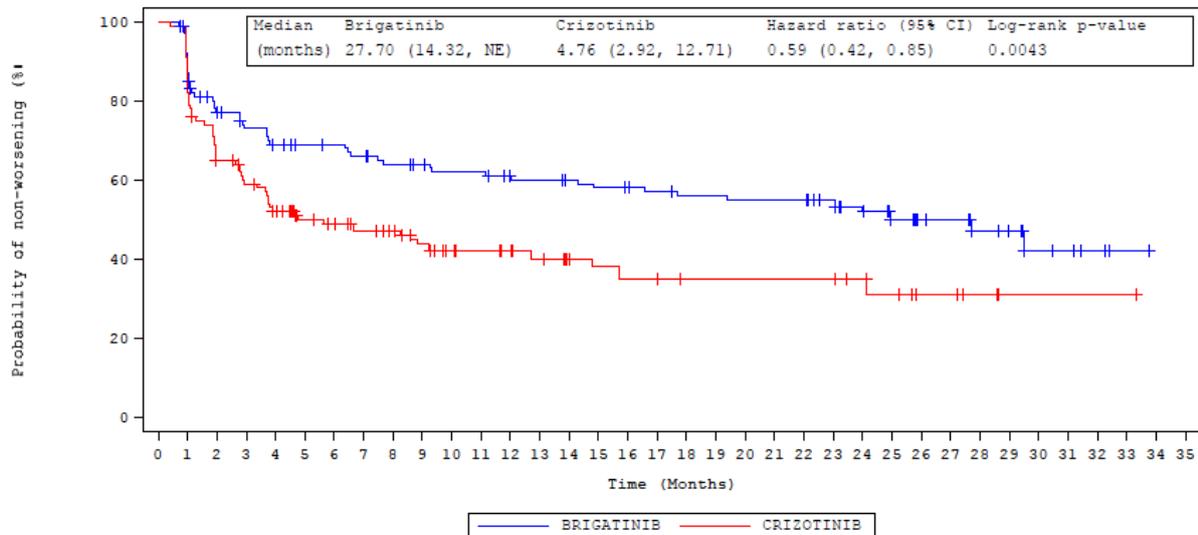
Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.1 (8)

Soziale Funktion

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: ITT-PRO-Population	Hauptanalyse	
Endpunkt: Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30)	Brigatinib N=131	Crizotinib N=131
Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis		
n/N (%)	58 (44,3)	74 (56,5)
Median	27,70	4,76
HR [95 %-KI][#]	0,59 [0,42; 0,85]	
p-Wert[*]	0,0043	
MMRM-Analyse		
LS mean [95 %-KI]	3,59 [0,40; 6,78]	2,00 [-1,31; 5,32]
LS-MWD [95 %-KI]	1,59 [-2,59; 5,76]	
p-Wert	0,4568	
Hedges' g [95 %-KI]	0,09 [-0,15; 0,34]	
[#] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung) als Kovariaten [*] berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; NE: nicht erreicht Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.10.3, 15.2.9.1.11.1.1 und 15.2.9.1.11.1.2 (8)		

Die mediane Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der sozialen Funktion war im Brigatinib-Arm statistisch signifikant länger als im Crizotinib-Arm (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,42; 0,85]; p=0,0043). Die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses konnte mit Brigatinib gegenüber der Behandlung mit Crizotinib um mehr als das 5-Fache hinausgezögert werden (27,70 vs. 4,76 Monate) (Tabelle 4-65, Abbildung 4-37).



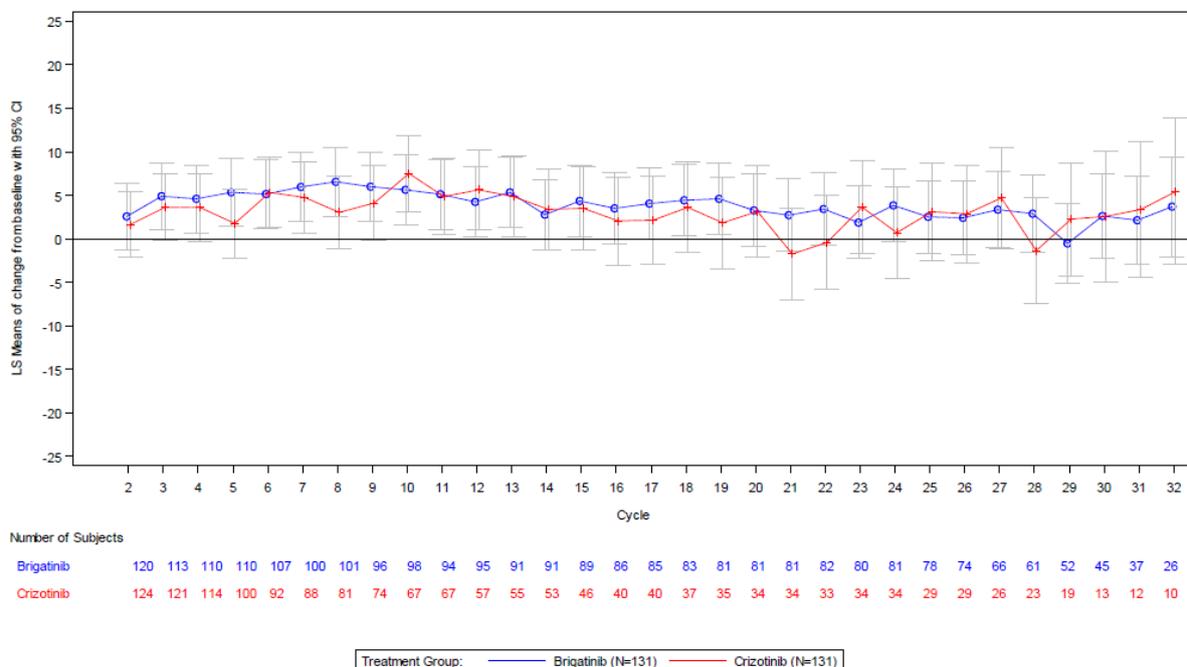
N at Risk

BRIGATINIB	131	111	94	86	80	77	75	72	68	66	63	63	59	58	56	54	53	51	49	49	48	48	48	43	37	28	24	23	15	12	6	5	3	1	0
CRIZOTINIB	131	107	83	73	62	49	46	42	39	33	28	26	24	21	17	15	14	14	12	12	12	12	12	12	10	8	5	5	3	1	1	1	1	1	0

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion

Ref.: Analysen ALTA-IL, Abbildung 15.2.9.1.10.3 (8)

Die MMRM-Analyse der sozialen Funktion zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (LS-MWD [95 %-KI]: 1,59 [-2,59; 5,76]; p=0,4568; Hedges'g [95 %-KI]: 0,09 [-0,15; 0,34]) (Tabelle 4-65, Abbildung 4-38).



Number of Subjects

Brigatinib	120	113	110	110	107	100	101	96	98	94	95	91	91	89	86	85	83	81	81	81	82	80	81	78	74	66	61	52	45	37	26
Crizotinib	124	121	114	100	92	88	81	74	67	67	57	55	53	46	40	40	37	35	34	34	33	34	34	29	29	26	23	19	13	12	10

Treatment Group: — Brigatinib (N=131) — Crizotinib (N=131)

Abbildung 4-38: Verlauf der Domäne Soziale Funktion in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline

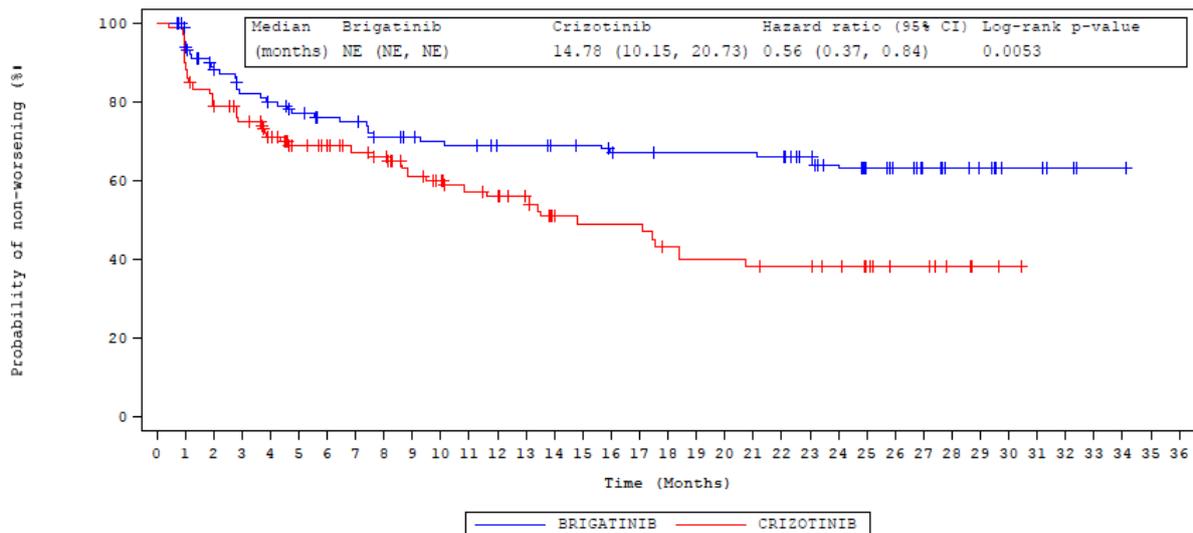
Ref.: Analysen ALTA-IL, Abbildung 15.2.9.1.11.1.1 (8)

EORTC QLQ-C30-Summscore

Tabelle 4-66: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Summscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: ITT-PRO-Population	Hauptanalyse	
	Brigatinib N=131	Crizotinib N=131
Endpunkt: Summscore (EORTC QLQ-C30)		
Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis		
n/N (%)	41 (31,3)	59 (45,0)
Median	NE	14,78
HR [95 %-KI] [#]	0,56 [0,37; 0,84]	
p-Wert*	0,0053	
MMRM-Analyse		
LS mean [95 %-KI]	4,06 [2,11; 6,00]	0,74 [-1,26; 2,74]
LS-MWD [95 %-KI]	3,31 [0,78; 5,85]	
p-Wert	0,0105	
Hedges' g [95 %-KI]	0,32 [0,07; 0,56]	
[#] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten		
*berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)		
BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfungsausschuss; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; NE: nicht erreicht		
Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.10.3, 15.2.9.1.11.1.1 und 15.2.9.1.11.1.2 (8)		

Für den EORTC QLQ-C30-Summscore zeigte sich in der Analyse der medianen Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Brigatinib (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,37; 0,84]); p=0,0053). Die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses wurde im Brigatinib-Arm nicht erreicht, im Crizotinib-Arm betrug sie 14,78 Monate (Tabelle 4-66, Abbildung 4-39).



N at Risk

BRIGATINIB	1311	201	06	96	93	87	81	80	74	72	70	69	66	66	64	63	60	59	58	58	58	58	57	51	44	35	30	25	17	14	5	5	3	1	1	0		
CRIZOTINIB	1311	181	103	95	84	69	66	61	58	49	45	40	38	33	26	24	24	24	20	19	19	18	17	17	15	11	7	7	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung des Summenscores

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.10.3 (8)

Die MMRM-Analyse bestätigt den Behandlungsvorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib in Bezug auf den EORTC QLQ-C30-Summscore. Die Mittelwertdifferenz lag über den gesamten Studienverlauf im Mittel bei 3,31 Punkten (95 %-KI: [0,78; 5,85]; p=0,0105; Hedges’g [95 %-KI]: 0,32 [0,07; 0,56] (Tabelle 4-66, Abbildung 4-40).

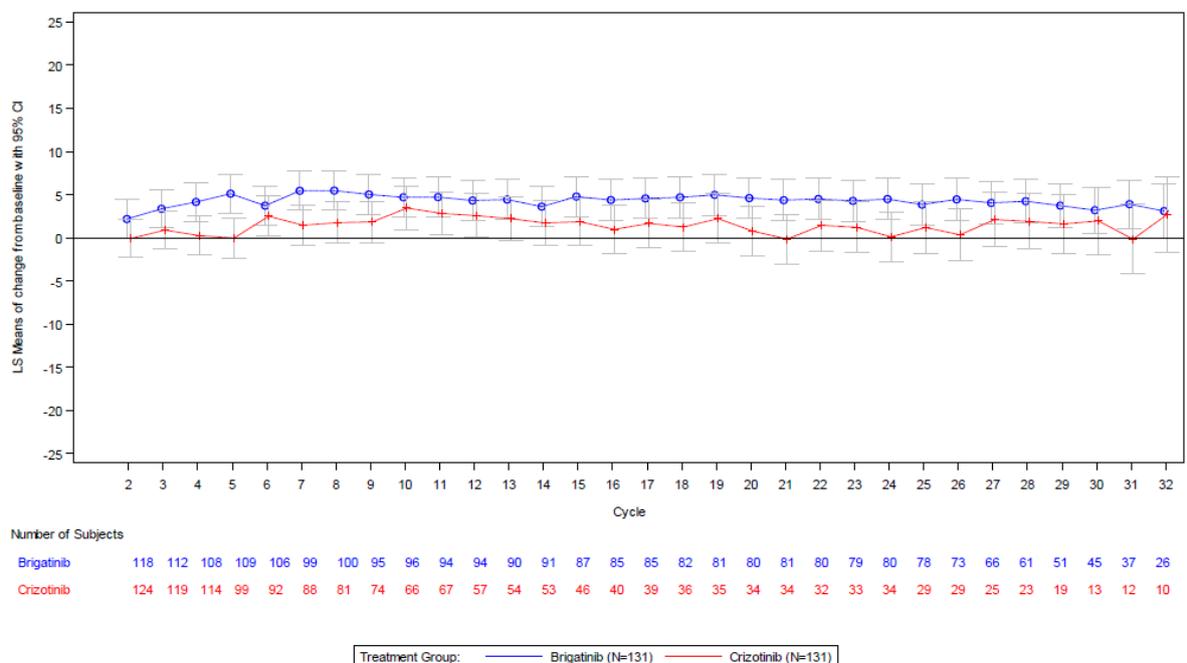


Abbildung 4-40: Verlauf des EORTC QLQ-C30-Summscores in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber Baseline

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.1 (8)

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.

4.3.1.3.4 Sicherheit - RCT

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
ALTA-1L	<p>Der Endpunkt umfasste folgende Operationalisierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Leichte und moderate unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad ≤ 2) • Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad ≥ 3) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten • Tod unter Behandlung <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis 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 der Studienmedikation auftraten, wurden somit unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel als unerwünschtes Ereignis bewertet. Alle unerwünschten Ereignisse wurden durch den Prüfarzt erhoben und dokumentiert.</p> <p><u>Leichte und moderate unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad ≤ 2)</u></p> <p>Als leichtes bzw. moderates unerwünschtes Ereignis wurde jedes unerwünschte Ereignis klassifiziert, das gemäß NCI CTCAE, Version 4.0 mit einem Schweregrad von 2 oder niedriger klassifiziert wurde.</p> <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Als schweres unerwünschtes Ereignis wurde jedes unerwünschte Ereignis klassifiziert, das gemäß NCI CTCAE, Version 4.0 mit einem Schweregrad von 3 oder höher klassifiziert wurde.</p>

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde jedes unerwünschte Ereignis klassifiziert, das tödlich oder lebensbedrohlich war, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich machte, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hatte oder ein bedeutsames medizinisches Ereignis war.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum dauerhaften Abbruch der Studienbehandlung führte.

Tod unter Behandlung

Todesfälle ab Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 30. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation.

Kodierung

Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA Version 22.0 kodiert. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse, einschließlich der Laboranomalien wurde nach NCI CTCAE, Version 4.0 klassifiziert.

Der Beobachtungszeitraum für unerwünschte Ereignisse umfasste die Zeitspanne von der Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 30. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation.

Analysen

Die Analysen der unerwünschten Ereignisse basieren auf der Sicherheitspopulation. Diese umfasst Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Folgende Ereignisse werden unter Berücksichtigung der neuen Dossievorlage dargestellt:

- Unerwünschte Ereignisse als Gesamtrate sowie unerwünschte Ereignisse nach Organsystemen (SOC) und Einzelereignissen (PT), die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Leichte und moderate unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad ≤ 2) als Gesamtrate
- Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad ≥ 3) als Gesamtrate sowie schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als Gesamtrate sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten, als Gesamtrate

Für die Gesamtraten (Kategorie-Ebene) und für die Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene wurden Time-to-event-Analysen in Bezug auf die Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses dargestellt. Diese wird mit Median und Hazard Ratio plus 95 %-KI sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung.

Beobachtungszeitraum

Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 28. Juni 2019 (Hauptanalyse bzw. zweite Interimsanalyse) mit einem medianen Follow-up von 24,9 Monaten im Brigatinib-Arm und 15,2 Monaten im Crizotinib-Arm. Die endpunktspezifische mediane Beobachtungs-

bzw. Nachbeobachtungsdauer lag bei 25,07 Monaten im Brigatinib-Arm und 20,37 Monaten im Crizotinib-Arm.
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse Ref.: ALTA-1L – CSP V2.0 (21)

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 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit 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
ALTA-1L	niedrig	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 als hoch eingestuft.

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.

Die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen sind in Tabelle 4-69 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) und im Crizotinib-Arm auf 137 Patienten (ITT-Population: 138 Patienten) zu.

Das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (unabhängig des Schweregrades) über die Zeit war unter Brigatinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Crizotinib statistisch signifikant um 37 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,50; 0,82]; $p < 0,0001$) (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,50; 0,82]; $p < 0,0001$). Hinsichtlich des erstmaligen Auftretens eines unerwünschten Ereignisses des CTCAE-Grades ≤ 2 über die Zeit zeigte sich für Patienten im Brigatinib-Arm ein um 38 % reduziertes mittleres Risiko gegenüber Patienten

unter Crizotinib. Der Unterschied war ebenfalls statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,49; 0,80]; $p < 0,0001$). Das mittlere Risiko über die Zeit für das erstmalige Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (NCI CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95 %-KI]: 1,25 [0,94; 1,68]; $p = 0,1393$), eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (HR [95 %-KI]: 0,81 [0,54; 1,22]; $p = 0,3325$) und eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte (HR [95 %-KI]: 1,42 [0,68; 2,99]; $p = 0,2968$), war zwischen den Behandlungen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Der Anteil an Patienten, die unter der Behandlung verstarben, lag bei 6,6 % (9 von 136 Patienten) im Brigatinib-Arm bzw. bei 7,3 % (10/137) im Crizotinib-Arm.

Tabelle 4-69: Gesamtraten für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: Sicherheitspopulation Hauptanalyse	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib		
	N	n (%)	N	n (%)	Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des Ereignisses in Monaten	HR* [95 %-KI]	p-Wert ^o
Medianes Follow-up (Monate)	25,07		20,37				
Patienten mit ≥ 1 UE	136	135 (99,3)	137	137 (100)	25. Perzentile: 0,03 vs. 0,03 Median: 0,19 vs. 0,03	0,63 [0,50; 0,82]	<0,0001
Patienten mit ≥ 1 UE, NCI CTCAE Grad ≤ 2	136	133 (97,8)	137	136 (99,3)	25. Perzentile: 0,03 vs. 0,03 Median: 0,23 vs. 0,03	0,62 [0,49; 0,80]	<0,0001
Patienten mit ≥ 1 schweren UE (NCI CTCAE Grad ≥ 3)	136	99 (72,8)	137	84 (61,3)	25. Perzentile: 0,95 vs. 0,99 Median: 5,09 vs. 6,47	1,25 [0,94; 1,68]	0,1393
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden UE	136	45 (33,1)	137	51 (37,2)	25. Perzentile : 9,82 vs. 4,86 Median : NE vs. NE	0,81 [0,54; 1,22]	0,3325
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	136	17 (12,5)	137	12 (8,8)	25. Perzentile : NE vs. NE Median : NE vs. NE	1,42 [0,68; 2,99]	0,2968
Tod unter Behandlung [#]	136	9 (6,6)	137	10 (7,3)	n. v.	n. v.	n. v.

*berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten

^oberechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern (siehe*)

[#]Todesfälle ab Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 30. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; n. v.: nicht verfügbar; UE: unerwünschtes Ereignis

Ref.: Analysen ALTA-1L Tabellen 15.3.1.1.1.1, 15.3.1.2.6 und 15.1.10.2 (8)

Unerwünschte Ereignisse

Das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten eines unerwünschten Ereignisses über die Zeit war unter Brigatinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Crizotinib statistisch signifikant um 37 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,50; 0,82]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-69 und Tabelle 4-70, Abbildung 4-41).

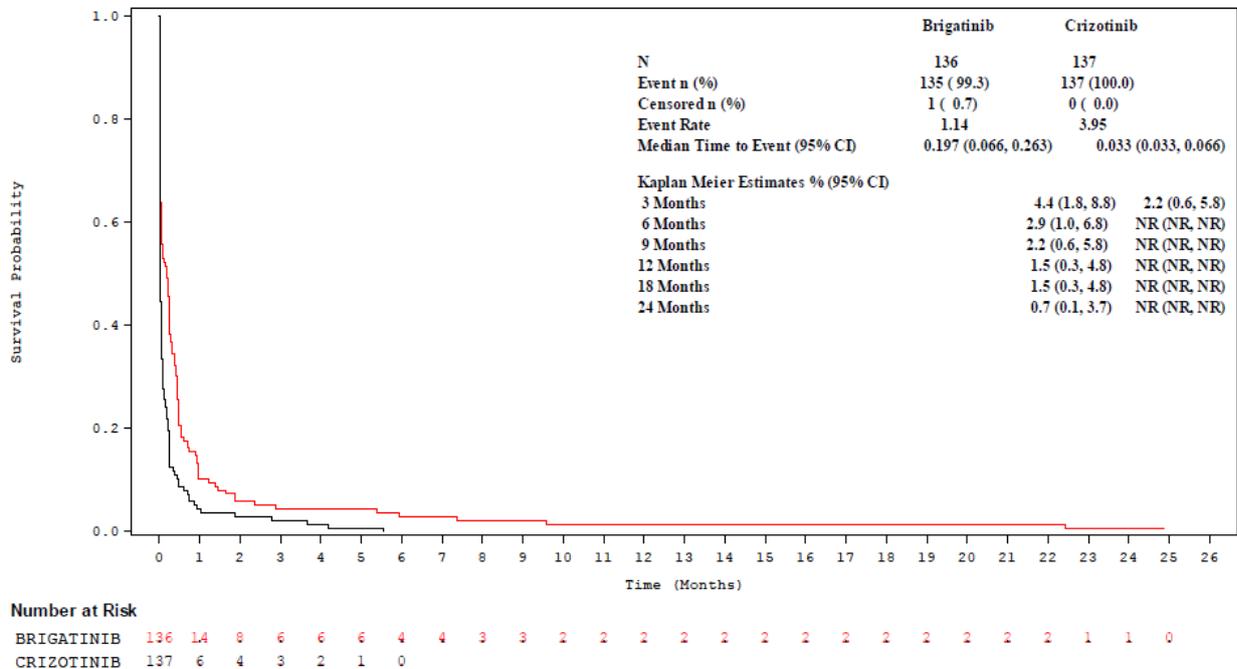


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unerwünschten Ereignisses

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1 (8)

Mit Brigatinib konnte zudem für folgende unerwünschte Ereignisse (Systemorganklassen und Preferred Terms) das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten des Ereignisses gegenüber Crizotinib über die Zeit statistisch signifikant reduziert werden (Tabelle 4-70):

- SOC Herzerkrankungen
 - PT Bradykardie
- SOC Augenerkrankungen
 - PT Photopsie
 - PT Sehschwäche
- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
 - PT Oberbauchschmerzen
 - PT Verstopfung
 - PT Dyspepsie
 - PT Dysphagie
 - PT Gastroösophageale Refluxkrankheit

- PT Übelkeit
- PT Erbrechen
- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
 - PT Peripheres Ödem
- Preferred Terms ohne statistisch signifikante Unterschiede auf SOC-Ebene
 - PT Alanin-Aminotransferase erhöht
 - PT Verringerte Neutrophilenzahl
 - PT Verringerter Appetit
 - PT Hypokalzämie
 - PT Hypoalbuminämie
 - PT Schmerzen in den Extremitäten
 - PT Geschmacksstörung
 - PT Pleuraerguss
 - PT Hypotonie

Für folgende unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Brigatinib (Tabelle 4-70):

- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
 - PT Juckreiz
 - PT Exanthem
 - PT Akneiforme Dermatitis
- Preferred Terms ohne statistisch signifikante Unterschiede auf SOC-Ebene
 - Amylase erhöht
 - Kreatinphosphokinase erhöht
 - Husten
 - Bluthochdruck

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (unabhängig vom Schweregrad) lässt sich für Brigatinib ein deutlich günstigeres Sicherheitsprofil im Vergleich zu Crizotinib feststellen. Die Vorteile zugunsten von Brigatinib bestehen insbesondere in einem signifikant verringerten mittleren Risiko für gastrointestinale unerwünschte Ereignisse über die Zeit und bestätigen die signifikant bessere Kontrolle der patientenberichteten Symptome Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.4).

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene bei ≥ 10 Patienten in einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: Sicherheitspopulation Hauptanalyse	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib		
	N	n (%)	N	n (%)	Mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des Ereignisses in Monaten	HR [95 %-KI]*	p-Wert ^o
Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis	136	135 (99,3)	137	137 (100)	0,19 vs. 0,03	0,63 [0,50; 0,82]	<0,0001
Endpunkt nach MedDRA SOC/PT							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	136	14 (10,3)	137	18 (13,1)	NE vs. NE	0,72 [0,36; 1,46]	0,4607
Anämie	136	10 (7,4)	137	9 (6,6)	NE vs. NE	1,07 [0,44; 2,66]	0,8145
Herzerkrankungen	136	30 (22,1)	137	44 (32,1)	NE vs. NE	0,58 [0,36; 0,93]	0,0171
Bradykardie	136	11 (8,1)	137	21 (15,3)	NE vs. NE	0,46 [0,22; 0,97]	0,0286
Sinusbradykardie	136	8 (5,9)	137	11 (8,0)	NE vs. NE	0,70 [0,28; 1,76]	0,4077
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	136	6 (4,4)	137	12 (8,8)	NE vs. NE	0,44 [0,16; 1,18]	0,1142
Augenerkrankungen	136	22 (16,2)	137	75 (54,7)	NE vs. 2,79	0,19 [0,12; 0,32]	<0,0001
Photopsie	136	1 (0,7)	137	28 (20,4)	NE vs. NE	0,03 [0,00; 0,24]	<0,0001
Verschwommenes Sehen	136	7 (5,1)	137	13 (9,5)	NE vs. NE	0,54 [0,22; 1,36]	0,1788
Sehschwäche	136	0	137	23 (16,8)	NE vs. NE	0,00 [0,00; NE]	<0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	136	104 (76,5)	137	121 (88,3)	0,98 vs. 0,09	0,50 [0,38; 0,66]	<0,0001
Bauchschmerzen	136	18 (13,2)	137	20 (14,6)	NE vs. NE	0,86 [0,46; 1,64]	0,7058

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: ALTA-1L Population: Sicherheitspopulation Hauptanalyse	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib		
	N	n (%)	N	n (%)	Mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des Ereignisses in Monaten	HR [95 %-KI]*	p-Wert ^o
Oberbauchschmerzen	136	8 (5,9)	137	24 (17,5)	NE vs. NE	0,30 [0,14; 0,68]	0,0022
Verstopfung	136	25 (18,4)	137	57 (41,6)	NE vs. NE	0,35 [0,22; 0,57]	<0,0001
Diarrhoe	136	71 (52,2)	137	77 (56,2)	8,509 vs. 2,103	0,79 [0,57; 1,10]	0,1745
Dyspepsie	136	11 (8,1)	137	22 (16,1)	NE vs. NE	0,45 [0,22; 0,94]	0,0252
Dysphagie	136	3 (2,2)	137	12 (8,8)	NE vs. NE	0,26 [0,07; 0,92]	0,0250
Gastroösophageale Refluxkrankheit	136	1 (0,7)	137	15 (10,9)	NE vs. NE	0,06 [0,01; 0,49]	0,0005
Übelkeit	136	41 (30,1)	137	80 (58,4)	NE vs. 2,793	0,38 [0,27; 0,57]	<0,0001
Stomatitis	136	11 (8,1)	137	9 (6,6)	NE vs. NE	1,26 [0,52; 3,05]	0,5909
Erbrechen	136	28 (20,6)	137	60 (43,8)	NE vs. 28,51	0,38 [0,24; 0,60]	<0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	136	78 (57,4)	137	104 (75,9)	8,96 vs. 1,77	0,60 [0,45; 0,81]	0,0008
Schwäche/Kraftlosigkeit	136	21 (15,4)	137	26 (19,0)	NE vs. NE	0,76 [0,43; 1,36]	0,4097
Fatigue	136	26 (19,1)	137	31 (22,6)	NE vs. NE	0,81 [0,48; 1,37]	0,4366
Brustschmerzen (nicht kardial bedingt)	136	10 (7,4)	137	11 (8,0)	NE vs. NE	0,91 [0,39; 2,15]	0,8921
Peripheres Ödem	136	9 (6,6)	137	61 (44,5)	NE vs. 17,90	0,10 [0,05; 0,22]	<0,0001
Fieber	136	20 (14,7)	137	21 (15,3)	NE vs. NE	0,94 [0,51; 1,74]	0,8110
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	136	68 (50,0)	137	69 (50,4)	18,43 vs. 15,54	0,95 [0,68; 1,34]	0,8824
Infektion der oberen Atemwege	136	16 (11,8)	137	13 (9,5)	NE vs. NE	1,12 [0,54; 2,35]	0,7321
Nasopharyngitis	136	11 (8,1)	137	15 (10,9)	NE vs. NE	0,67 [0,31; 1,48]	0,2911

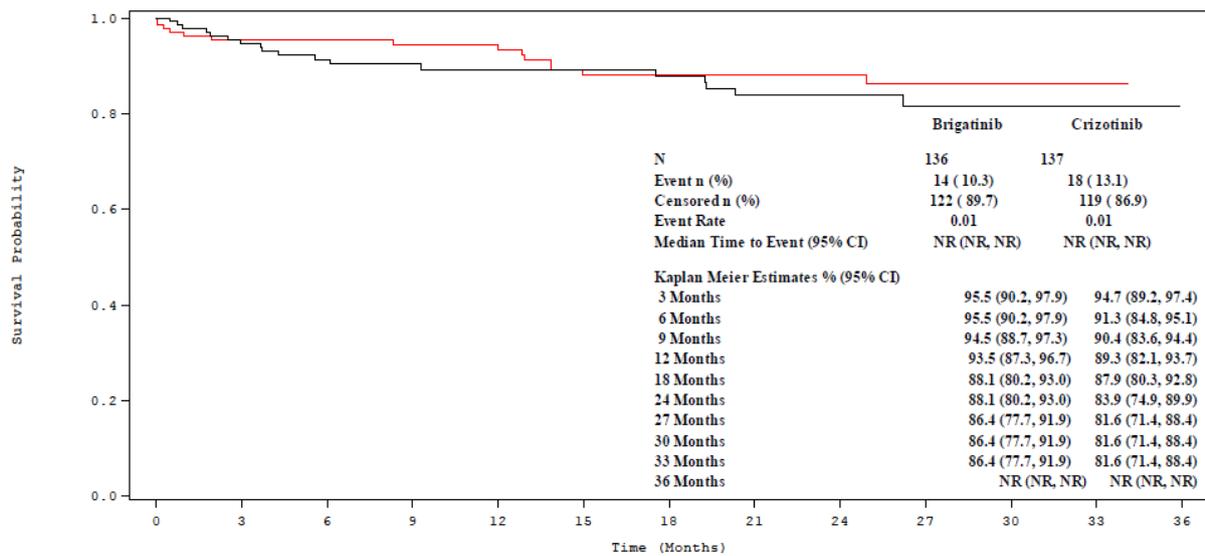
Studie: ALTA-1L Population: Sicherheitspopulation Hauptanalyse	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib		
	N	n (%)	N	n (%)	Mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des Ereignisses in Monaten	HR [95 %-KI]*	p-Wert ^o
Lungenentzündung	136	10 (7,4)	137	7 (5,1)	NE vs. NE	1,35 [0,51; 3,56]	0,4597
Harnwegsinfektion	136	8 (5,9)	137	12 (8,8)	NE vs. NE	0,63 [0,26; 1,55]	0,2910
Untersuchungen	136	96 (70,6)	137	89 (65,0)	2,76 vs. 1,87	1,07 [0,81; 1,44]	0,8281
Alanin-Aminotransferase erhöht	136	29 (21,3)	137	48 (35,0)	NE vs. NE	0,54 [0,34; 0,87]	0,0077
Amylase erhöht	136	24 (17,6)	137	12 (8,8)	NE vs. NE	2,08 [1,04; 4,18]	0,0492
Aspartat-Aminotransferase erhöht	136	35 (25,7)	137	36 (26,3)	NE vs. NE	0,97 [0,61; 1,56]	0,9220
Kreatinphosphokinase erhöht	136	63 (46,3)	137	23 (16,8)	13,79 vs. NE	3,58 [2,22; 5,79]	<0,0001
Alkalische Phosphatase erhöht	136	16 (11,8)	137	17 (12,4)	NE vs. NE	0,96 [0,49; 1,91]	0,8916
Kreatinin erhöht	136	5 (3,7)	137	20 (14,6)	NE vs. NE	0,23 [0,09; 0,63]	0,0014
Lipase erhöht	136	31 (22,8)	137	21 (15,3)	NE vs. NE	1,52 [0,88; 2,66]	0,1696
Verringerte Neutrophilenzahl	136	2 (1,5)	137	14 (10,2)	NE vs. NE	0,13 [0,03; 0,61]	0,0020
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	136	51 (37,5)	137	48 (35,0)	NE vs. NE	1,04 [0,70; 1,55]	0,8487
Verringerter Appetit	136	12 (8,8)	137	26 (19,0)	NE vs. NE	0,41 [0,21; 0,83]	0,0086
Hypokalzämie	136	2 (1,5)	137	10 (7,3)	NE vs. NE	0,18 [0,04; 0,86]	0,0106
Hypoalbuminämie	136	1 (0,7)	137	10 (7,3)	NE vs. NE	0,09 [0,01; 0,75]	0,0043
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	136	80 (58,8)	137	70 (51,1)	11,99 vs. 11,07	1,14 [0,83; 1,59]	0,3886
Gelenkschmerzen	136	19 (14,0)	137	17 (12,4)	NE vs. NE	1,05 [0,55; 2,03]	0,8398
Rückenschmerzen	136	29 (21,3)	137	23 (16,8)	NE vs. NE	1,21 [0,70; 2,10]	0,5585

Studie: ALTA-1L Population: Sicherheitspopulation Hauptanalyse	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib		
	N	n (%)	N	n (%)	Mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des Ereignisses in Monaten	HR [95 %-KI]*	p-Wert ^o
Muskelkrämpfe	136	19 (14,0)	137	14 (10,2)	NE vs. NE	1,32 [0,67; 2,65]	0,4391
Schmerzen in den Extremitäten	136	7 (5,1)	137	20 (14,6)	NE vs. NE	0,33 [0,14; 0,78]	0,0088
Muskuloskeletale Brustschmerzen	136	11 (8,1)	137	11 (8,0)	NE vs. NE	1,02 [0,44; 2,37]	0,9494
Myalgie	136	13 (9,6)	137	10 (7,3)	NE vs. NE	1,28 [0,56; 2,95]	0,6559
Schmerzen des Bewegungsapparates	136	13 (9,6)	137	11 (8,0)	NE vs. NE	1,09 [0,49; 2,45]	0,8103
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten und Polypen)	136	17 (12,5)	137	11 (8,0)	NE vs. NE	1,48 [0,69; 3,16]	0,2422
Erkrankungen des Nervensystems	136	65 (47,8)	137	70 (51,1)	22,11 vs. 7,72	0,75 [0,54; 1,07]	0,0893
Schwindelgefühl	136	20 (14,7)	137	28 (20,4)	NE vs. NE	0,64 [0,36; 1,15]	0,1186
Geschmacksstörung	136	4 (2,9)	137	19 (13,9)	NE vs. NE	0,20 [0,07; 0,59]	0,0012
Kopfschmerzen	136	29 (21,3)	137	23 (16,8)	31,83 vs. NE	1,19 [0,69; 2,06]	0,4738
Parästhesie	136	11 (8,1)	137	9 (6,6)	NE vs. NE	1,13 [0,47; 2,75]	0,8703
Psychiatrische Erkrankungen	136	19 (14,0)	137	23 (16,8)	NE vs. NE	0,79 [0,43; 1,45]	0,3944
Schlafstörungen	136	11 (8,1)	137	12 (8,8)	NE vs. NE	0,90 [0,40; 2,05]	0,7132
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	136	10 (7,4)	137	11 (8,0)	NE vs. NE	0,90 [0,38; 2,12]	0,7489
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	136	88 (64,7)	137	70 (51,1)	6,86 vs. 10,51	1,33 [0,98; 1,83]	0,0619

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: ALTA-1L Population: Sicherheitspopulation Hauptanalyse	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib		
	N	n (%)	N	n (%)	Mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des Ereignisses in Monaten	HR [95 %-KI]*	p-Wert ^o
Husten	136	47 (34,6)	137	27 (19,7)	NE vs. NE	1,82 [1,13; 2,92]	0,0104
Dyspnoe	136	28 (20,6)	137	28 (20,4)	NE vs. NE	1,02 [0,60; 1,73]	0,8555
Produktiver Husten	136	12 (8,8)	137	11 (8,0)	NE vs. NE	1,07 [0,48; 2,45]	0,9148
Oropharyngeale Schmerzen	136	13 (9,6)	137	7 (5,1)	NE vs. NE	1,77 [0,71; 4,46]	0,2232
Pleuraerguss	136	3 (2,2)	137	11 (8,0)	NE vs. NE	0,26 [0,07; 0,94]	0,0238
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	136	73 (53,7)	137	42 (30,7)	8,01 vs. NE	2,07 [1,42; 3,05]	0,0001
Juckreiz	136	25 (18,4)	137	7 (5,1)	NE vs. NE	3,79 [1,64; 8,78]	0,0008
Exanthem	136	20 (14,7)	137	4 (2,9)	NE vs. NE	5,14 [1,75; 15,06]	0,0011
Akneiforme Dermatitis	136	12 (8,8)	137	3 (2,2)	NE vs. NE	4,05 [1,14; 14,38]	0,0141
Gefäßerkrankungen	136	48 (35,3)	137	35 (25,5)	NE vs. NE	1,42 [0,92; 2,20]	0,1110
Bluthochdruck	136	43 (31,6)	137	11 (8,0)	NE vs. NE	4,35 [2,24; 8,45]	<0,0001
Hypotonie	136	1 (0,7)	137	10 (7,3)	NE vs. NE	0,09 [0,01; 0,77]	0,0058
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	136	24 (17,6)	137	18 (13,1)	NE vs. NE	1,26 [0,69; 2,34]	0,4254

*berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten
^oberechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern (siehe*)
 HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse
 Ref.: Analysen ALTA-1L Tabellen 15.3.1.1.2.2 und 15.3.1.1.2.2.1 (8)

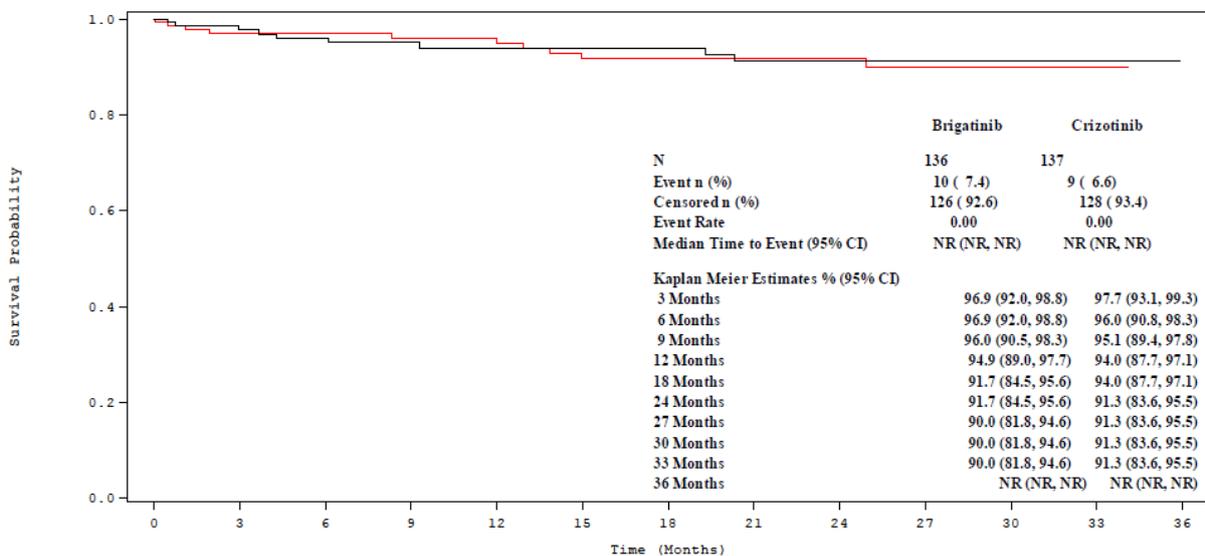


Number at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	113	104	95	90	81	77	77	63	39	13	1	0
CRIZOTINIB	137	120	100	83	75	70	66	59	50	32	12	2	0

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

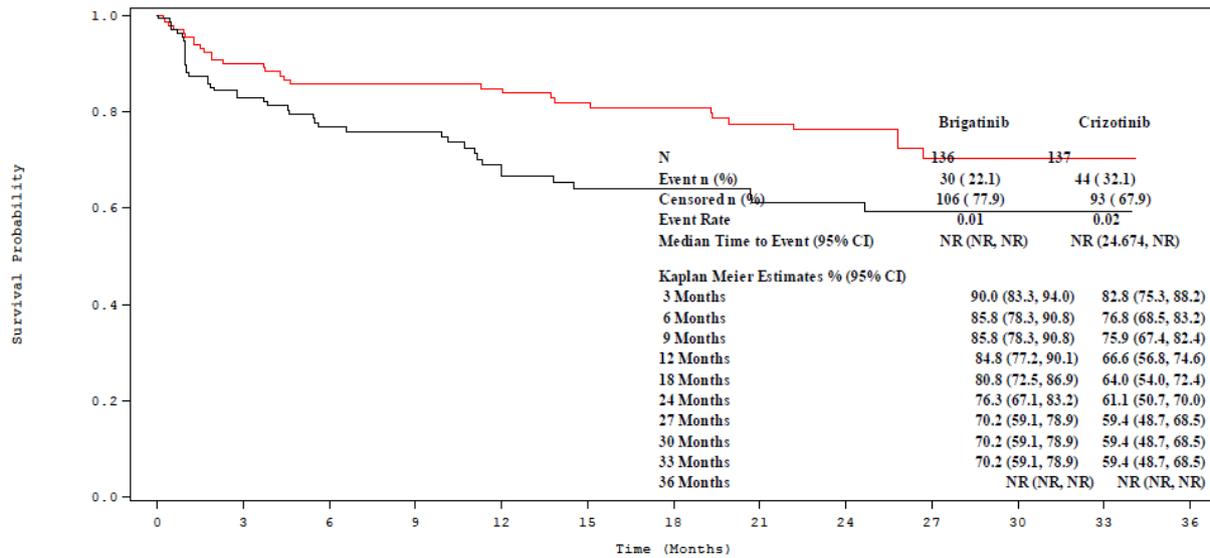


Number at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	115	106	97	92	84	79	79	65	40	14	2	0
CRIZOTINIB	137	124	104	87	79	74	71	65	56	36	14	3	0

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Anämie

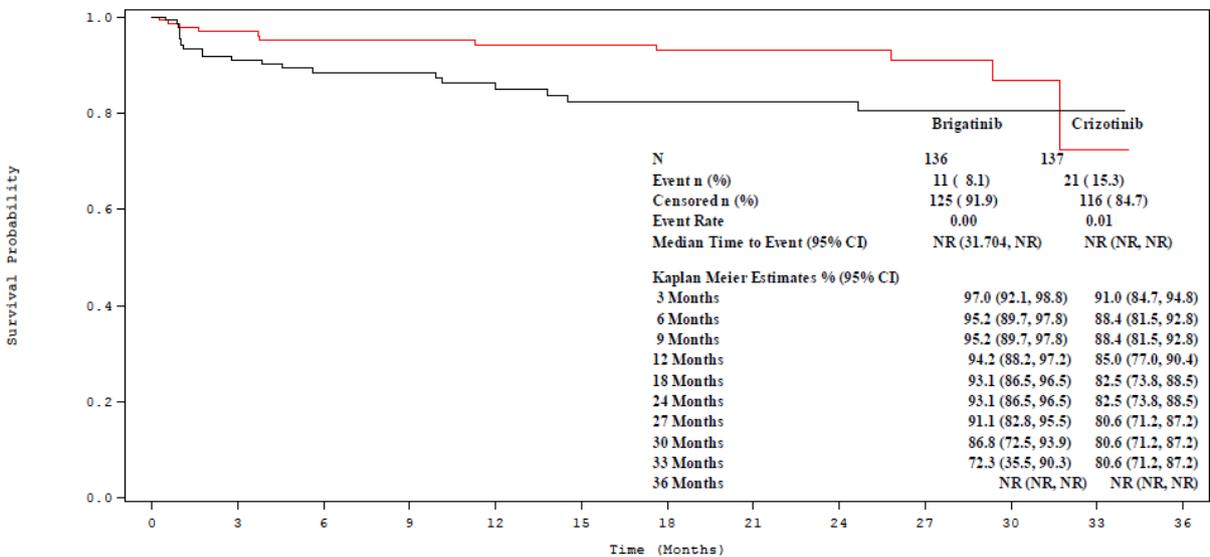
Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)



Number at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	109	96	93	88	80	72	69	52	28	12	1	0
CRIZOTINIB	137	107	83	69	56	49	47	42	36	25	8	2	0

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Herzerkrankungen

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)



Number at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	116	103	97	92	87	79	79	63	36	14	1	0
CRIZOTINIB	137	116	95	81	73	64	61	57	48	29	9	2	0

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Bradykardie

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

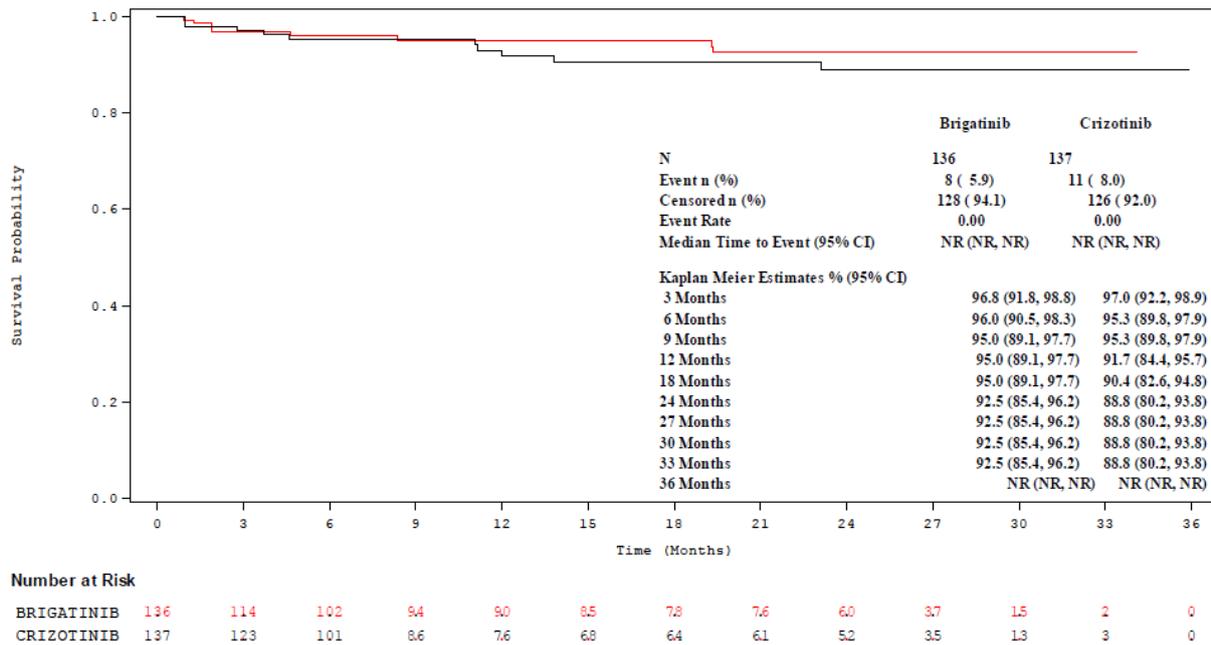


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Sinusbradykardie

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

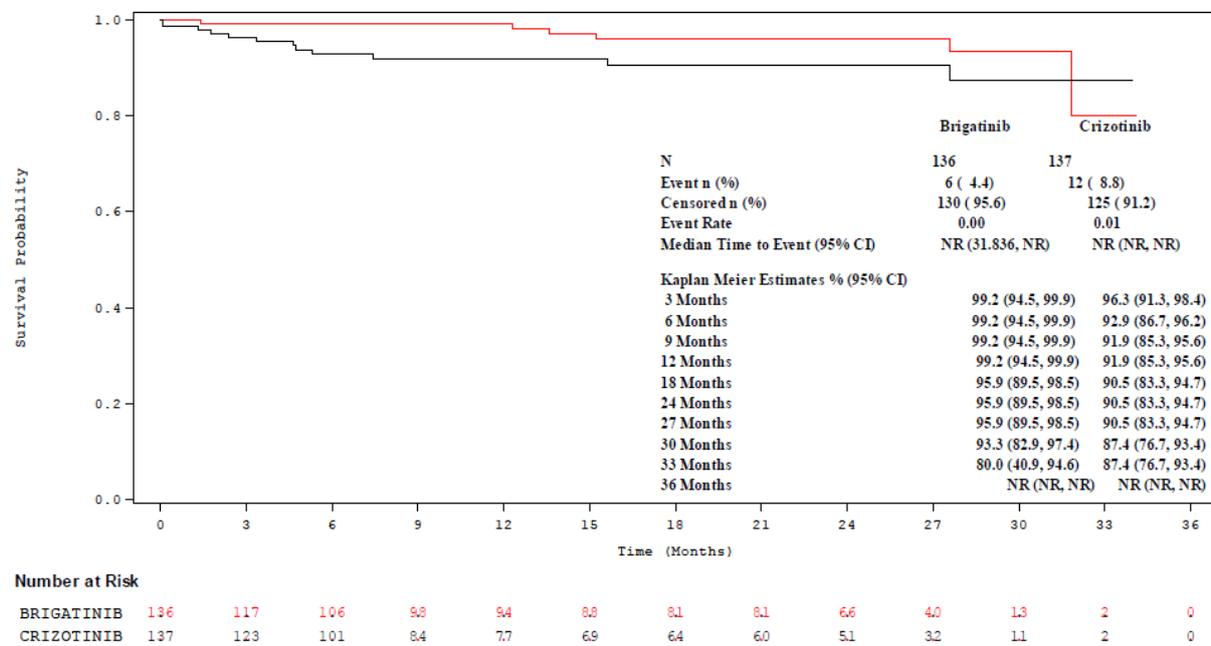
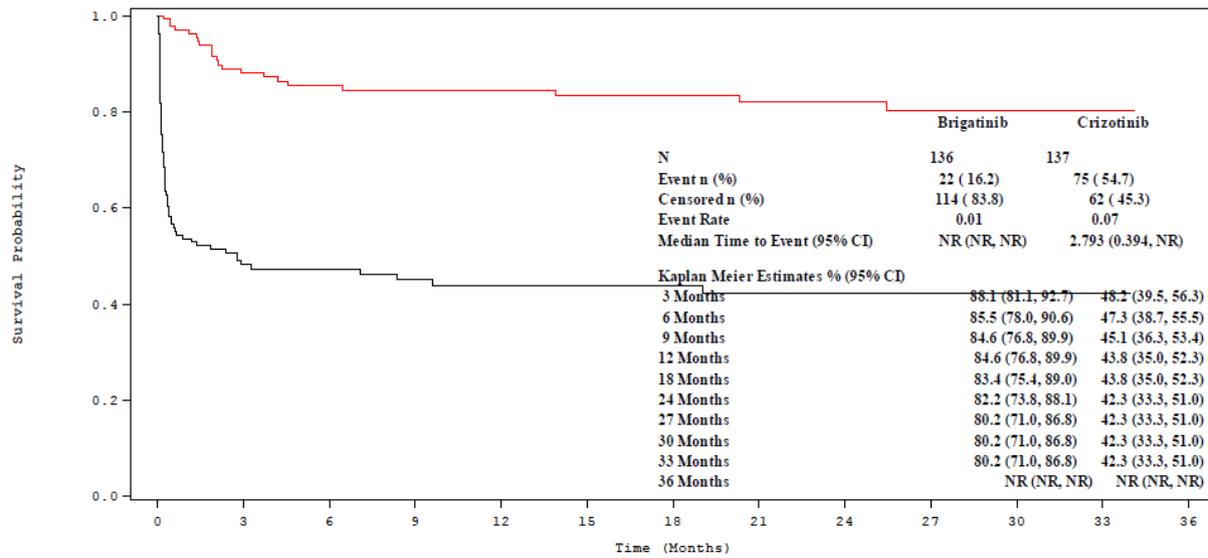


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

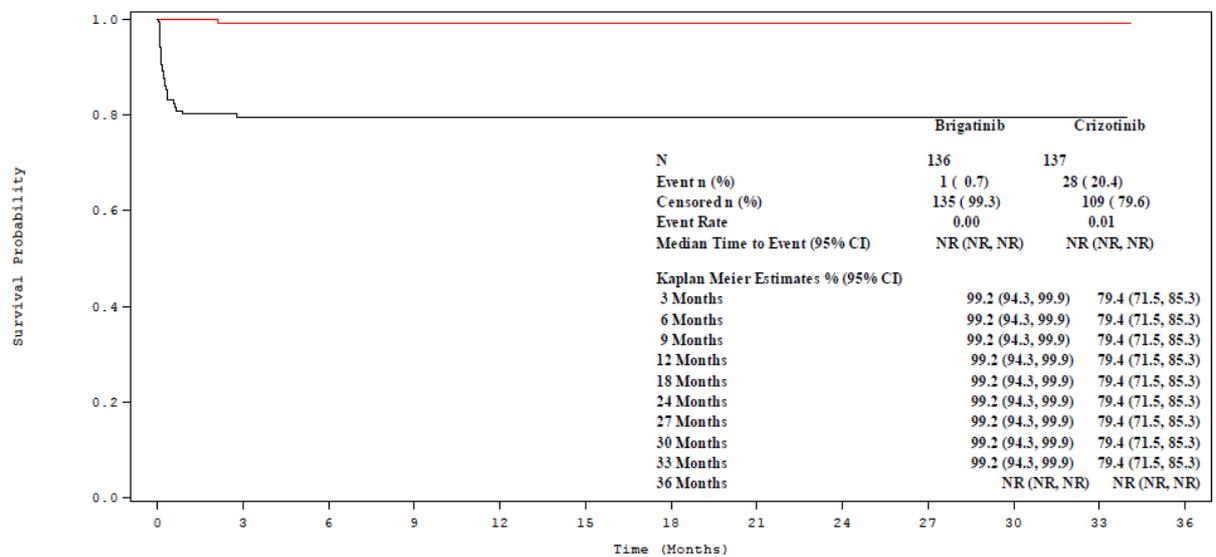
Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)



Number at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	105	91	82	78	72	65	64	53	32	12	1	0	0
CRIZOTINIB	137	60	49	39	34	29	28	26	22	16	7	1	0	0

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Augenerkrankungen

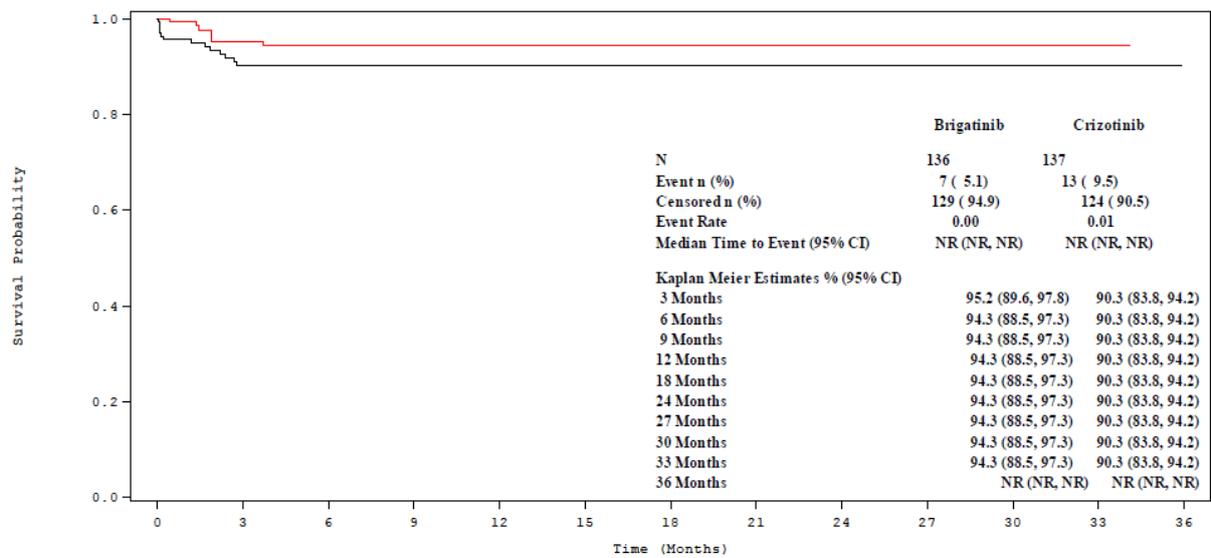
Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)



Number at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	118	107	99	95	90	83	83	67	41	15	2	0	0
CRIZOTINIB	137	100	85	71	65	58	54	50	44	29	11	2	0	0

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Photopsie

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

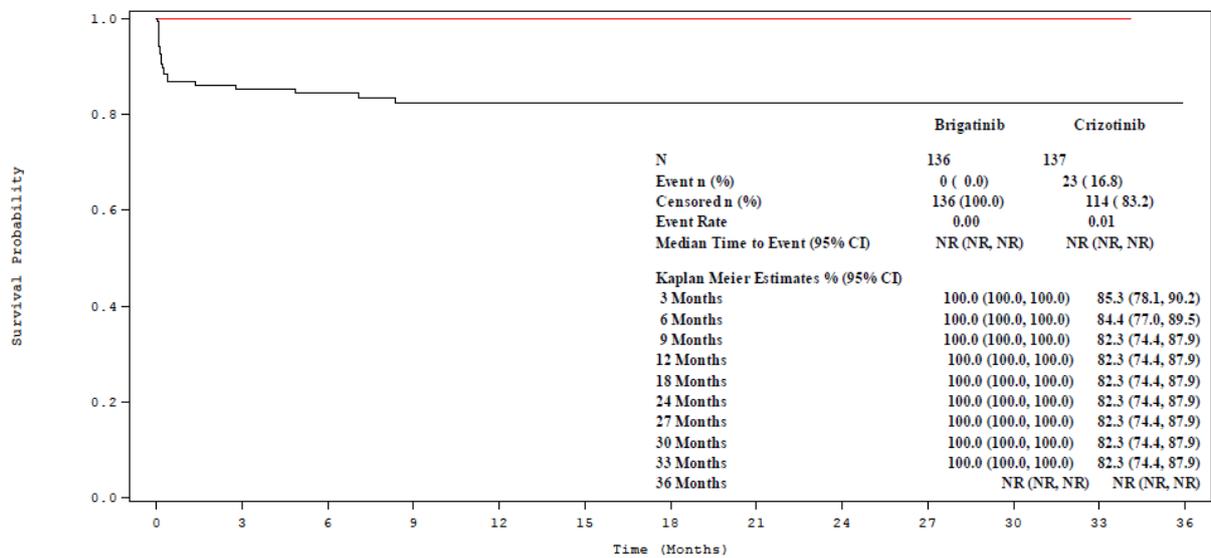


Number at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	112	100	92	88	83	76	76	62	38	15	2	0
CRIZOTINIB	137	114	96	82	77	69	67	64	55	36	13	3	0

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verschwommenes Sehen

Ref.: Analysen ALTA-IL, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)



Number at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	118	107	99	95	90	83	83	67	41	15	2	0
CRIZOTINIB	137	108	89	74	68	62	59	56	49	32	13	3	0

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Sehstörungen

Ref.: Analysen ALTA-IL, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

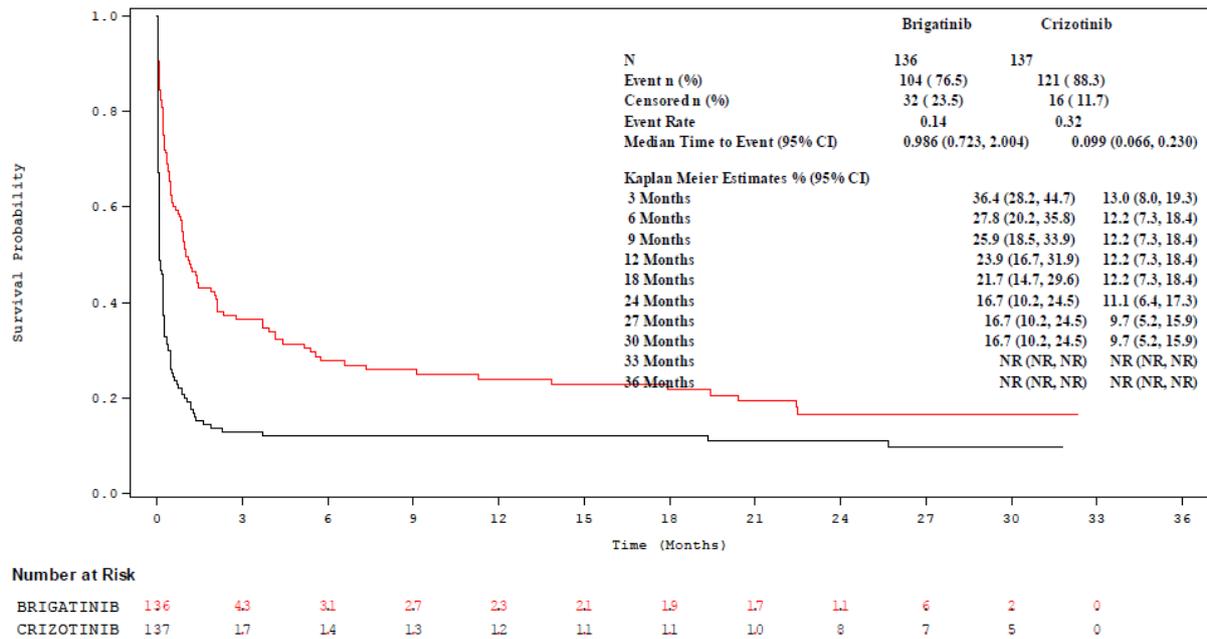


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

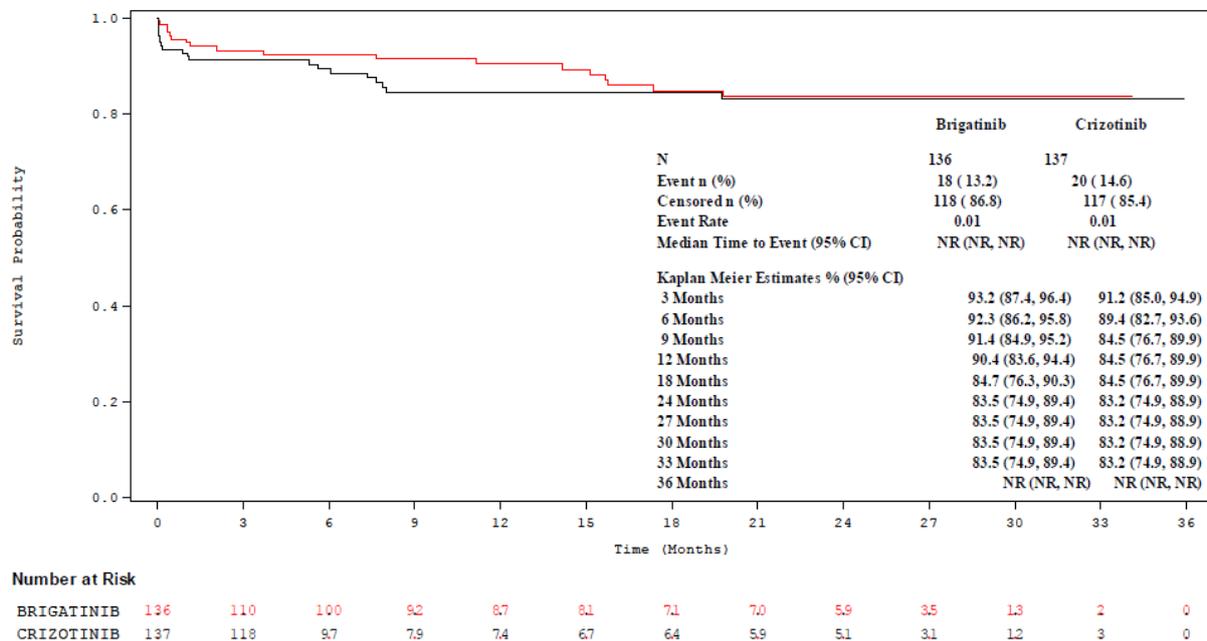
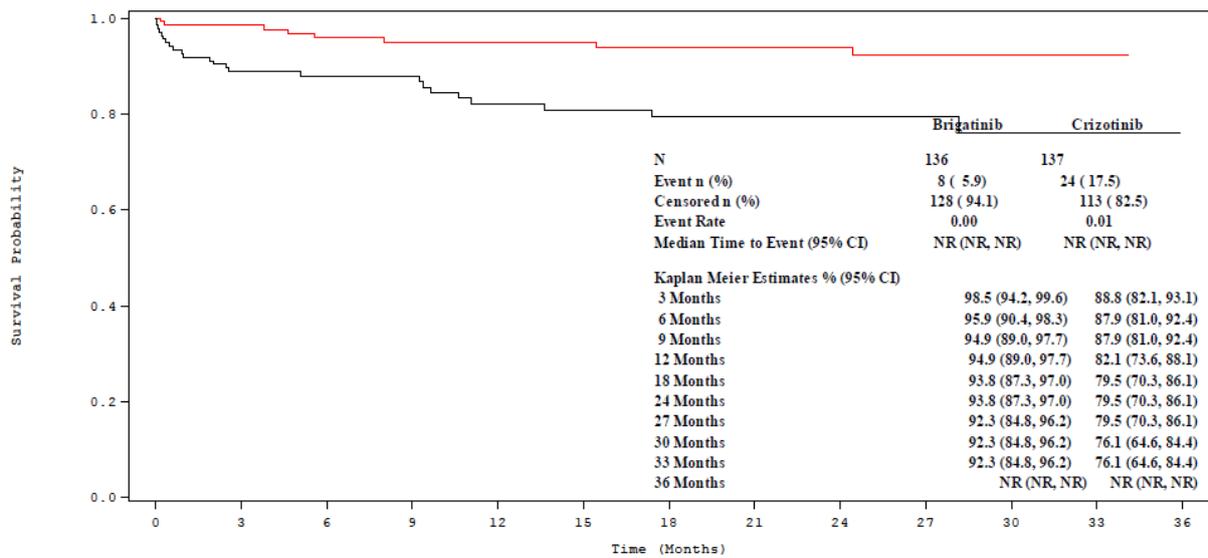


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Bauchschmerzen

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

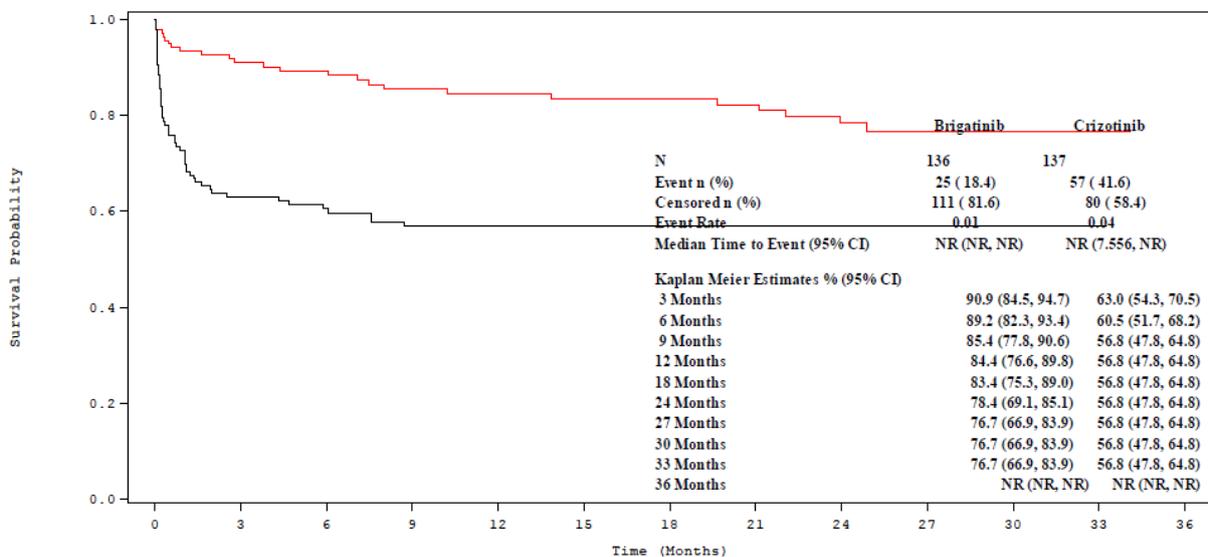


Number at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	118	104	95	81	86	80	80	64	33	13	2	0
CRIZOTINIB	137	112	94	79	69	61	57	54	46	31	10	2	0

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Oberbauchschmerzen

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)



Number at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	108	98	87	82	77	70	69	53	31	11	2	0
CRIZOTINIB	137	82	70	57	53	50	49	45	39	22	9	1	0

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verstopfung

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

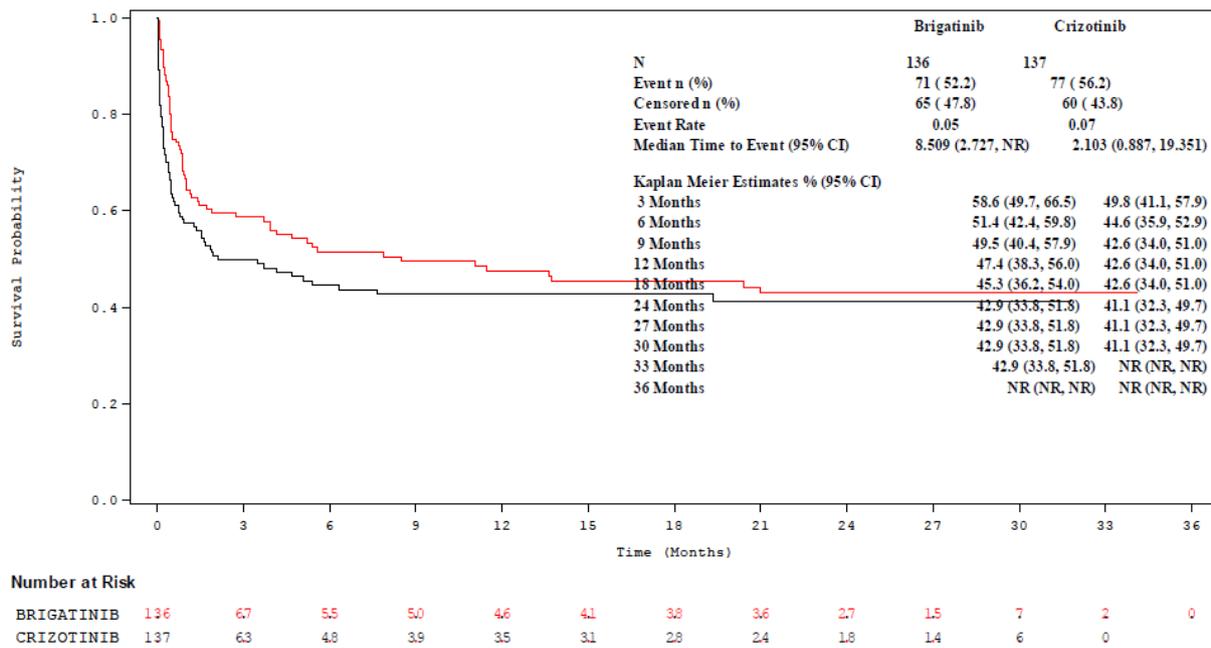


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Diarrhoe

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

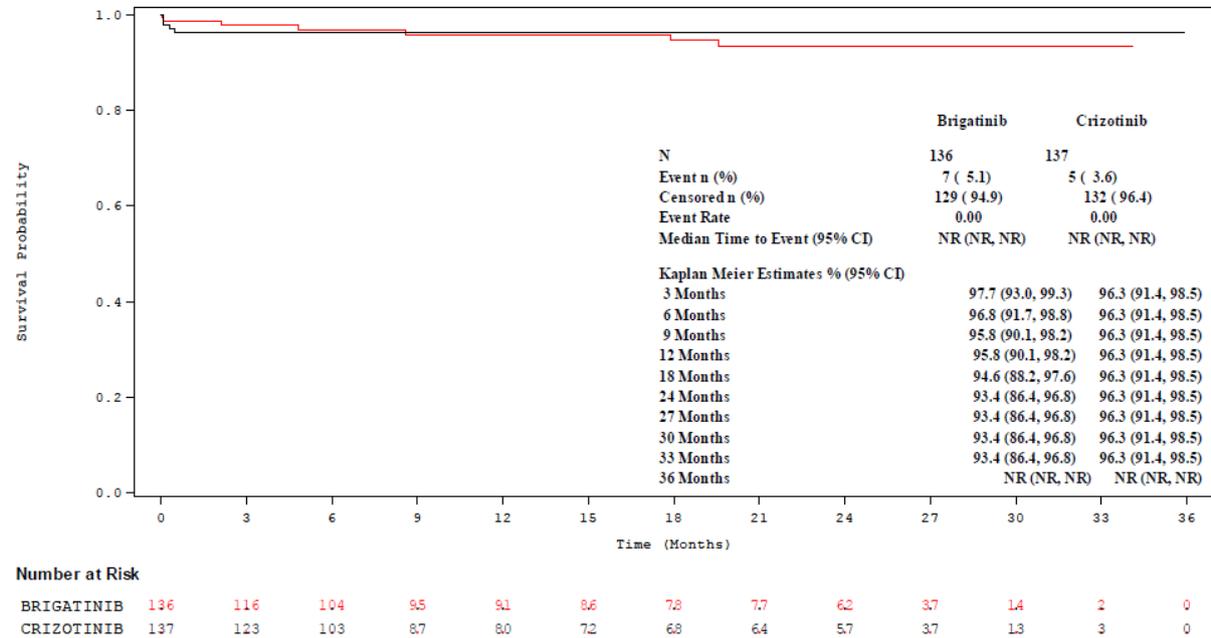


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Trockener Mund

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

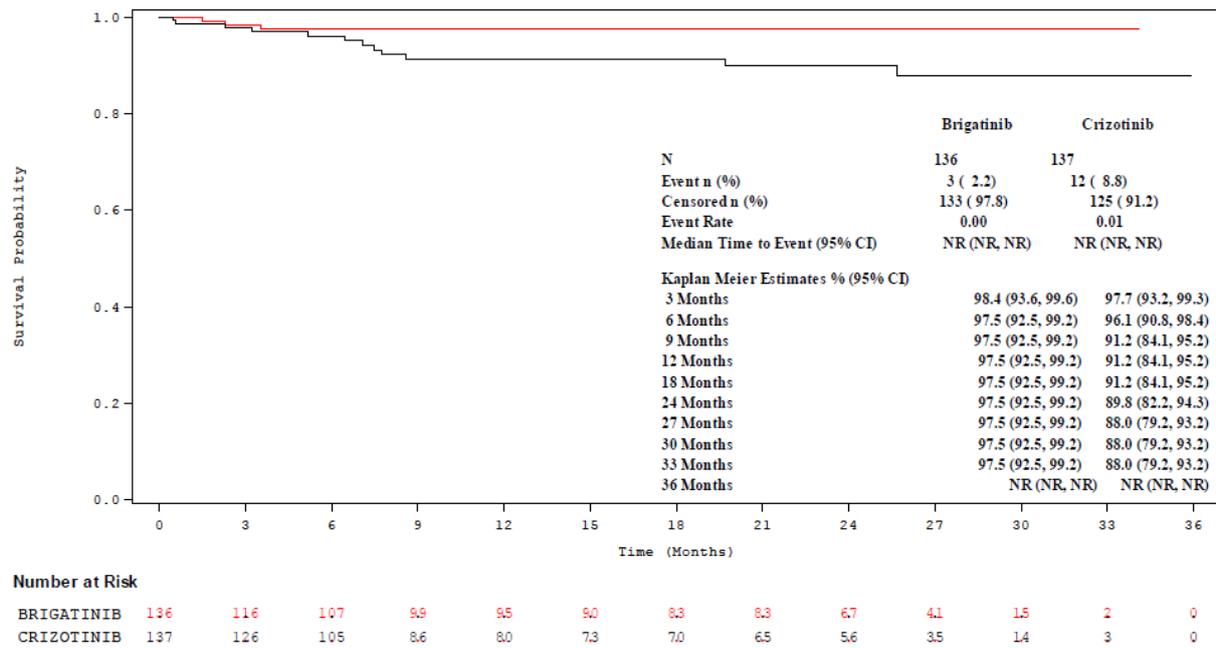


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Dysphagie

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

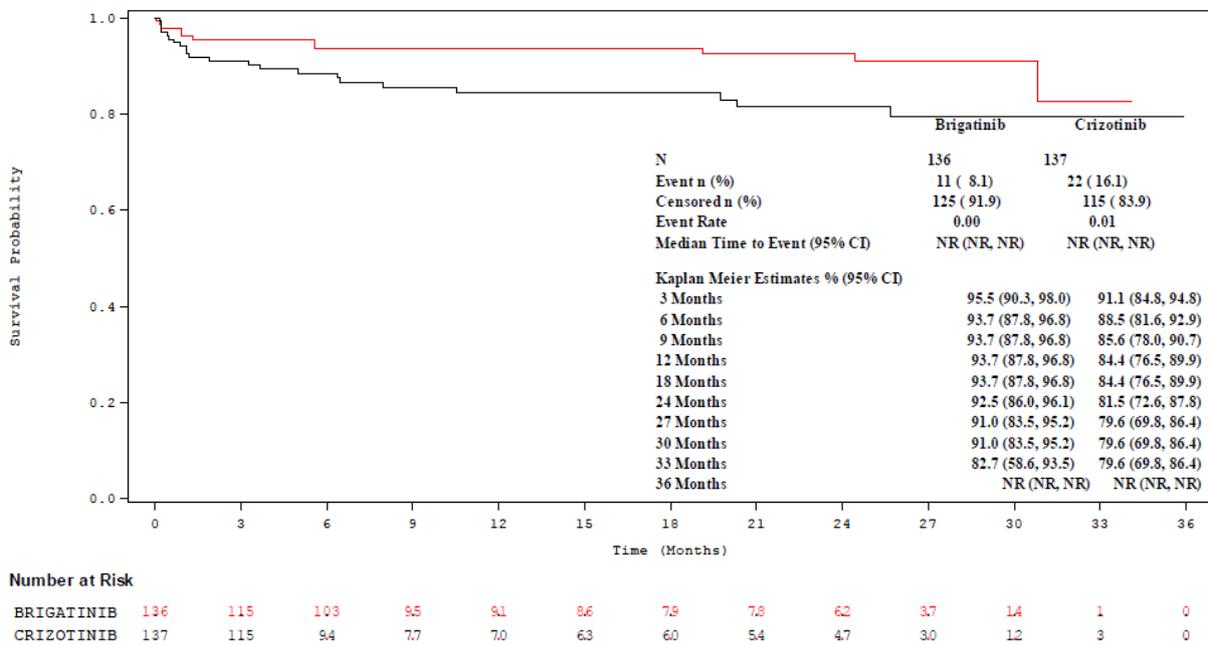


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Dyspepsie

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

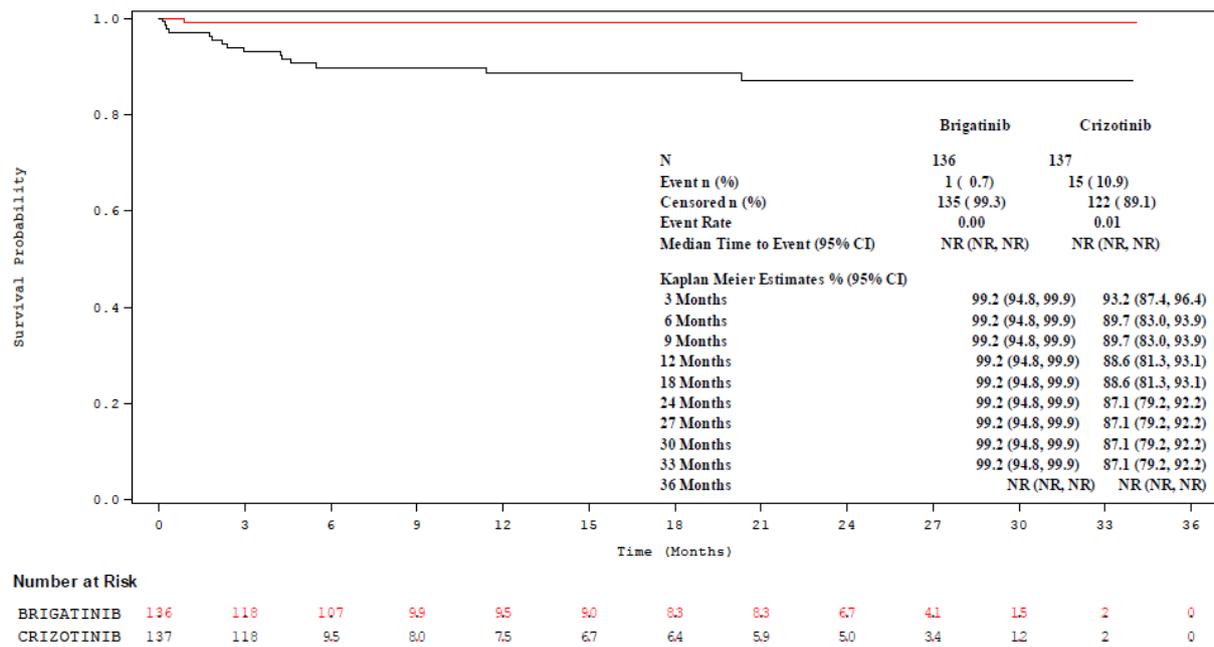


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gastroösophageale Refluxkrankheit

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

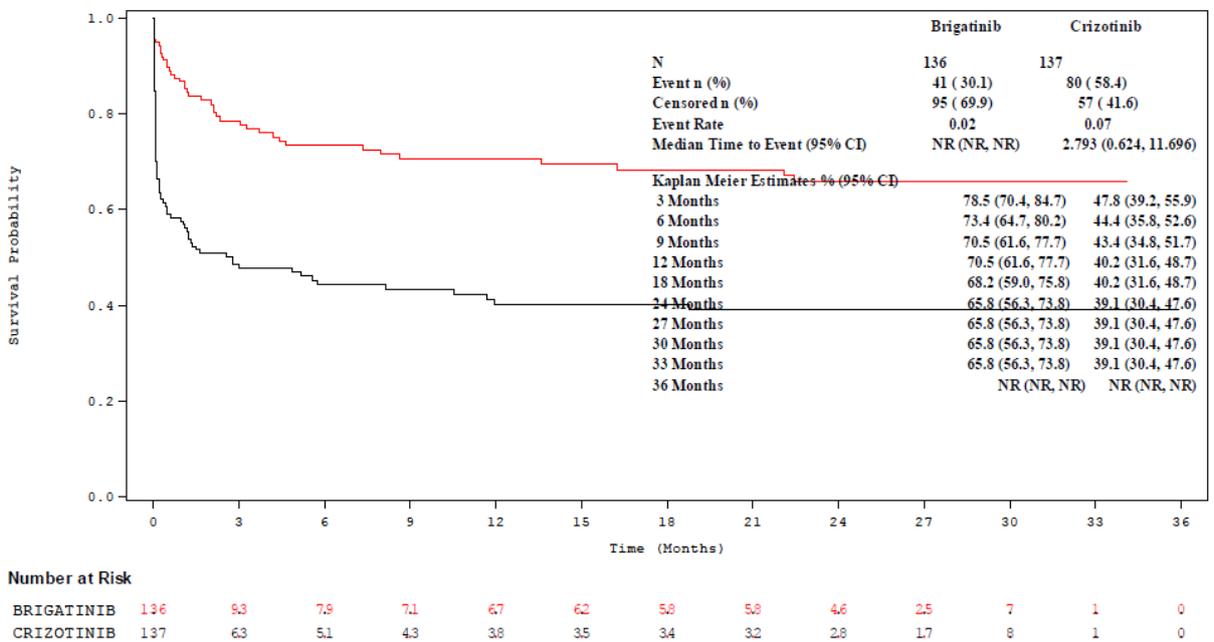


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Übelkeit

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

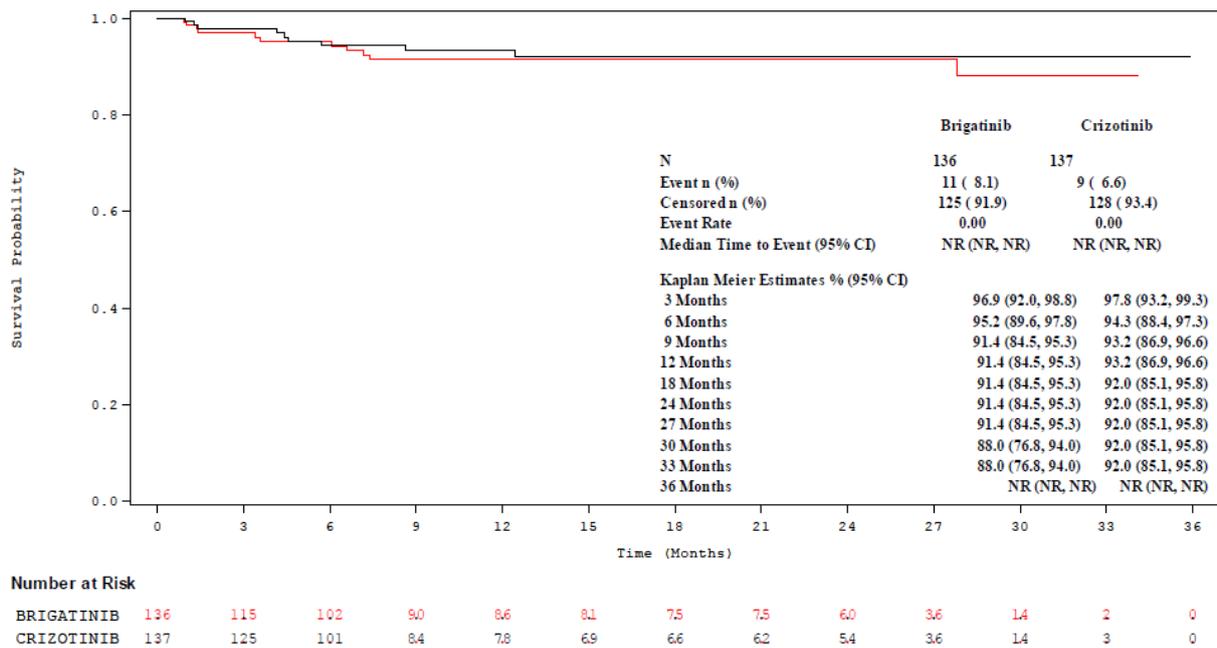


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Stomatitis

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

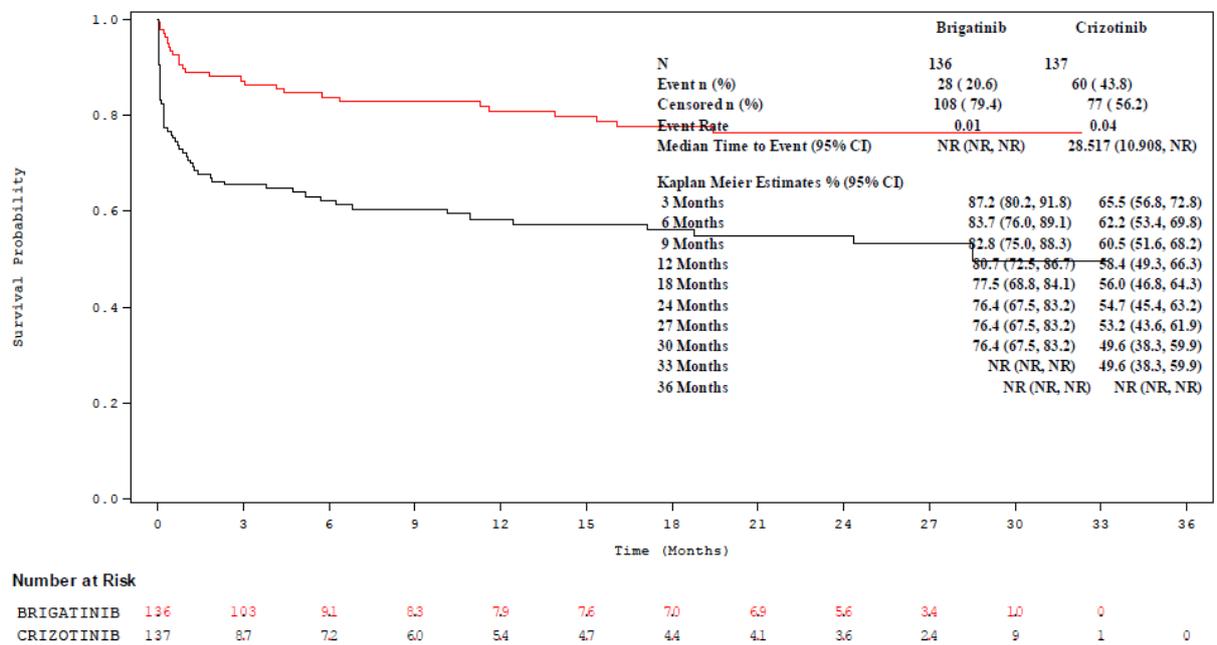
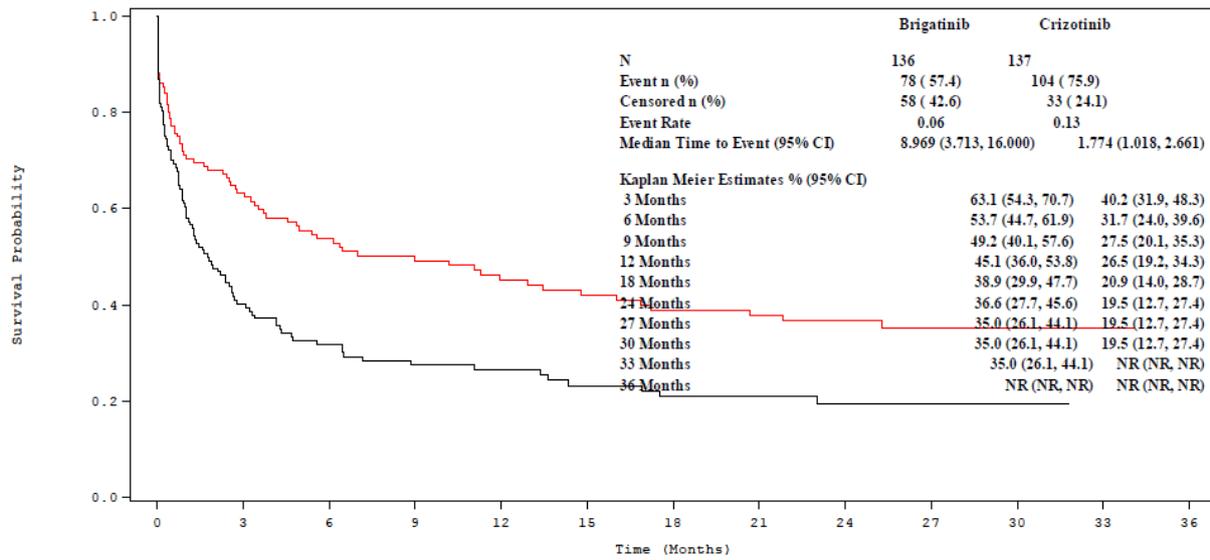


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erbrechen

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

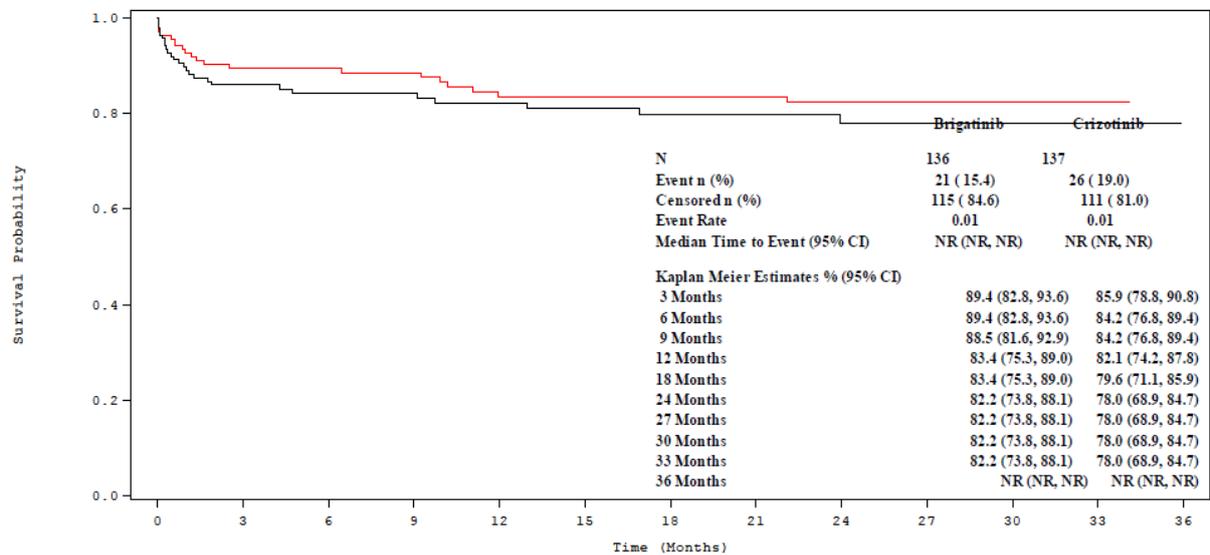


Number at Risk

	136	77	61	50	44	41	35	34	29	16	6	1	0
BRIGATINIB	136	77	61	50	44	41	35	34	29	16	6	1	0
CRIZOTINIB	137	54	39	30	27	20	18	15	14	8	4	0	0

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Allgemeinerkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

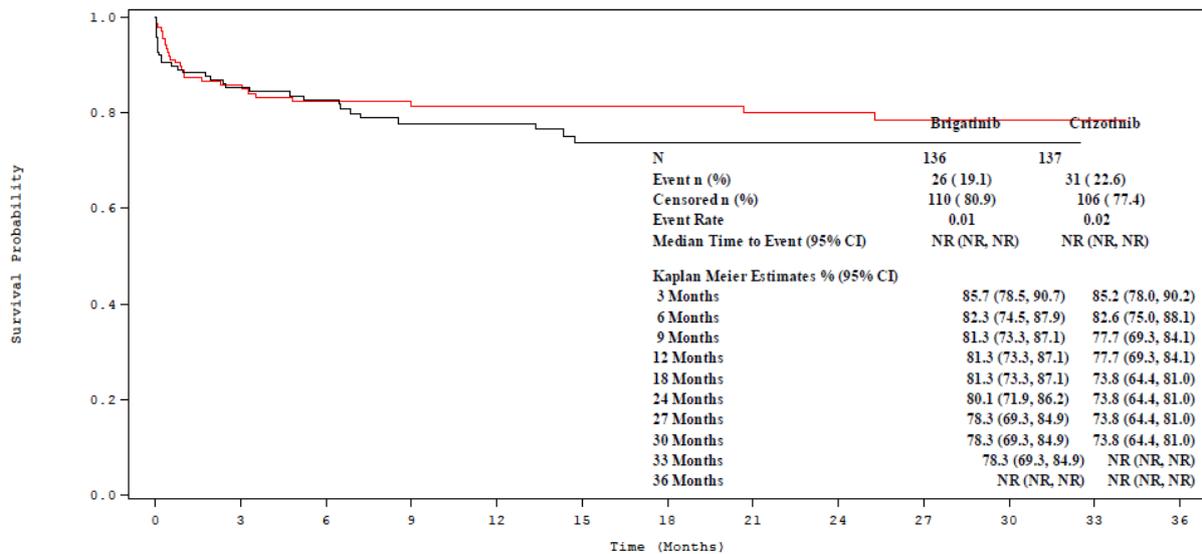


Number at Risk

	136	107	97	88	79	76	70	70	57	34	10	1	0
BRIGATINIB	136	107	97	88	79	76	70	70	57	34	10	1	0
CRIZOTINIB	137	110	94	81	73	64	60	56	48	31	12	3	0

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Schwäche/Kraftlosigkeit

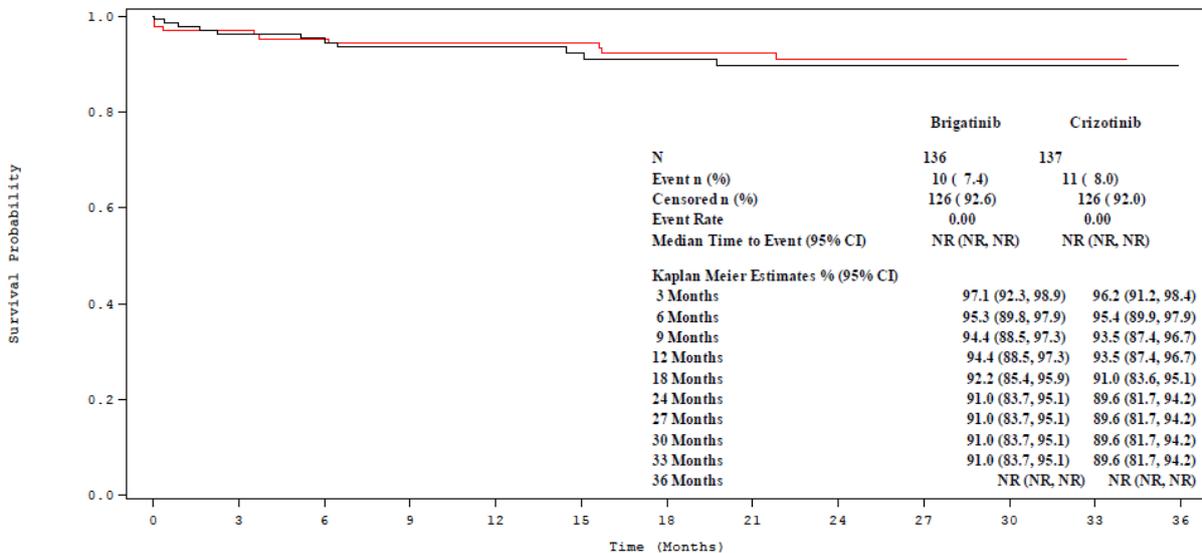
Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)



Number at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	102	89	81	79	75	69	68	55	33	11	1	0
CRIZOTINIB	137	108	90	70	65	55	53	49	43	27	9	0	0

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Fatigue
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)



Number at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	114	103	95	92	88	79	79	63	40	15	2	0
CRIZOTINIB	137	122	103	85	79	73	68	63	54	35	13	3	0

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Brustschmerzen (nicht kardial bedingt)
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

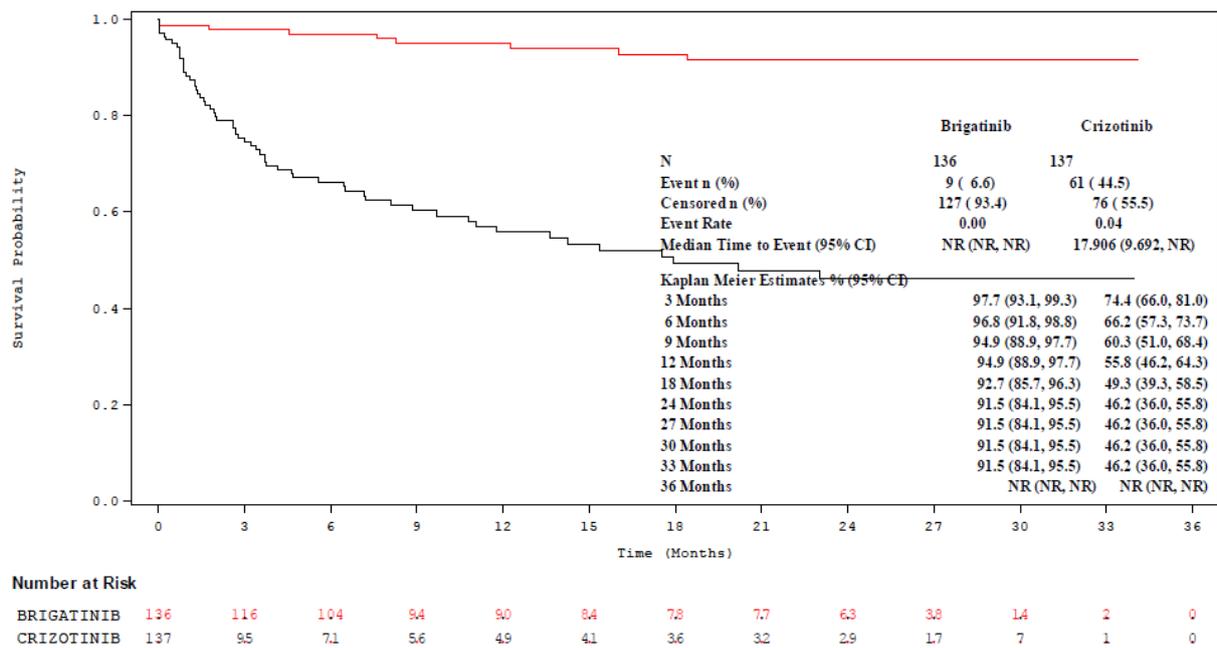


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Peripheres Ödem

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

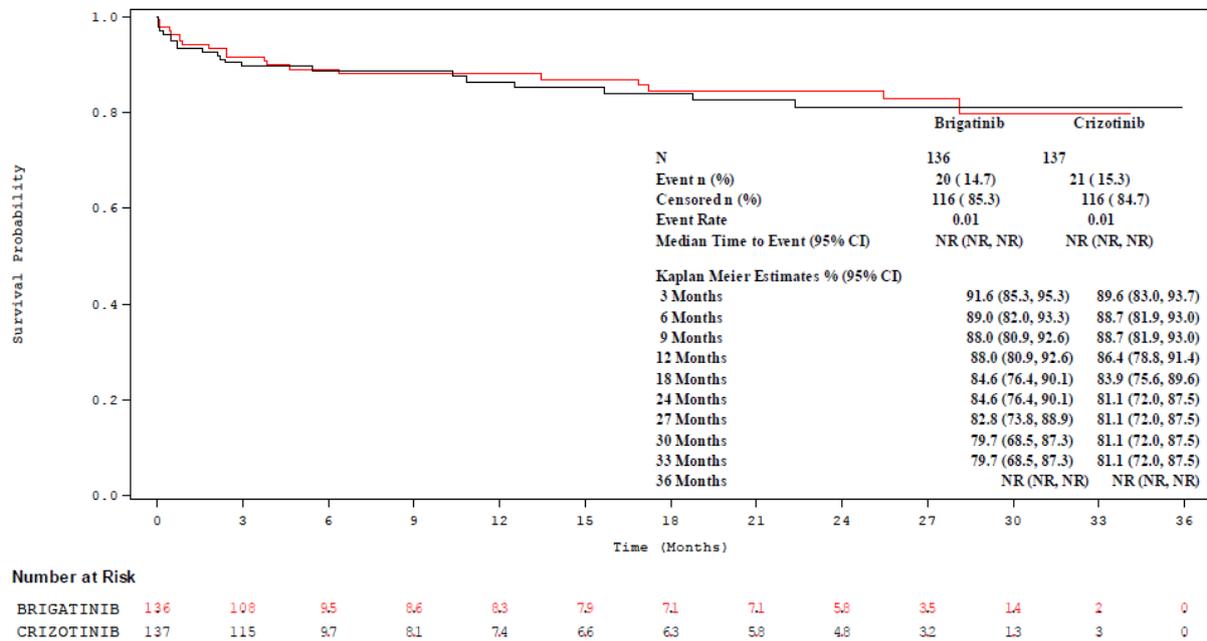


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Fieber

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

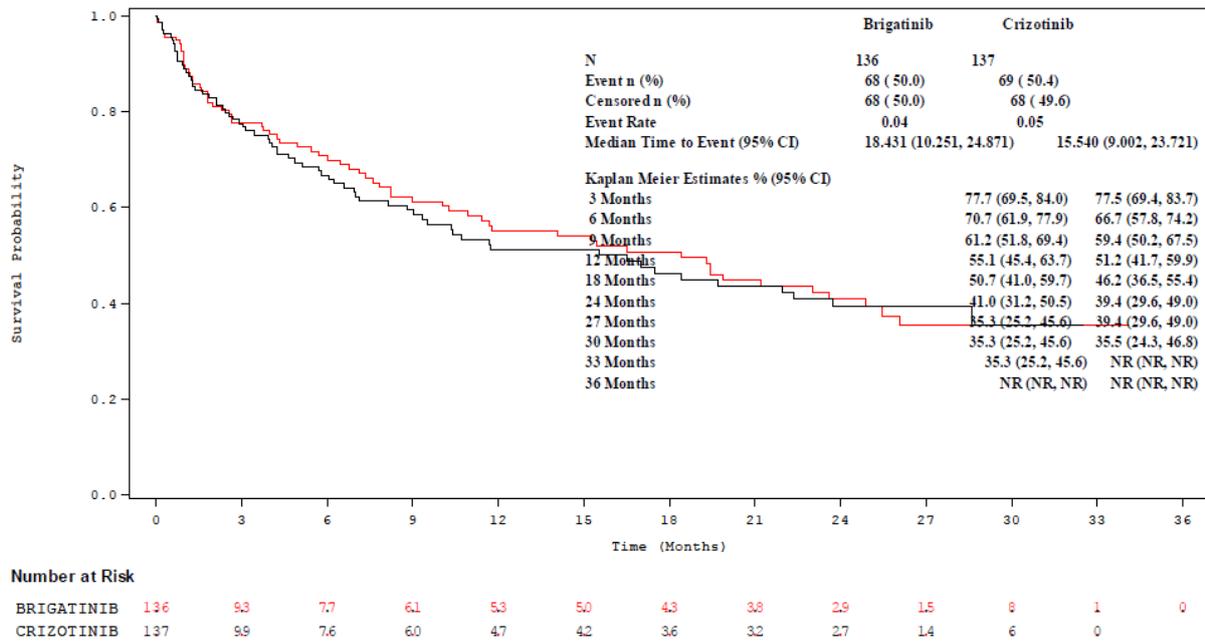


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

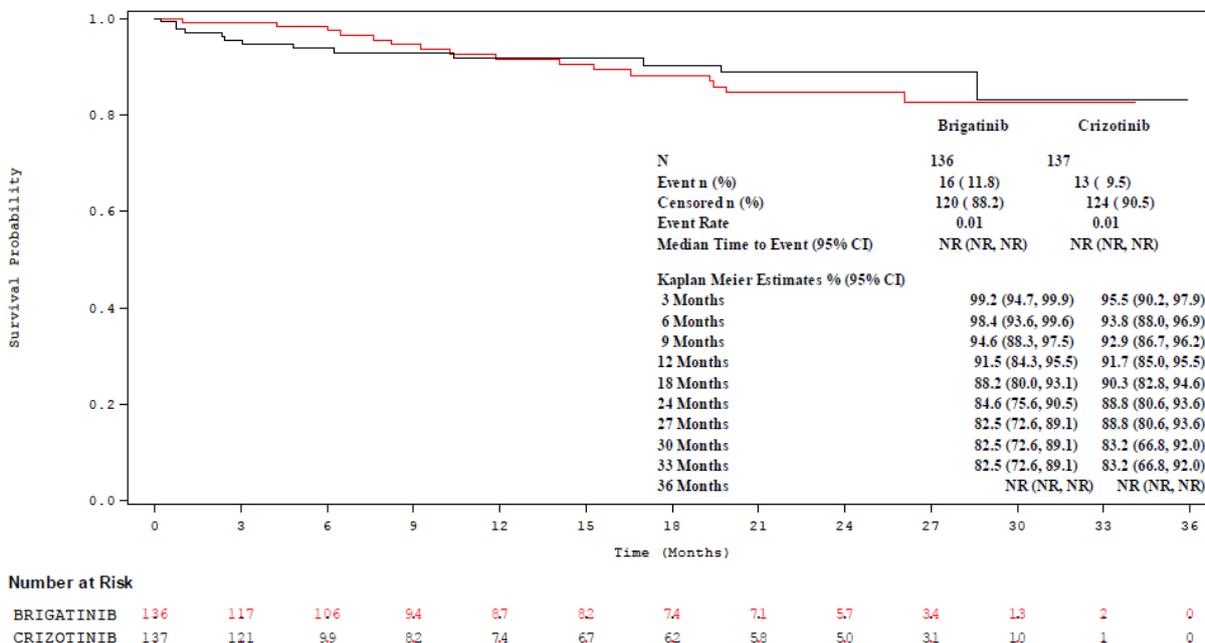


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Infektion der oberen Atemwege

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

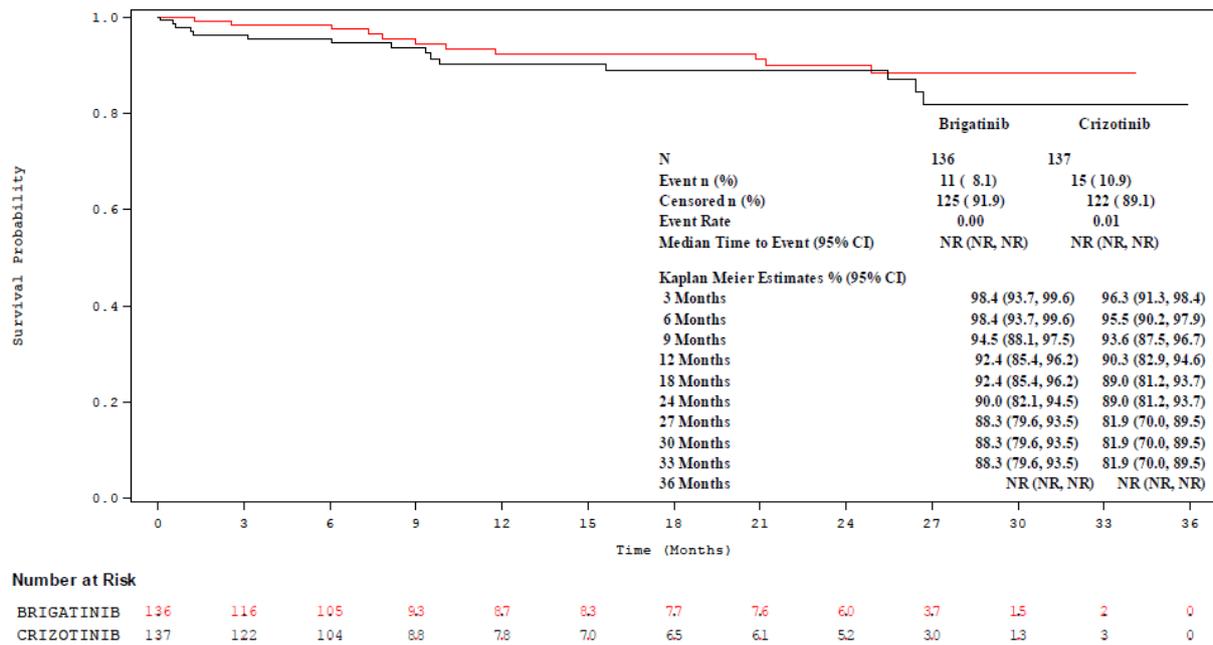


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Nasopharyngitis

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

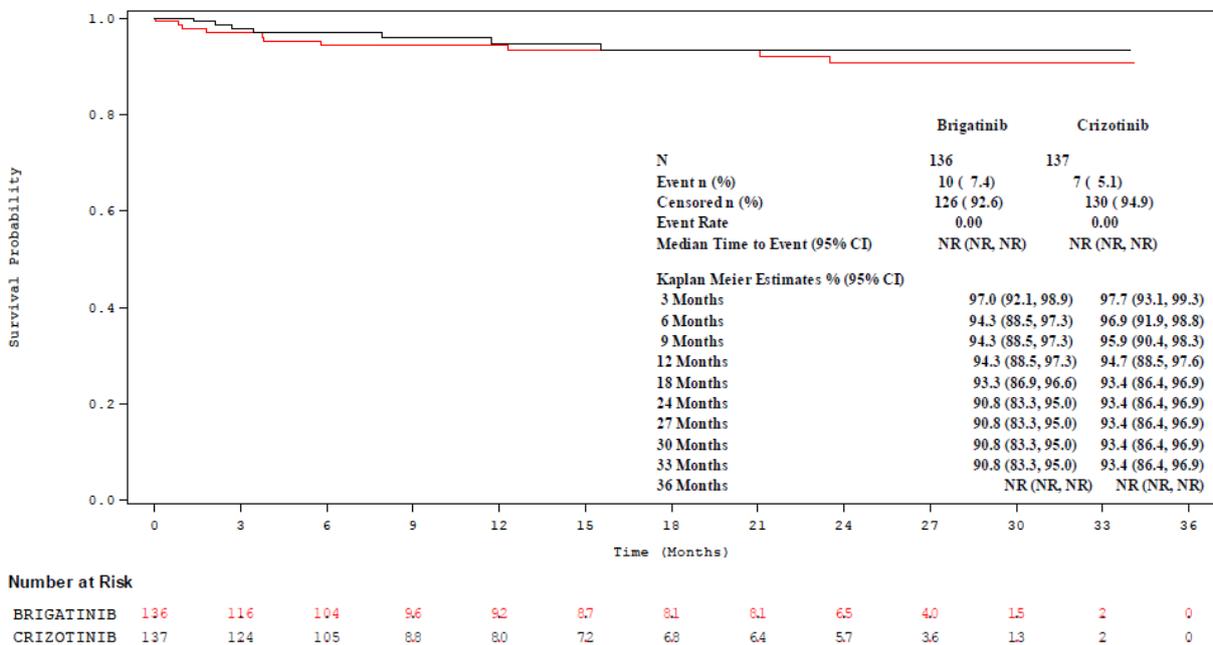


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Lungenentzündung

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

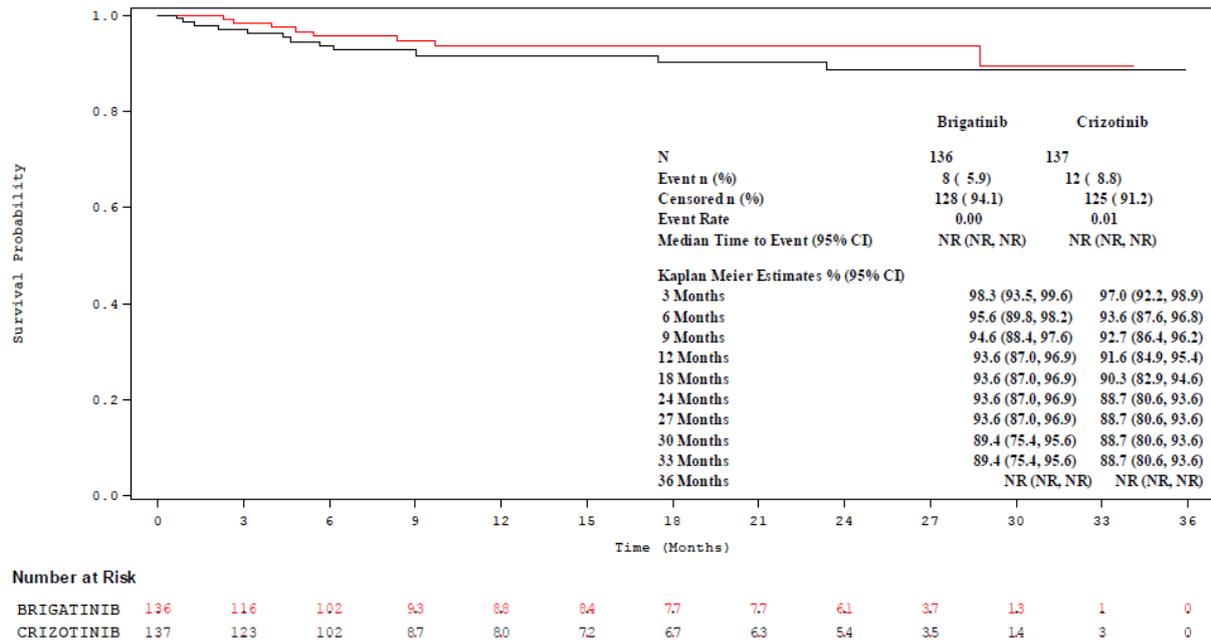


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Harnwegsinfektion

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

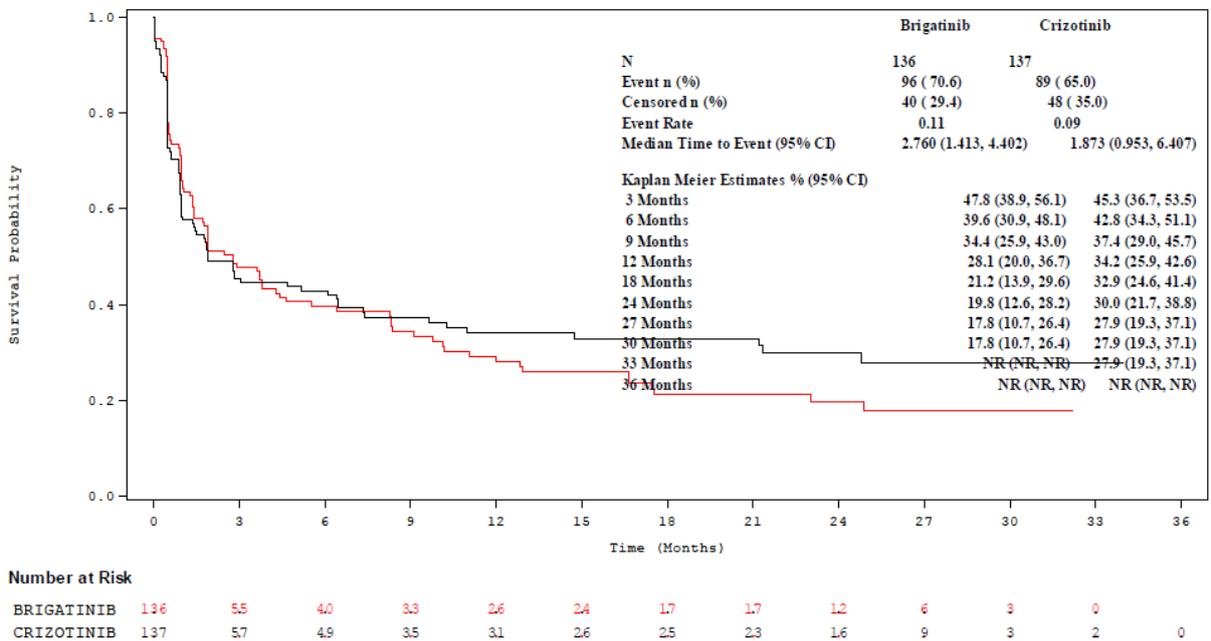


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Untersuchungen

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

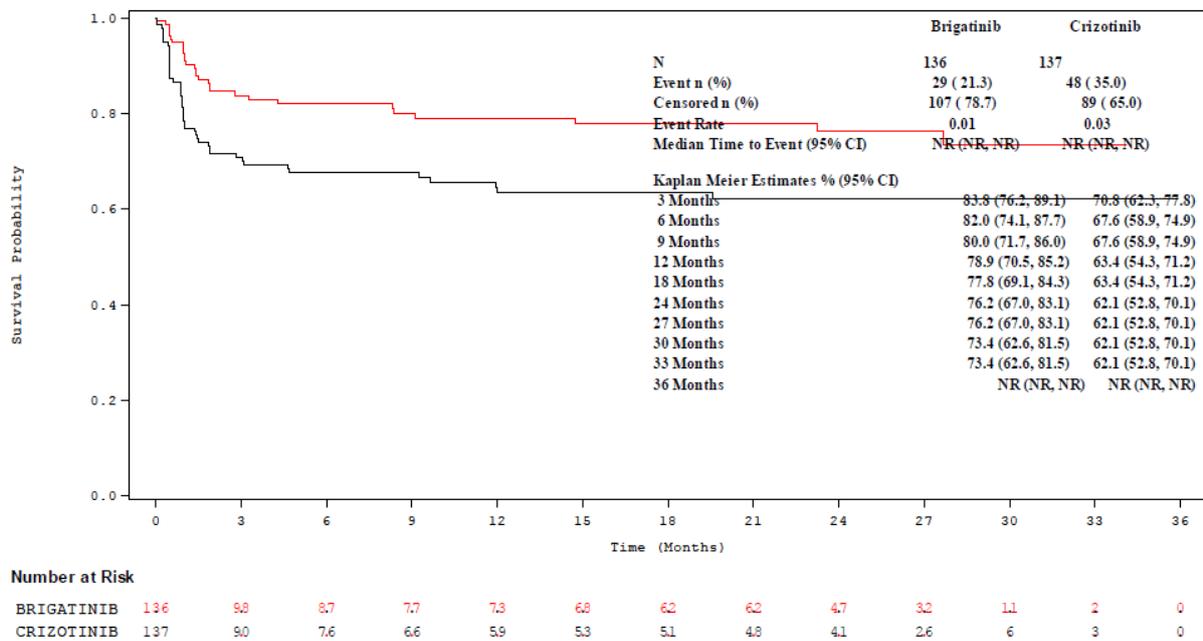


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alanin-Aminotransferase erhöht

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

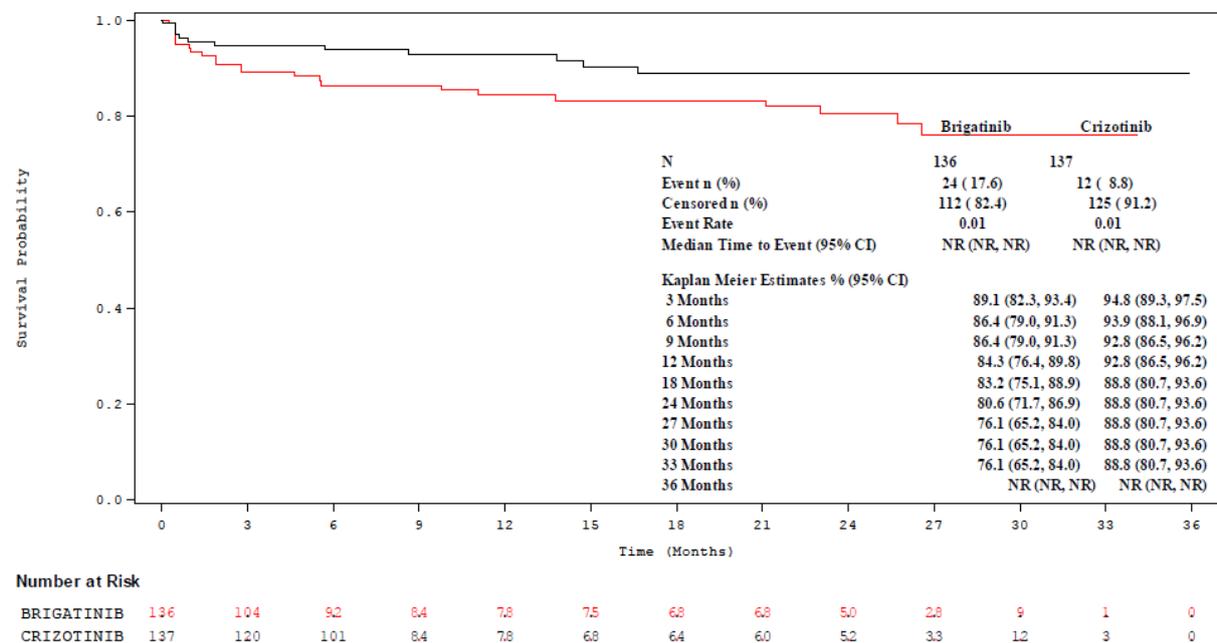


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Amylase erhöht

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

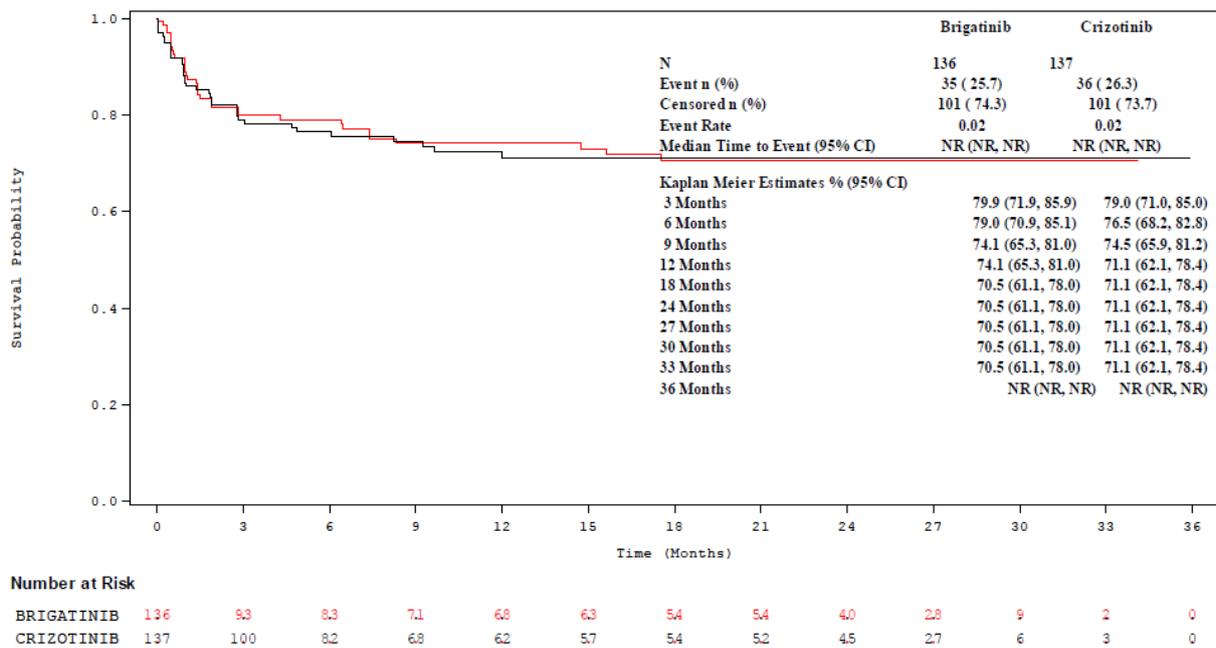


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Aspartat-Aminotransferase erhöht

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

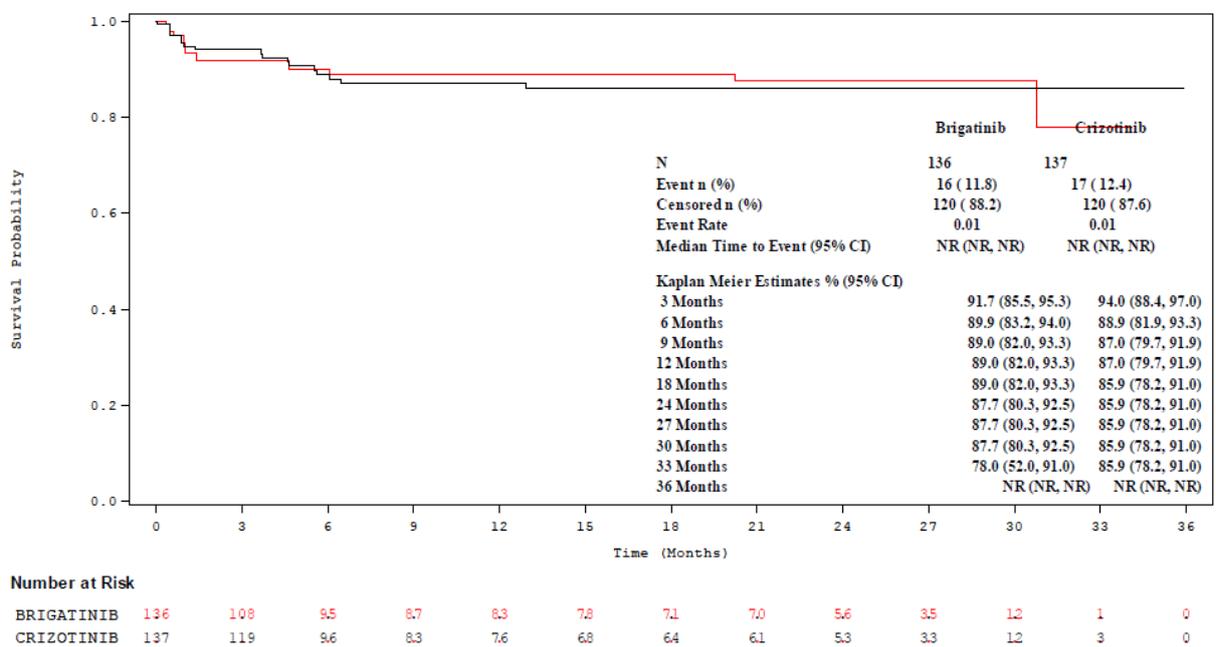


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alkalische Phosphatase erhöht

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

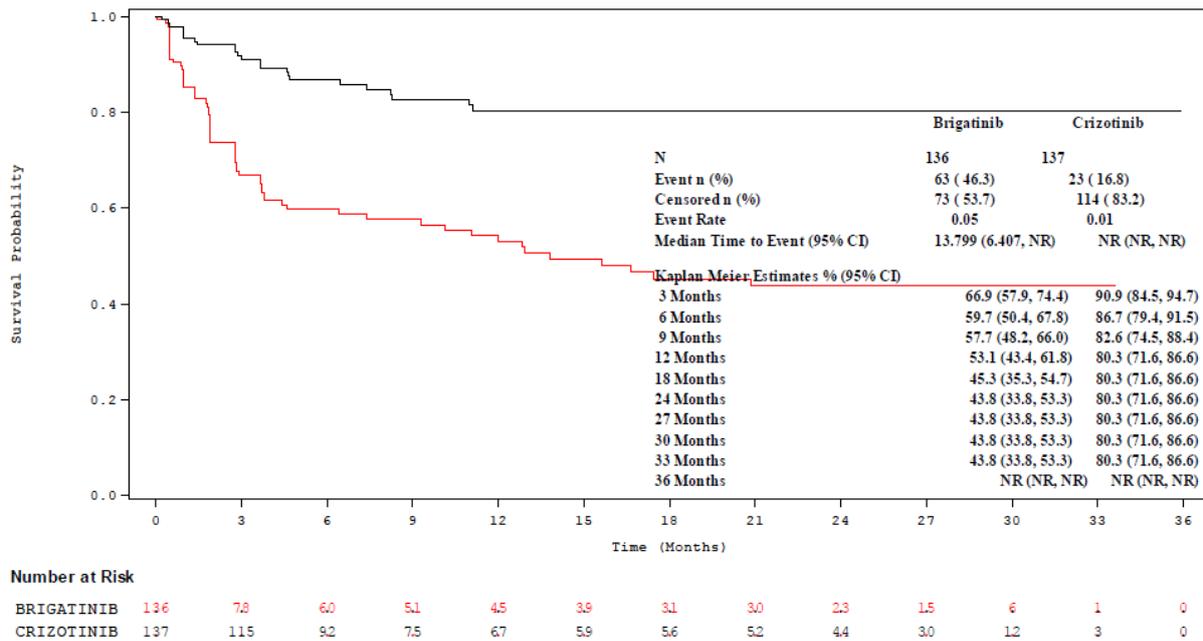


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Kreatinphosphokinase erhöht

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

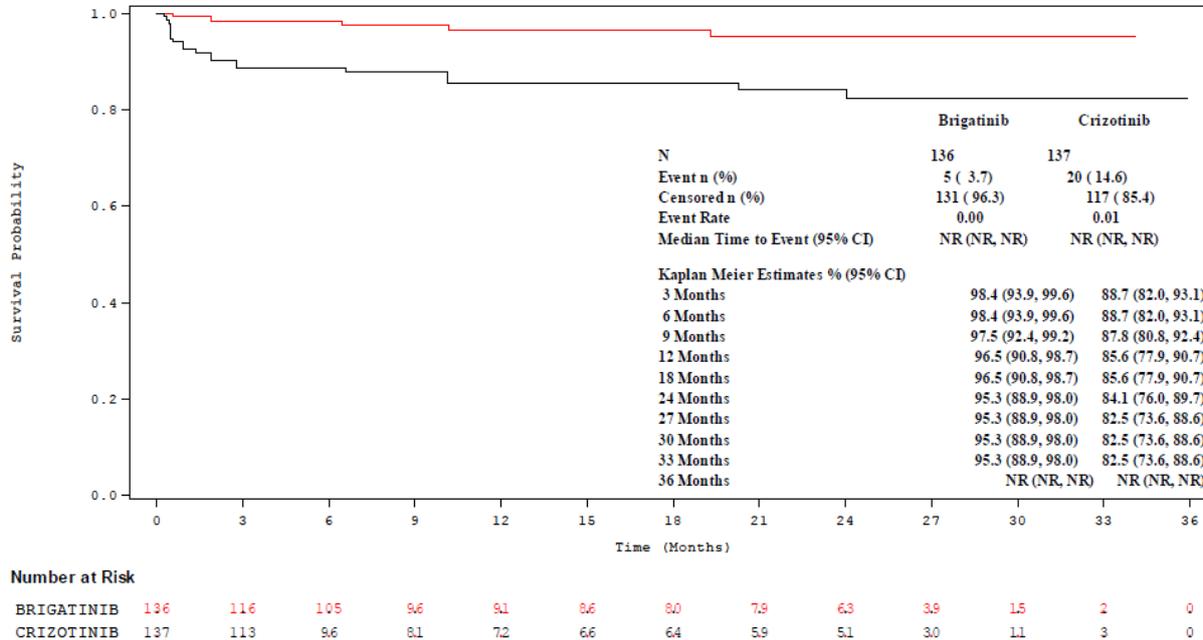


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Kreatinin erhöht

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

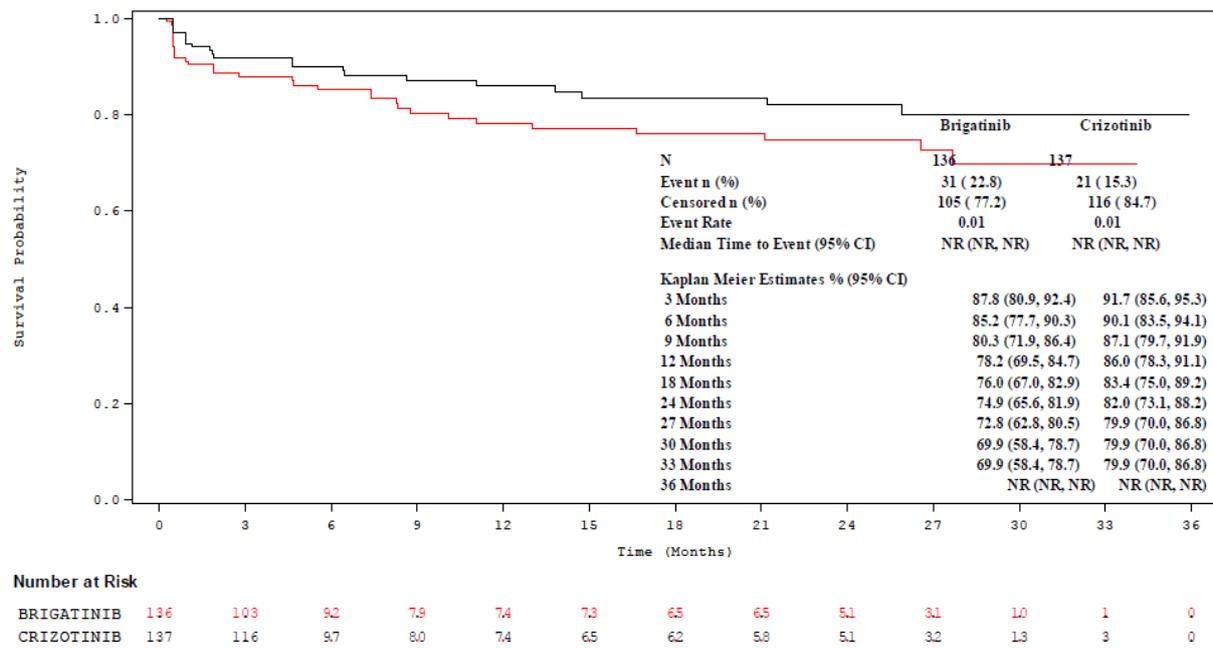


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Lipase erhöht

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

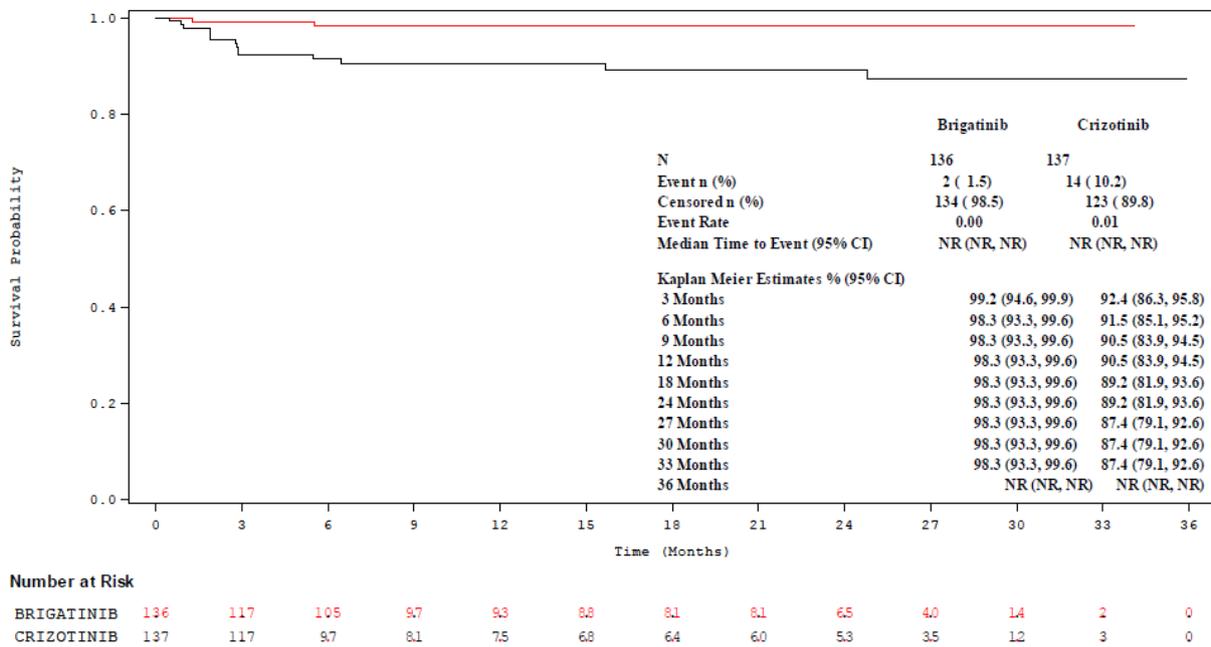


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verringerte Neutrophilenzahl

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

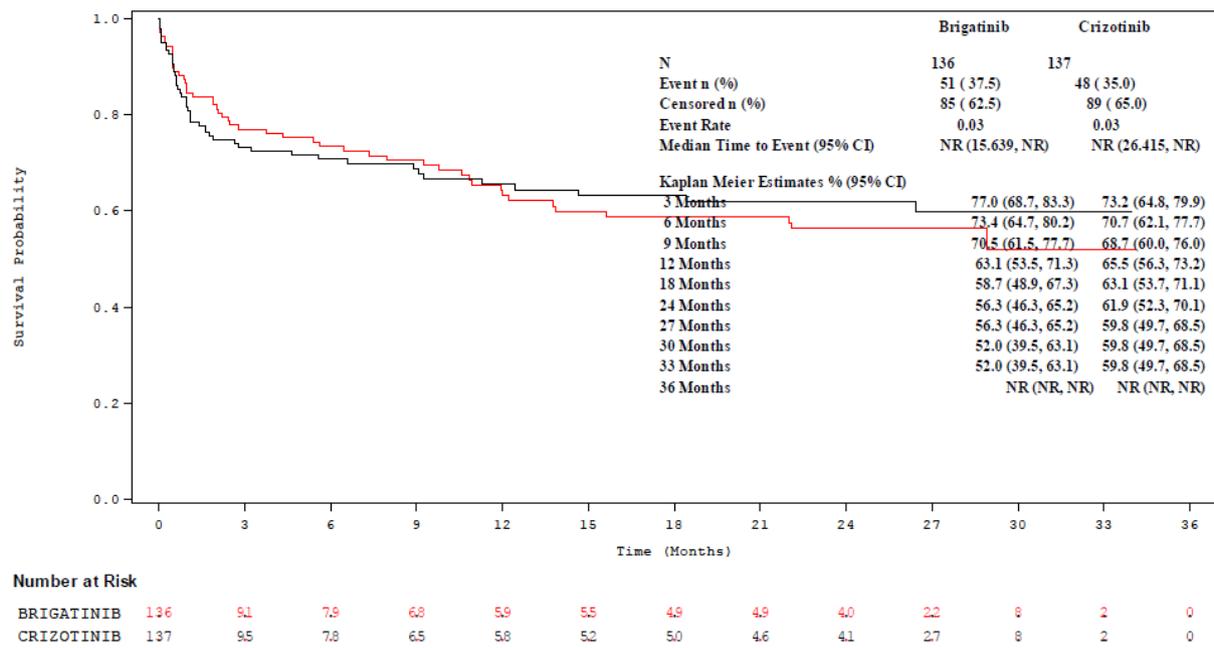


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

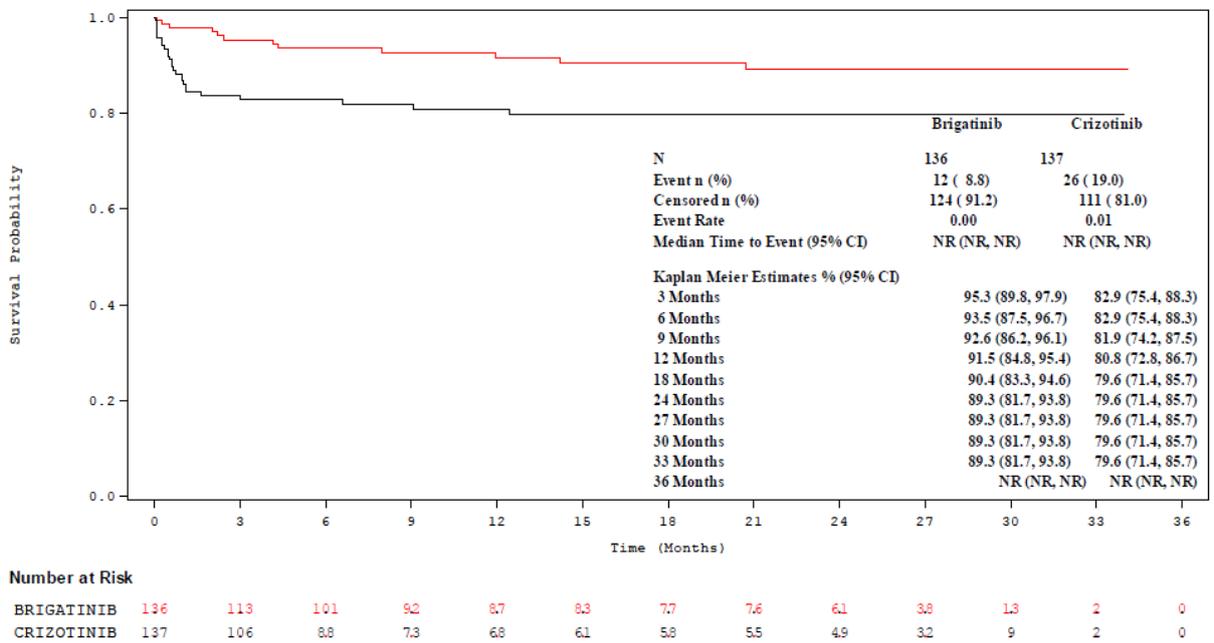


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verringerter Appetit

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

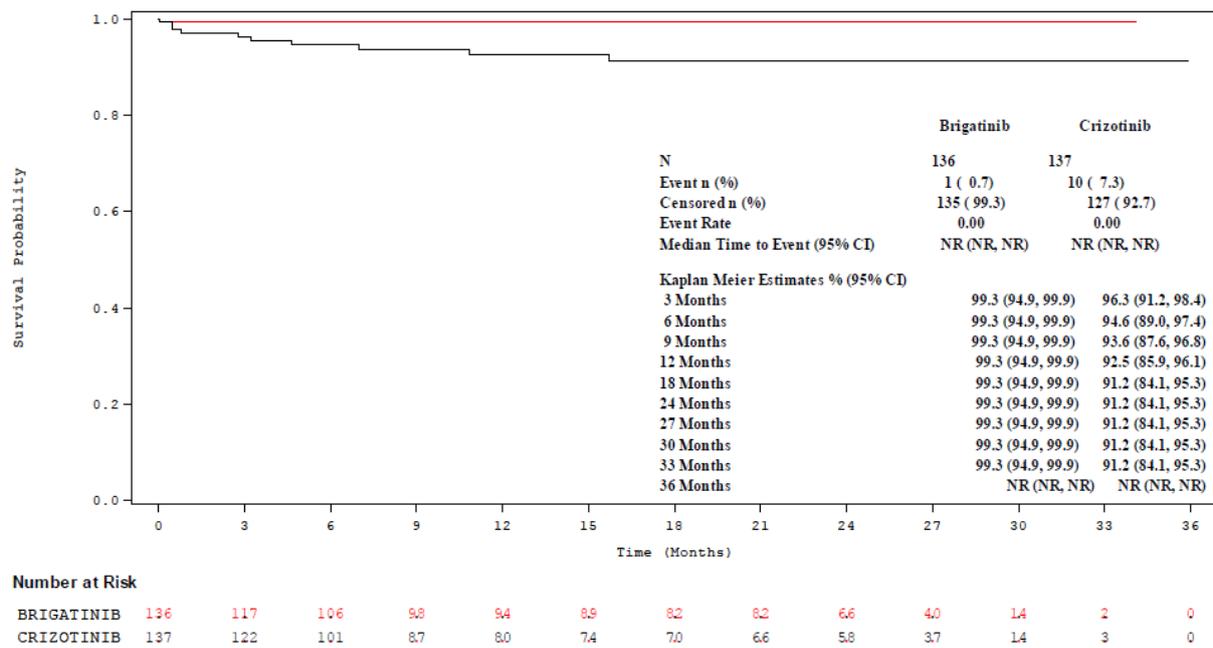


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hypoalbuminämie

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

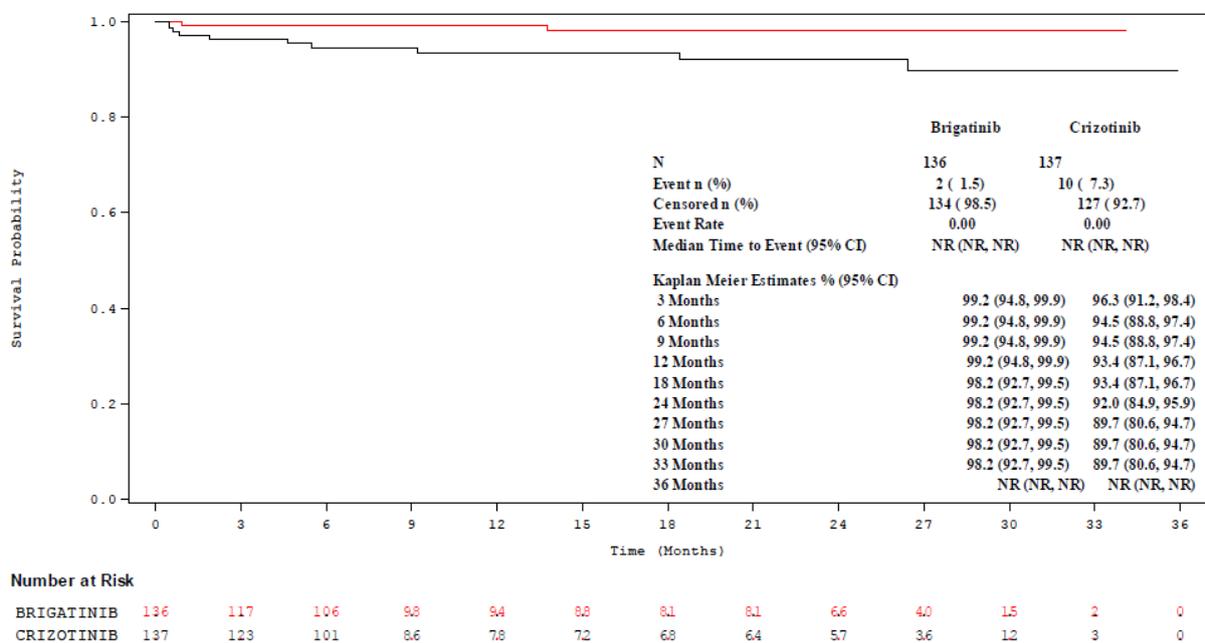


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hypokalzämie

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

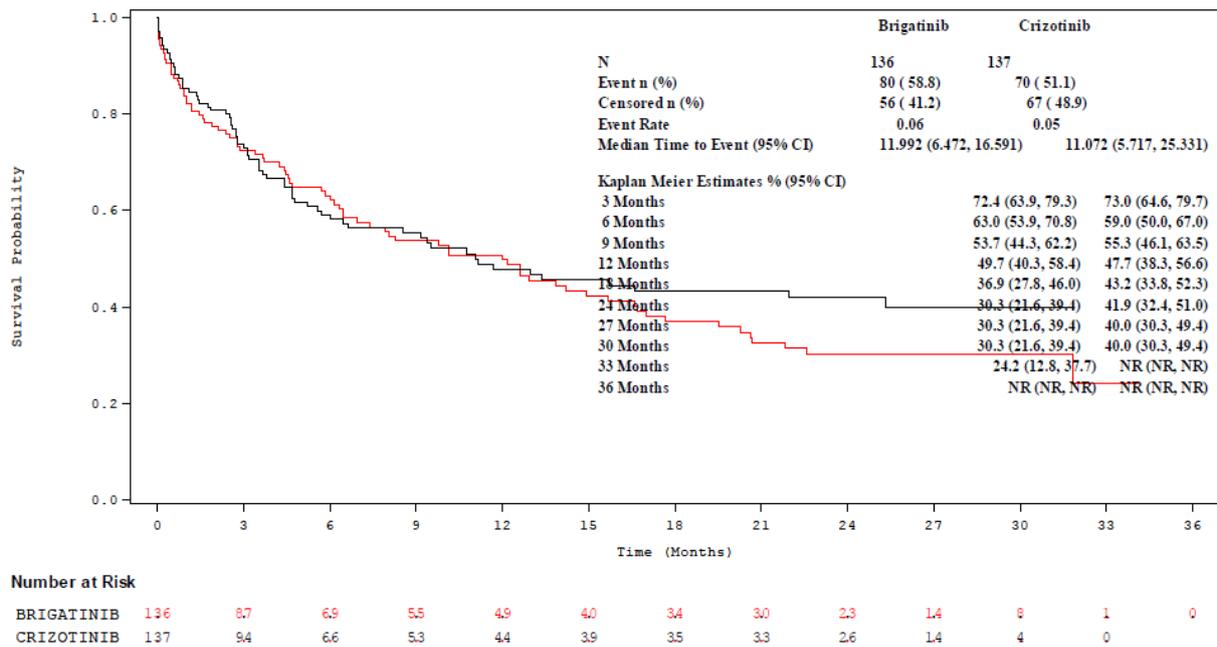


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

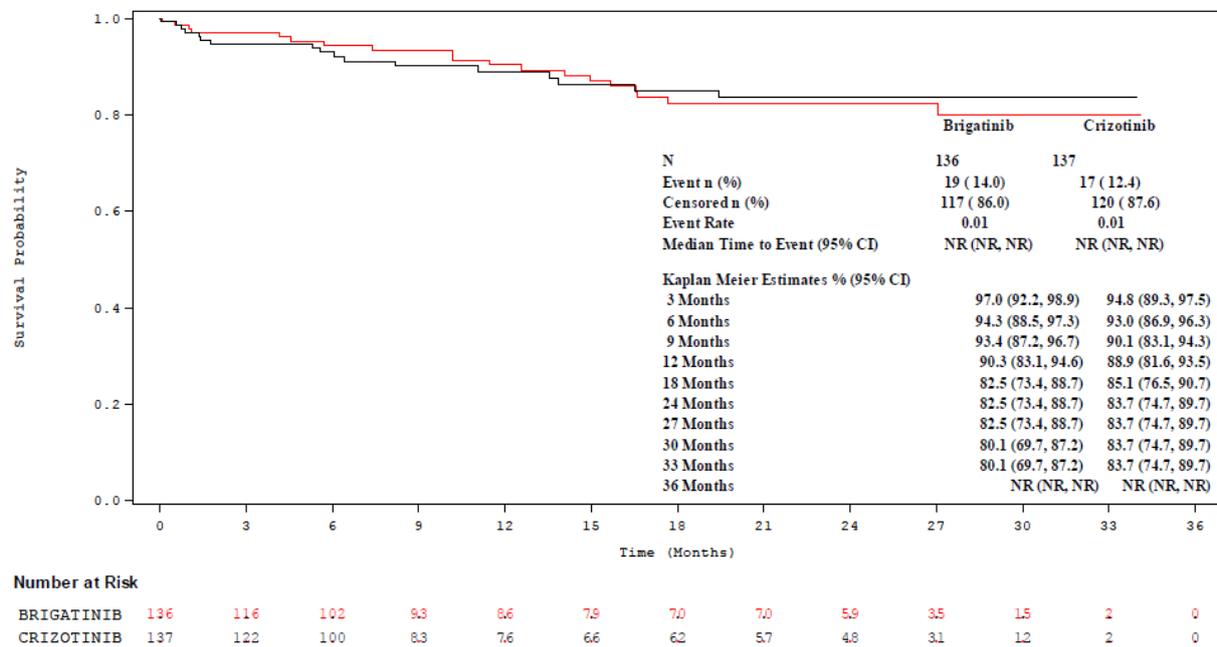


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gelenkschmerzen

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

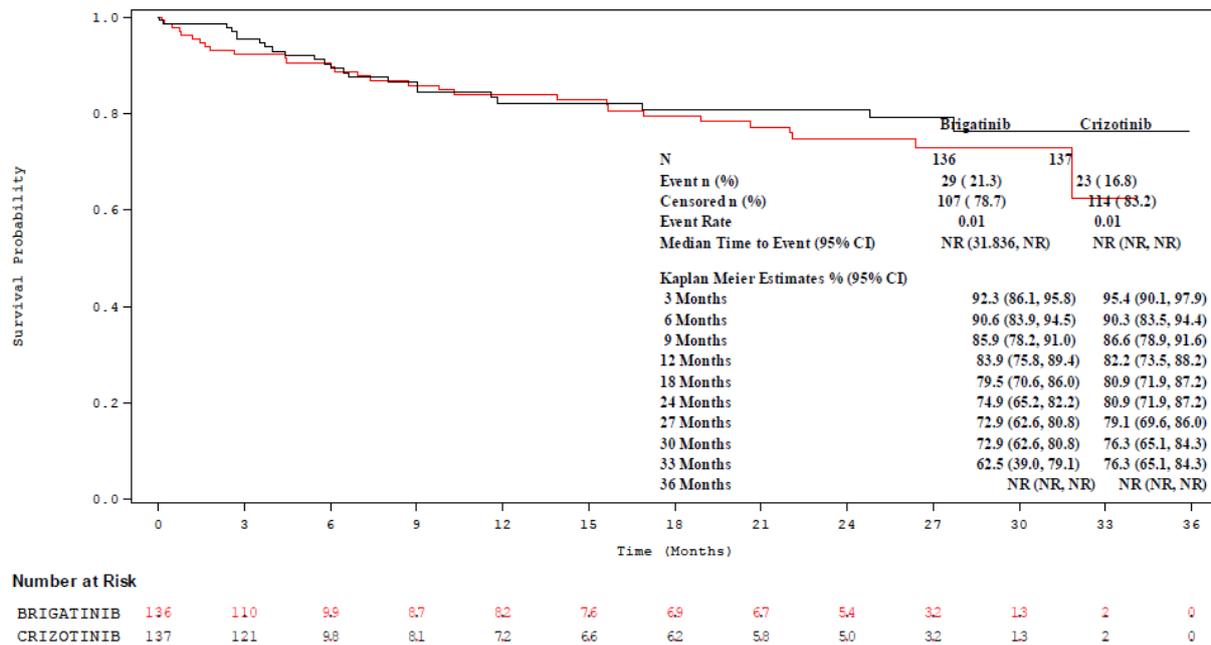


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Rückenschmerzen

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

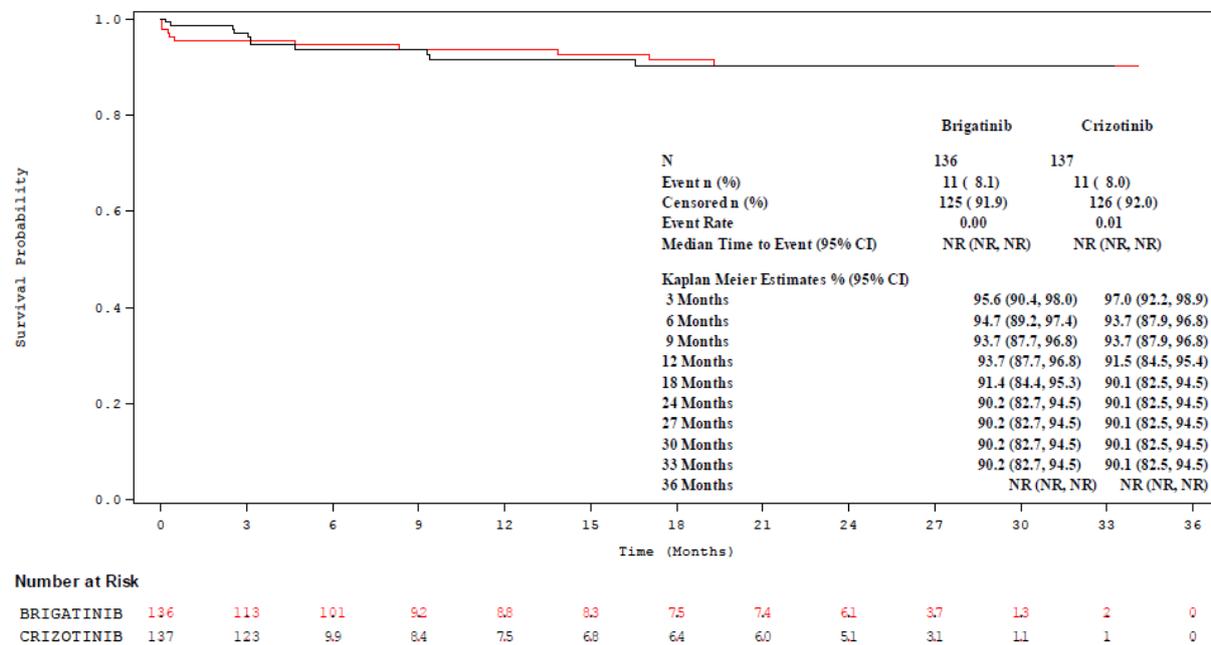
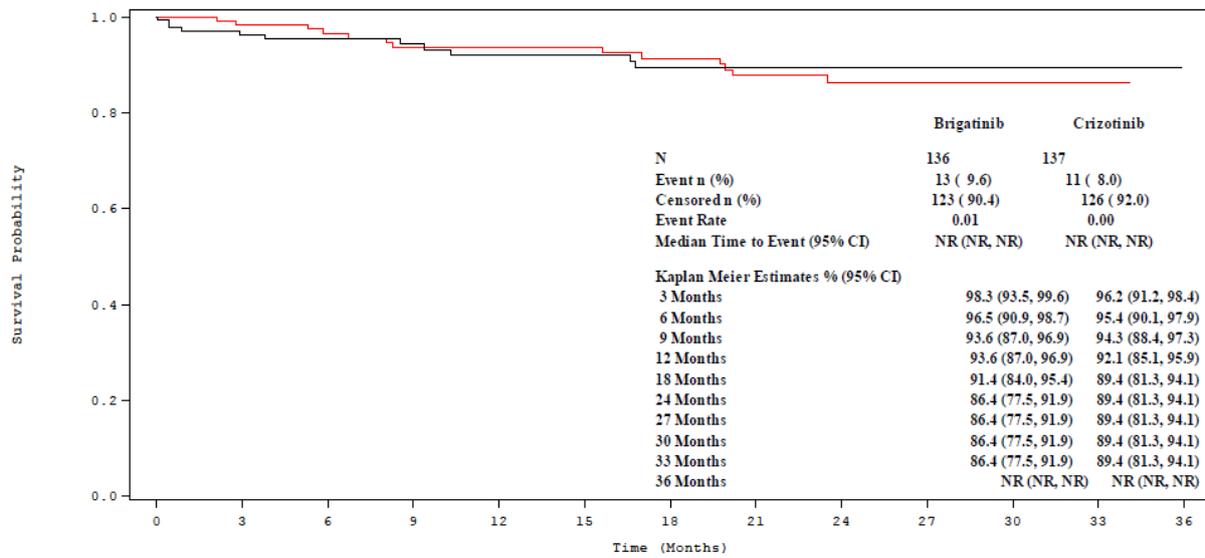


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Muskuloskelettale Brustschmerzen

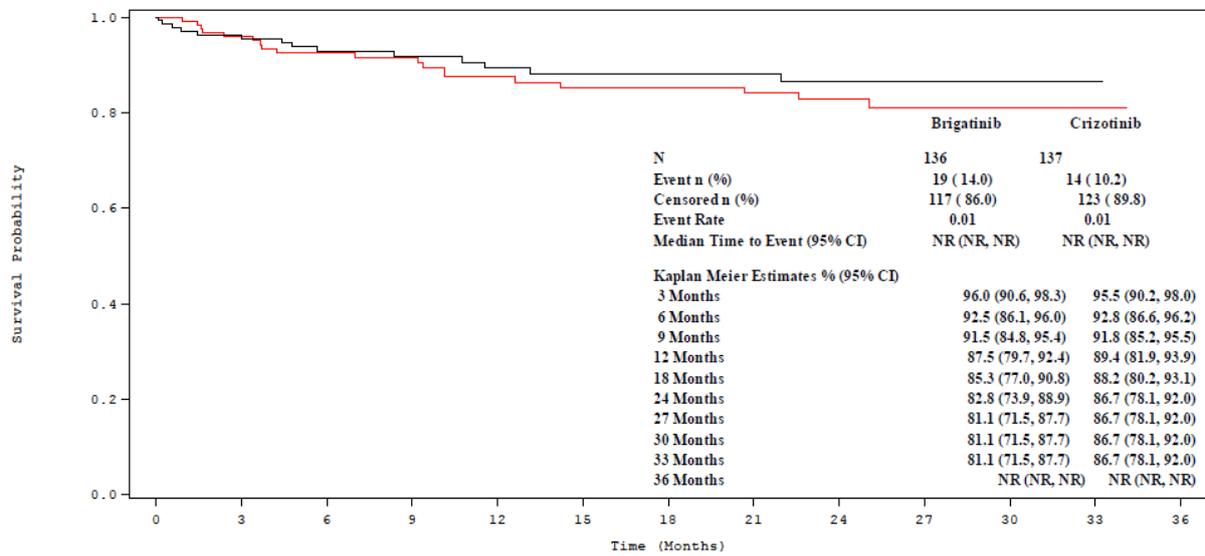
Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)



Number at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	117	104	94	90	86	77	74	58	37	13	1	0
CRIZOTINIB	137	122	102	86	78	71	65	61	52	32	12	3	0

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Schmerzen des Bewegungsapparates

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)



Number at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	113	98	91	83	76	70	69	59	36	14	2	0
CRIZOTINIB	137	121	98	82	75	67	64	60	51	31	10	1	0

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Muskelkrämpfen

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

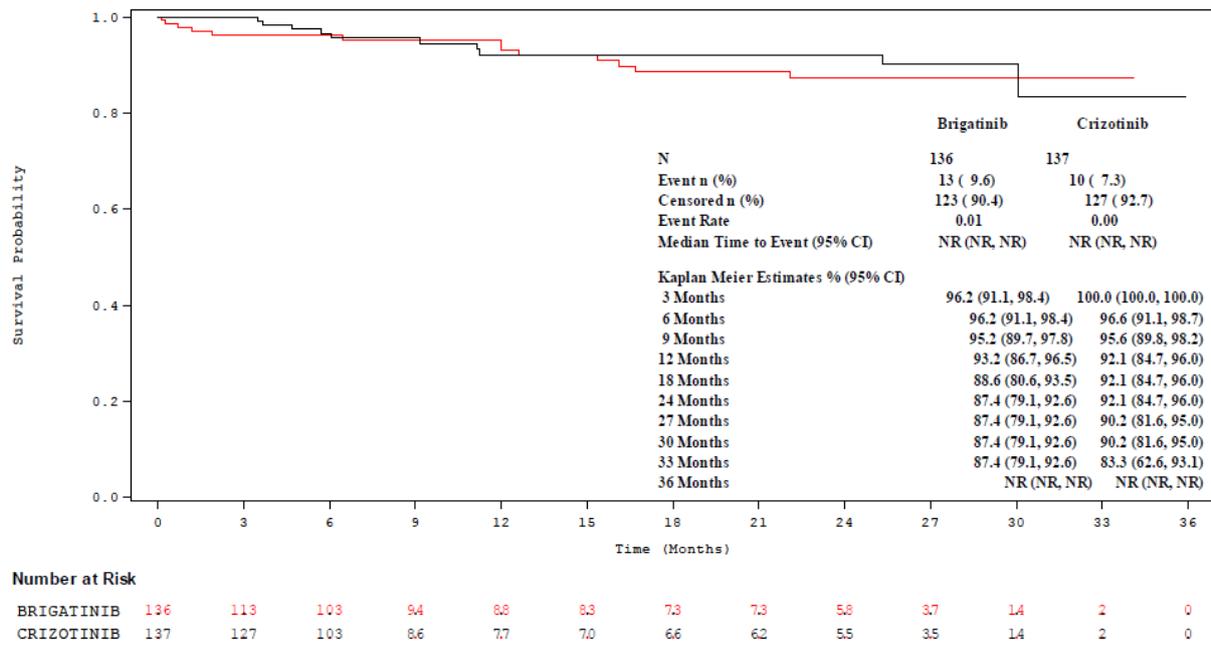


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Myalgie
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

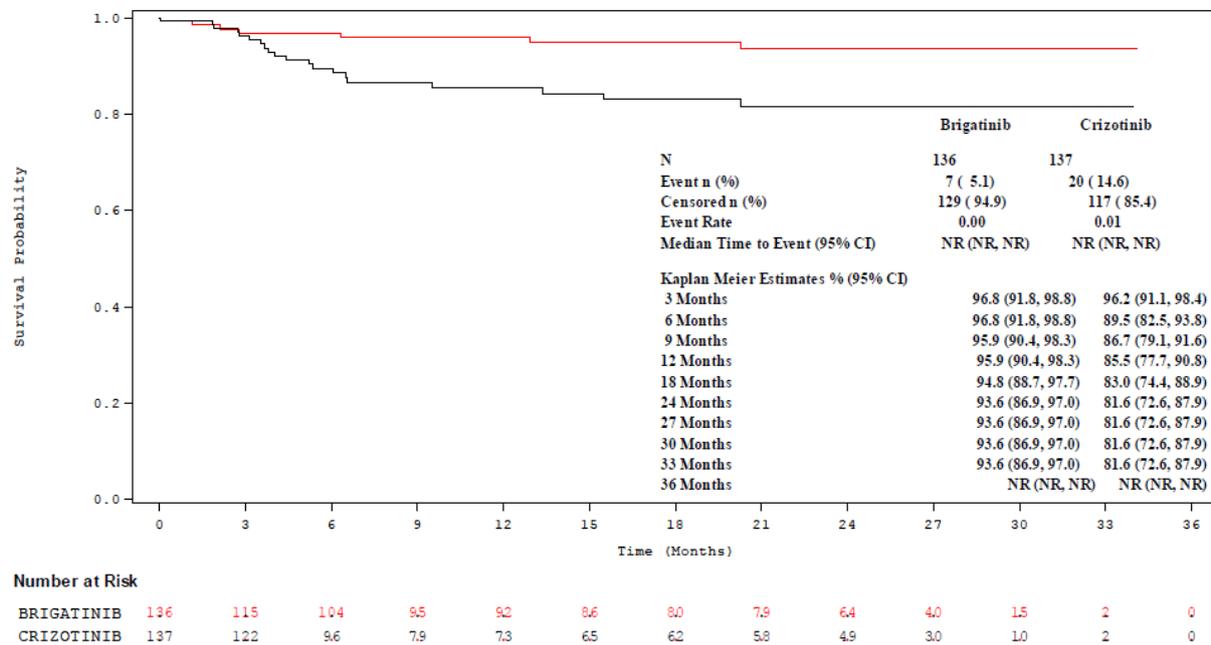


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Schmerzen in den Extremitäten
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

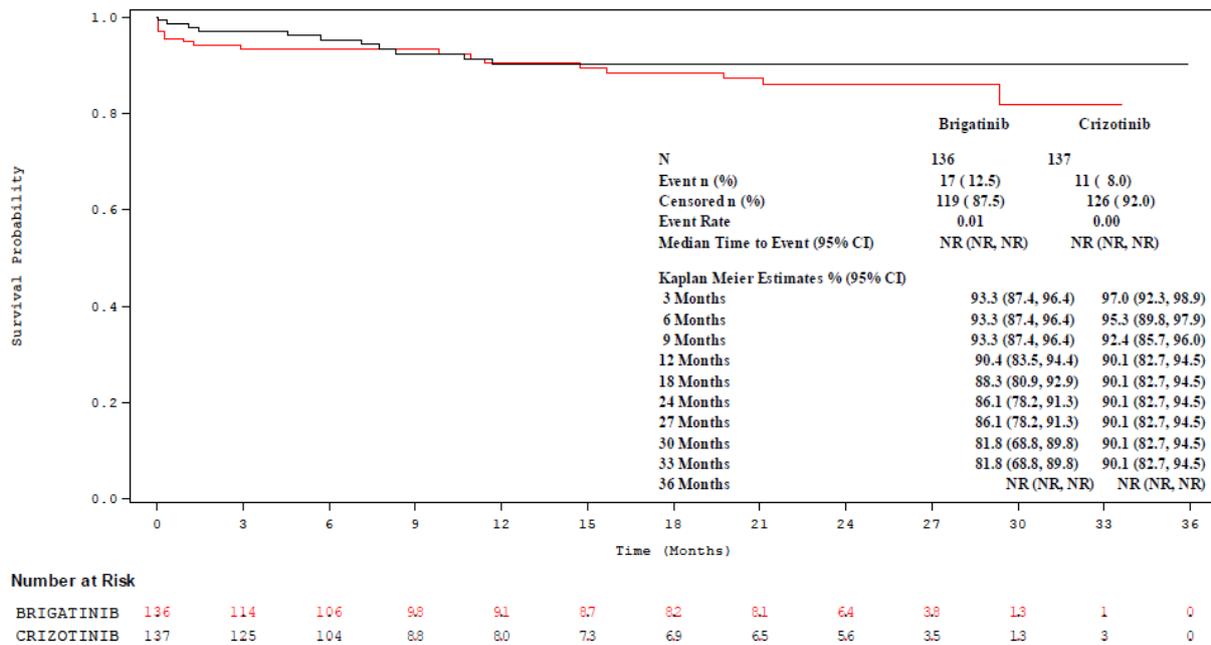


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten und Polypen)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

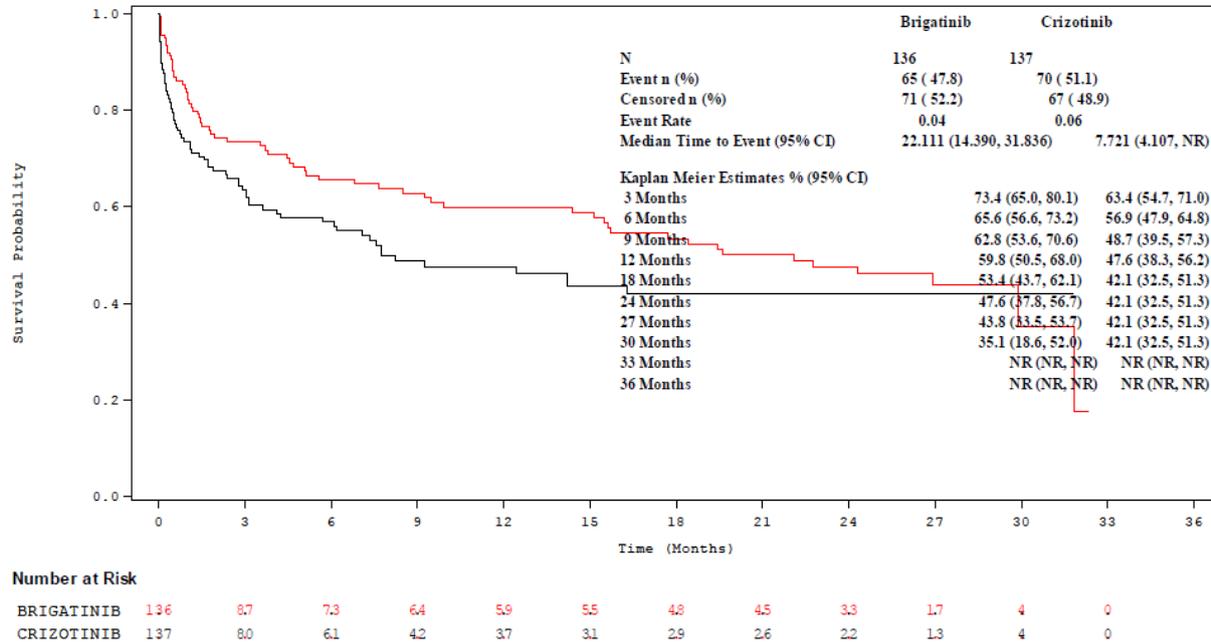
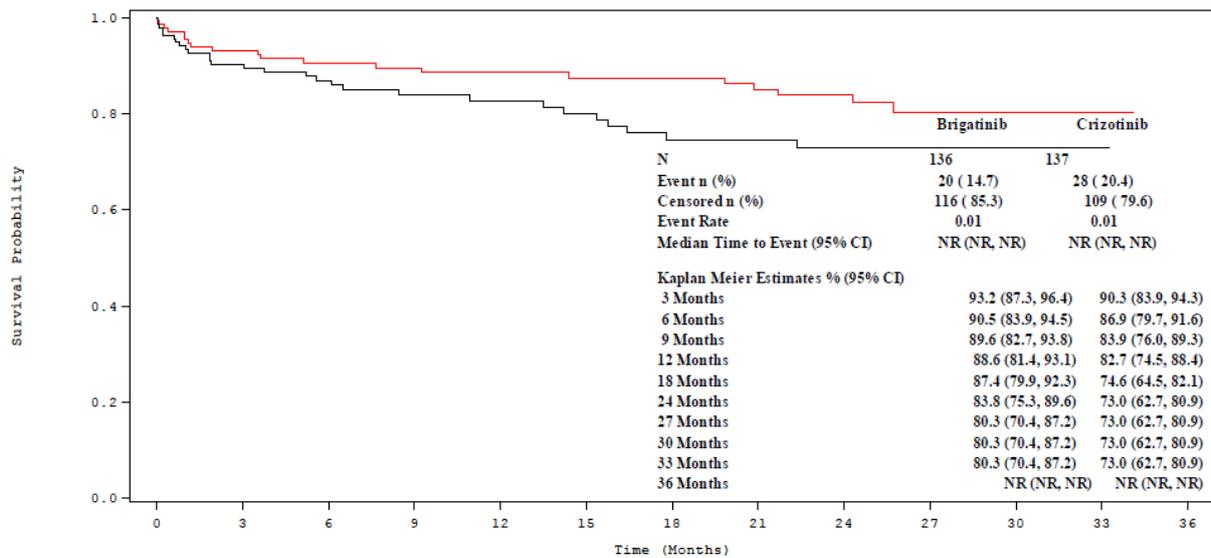


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Nervensystems

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

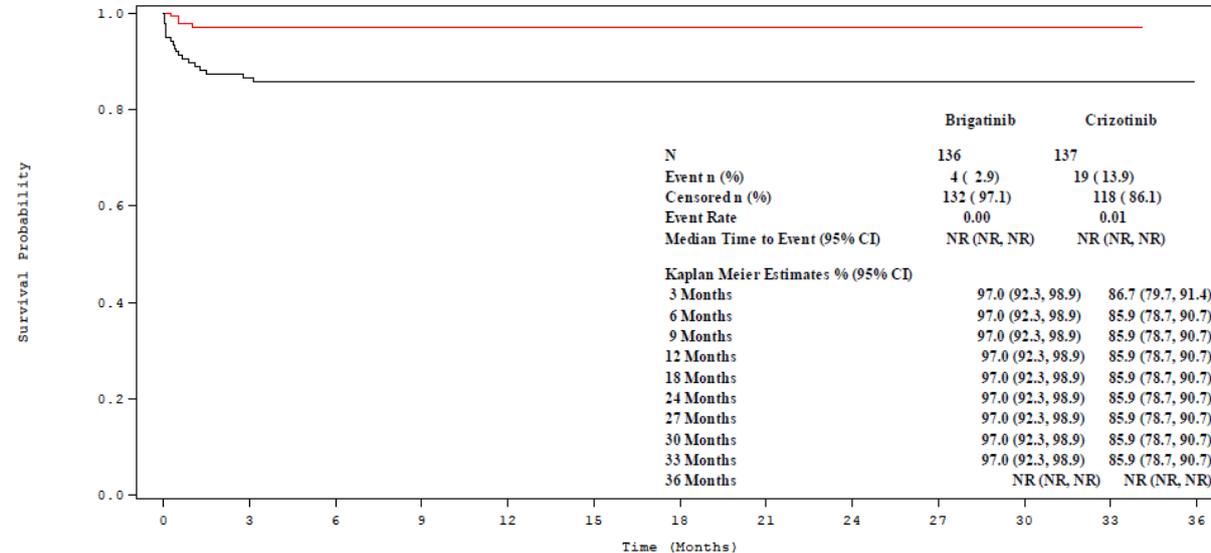


Number at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	110	97	89	84	78	73	71	54	30	9	1	0
CRIZOTINIB	137	115	92	75	68	59	53	50	42	27	10	1	0

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Schwindelgefühl

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

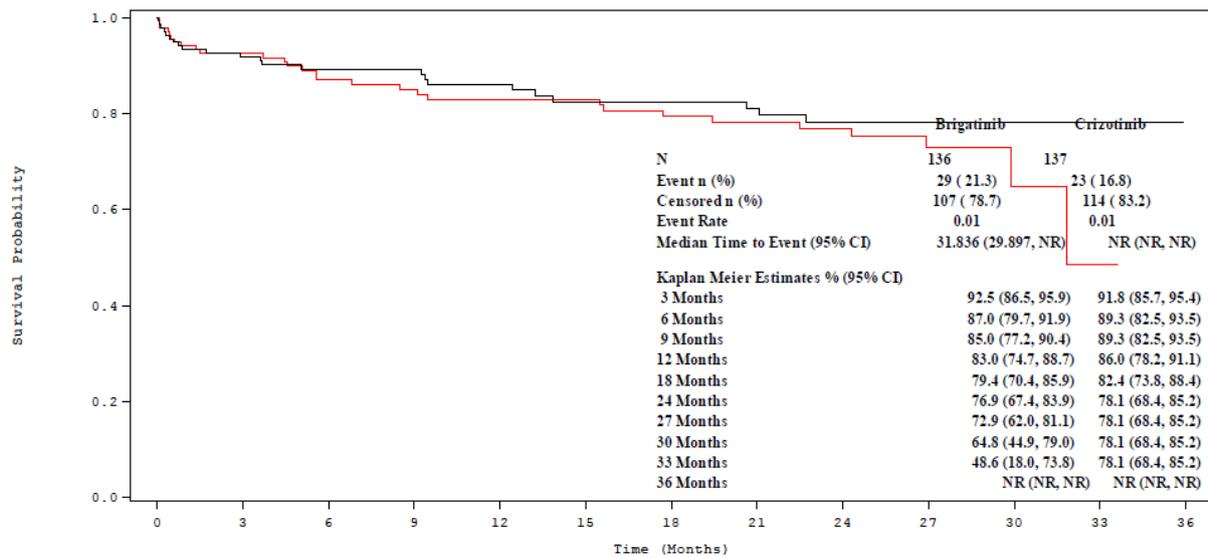


Number at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	115	105	97	93	88	81	81	65	41	15	2	0
CRIZOTINIB	137	111	92	76	70	62	59	55	47	30	11	2	0

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Geschmacksstörung

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

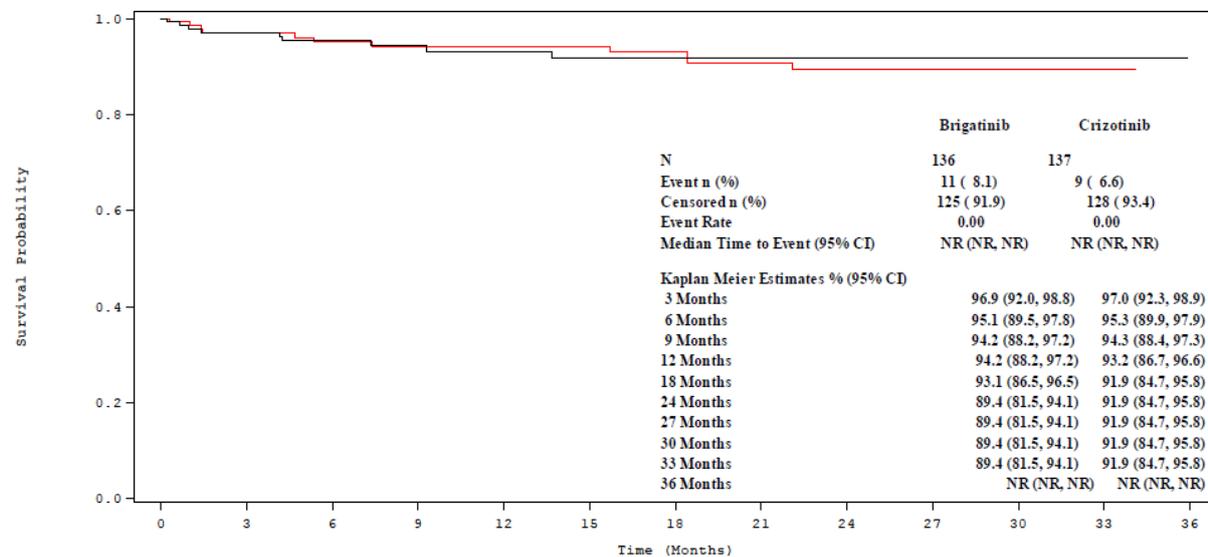


Number at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	108	92	82	77	72	65	64	51	29	8	1	0
CRIZOTINIB	137	117	97	83	76	66	63	58	48	31	12	2	0

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Kopfschmerzen

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

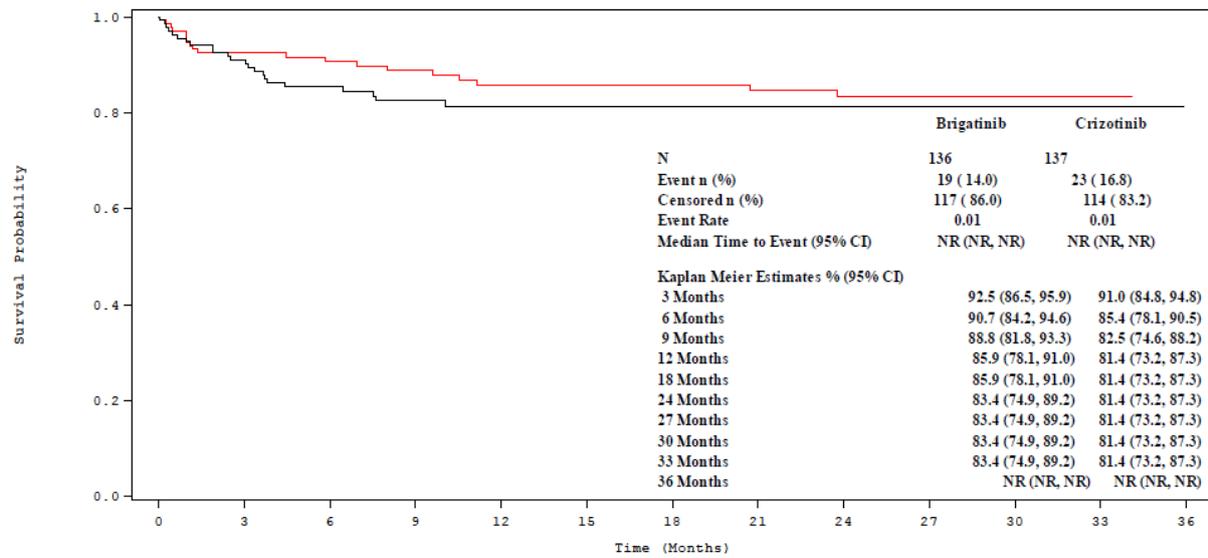


Number at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	115	103	94	90	85	77	75	59	35	13	2	0
CRIZOTINIB	137	123	101	84	76	68	64	60	55	36	14	3	0

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Parästhesie

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

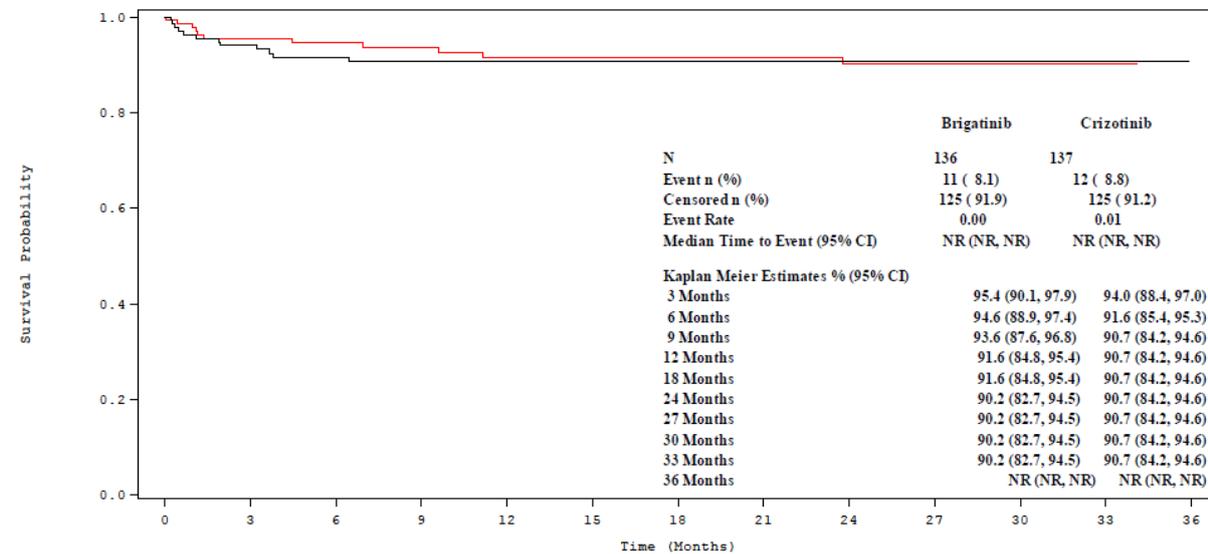


Number at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	112	100	91	85	83	76	75	60	36	13	1	0
CRIZOTINIB	137	117	93	77	74	67	64	60	52	33	14	3	0

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Psychiatrische Erkrankungen

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)



Number at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	113	101	93	87	85	78	78	62	38	13	1	0
CRIZOTINIB	137	121	99	83	78	71	67	63	55	35	14	3	0

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Schlafstörungen

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

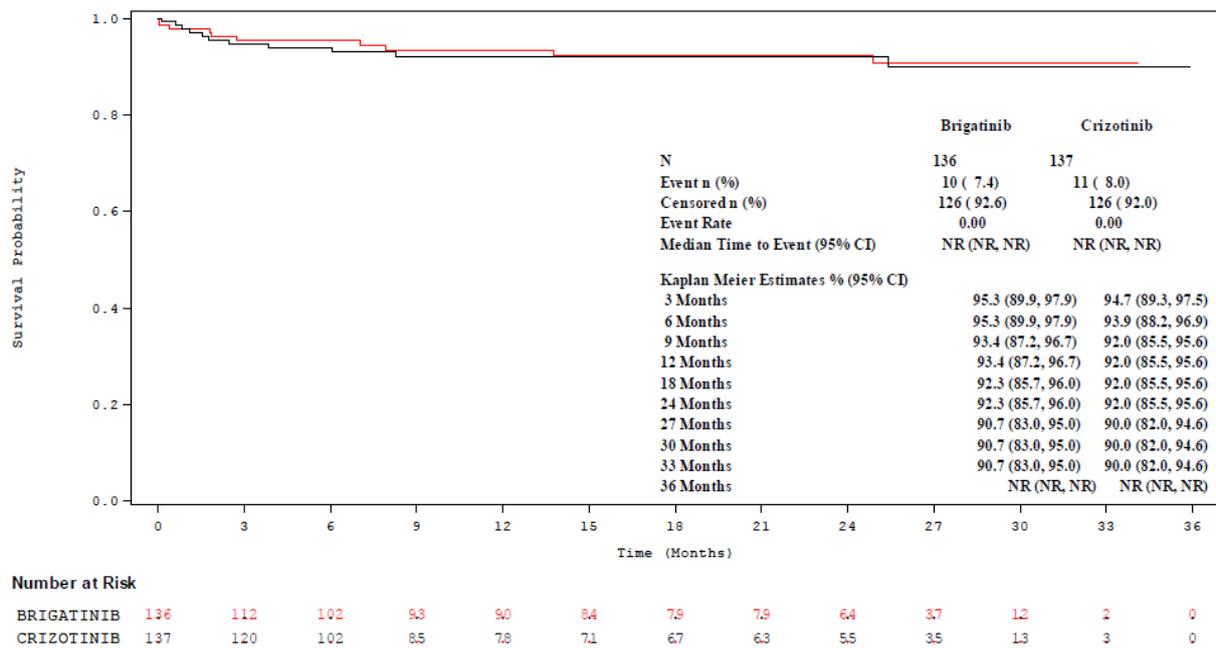


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

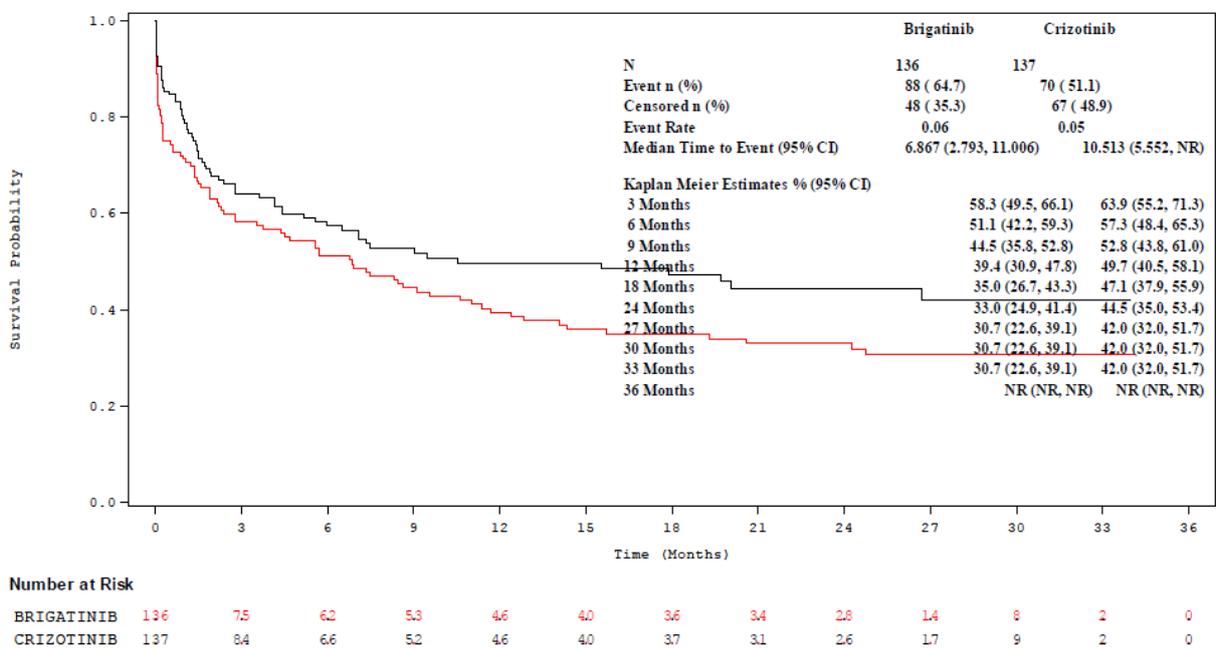


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

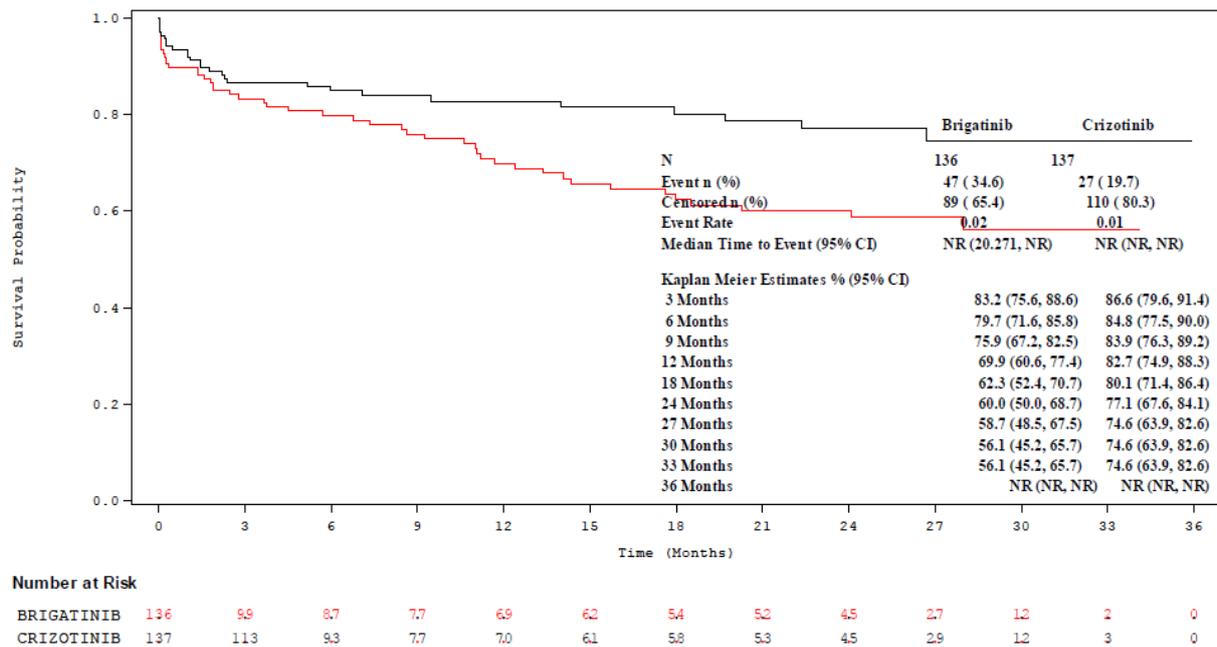


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Husten
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

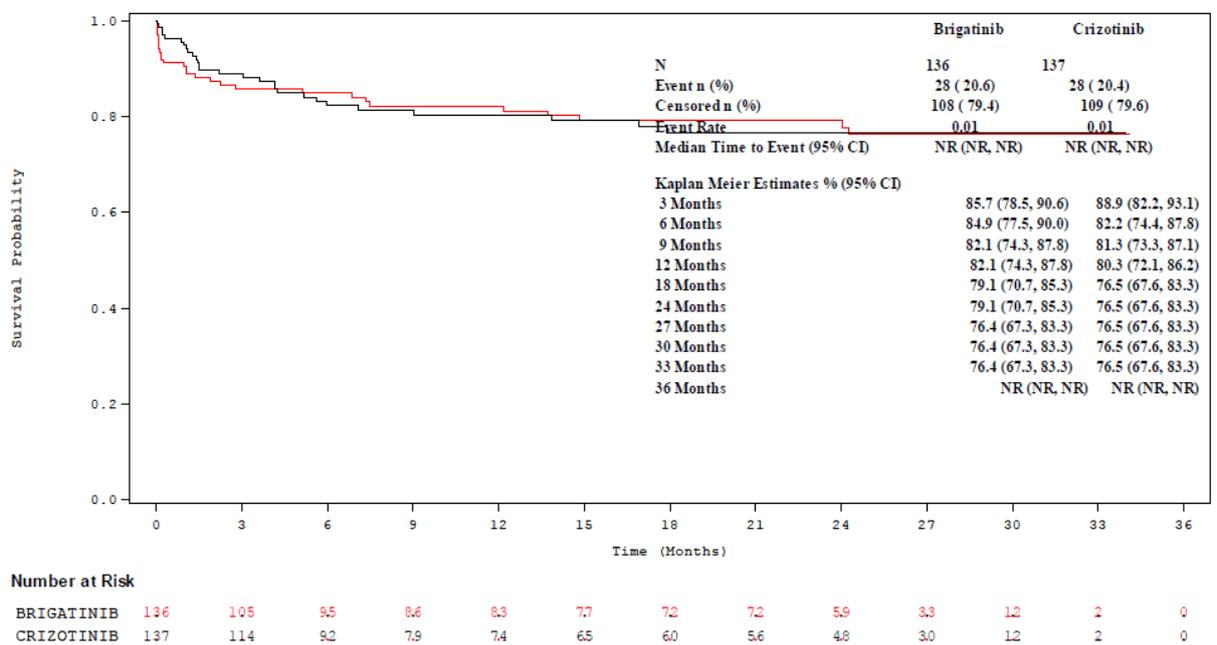
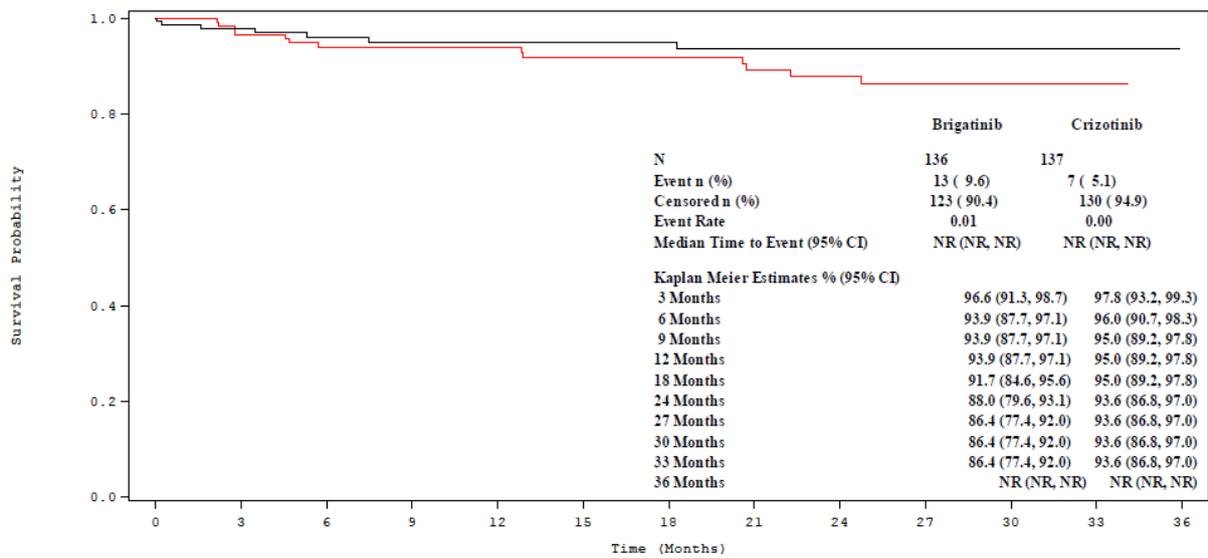


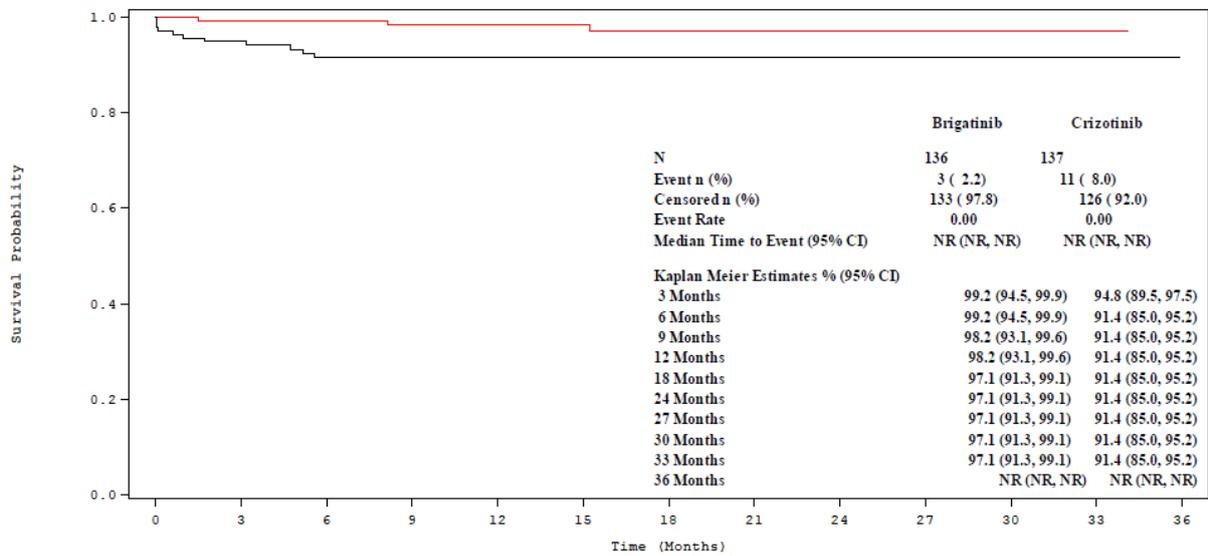
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Dyspnoe
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)



Number at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	114	100	92	88	82	75	73	59	38	12	2	0	0
CRIZOTINIB	137	124	103	86	79	72	68	63	54	35	13	3	0	0

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Oropharyngeale Schmerzen

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)



Number at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	117	106	99	94	90	83	83	67	41	15	2	0	0
CRIZOTINIB	137	121	100	85	80	73	69	65	57	37	14	3	0	0

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Pleuraerguss

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

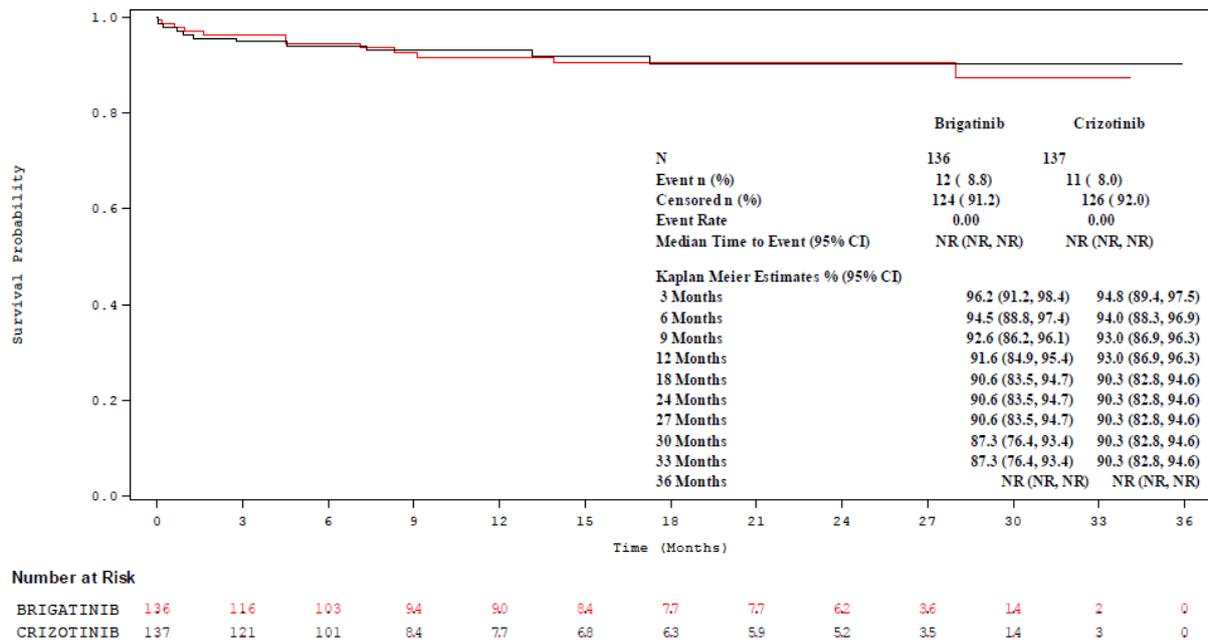


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Produktiver Husten

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

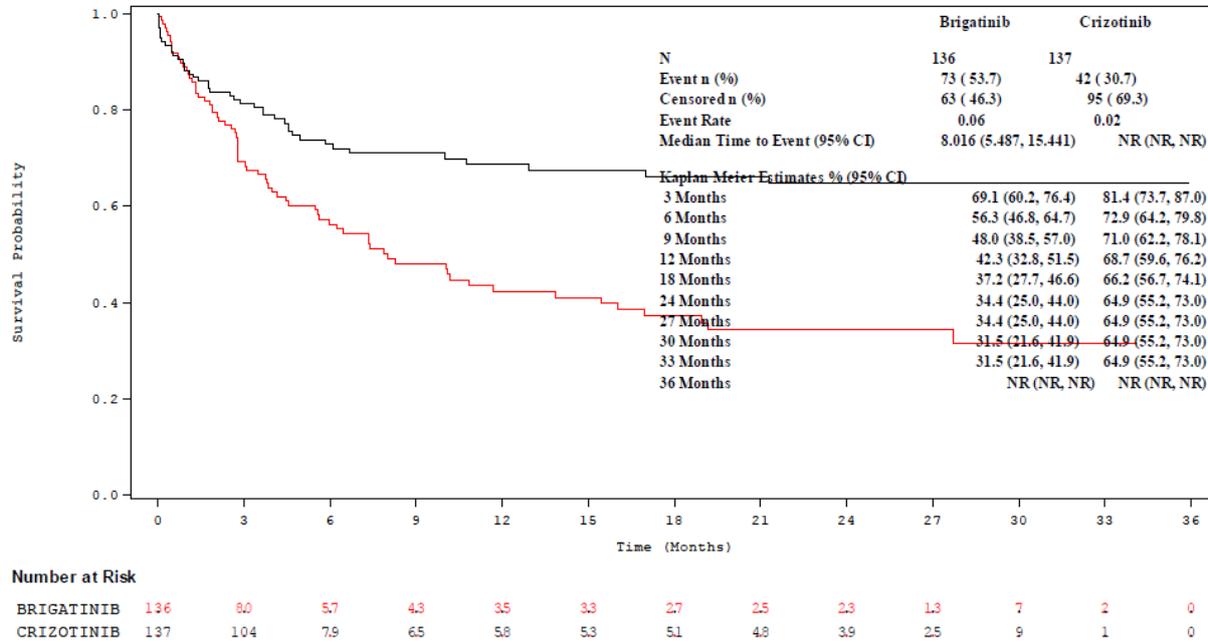


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

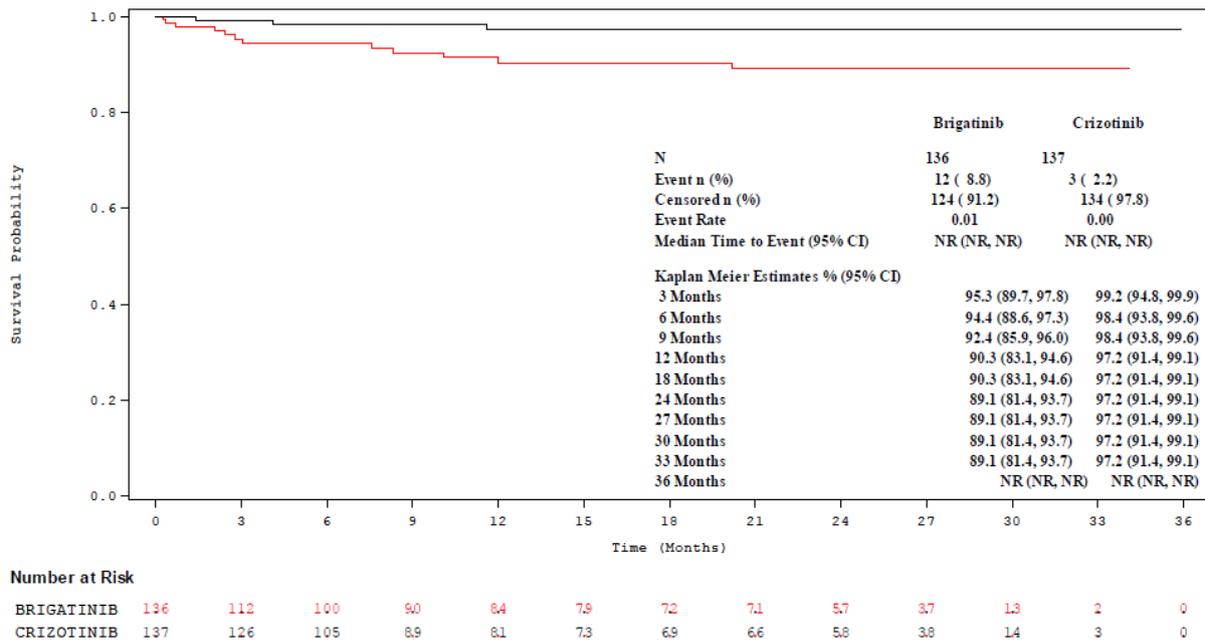


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Akneiforme Dermatitis

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

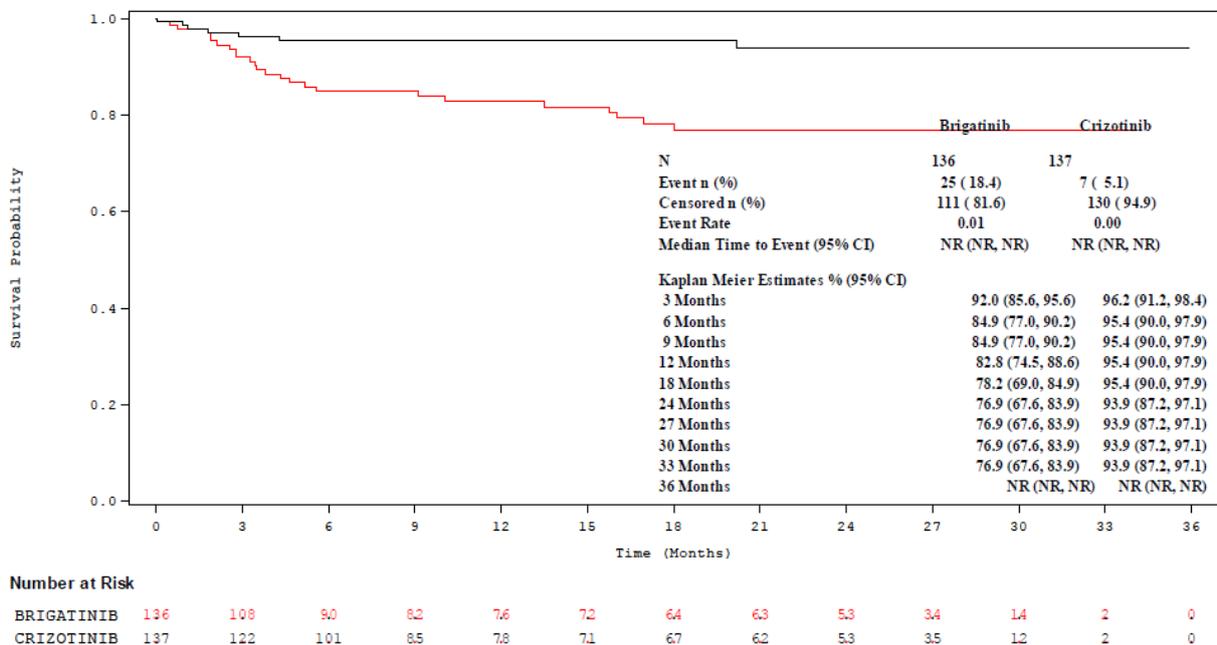


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Juckreiz

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

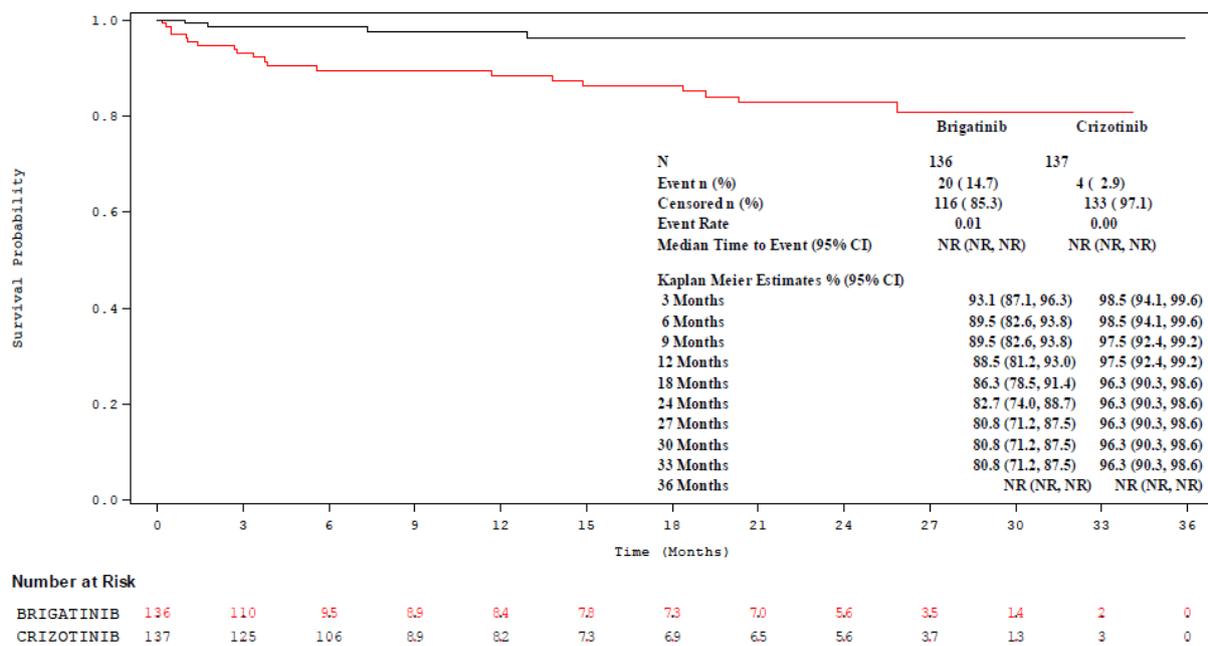


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Exanthem

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

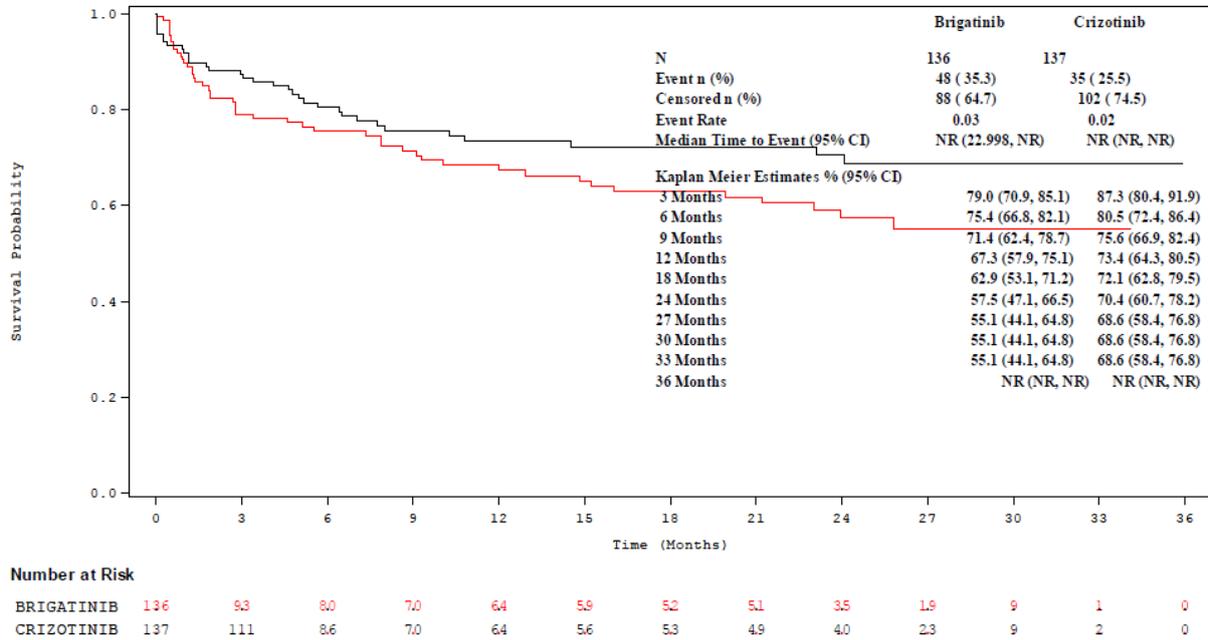


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gefäßerkrankungen

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

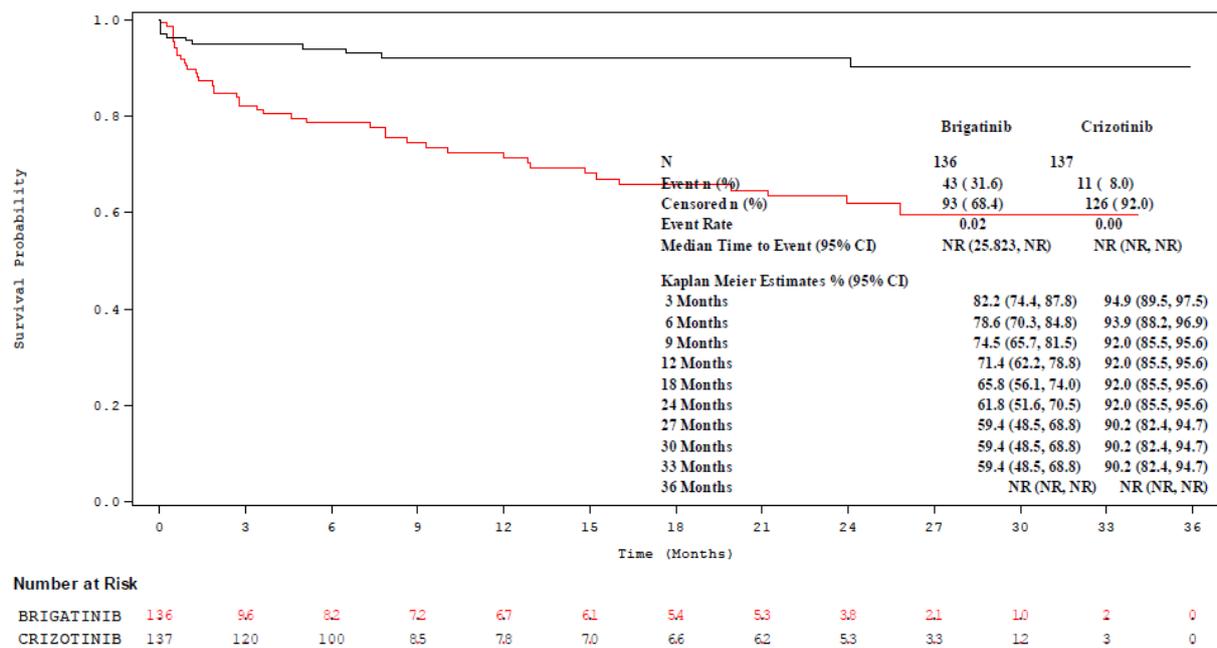


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Bluthochdruck

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

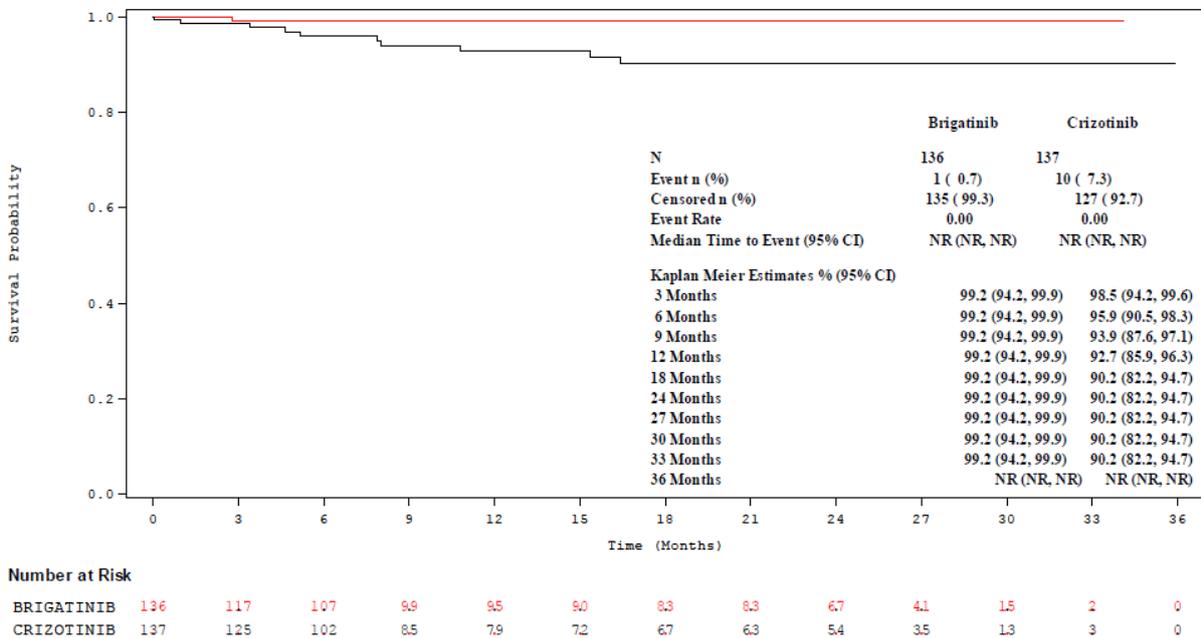
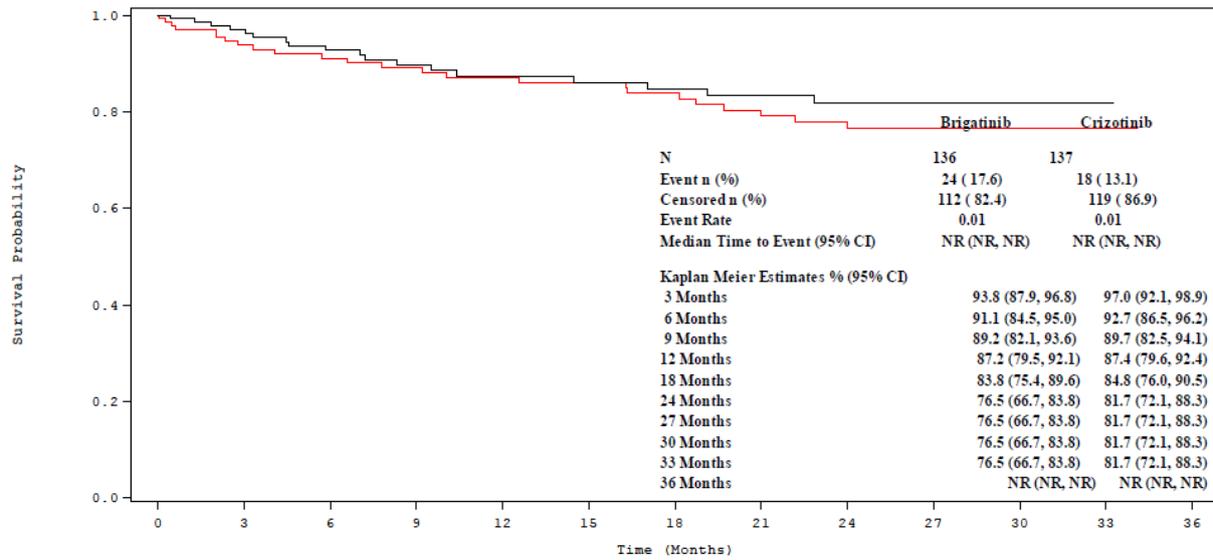


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hypotonie

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)



Number at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	112	98	88	84	79	72	68	53	31	12	1	0
CRIZOTINIB	137	123	99	82	73	65	61	56	47	28	11	1	0

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1 (8)

Leichte und moderate unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad ≤ 2)

Das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten eines unerwünschten Ereignisses des NCI CTCAE-Grades ≤ 2 über die Zeit war unter Brigatinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Crizotinib statistisch signifikant um 38 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,49; 0,80] (Tabelle 4-69, Tabelle 4-71, Abbildung 4-119).

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Leichte und moderate unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: Sicherheitspopulation Hauptanalyse	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib		
	N	n (%)	N	n (%)	Mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des Ereignisses in Monaten	HR* [95 %-KI]	p-Wert ^o
Patienten mit ≥ 1 UE, CTCAE Grad ≤ 2	136	133 (97,8)	137	136 (99,3)	0,23 vs. 0,03	0,62 [0,49; 0,80]	<0,0001

*berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten

^oberechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern (s.*)

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis

Ref.: Analysen ALTA-1L Tabelle 15.3.1.1.1.1 (8)

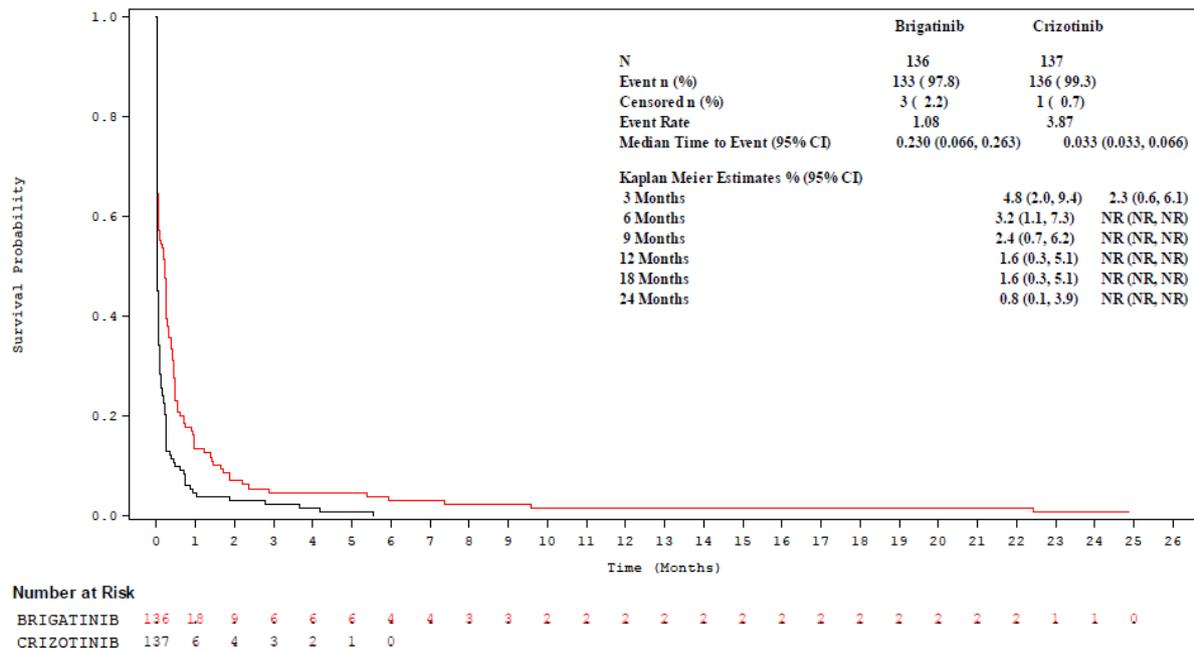


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unerwünschten Ereignisses des NCI CTCAE-Grades ≤ 2

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.2.1.3 (8)

Schwere unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich des mittleren Risikos für das erstmalige Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (NCI CTCAE-Grad ≥ 3) über die Zeit bestand zwischen Brigatinib und Crizotinib kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,25 [0,94; 1,68]; $p=0,1393$) (Tabelle 4-69, Tabelle 4-72, Abbildung 4-120).

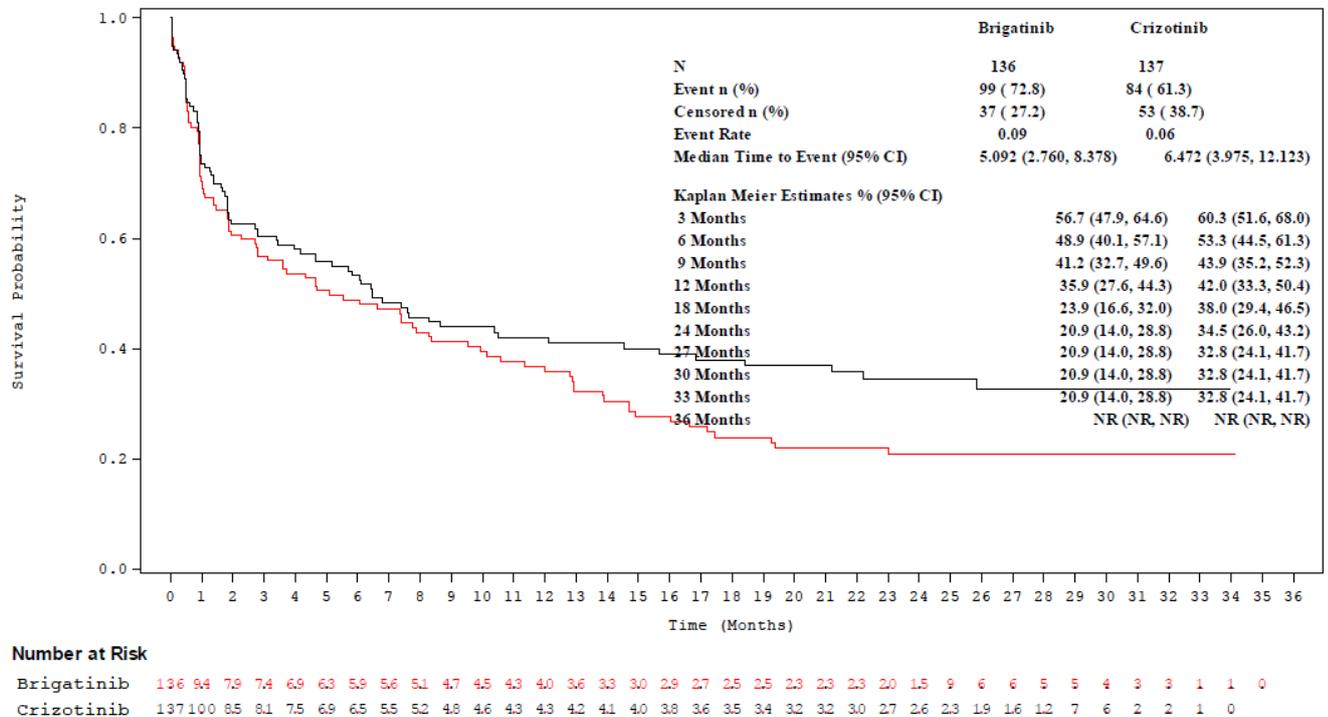


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.2.1.4 (8)

Auf SOC- und PT-Ebene war das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses über die Zeit für die Preferred Terms Alanin-Aminotransferase erhöht und Verringerte Neutrophilenzahl statistisch signifikant zugunsten von Brigatinib reduziert. Für Untersuchungen (SOC), Kreatinphosphokinase erhöht (PT), Gefäßerkrankungen (SOC) und Bluthochdruck (PT) zeigten sich statistische signifikante Unterschiede zum Nachteil von Brigatinib. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen wurden somit überwiegend bei Laborparametern beobachtet. Der im Brigatinib-Arm häufiger auftretende Bluthochdruck war gut behandelbar und führte bei keinem der Patienten zu einem Therapieabbruch. Eine Dosisreduktion aufgrund von Bluthochdruck wurde im Brigatinib-Arm bei 3 Patienten (2,2 %) vorgenommen, im Crizotinib-Arm war keine entsprechende Dosisreduktion erforderlich.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: Sicherheitspopulation Hauptanalyse	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib		
	N	n (%)	N	n (%)	Mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des Ereignisses in Monaten	HR [95 %-KI]*	p-Wert ^o
Patienten mit ≥ 1 schweren unerwünschten Ereignis	136	99 (72,8)	137	84 (61,3)	5,09 vs. 6,47	1,25 [0,94; 1,68]	0,1393
Endpunkt nach MedDRA SOC/PT							
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	136	12 (8,8)	137	21 (15,3)	NE vs. NE	0,54 [0,27; 1,11]	0,0962
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	136	6 (4,4)	137	8 (5,8)	NE vs. NE	0,76 [0,27; 2,21]	0,6058
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	136	11 (8,1)	137	12 (8,8)	NE vs. NE	0,86 [0,38; 1,95]	0,7099
Untersuchungen	136	62 (45,6)	137	39 (28,5)	17,21 vs. NE	1,67 [1,12; 2,50]	0,0245
Alanin-Aminotransferase erhöht	136	5 (3,7)	137	14 (10,2)	NE vs. NE	0,33 [0,12; 0,93]	0,0283
Amylase erhöht	136	8 (5,9)	137	2 (1,5)	NE vs. NE	4,04 (0,85; 19,15)	0,0690
Aspartat-Aminotransferase erhöht	136	5 (3,7)	137	9 (6,6)	NE vs. NE	0,53 [0,18; 1,59]	0,2314
Kreatinphosphokinase erhöht	136	33 (24,3)	137	2 (1,5)	NE vs. NE	18,26 [4,38; 76,13]	<0,0001
Lipase erhöht	136	19 (14,0)	137	9 (6,6)	NE vs. NE	2,13 [0,96; 4,72]	0,0841
Verringerte Neutrophilenzahl	136	0	137	7 (5,1)	NE vs. NE	0,00 [0,00; NE]	0,0053
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	136	11 (8,1)	137	10 (7,3)	NE vs. NE	1,04 [0,44; 2,48]	0,8319

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

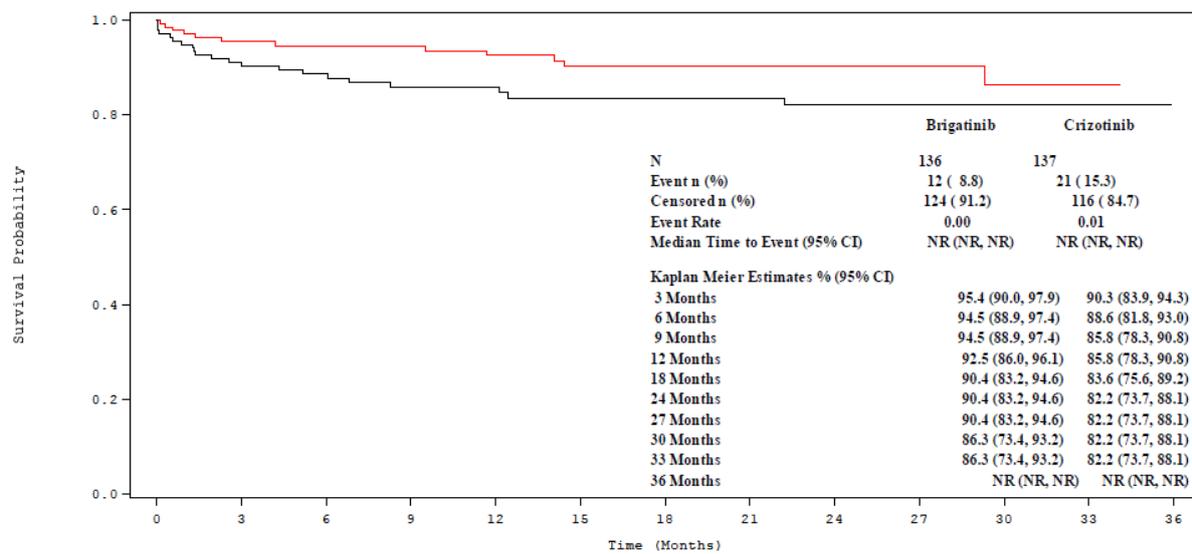
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten und Polypen)	136	8 (5,9)	137	6 (4,4)	NE vs. NE	1,30 [0,45; 3,76]	0,5441
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	136	14 (10,3)	137	12 (8,8)	NE vs. NE	1,17 [0,54; 2,55]	0,6578
Gefäßerkrankungen	136	18 (13,2)	137	5 (3,6)	NE vs. NE	3,74 [1,39; 10,11]	0,0069
Bluthochdruck	136	16 (11,8)	137	4 (2,9)	NE vs. NE	4,19 [1,40; 12,57]	0,0065
Erkrankungen des Nervensystems	136	10 (7,4)	137	7 (5,1)	33,31 vs. NE	1,19 [0,45; 3,18]	0,7565

*berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; current**) als Kovariaten

**berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern (s.*)

HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse

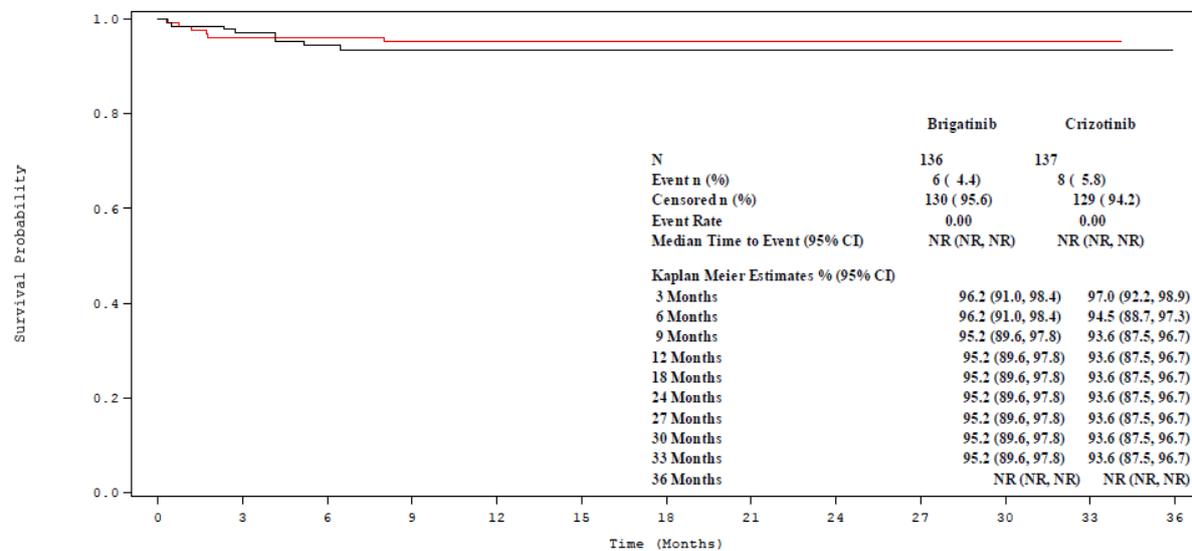
Ref.: Analysen ALTA-1L Tabelle 15.3.1.1.2.5 und 15.3.1.1.2.5.1 (8)



Number at Risk													
BRIGATINIB	136	113	102	95	90	86	80	80	64	39	14	2	0
CRIZOTINIB	137	117	98	82	78	69	65	61	52	32	14	3	0

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (≥ Grad 3)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.5.1 (8)



Number at Risk													
BRIGATINIB	136	116	105	96	92	89	82	82	66	40	15	2	0
CRIZOTINIB	137	125	104	88	82	75	71	67	59	38	14	3	0

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (≥ Grad 3)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.5.1 (8)

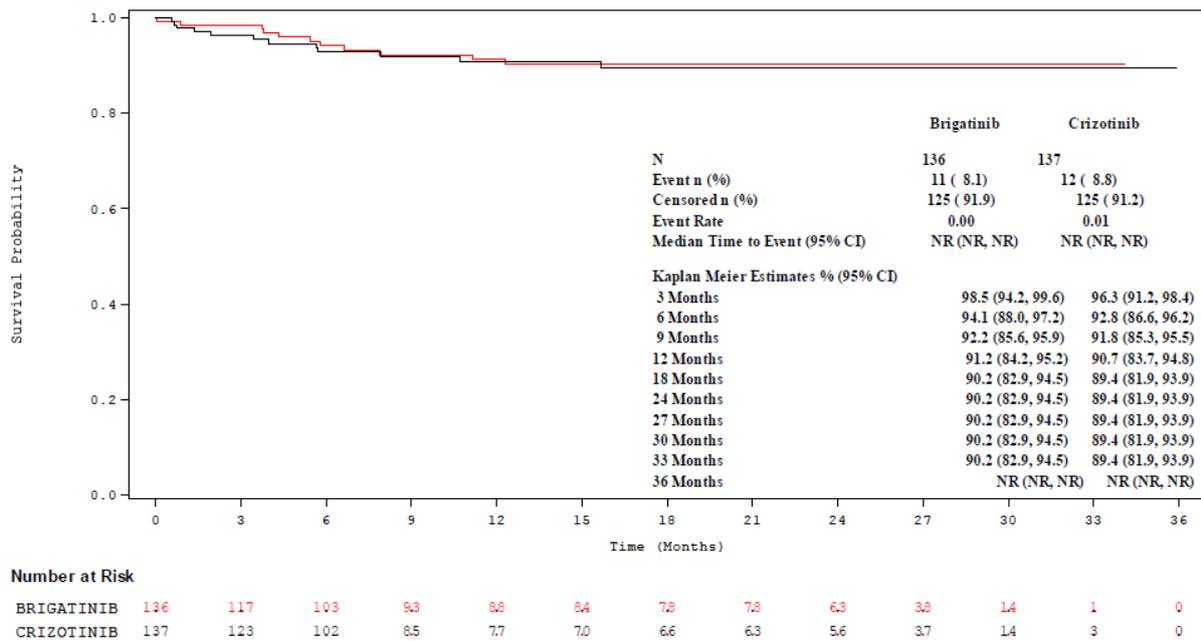


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Infektionen und parasitäre Erkrankungen (≥ Grad 3)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.5.1 (8)

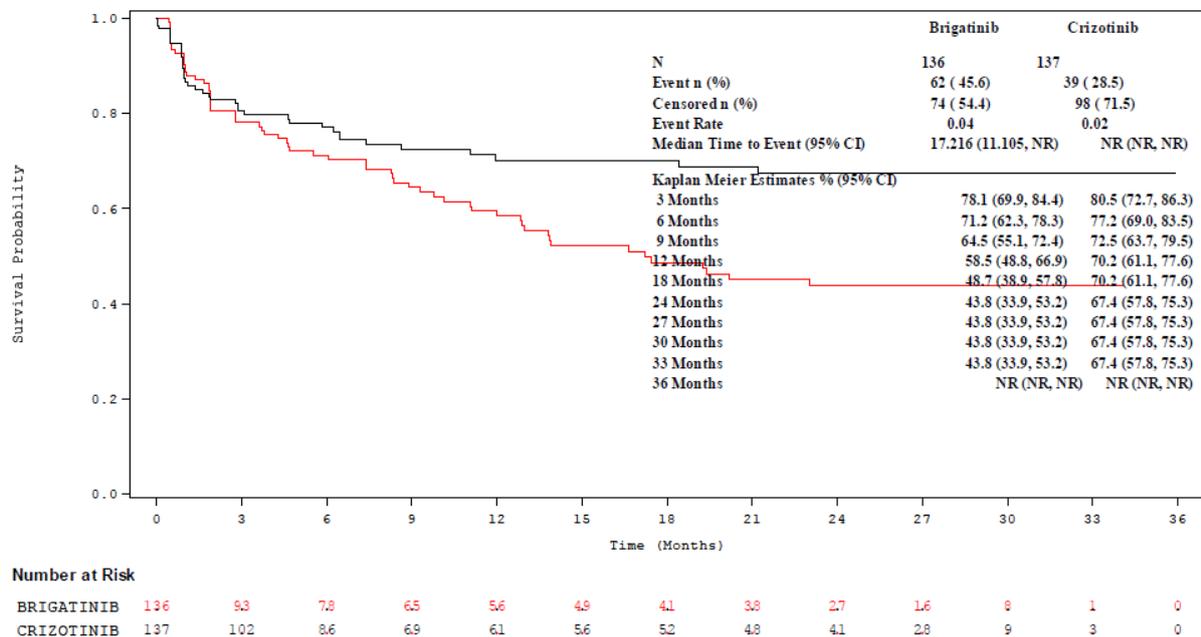


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Untersuchungen (≥ Grad 3)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.5.1 (8)

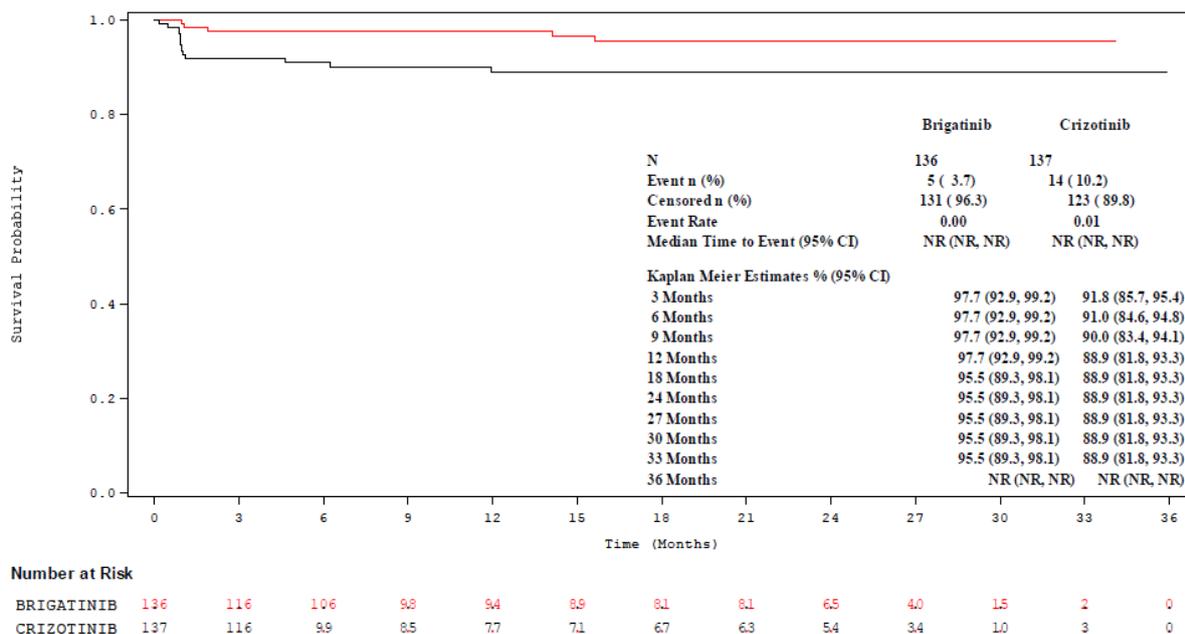


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alanin-Aminotransferase erhöht (≥ Grad 3)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.5.1 (8)

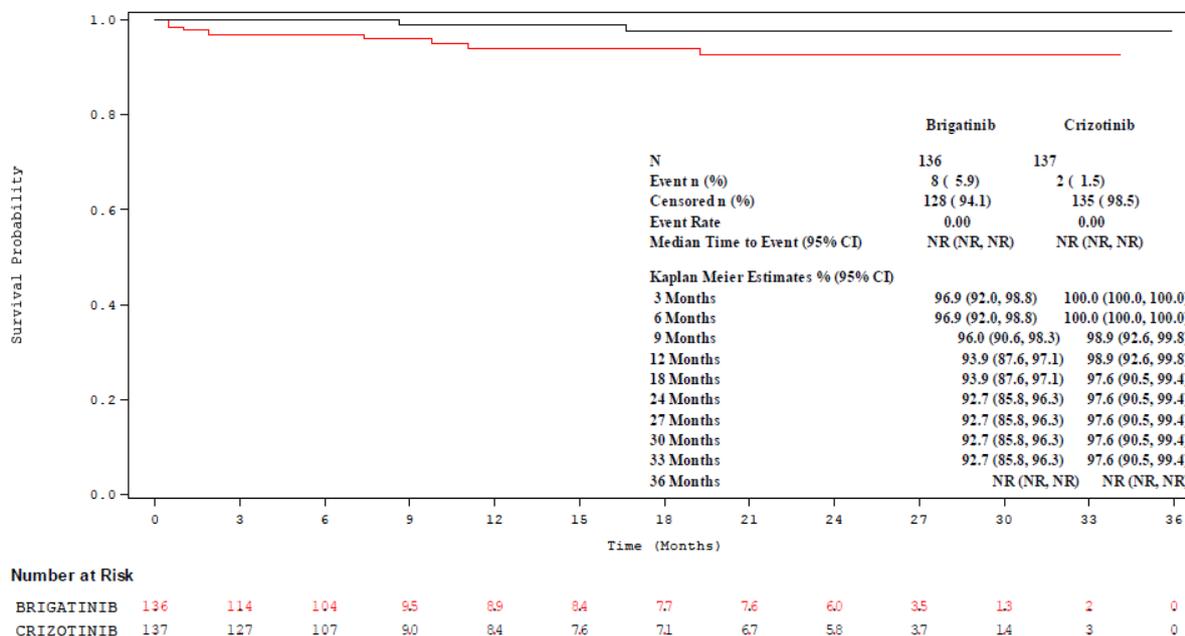


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Amylase erhöht (≥ Grad 3)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.5.1 (8)

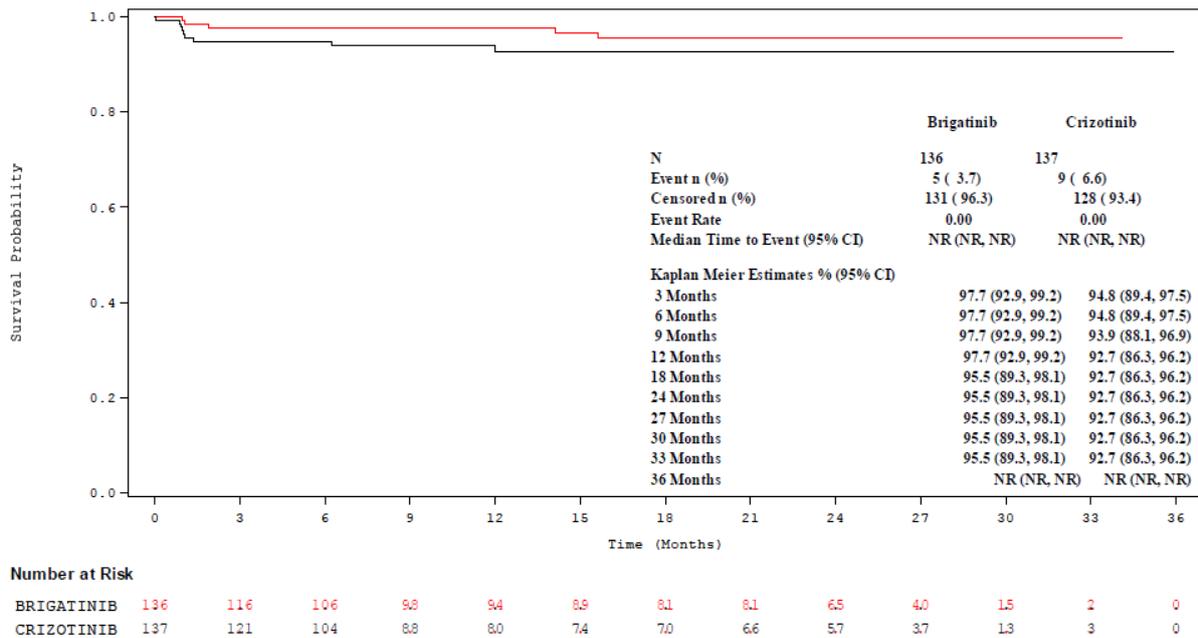


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Aspartat-Aminotransferase erhöht (≥ Grad 3)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.5.1 (8)

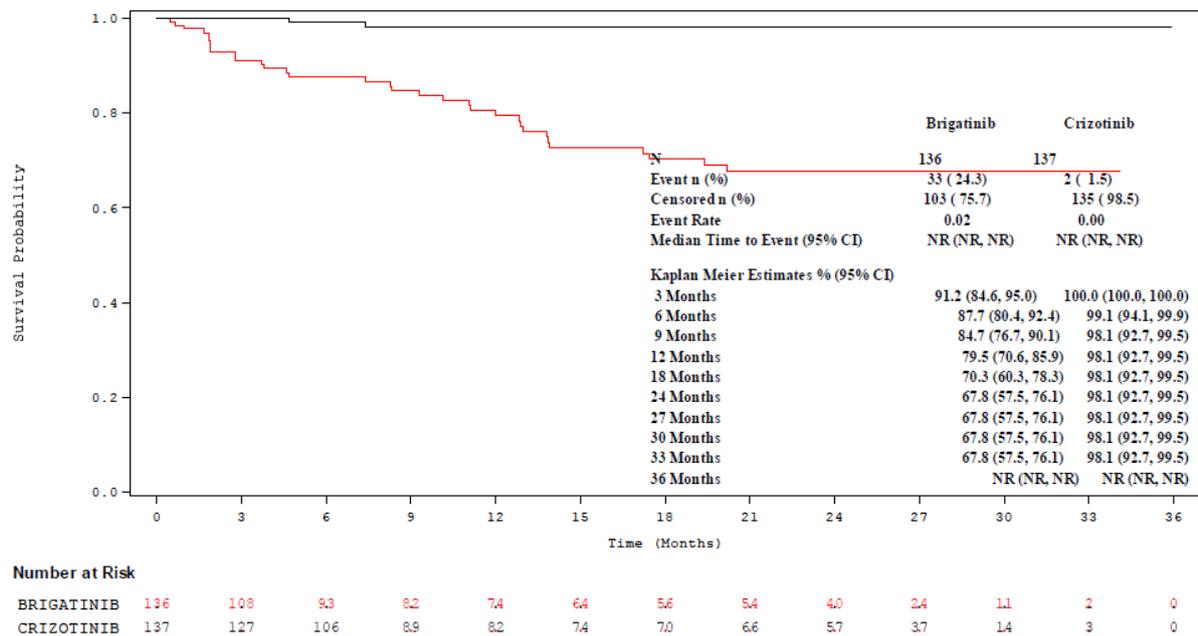
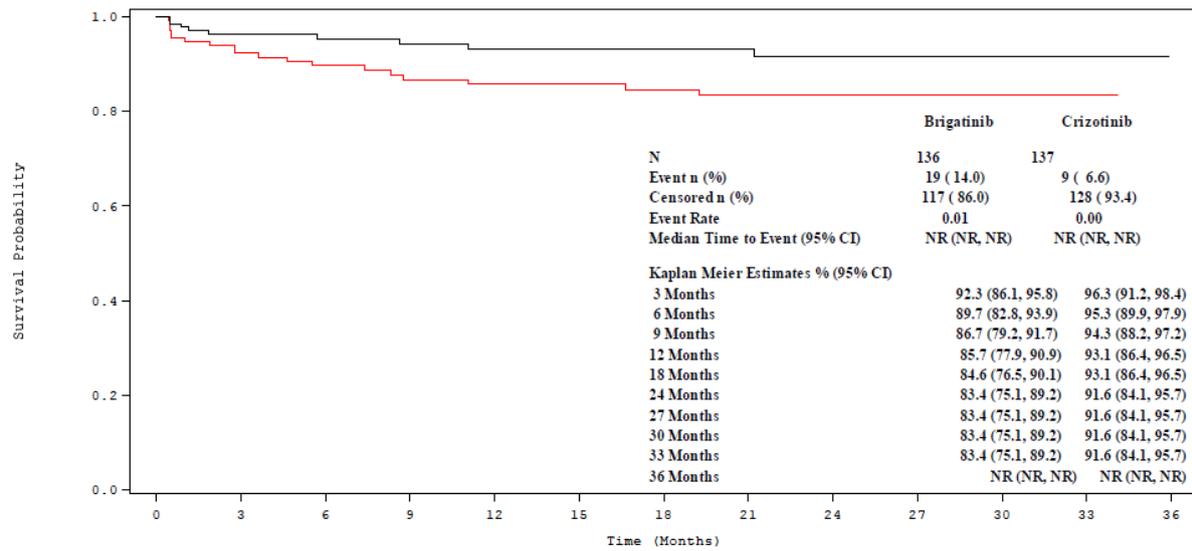


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Kreatinphosphokinase erhöht (≥ Grad 3)

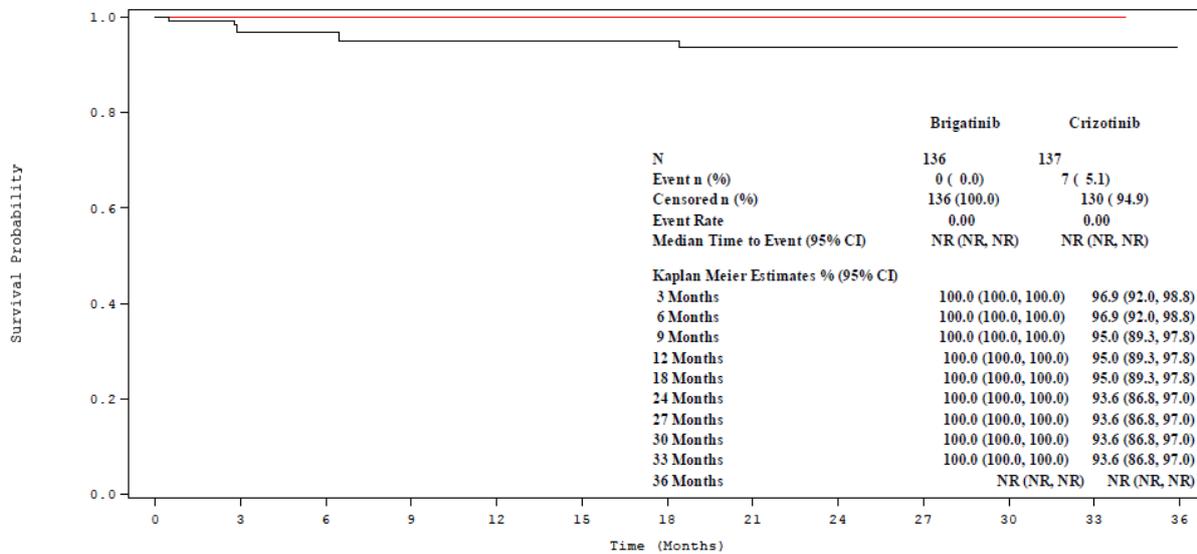
Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.5.1 (8)



Number at Risk													
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	109	98	87	82	81	73	72	59	36	14	2	0
CRIZOTINIB	137	122	102	85	78	71	67	63	54	33	13	3	0

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Lipase erhöht (≥ Grad 3)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.5.1 (8)



Number at Risk													
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	118	107	99	95	90	83	83	67	41	15	2	0
CRIZOTINIB	137	123	103	85	78	71	67	62	55	37	13	3	0

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verringerte Neutrophilenzahl (≥ Grad 3)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.5.1 (8)

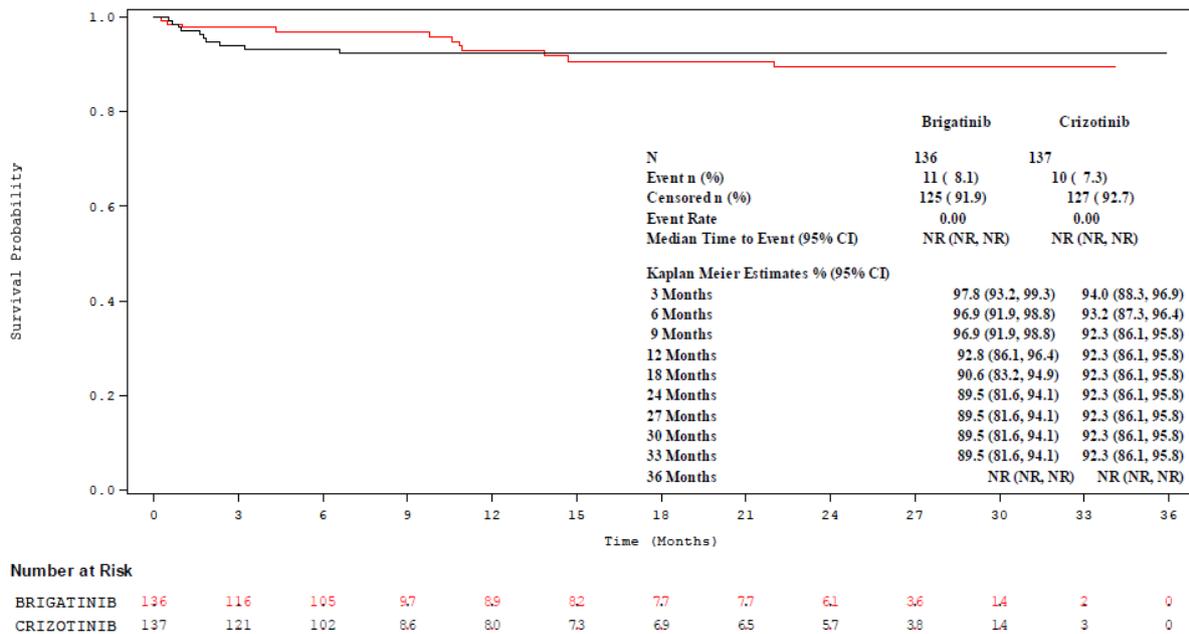


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (≥ Grad 3)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.5.1 (8)

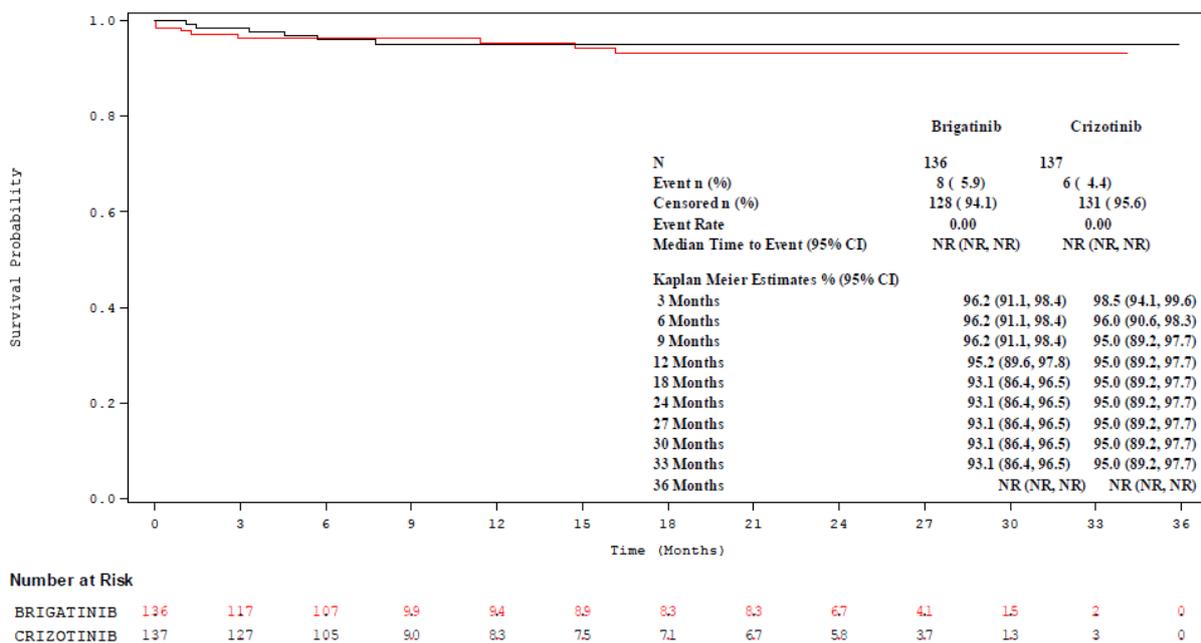


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Cysten und Polypen (≥ Grad 3))

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.5.1 (8)

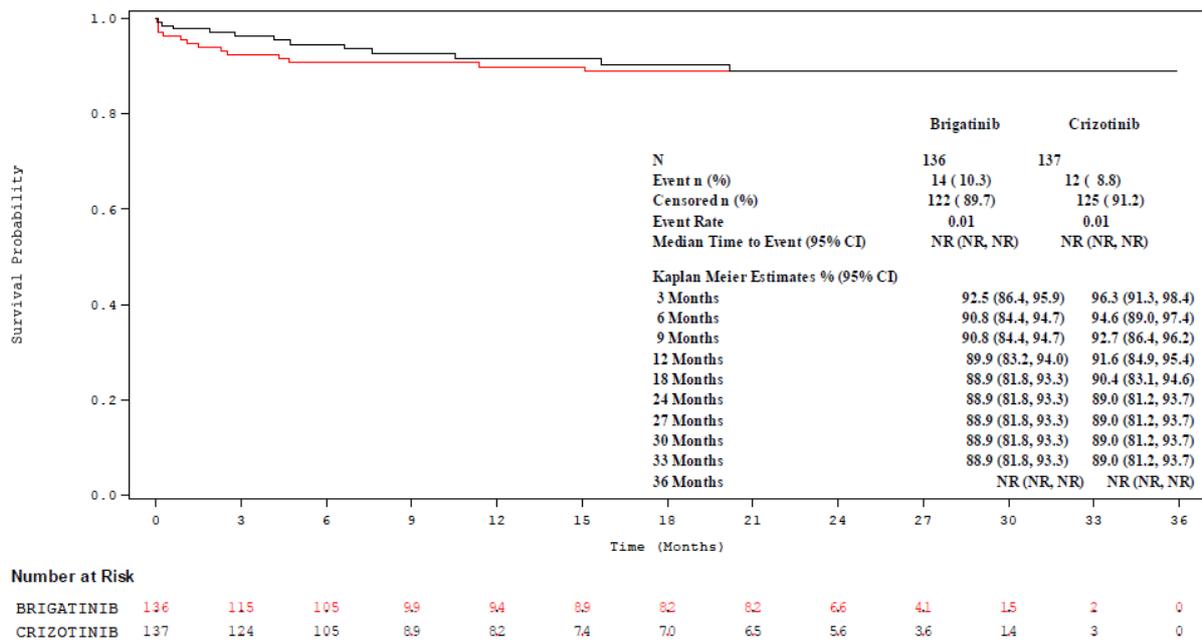


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (≥ Grad 3)
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.5.1 (8)

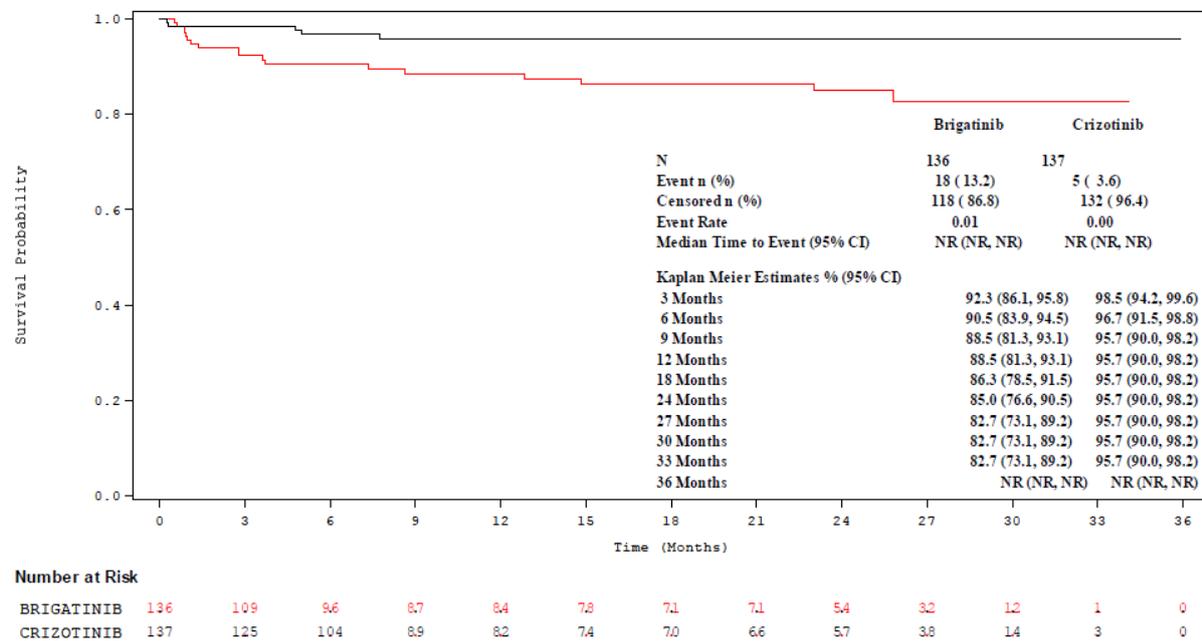


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gefäßerkrankungen (≥ Grad 3)
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.5.1 (8)

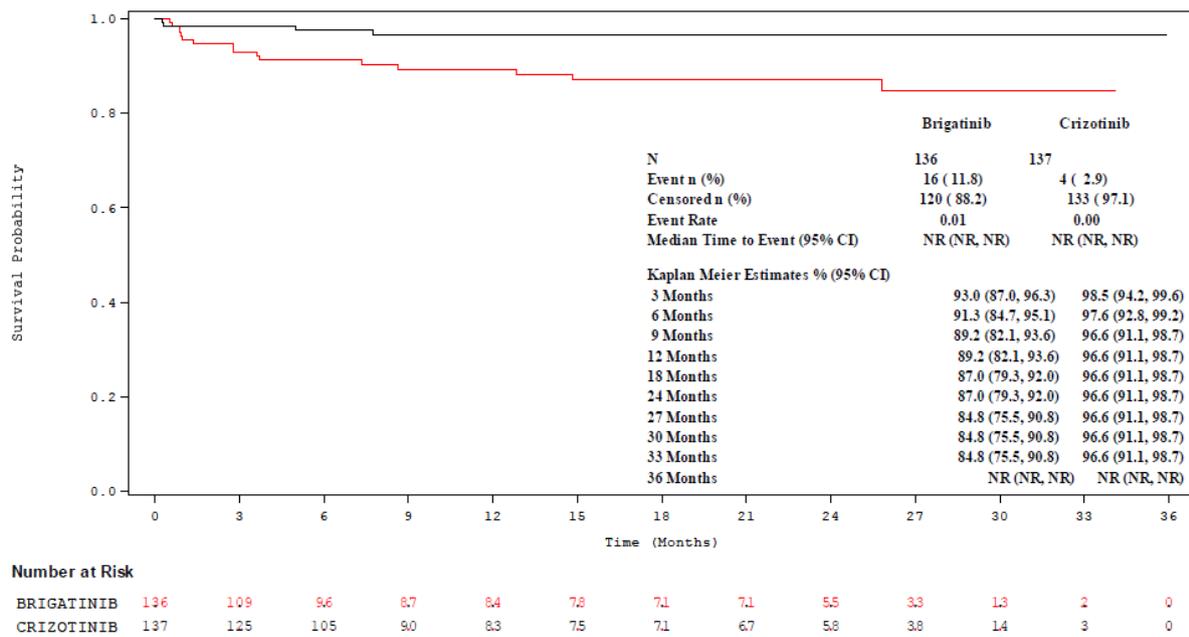


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Bluthochdruck (≥ Grad 3)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.5.1 (8)

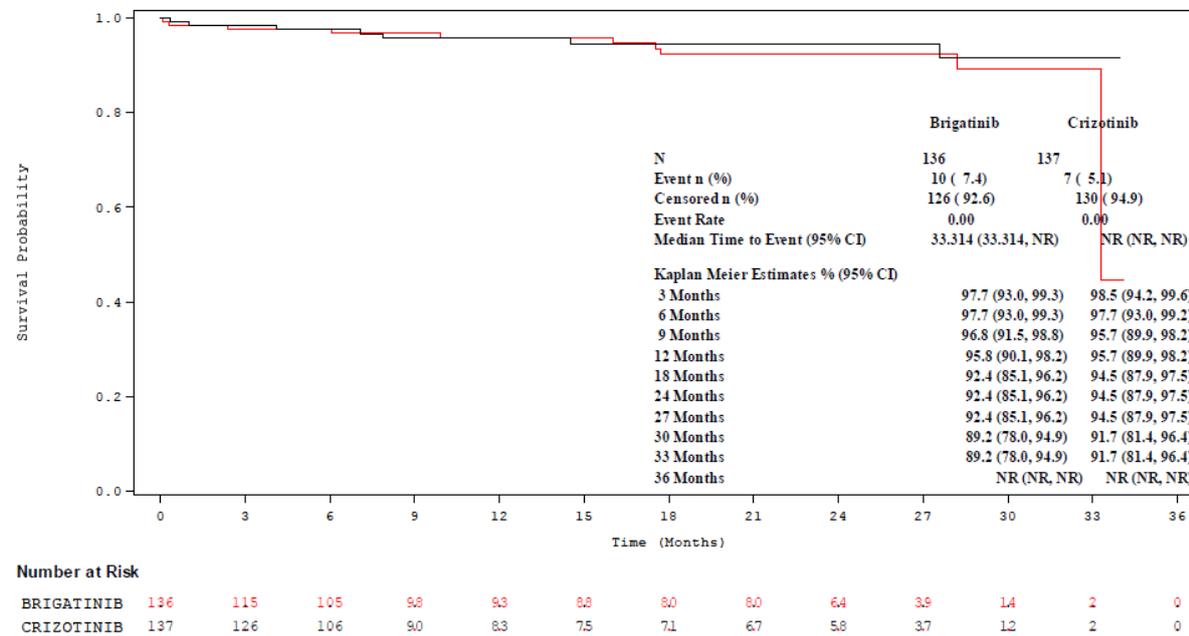


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Nervensystems (≥ Grad 3)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.5.1 (8)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich des mittleren Risikos für das erstmalige Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses über die Zeit bestand zwischen Brigatinib und Crizotinib kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,44; 1,06]; p=0,0787) (Tabelle 4-69 und Tabelle 4-73, Abbildung 4-137). Auf SOC- und PT-Ebene wurde für keines der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, das bei mindestens 5% Studienteilnehmern pro Arm auftrat, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt.

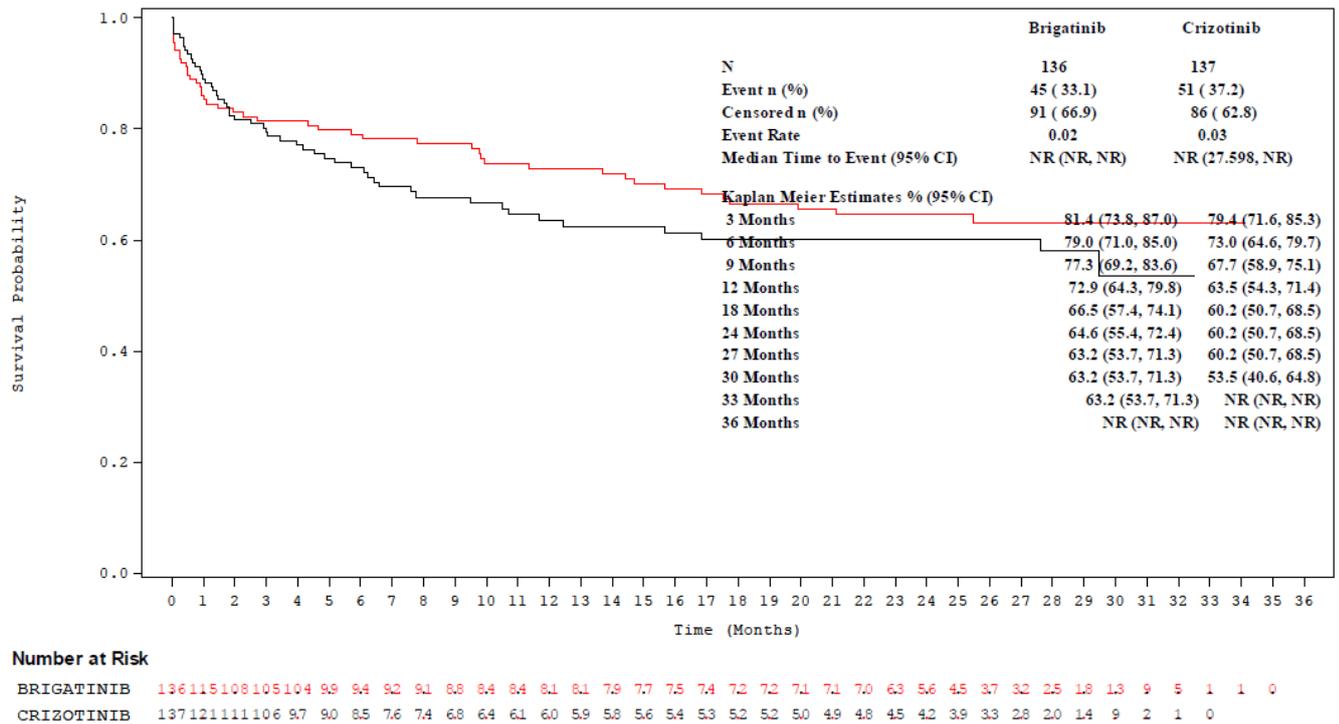


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.2 (8)

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: Sicherheitspopulation Hauptanalyse	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib		
	N	n (%)	N	n (%)	Mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des Ereignisses in Monaten	HR [95 %-KI]*	p-Wert ^o
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	136	45 (33,1)	137	51 (37,2)	NE vs. NE	0,68 [0,44; 1,06]	0,0787
Endpunkt nach MedDRA SOC/PT							
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	136	8 (5,9)	137	9 (6,6)	NE vs. NE	0,86 [0,33; 2,24]	0,7563
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	136	9 (6,6)	137	5 (3,6)	NE vs. NE	1,82 [0,61; 5,46]	0,2986
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	136	9 (6,6)	137	17 (12,4)	NE vs. NE	0,49 [0,22; 1,12]	0,0802
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten und Polypen)	136	9 (6,6)	137	8 (5,8)	NE vs. NE	1,03 [0,40; 2,70]	0,8646
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	136	15 (11,0)	137	13 (9,5)	NE vs. NE	1,16 [0,55; 2,44]	0,6374
Erkrankungen des Nervensystems	136	8 (5,9)	137	6 (4,4)	NE vs. NE	1,08 [0,37; 3,18]	0,9179
*berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten							
^o berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern (siehe*)							

HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse

Ref.: Analysen ALTA-1L Tabellen 15.3.1.1.2.3 und 15.3.1.1.2.3.1 (8)

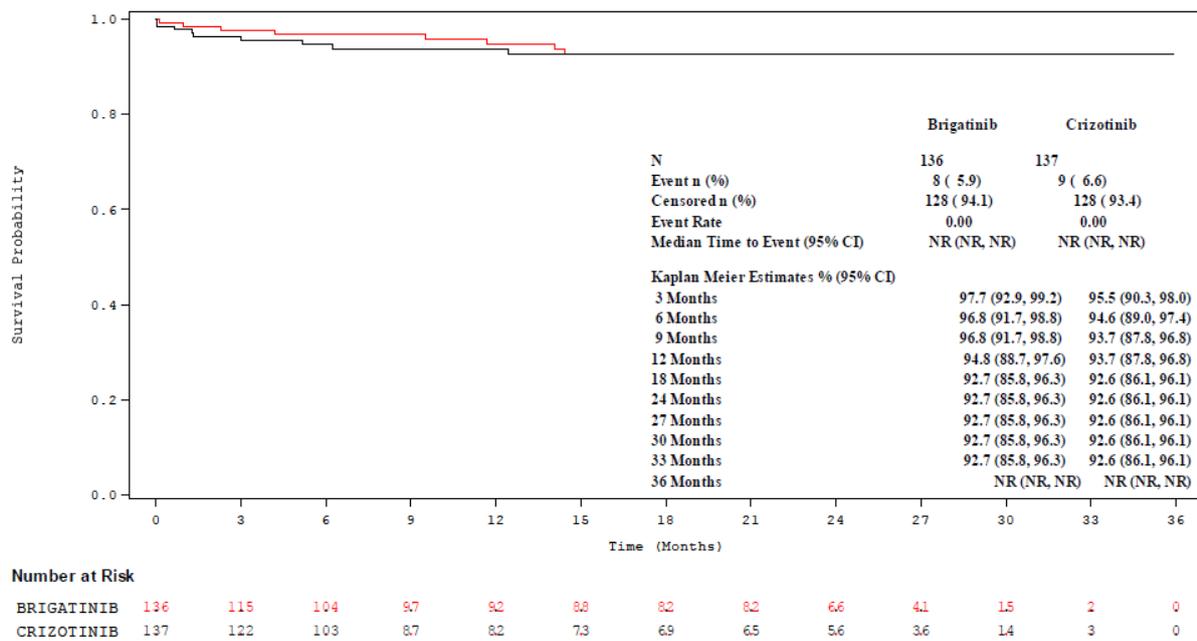


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwerwiegend)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.3.1 (8)

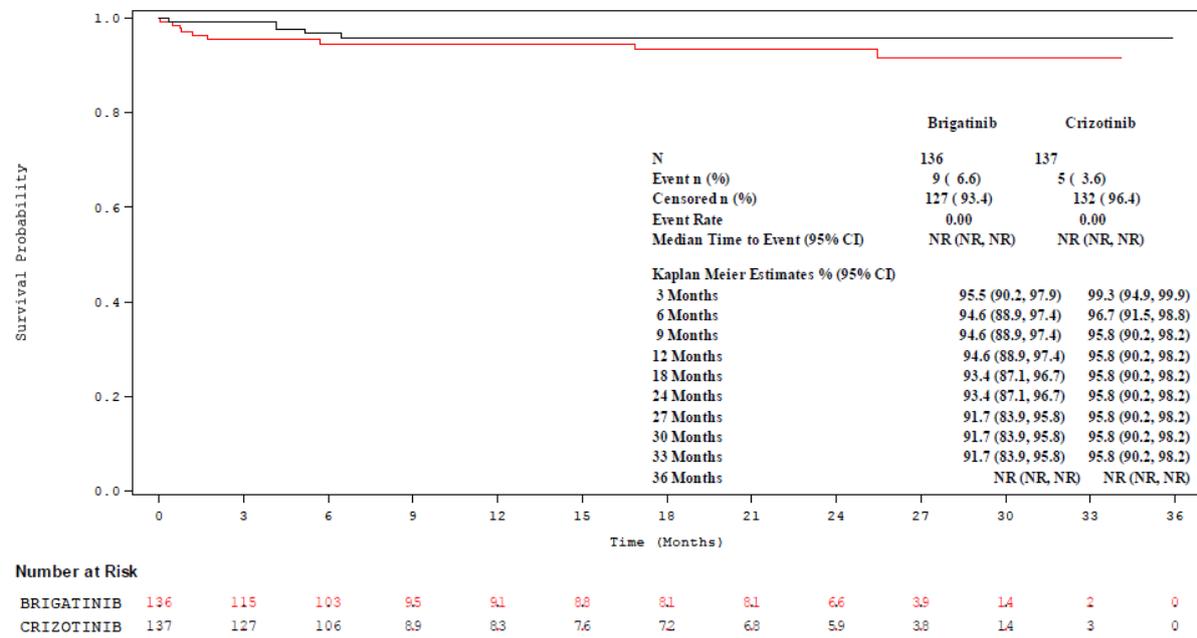
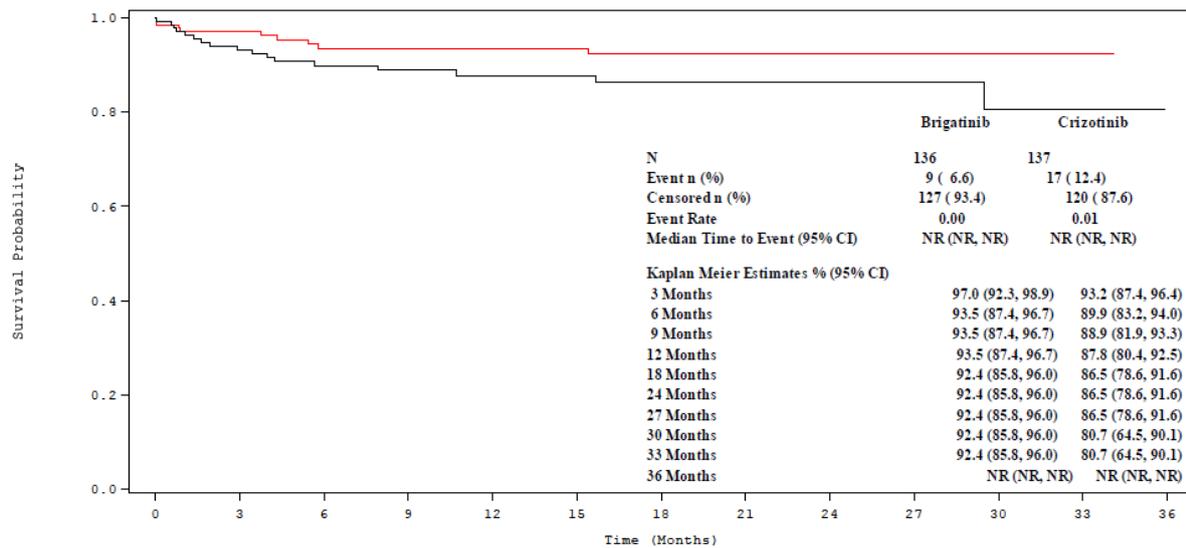


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwerwiegend)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.3.1 (8)

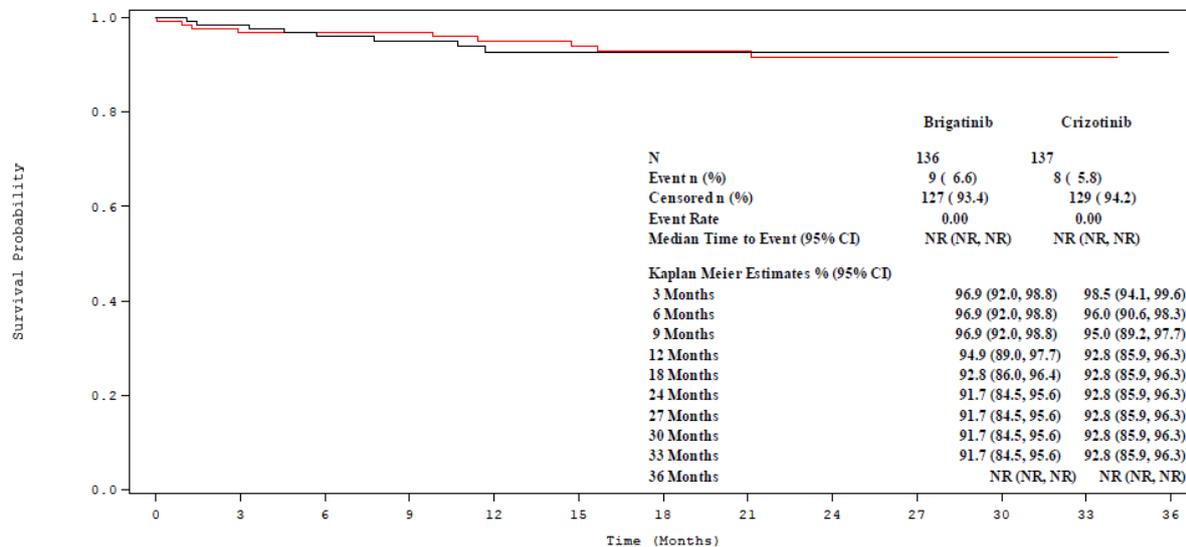


Number at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	116	102	94	90	86	79	79	65	39	14	1	0
CRIZOTINIB	137	119	100	83	75	68	64	61	54	35	11	1	0

Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwerwiegend)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.3.1 (8)

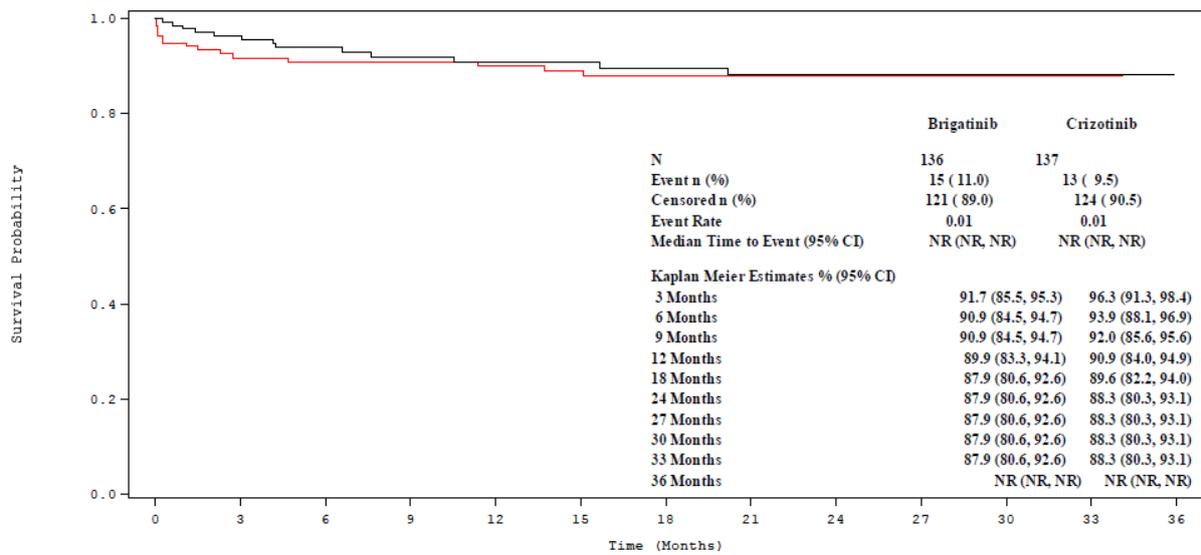


Number at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	117	107	99	93	89	83	83	66	40	15	2	0
CRIZOTINIB	137	127	105	90	82	74	70	66	57	36	13	3	0

Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Cysten und Polypen (schwerwiegend)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.3.1 (8)

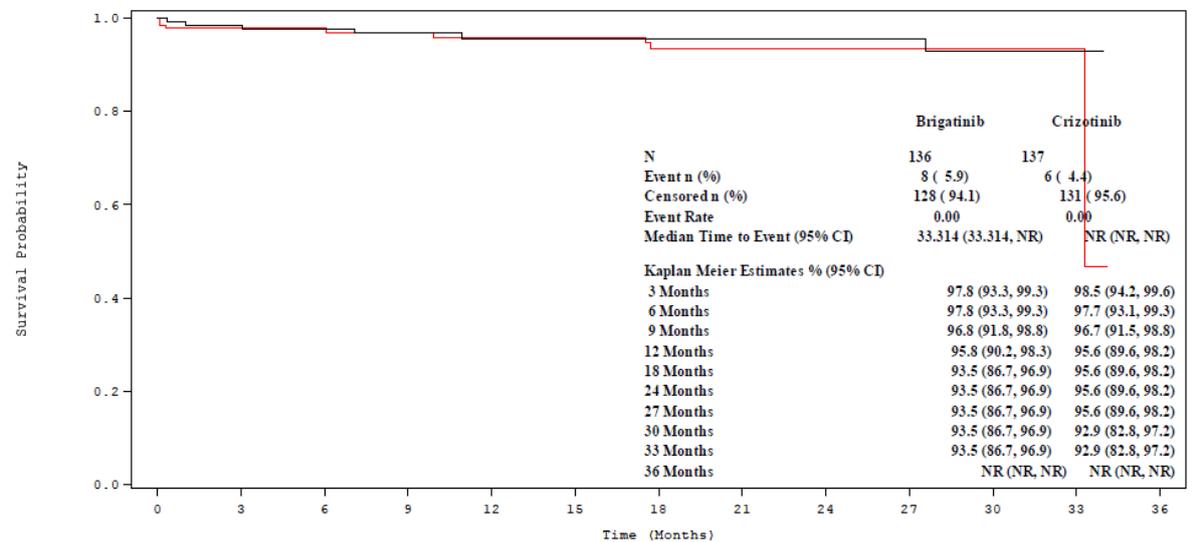


Number at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	114	104	98	93	87	80	80	64	39	15	2	0
CRIZOTINIB	137	124	104	88	80	72	69	64	57	36	14	3	0

Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwerwiegend)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.3.1 (8)



Number at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	136	115	104	97	92	89	80	80	64	39	14	2	0
CRIZOTINIB	137	126	106	90	82	75	71	67	59	38	13	2	0

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Nervensystems (schwerwiegend)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.3.1 (8)

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Hinsichtlich des mittleren Risikos über die Zeit für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, bestand zwischen Brigatinib und Crizotinib kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,42 [0,68; 2,99]; p=0,2968) (Tabelle 4-69, Tabelle 4-74, Abbildung 4-144). Die unerwünschten Ereignisse, die in den jeweiligen Studienarmen zum Therapieabbruch führten, sind in Tabelle 4-74 aufgeführt.

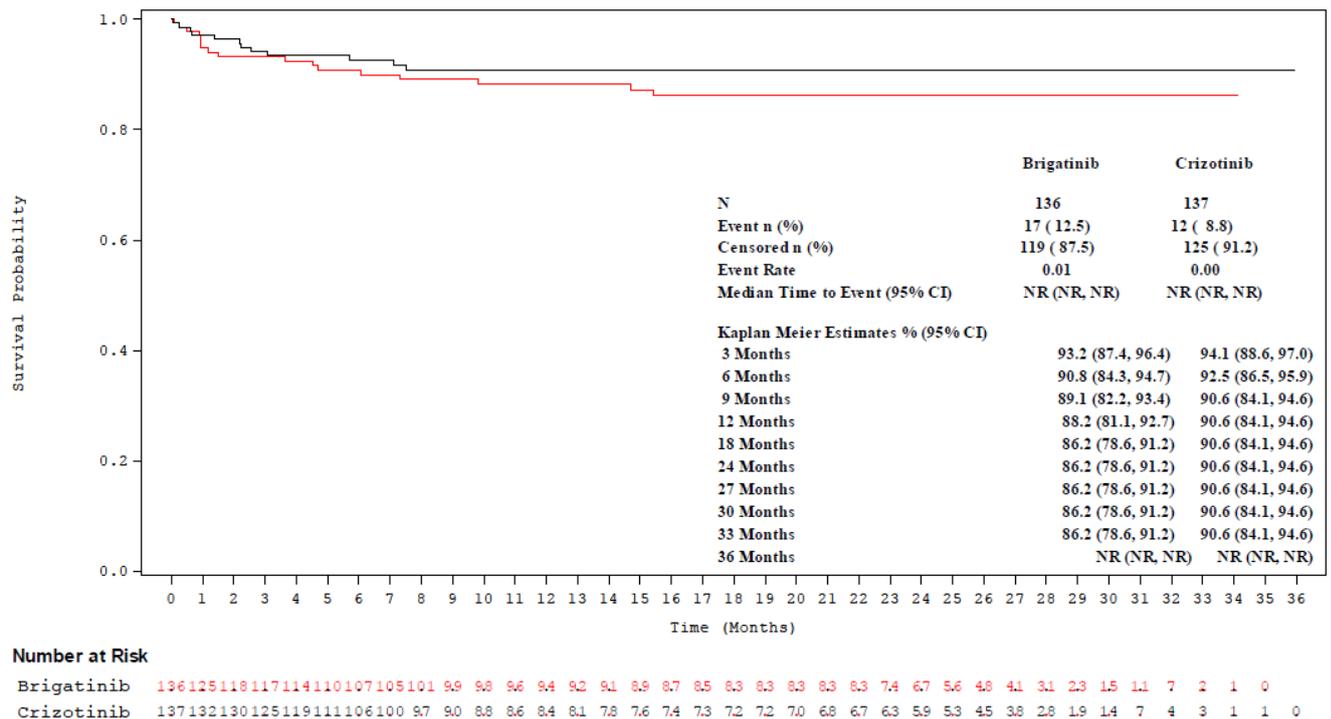


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.3 (8)

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: Sicherheitspopulation Hauptanalyse	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib		
	N	n (%)	N	n (%)	Mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des Ereignisses in Monaten	HR [95 %-KI]*	p-Wert ^o
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	136	17 (12,5)	137	12 (8,8)	NE vs. NE	1,42 [0,68; 2,99]	0,2968
Endpunkt nach MedDRA SOC/PT							
Herzerkrankungen	136	2 (1,5)	137	0	n. v.	n. v.	n. v.
Bradykardie	136	2 (1,5)	137	0	n. v.	n. v.	n. v.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	136	1 (0,7)	137	2 (1,5)	n. v.	n. v.	n. v.
Diarrhoe	136	0	137	1 (0,7)	n. v.	n. v.	n. v.
Dysphagie	136	1 (0,7)	137	0	n. v.	n. v.	n. v.
Übelkeit	136	0	137	1 (0,7)	n. v.	n. v.	n. v.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	136	3 (2,2)	137	0	n. v.	n. v.	n. v.
Pneumonie	136	3 (2,2)	137	0	n. v.	n. v.	n. v.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Untersuchungen	136	1 (0,7)	137	3 (2,2)	n. v.	n. v.	n. v.
Alanin-Aminotransferase erhöht	136	1 (0,7)	137	3 (2,2)	n. v.	n. v.	n. v.
Aspartat-Aminotransferase erhöht	136	1 (0,7)	137	1 (0,7)	n. v.	n. v.	n. v.
Alkalische Phosphatase erhöht	136	1 (0,7)	137	0	n. v.	n. v.	n. v.
Bilirubin erhöht	136	0	137	1 (0,7)	n. v.	n. v.	n. v.
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten und Polypen)	136	2 (1,5)	137	3 (2,2)	n. v.	n. v.	n. v.
Neoplastischer Progress	136	0	137	2 (1,5)	n. v.	n. v.	n. v.
Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom	136	1 (0,7)	137	0	n. v.	n. v.	n. v.
ZNS-Metastasen	136	1 (0,7)	137	0	n. v.	n. v.	n. v.
Hodgkin-Lymphom	136	0	137	1 (0,7)	n. v.	n. v.	n. v.
Erkrankungen des Nervensystems	136	1 (0,7)	137	2 (1,5)	n. v.	n. v.	n. v.
Schlaganfall	136	1 (0,7)	137	0	n. v.	n. v.	n. v.
Ischämischer Schlaganfall	136	0	137	1 (0,7)	n. v.	n. v.	n. v.
Anfall	136	0	137	1 (0,7)	n. v.	n. v.	n. v.
Psychiatrische Erkrankungen	136	1 (0,7)	137	1 (0,7)	n. v.	n. v.	n. v.
Delirium	136	1 (0,7)	137	0	n. v.	n. v.	n. v.
Schizophrenie	136	0	137	1 (0,7)	n. v.	n. v.	n. v.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	136	5 (3,7)	137	2 (1,5)	n. v.	n. v.	n. v.
Respiratorische Insuffizienz	136	0	137	1 (0,7)	n. v.	n. v.	n. v.
Interstitielle Lungenerkrankung	136	2 (1,5)	137	0	n. v.	n. v.	n. v.
Pneumonitis	136	3 (2,2)	137	1 (0,7)	n. v.	n. v.	n. v.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	136	1 (0,7)	137	0	n. v.	n. v.	n. v.
Juckender Ausschlag	136	1 (0,7)	137	0	n. v.	n. v.	n. v.
<p>Falls ein Patient innerhalb einer SOC ≥ 2 Einzelereignisse (PTs) hatte, die zum Therapieabbruch führten, wurde dieser Patient in Bezug auf die SOC nur einmal gezählt. *berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung) als Kovariaten °berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern (s.*) HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; n. v.: nicht verfügbar; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse Ref.: Analysen ALTA-1L Tabelle 15.3.1.1.2.6 (8)</p>							

Tod unter Behandlung

Der Anteil an Patienten, die unter der Behandlung (Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 30. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation) verstarben, lag bei 6,6 % (9 von 136 Patienten) im Brigatinib-Arm bzw. 7,3 % (10/137) im Crizotinib-Arm (Tabelle 4-69 und Tabelle 4-75).

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Tod unter Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Population: Sicherheitspopulation Hauptanalyse	Brigatinib		Crizotinib	
	N	n (%)	N	n (%)
Patienten, die unter der Behandlung verstarben*	136	9 (6,6)	137	10 (7,3)
Endpunkt nach MedDRA SOC/PT				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	136	2 (1,5)	137	1 (0,7)
Pneumonie	136	2 (1,5)	137	1 (0,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten und Polypen)	136	5 (3,7)	137	3 (2,2)
Neoplastischer Progress	136	2 (1,5)	137	1 (0,7)
Adenokarzinom der Lunge	136	1 (0,7)	137	0
Maligner Pleuraerguss	136	1 (0,7)	137	0
Meningeale Metastasen	136	1 (0,7)	137	0
Maligner neoplastischer Progress	136	0	137	1 (0,7)
Tumorblutung	136	0	137	1 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems	136	1 (0,7)	137	1 (0,7)
Schlaganfall	136	1 (0,7)	137	0
Ischämischer Schlaganfall	136	0	137	1 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	136	0	137	4 (2,9)
Dyspnoe	136	0	137	1 (0,7)
Pleuraerguss	136	0	137	1 (0,7)
Lungenembolie	136	0	137	1 (0,7)
Respiratorische Insuffizienz	136	0	137	1 (0,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	136	1 (0,7)	137	1 (0,7)
Multiorganversagen	136	1 (0,7)	137	0
Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands	136	0	137	1 (0,7)
*Todesfälle ab Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 30. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation				
Ref.: Analysen ALTA-1L Tabelle 15.3.1.2.6 (8)				

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.

4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

In der Studie ALTA-1L wurden keine Subgruppenanalysen im Studienprotokoll festgelegt (21). Um mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken, wurden folgende Subgruppen für die patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit explorativ analysiert (Tabelle 4 -76):

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (18-64 vs. ≥ 65 Jahre)
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status (0 vs. ≥ 1)
- Geographische Region (Europa vs. andere Regionen)
- Ethnie (Asiaten vs. Nicht-Asiaten)
- Hirnmetastasen zu Baseline (ja vs. nein)
- Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)
- Vorherige ZNS-Strahlentherapie (ja vs. nein)

Die Wahl der Subgruppen und der jeweiligen Trennpunkte wurde ausführlich in Abschnitt 4.2.5.5 begründet. Eine Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4 -76 dargestellt. Gemäß Dossiervorlage wurden Subgruppenanalysen nur für die Merkmale durchgeführt, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten (mit Ereignis) umfassen. Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen auf SOC- und PT-Ebene wurden nur durchgeführt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Sicherheitspopulation statistisch signifikant war (siehe auch Ergebnisse zur Endpunktkategorie Sicherheit in 4.3.1.3.4).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4 -76 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie: ALTA-1L	Alter	Geschlecht	EGOC-PS	Ethnie	Geographische Region	Hirnmetastasen zu Baseline	Vorherige Chemotherapie	Vorherige ZNS- Strahlentherapie
Mortalität								
Gesamtüberleben	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität								
Progressionsfreies Überleben	○	○	○	○	○	○	○	○
Tumoransprechen								
Objektive Ansprechrare	○	○	○	○	○	○	○	○
Krankheitskontrollrate								
Zeit bis zum ZNS-Progress	○	○	○	○	○	○	○	○
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)								
Fatigue	○	○	○	○	○	○	○	○
Übelkeit und Erbrechen	○	○	○	○	○	○	○	○
Schmerzen	○	○	○	○	○	○	○	○
Dyspnoe	○	○	○	○	○	○	○	○
Schlafstörungen	○	○	○	○	○	○	○	○
Appetitverlust	○	○	○	○	○	○	○	○
Verstopfung	○	○	○	○	○	○	○	○
Diarrhoe	○	○	○	○	○	○	○	○
Finanzielle Schwierigkeiten	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)								
Allgemeiner Gesundheitszustand/	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie: ALTA-1L	Alter	Geschlecht	EGOC-PS	Ethnie	Geographische Region	Hirnmetastasen zu Baseline	Vorherige Chemotherapie	Vorherige ZNS- Strahlentherapie
Lebensqualität								
Körperliche Funktion	○	○	○	○	○	○	○	○
Rollenfunktion	○	○	○	○	○	○	○	○
Emotionale Funktion	○	○	○	○	○	○	○	○
Kognitive Funktion	○	○	○	○	○	○	○	○
Soziale Funktion	○	○	○	○	○	○	○	○
<hr/>								
EORTC QLQ-C30- Summenscore	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit								
Unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC Herzerkrankungen	○	○	○	○	○	○	○	-
PT Bradykardie	○	○	○	-	-	-	-	-
SOC Augenerkrankungen	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Photopsie	○	○	○	-	○	-	-	-
PT Sehschwäche	-	-	-	-	-	-	-	-
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Oberbauchschmerzen	○	-	○	-	○	-	-	-
PT Verstopfung	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Dyspepsie	○	○	○	-	○	-	-	-
PT Dysphagie	-	-	-	-	-	-	-	-
PT Gastroösophageale Refluxkrankheit	-	-	-	-	-	-	-	-
PT Übelkeit	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Erbrechen	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie: ALTA-1L	Alter	Geschlecht	EGOC-PS	Ethnie	Geographische Region	Hirnmetastasen zu Baseline	Vorherige Chemotherapie	Vorherige ZNS- Strahlentherapie
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Peripheres Ödem	○	○	○	○	○	○	○	-
PT Alanin-Aminotransferase erhöht	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Verringerte Neutrophilenzahl	-	-	-	-	-	-	-	-
PT Amylase erhöht	○	○	○	○	○	○	○	-
PT Kreatinphosphokinase erhöht	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Kreatinin erhöht	○	○	○	○	○	-	-	-
PT Verringerter Appetit	○	○	○	○	○	○	-	-
PT Hypokalzämie	-	-	-	-	-	-	-	-
PT Hypoalbuminämie	-	-	-	-	-	-	-	-
PT Schmerzen in den Extremitäten	-	-	○	○	-	-	-	-
PT Geschmacksstörung	-	-	○	-	-	-	-	-
PT Pleuraerguss	-	-	-	-	-	-	-	-
PT Hypotonie	-	-	-	-	-	-	-	-
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Juckreiz	-	○	○	○	○	-	-	-
PT Exanthem	-	-	○	-	-	-	-	-
PT Akneiforme Dermatitis	-	-	-	-	-	-	-	-
PT Husten	○	○	○	○	○	○	○	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie: ALTA-1L	Alter	Geschlecht	EGOC-PS	Ethnie	Geographische Region	Hirnmetastasen zu Baseline	Vorherige Chemotherapie	Vorherige ZNS- Strahlentherapie
PT Bluthochdruck	○	○	○	○	○	○	○	-
Schwere unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC Untersuchungen	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Alanin-Aminotransferase erhöht	-	-	-	-	-	-	-	-
PT Kreatinphosphokinase erhöht	-	○	○	○	○	○	○	-
SOC Gefäßerkrankungen	-	-	○	-	○	-	-	-
PT Bluthochdruck	-	-	-	-	○	-	-	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse -: Subgruppenanalyse wurde nicht durchgeführt, da die Voraussetzung von jeweils mindestens 10 Patienten pro Subgruppenausprägung nicht erfüllt war.</p>								

Stellen Sie anschließend in

Tabelle 4-77 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen je Endpunkt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Hauptanalyse Endpunkt, Population	Alter	Geschlecht	EGOC-PS	Ethnie	Geographische Region	Hirnmetastasen zu Baseline	Vorherige Chemotherapie	Vorherige ZNS- Strahlentherapie
Mortalität								
Gesamtüberleben, ITT	p=0,7063	p=0,9575	p=0,7563	p=0,9930	p=0,2785	p=0,0239	p=0,4249	p=0,8171
Morbidität								
Progressionsfreies Überleben, ITT	p=0,6534	p=0,6956	p=0,1410	p=0,7042	p=0,3299	p=0,0139	p=0,6223	p=0,5177
Tumoransprechen								
Objektive Ansprechrage, ITT	p=0,1981	p=0,5101	p=0,1687	p=0,6178	p=0,2036	p=0,1218	p=0,9799	p=0,9066
Krankheitskontrollrate, ITT	p=0,2464	p=0,6871	p=0,4971	p=0,8341	p=0,2799	p=0,0462	p=0,6241	p=0,9952
Zeit bis zum ZNS-Progress, ITT	p=0,9796	p=0,5212	p=0,0227	p=0,1072	p=0,0141	p=0,7923	p=0,3660	p=0,2655
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung, ITT-PRO-Population								
Fatigue	p=0,8945	p=0,3582	p=0,9180	p=0,1908	p=0,1851	p=0,8278	p=0,7615	p=0,8030
Übelkeit und Erbrechen	p=0,6931	p=0,6456	p=0,5709	p=0,4812	p=0,8962	p=0,7479	p=0,1246	p=0,3846
Schmerzen	p=0,8603	p=0,0224	p=0,6757	p=0,1525	p=0,1025	p=0,4320	p=0,5456	p=0,0826
Dyspnoe	p=0,2838	p=0,3758	p=0,5695	p=0,7592	p=0,2009	p=0,2282	p=0,0728	p=0,7453
Schlafstörungen	p=0,8697	p=0,4919	p=0,0406	p=0,7215	p=0,7693	p=0,8092	p=0,0226	p=0,9374
Appetitverlust	p=0,8263	p=0,6819	p=0,5972	p=0,8984	p=0,4273	p=0,6825	p=0,6786	p=0,4304
Verstopfung	p=0,8535	p=0,0545	p=0,4209	p=0,1033	p=0,3648	p=0,6445	p=0,9474	p=0,4144
Diarrhoe	p=0,2068	p=0,8778	p=0,1821	p=0,6847	p=0,7545	p=0,2247	p=0,5244	p=0,4102
Finanzielle Schwierigkeiten	p=0,8042	p=0,2259	p=0,8567	p=0,2547	p=0,6024	p=0,2448	p=0,5739	p=0,3798
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) MMRM-Analyse, ITT-PRO-Population								
Fatigue	p=0,7330	p=0,7421	p=0,5654	p=0,0491	p=0,0971	p=0,1786	p=0,9419	p=0,1753

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: ALTA-1L Hauptanalyse Endpunkt, Population	Alter	Geschlecht	EGOC-PS	Ethnie	Geographische Region	Hirnmetastasen zu Baseline	Vorherige Chemotherapie	Vorherige ZNS- Strahlentherapie
Übelkeit und Erbrechen	p=0,0776	p=0,2232	p=0,4711	p=0,6527	p=0,9610	p=0,0330	p=0,3782	p=0,0822
Schmerzen	p=0,1784	p=0,5854	p=0,3799	p=0,0125	p=0,0227	p=0,1496	p=0,7278	p=0,1703
Dyspnoe	p=0,7987	p=0,0143	p=0,7289	p=0,3686	p=0,9881	p=0,0367	p=0,5480	p=0,5816
Schlafstörungen	p=0,3197	p=0,9808	p=0,1906	p=0,0136	p=0,0332	p=0,2207	p=0,6989	p=0,1075
Appetitverlust	p=0,0462	p=0,8430	p=0,0728	p=0,3789	p=0,1972	p=0,0058	p=0,8520	p=0,0721
Verstopfung	p=0,2108	p=0,2628	p=0,4273	p=0,7793	p=0,6205	p=0,2156	p=0,5994	p=0,4279
Diarrhoe	p=0,3117	p=0,6071	p=0,1099	p=0,9662	p=0,3747	p=0,4562	p=0,2800	p=0,6750
Finanzielle Schwierigkeiten	p=0,1739	p=0,4077	p=0,8472	p=0,3731	p=0,6354	p=0,9183	p=0,7914	p=0,7046
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)								
Zeit bis zur erstmaligen klinisch Verschlechterung, ITT-PRO-Population								
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	p=0,4384	p=0,1287	p=0,8588	p=0,2910	p=0,2471	p=0,5811	p=0,7798	p=0,4518
Körperliche Funktion	p=0,8919	p=0,4761	p=0,1866	p=0,6126	p=0,5386	p=0,0529	p=0,6617	p=0,9780
Rollenfunktion	p=0,7162	p=0,0116	p=0,8248	p=0,4279	p=0,4841	p=0,8665	p=0,0933	p=0,0902
Emotionale Funktion	p=0,5080	p=0,4785	p=0,5641	p=0,1532	p=0,3183	p=0,6343	p=0,6154	p=0,4123
Kognitive Funktion	p=0,8618	p=0,7439	p=0,9460	p=0,4883	p=0,6626	p=0,4818	p=0,7457	p=0,4384
Soziale Funktion	p=0,4819	p=0,0052	p=0,4493	p=0,1865	p=0,0931	p=0,1959	p=0,7843	p=0,7887

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: ALTA-1L Hauptanalyse Endpunkt, Population	Alter	Geschlecht	EGOC-PS	Ethnie	Geographische Region	Hirnmetastasen zu Baseline	Vorherige Chemotherapie	Vorherige ZNS- Strahlentherapie
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) MMRM-Analyse, ITT-PRO-Population								
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	p=0,5509	p=0,4500	p=0,1491	p=0,1191	p=0,0599	p=0,6198	p=0,6135	p=0,5628
Körperliche Funktion	p=0,1614	p=0,1184	p=0,2457	p=0,2623	p=0,1800	p=0,0553	p=0,8399	p=0,6773
Rollenfunktion	p=0,2809	p=0,1071	p=0,5200	p=0,0474	p=0,0259	p=0,1579	p=0,5369	p=0,6160
Emotionale Funktion	p=0,2047	p=0,2506	p=0,2807	p=0,0304	p=0,0821	p=0,7466	p=0,3184	p=0,6635
Kognitive Funktion	p=0,7310	p=0,8560	p=0,5308	p=0,7992	p=0,5180	p=0,9710	p=0,5224	p=0,2937
Soziale Funktion	p=0,7507	p=0,2517	p=0,1591	p=0,1659	p=0,0748	p=0,3269	p=0,3694	p=0,6528
QLQ-C30Summary Score, ITT-PRO- Population								
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	p=0,8252	p=0,4838	p=0,6767	p=0,3592	p=0,1446	p=0,7071	p=0,1539	p=0,1403
MMRM-Analyse	p=0,3776	p=0,3899	p=0,9513	p=0,0954	p=0,0745	p=0,2247	p=0,9746	p=0,4793
Sicherheit, Sicherheitspopulation								
Unerwünschte Ereignisse	p=0,9773	p=0,9802	p=0,9755	p=0,9801	p=0,9801	p=0,9779	p=0,9789	p=0,9771
SOC Herzerkrankungen	p=0,7305	p=0,1930	p=0,7853	p=0,7869	p=0,4257	p=0,4548	p=0,0699	p=0,3491*
PT Bradykardie	p=0,2654	p=0,0500	p=0,2764	p=0,8230*	p=0,2291*	p=0,7079*	p=0,2497*	p=0,2585*
SOC Augenerkrankungen	p=0,8879	p=0,0241	p=0,8552	p=0,9152	p=0,6089	p=0,9346	p=0,1425	p=0,2481
PT Photopsie	p=0,9909	p=0,9870	p=0,9908	p=0,9890*	p=0,9916	p=0,9903*	p=0,9913*	p=0,9906*
PT Sehschwäche	p=0,9999 *	p=0,9998*	p=0,9998*	p=1,0000*	p=1,0000*	p=1,0000*	p=0,9999*	p=0,9972*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: ALTA-1L Hauptanalyse Endpunkt, Population	Alter	Geschlecht	EGOC-PS	Ethnie	Geographische Region	Hirnmetastasen zu Baseline	Vorherige Chemotherapie	Vorherige ZNS- Strahlentherapie
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	p=0,8931	p=0,2439	p=0,5017	p=0,3296	p=0,4545	p=0,3116	p=0,7679	p=0,3118
PT Oberbauchschmerzen	p=0,3998	p=0,1254*	p=0,2747	p=0,9782*	p=0,5472	p=0,4945*	p=0,3092*	p=0,9877*
PT Verstopfung	p=0,6550	p=0,3974	p=0,1534	p=0,0512	p=0,2791	p=0,4796	p=0,6767	p=0,9021
PT Dyspepsie	p=0,6514	p=0,0270	p=0,3548	p=0,7152*	p=0,9412	p=0,7772*	p=0,4245*	p=0,2618*
PT Dysphagie	p=0,9958 *	p=0,3096*	p=0,9931*	p=0,9914*	p=0,4520*	p=0,9922*	p=0,1950*	p=0,9996*
PT Gastroösophageale Refluxkrankheit	p=0,9929 *	p=0,9899*	p=0,9909*	p=0,9908*	p=0,9925*	p=0,9931*	p=0,9926*	p=0,9922*
PT Übelkeit	p=0,4865	p=0,3886	p=0,1391	p=0,1602	p=0,1694	p=0,5082	p=0,8422	p=0,1188
PT Erbrechen	p=0,4894	p=0,5592	p=0,9832	p=0,6643	p=0,7682	p=0,9168	p=0,2151	p=0,4020
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	p=0,6228	p=0,5776	p=0,3062	p=0,0983	p=0,0250	p=0,9534	p=0,5768	p=0,1105
PT Peripheres Ödem	p=0,7222	p=0,0302	p=0,3591	p=0,1880	p=0,4552	p=0,6324	p=0,2228	p=0,9439*
PT Alanin-Aminotransferase erhöht	p=0,8037	p=0,2058	p=0,3990	p=0,7137	p=0,2050	p=0,3007	p=0,0129	p=0,0290
PT Verringerte Neutrophilenzahl	p=0,9931 *	p=0,9934*	p=0,9930*	p=0,3900*	p=0,2258*	p=0,9913*	p=0,3829*	p=0,2480*
PT Amylase erhöht	p=0,6845	p=0,1329	p=0,6480	p=0,7859	p=0,5432	p=0,1517	p=0,8932	p=0,7492*
PT Kreatinphosphokinase erhöht	p=0,2470	p=0,3781	p=0,4241	p=0,5942	p=0,4279	p=0,0506	p=0,8697	p=0,9845
PT Kreatinin erhöht	p=0,2576	p=0,3817	p=0,8537	p=0,7070	p=0,2483	p=0,1673*	p=0,5215*	p=0,9995*
PT Verringerter Appetit	p=0,3416	p=0,6003	p=0,0707	p=0,8554	p=0,5569	p=0,1752	p=0,2943*	p=0,0236*
PT Hypokalzämie	p=0,8619 *	p=0,9934*	p=0,9931*	p=0,9916*	p=0,9935*	p=0,9924*	p=0,9930*	p=0,9923*
PT Hypoalbuminämie	p=0,9936 *	p=0,9914*	p=0,9920*	p=0,9917*	p=0,9918*	p=0,9934*	p=0,9946*	p=0,9995*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: ALTA-1L Hauptanalyse Endpunkt, Population	Alter	Geschlecht	EGOC-PS	Ethnie	Geographische Region	Hirnmetastasen zu Baseline	Vorherige Chemotherapie	Vorherige ZNS- Strahlentherapie
PT Schmerzen in den Extremitäten	p=0,2163 *	p=0,3739*	p=0,7408	p=0,4850	p=0,5774*	p=0,8126*	p=0,9880*	p=0,6604*
PT Geschmacksstörung	p=0,6402 *	p=0,1421*	p=0,7643	p=0,8360*	p=0,5521*	p=0,9892*	p=0,9899*	p=0,9903*
PT Pleuraerguss	p=0,8676 *	p=0,9930*	p=0,9915*	p=0,0902*	p=0,3788*	p=0,6535*	p=0,9930*	p=0,9915*
PT Hypotonie	p=0,9923 *	p=0,9928*	p=0,9917*	p=0,9929*	p=0,9943*	p=0,9940*	p=0,9929*	p=0,9933*
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	p=0,0269	p=0,7358	p=0,9950	p=0,8479	p=0,0546	p=0,2785	p=0,0297	p=0,0441
PT Juckreiz	p=0,9871 *	p=0,8490	p=0,0546	p=0,4818	p=0,2707	p=0,5736*	p=0,3977*	p=0,9874*
PT Exanthem	p=0,7855 *	p=0,7867*	p=0,9894	p=0,8430*	p=0,9969*	p=0,9938*	p=0,9896*	p=0,3671*
PT Akneiforme Dermatitis	p=0,7650 *	p=0,4373*	p=0,5981*	p=0,9922*	p=0,9927*	p=0,2321*	p=0,9915*	p=0,9996*
PT Husten	p=0,1813	p=0,0476	p=0,5797	p=0,1538	p=0,3784	p=0,3022	p=0,5853	p=0,3069*
PT Bluthochdruck	p=0,5402	p=0,3685	p=0,3928	p=0,4497	p=0,0891	p=0,4579	p=0,1529	p=0,7771*
Schwere unerwünschte Ereignisse	p=0,3613	p=0,5643	p=0,0917	p=0,6385	p=0,7830	p=0,7717	p=0,0427	p=0,2009
SOC Untersuchungen	p=0,1930	p=0,1188	p=0,0063	p=0,6927	p=0,2427	p=0,8105	p=0,0055	p=0,9100
PT Alanin-Aminotransferase erhöht	p=0,7124 *	p=0,3642*	p=0,2143*	p=0,0636*	p=0,0724*	p=0,9882*	p=0,4111*	p=0,4310*
PT Kreatinphosphokinase erhöht	p=0,9898 *	p=0,9871	p=0,9909	p=0,9574	p=0,6723	p=0,9862	p=0,9892	p=0,9891*
SOC Gefäßerkrankungen	p=0,1040 *	p=0,7733*	p=0,5099	p=0,5615*	p=0,8704	p=0,7234*	p=0,7376*	p=0,3739

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: ALTA-1L Hauptanalyse Endpunkt, Population	Alter	Geschlecht	EGOC-PS	Ethnie	Geographische Region	Hirnmetastasen zu Baseline	Vorherige Chemotherapie	Vorherige ZNS- Strahlentherapie
PT Bluthochdruck	p=0,1923 *	p=0,9371*	p=0,1898*	p=0,4588*	p=0,9848	p=0,4193*	p=0,9789*	p=0,1832*
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	p=0,0389	p=0,6382	p=0,4509	p=0,4897	p=0,3681	p=0,8486	p=0,4146	p=0,3014
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	p=0,6154	p=0,9824	p=0,6772	p=0,8517	p=0,9265	p=0,4404	p=0,6283	p=0,8090
<p>*Subgruppenanalyse wurde nicht durchgeführt, da die Voraussetzung von jeweils mindestens 10 Patienten pro Subgruppenausprägung nicht erfüllt war. Der p-Wert für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe wurde jeweils mittels Cox-proportionalem Hazard-Modell berechnet. Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.5.1.1.6, 15.2.2.1.1.8, 15.2.2.1.1.6, 15.2.6.1.7, 99.2.4.1.6, 15.2.9.1.13, 15.2.9.1.11.1.2.1.1, 15.3.1.1.2.1.1, 15.3.1.1.2.1.1.1 und 15.3.1.1.2.5.1.1.1 (8)</p>								

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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.

Insgesamt wurden für 79 Endpunkte und 8 Subgruppen Tests auf Interaktion durchgeführt. Die Anzahl an Interaktionstests lag somit bei 632. In 37 Fällen (5,9 %) wurde eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert <0,05) beobachtet (Tabelle 4-77). Die Ergebnisse der entsprechenden Subgruppenanalysen sind nachfolgend für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt. Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, sind in einem separaten Anhang des vorliegenden Moduls 4B („Zusatzanalysen“) dargestellt (8, 45).

Mortalität

Gesamtüberleben

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Hazard Ratio [#] [95 %-KI] p-Wert*	Interaktionstest p-Wert ^o
Hirnmetastasen zu Baseline						
ja	10/41 (24,4)	NE	18/40 (45,0)	NE	0,45 [0,21; 0,99] 0,0461	0,0239
nein	23/96 (24,0)	NE	19/98 (19,4)	NE	1,41 [0,77; 2,60] 0,2721	
[#] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten [*] berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“) ^o berechnet mittels Cox-proportionalem Hazard-Modell Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.5.1.1.5.17 und 15.2.5.1.1.5.18 (8)						

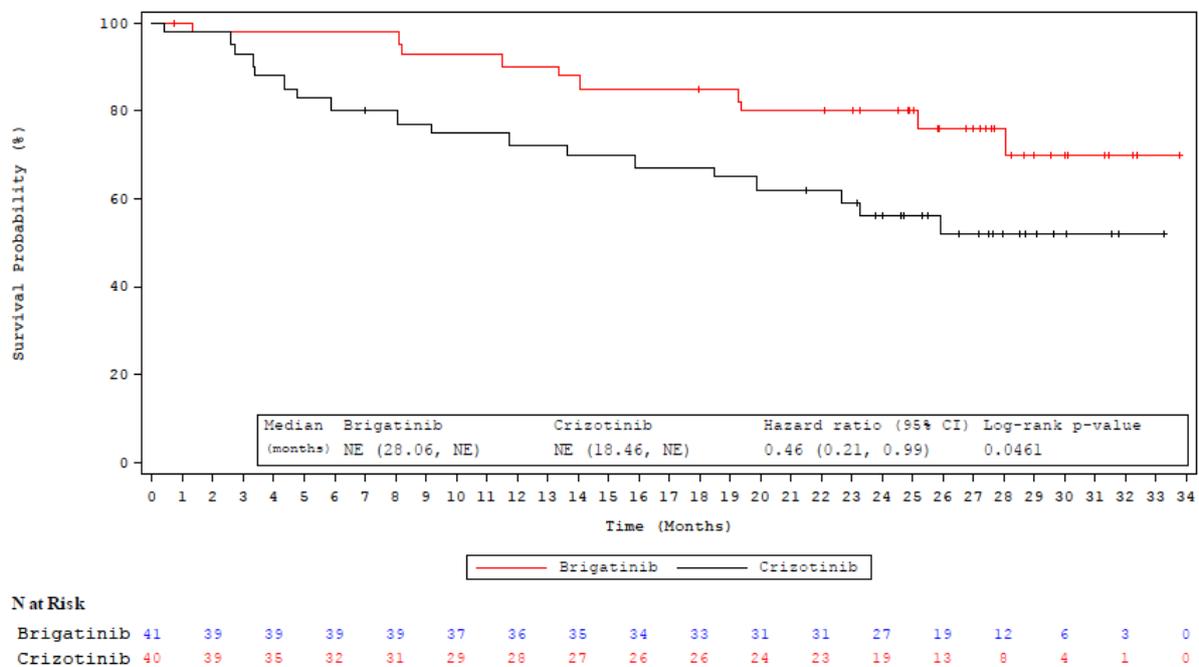


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.1.1.1.9 (8)

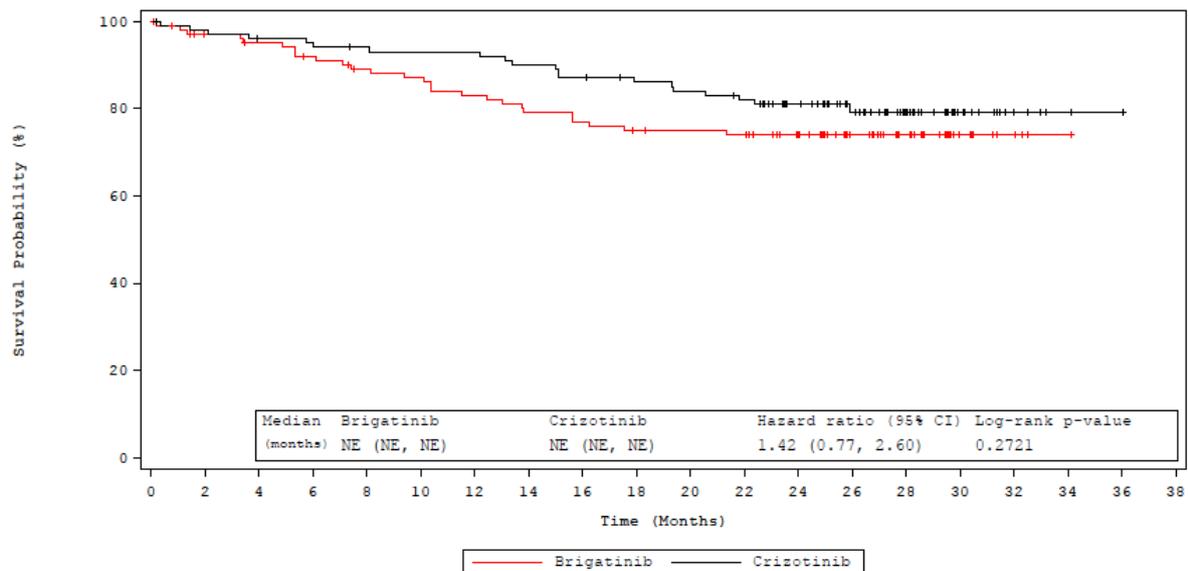


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten ohne Hirnmetastasen zu Baseline

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.1.1.1.10 (8)

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Hazard Ratio [#] [95 %-KI] p-Wert*	Interaktionstest p-Wert ^o
Hirnmetastasen zu Baseline						
ja	20/41 (48,8)	23,95	30/40 (75,0)	5,55	0,19 [0,10; 0,38] <0,0001	0,0139
nein	43/96 (44,8)	23,98	57/98 (58,2)	13,01	0,66 [0,44; 0,98] 0,0386	
[#] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten [*] berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“) ^o berechnet mittels Cox-proportionalem Hazard-Modell Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabelle 15.2.2.1.1.8.17 und 15.2.2.1.1.8.18 (8)						

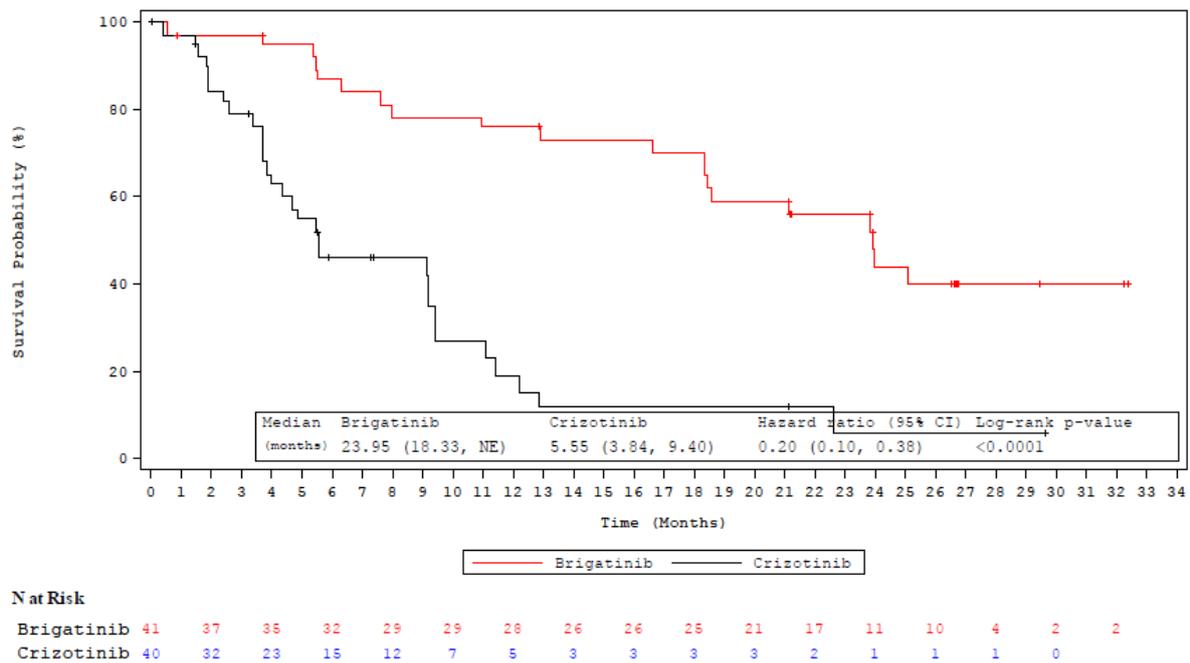


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.2.1.1.8.7 (8)

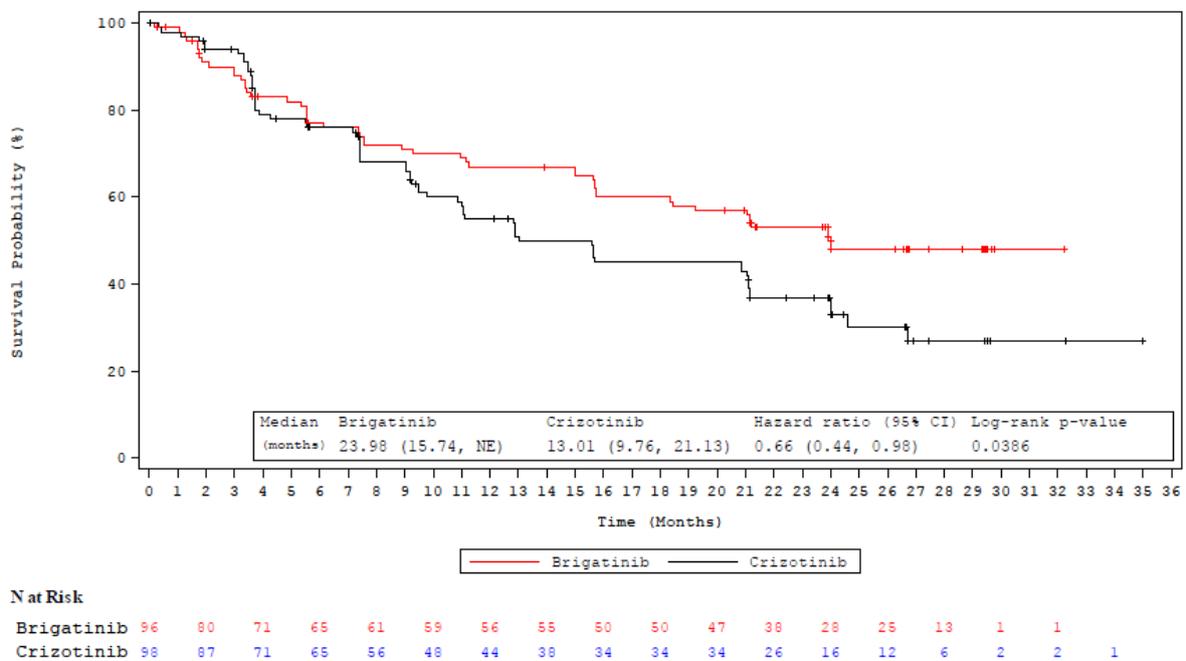


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten ohne Hirnmetastasen zu Baseline

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.2.1.1.8.7 (8)

Krankheitskontrollrate

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Krankheitskontrollrate (BIRC-beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L	Brigatinib	Crizotinib	Brigatinib vs. Crizotinib	
Krankheitskontrollrate	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Odds Ratio* [95 %-KI] p-Wert*	Interaktionstest p-Wert [#]
Hirnmetastasen zu Baseline				
ja	37/41 (90,2)	31/40 (77,5)	2,82 [0,76; 10,37] 0,1132	0,0462
nein	80/96 (83,3)	88/98 (89,8)	0,57 [0,24; 1,33] 0,1895	
<p>*Odds Ratios und p-Werte wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifikationsparametern (Vorhandensein von intrakraniellen ZNS-Metastasen bei Baseline und vorheriger Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“).</p> <p>[#]berechnet mittels Cox-proportionalem Hazard-Modell.</p> <p>Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.2.1.1.6.1 und 15.2.2.1.1.6.2 (8)</p>				

Zeit bis zum ZNS-Progress

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ZNS-Progress aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L	Brigatinib			Crizotinib			Brigatinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	KM-Schätzer, % [95 %-KI]	Kumulative Inzidenz, % [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	KM-Schätzer, % [95 %-KI]	Kumulative Inzidenz, % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] #	Interaktionstest p-Wert ^o
							p-Wert*	
Zeit bis zum ZNS-Progress							Grey's Test p-Wert	
ECOG-PS								
0	2/54 (3,7)	<u>12 Monate:</u> 100 [NE; NE] <u>24 Monate:</u> 96,9 [80; 100]	<u>12 Monate:</u> 0 [NE; NE] <u>24 Monate:</u> 2,47 [0,1; 11,3]	16/53 (30,2)	<u>12 Monate:</u> 77,8 [64; 87] <u>24 Monate:</u> 67,0 [51; 79]	<u>12 Monate:</u> 21,6 [11,5; 33,9] <u>24 Monate:</u> 30,1 [17,9; 43,3]	0,07 [0,02; 0,33] <0,0001	0,0227
≥ 1	20/83 (24,1)	<u>12 Monate:</u> 82,5 [70; 90] <u>24 Monate:</u> 54,0 [36; 69]	<u>12 Monate:</u> 12,4 [6,3; 20,7] <u>24 Monate:</u> 26,9 [17,1; 37,7]	20/85 (23,5)	<u>12 Monate:</u> 63,6 [46; 77] <u>24 Monate:</u> 47,1 [23; 68]	<u>12 Monate:</u> 22,8 [14,2; 32,7] <u>24 Monate:</u> 26,1 [16,6; 36,6]	0,36 [0,18; 0,72] 0,0053	
Geographische Region								
Europa	6/69 (8,7)	<u>12 Monate:</u> 93,8 [82; 98] <u>24 Monate:</u> 88,3 [74; 95]	<u>12 Monate:</u> 4,5 [1,1; 11,6] <u>24 Monate:</u> 7,8 [2,8; 16,1]	22/74 (29,7)	<u>12 Monate:</u> 67,3 [53; 78] <u>24 Monate:</u> 53,4 [36; 68]	<u>12 Monate:</u> 25,3 [15,8; 35,9] <u>24 Monate:</u> 31,5 [20,8; 42,6]	0,13 [0,05; 0,35] <0,0001	0,0141
andere	16/68 (23,5)	<u>12 Monate:</u> 87,1 [75; 94] <u>24 Monate:</u> 62,5 [45; 76]	<u>12 Monate:</u> 11,1 [4,8; 20,3] <u>24 Monate:</u> 27,6 [16,5; 39,8]	14/64 (21,9)	<u>12 Monate:</u> 75,4 [59; 86] <u>24 Monate:</u> 64,5 [43; 79]	<u>12 Monate:</u> 19,0 [10,0; 30,1] <u>24 Monate:</u> 23,4 [13,0; 35,5]	0,44 [0,20; 0,99] 0,0599	
[#] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten [*] berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“) ^o berechnet mittels Cox-proportionalem Hazard-Modell Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 99.2.4.1.1.5.13, 99.2.4.1.1.5.14, 99.2.4.1.1.5.11, 99.2.4.1.1.5.12, 99.1.1.1.13, 99.1.1.1.14, 99.1.1.1.11 und 99.1.1.1.12 (8)								

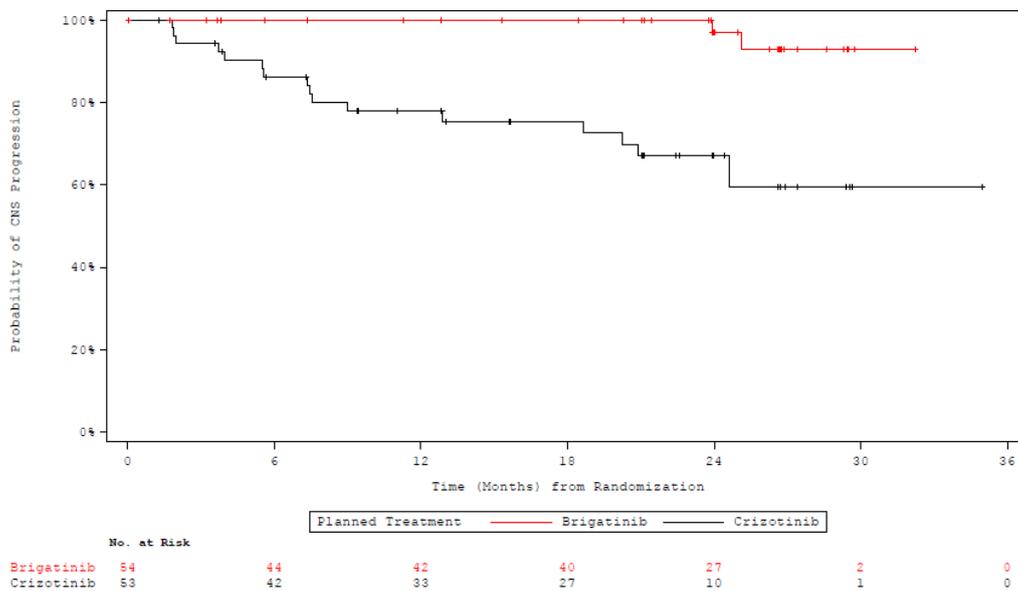


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ZNS-Progress – Patienten mit ECOG-PS 0

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 99.2.4.1.1.5 (8)

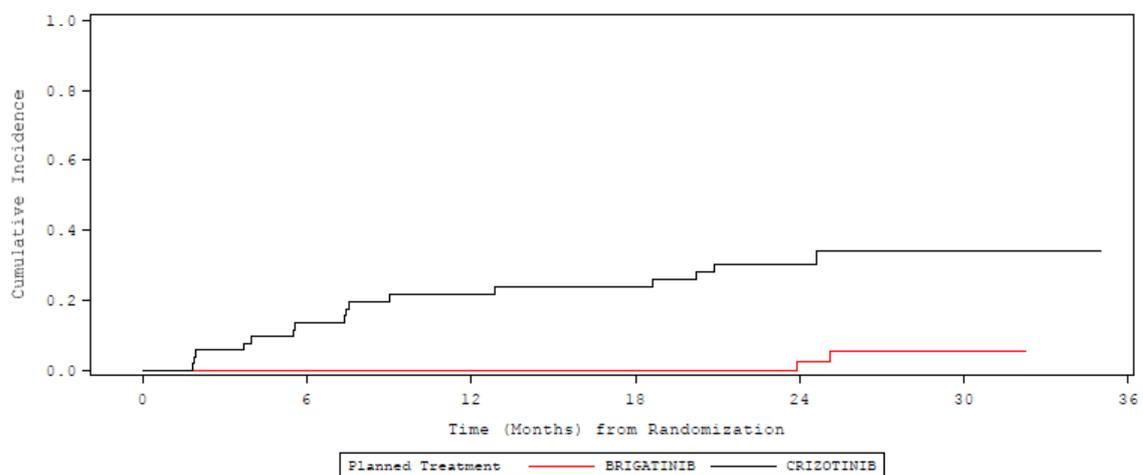


Abbildung 4-150: Diagramm zur kumulativen Inzidenz für Zeit bis zum ZNS-Progress – Patienten mit ECOG-PS 0

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 99.1.1.1.5 (8)

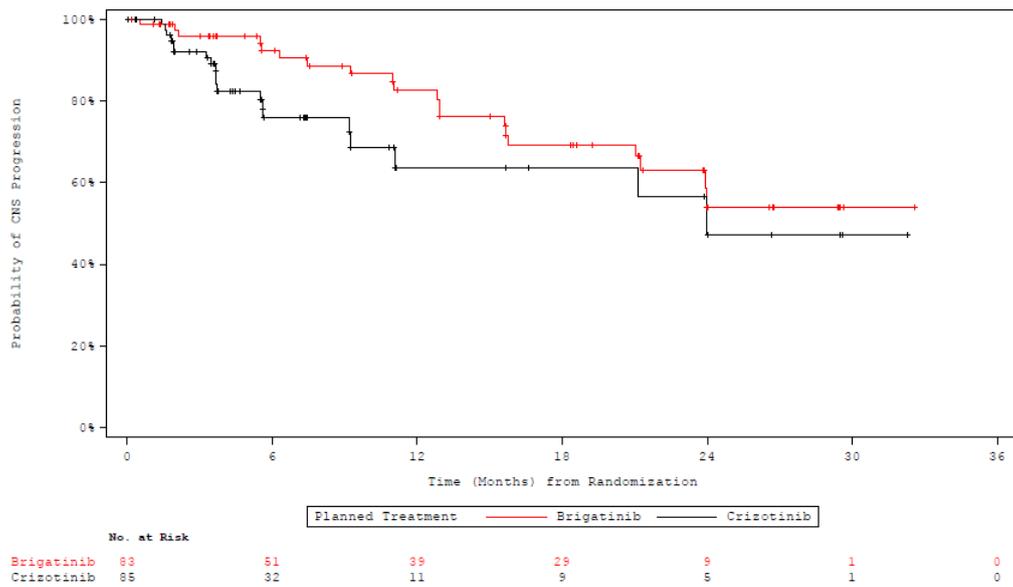


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ZNS-Progress – Patienten mit ECOG-PS ≥ 1

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 99.2.4.1.1.5 (8)

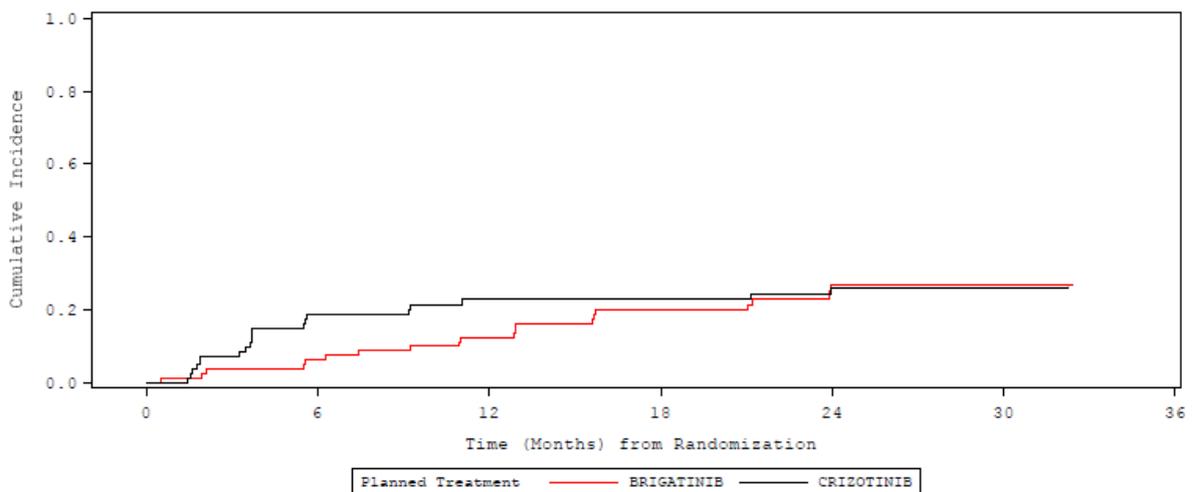


Abbildung 4-152: Diagramm zur kumulativen Inzidenz für Zeit bis zum ZNS-Progress – Patienten mit ECOG-PS ≥ 1

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 99.1.1.1.5 (8)

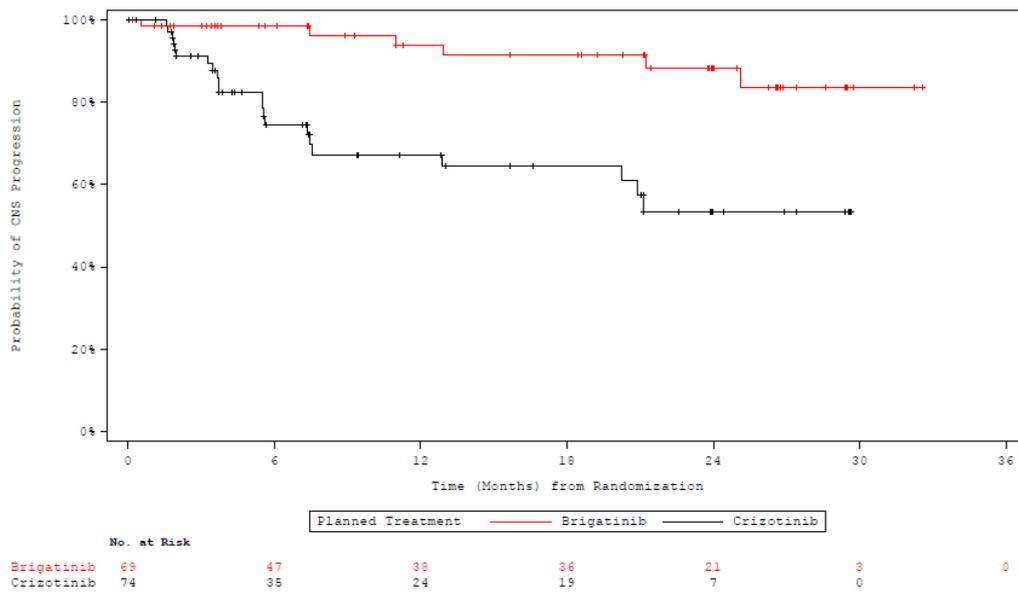


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ZNS-Progress – Patienten aus Europa

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 99.2.4.1.1.4 (8)

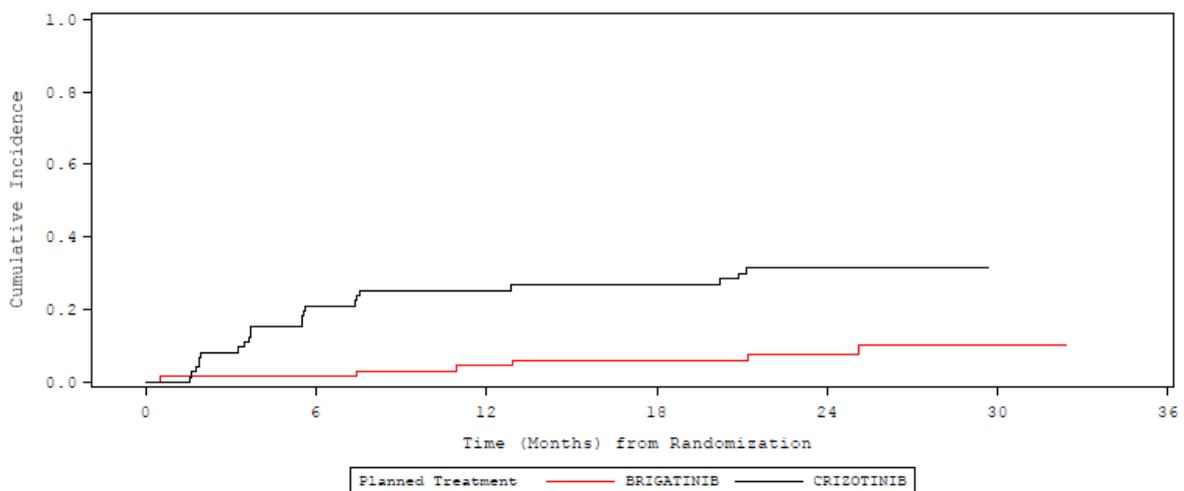


Abbildung 4-154: Diagramm zur kumulativen Inzidenz für Zeit bis zum ZNS-Progress – Patienten aus Europa

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 99.1.1.1.4 (8)

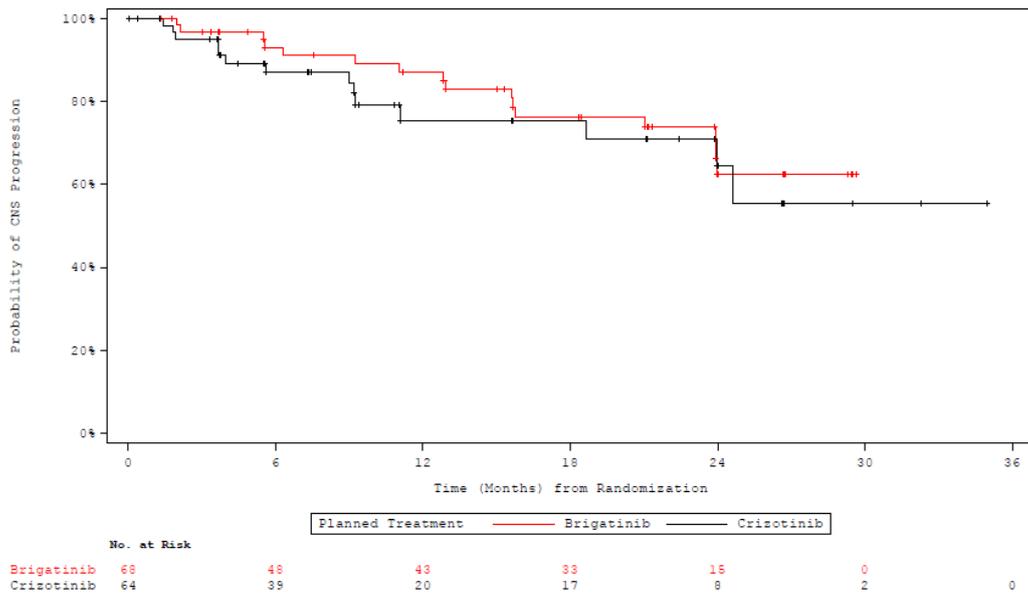


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ZNS-Progress – Patienten aus anderen Regionen (Nicht-Europa)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 99.2.4.1.1.4 (8)

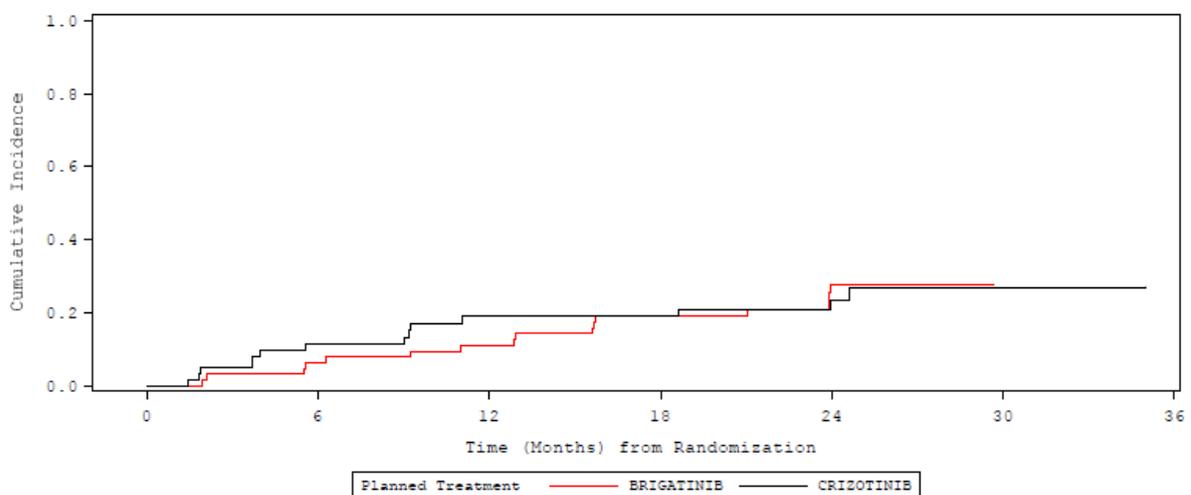


Abbildung 4-156: Diagramm zur kumulativen Inzidenz für Zeit bis zum ZNS-Progress – Patienten aus anderen Regionen (Nicht-Europa)

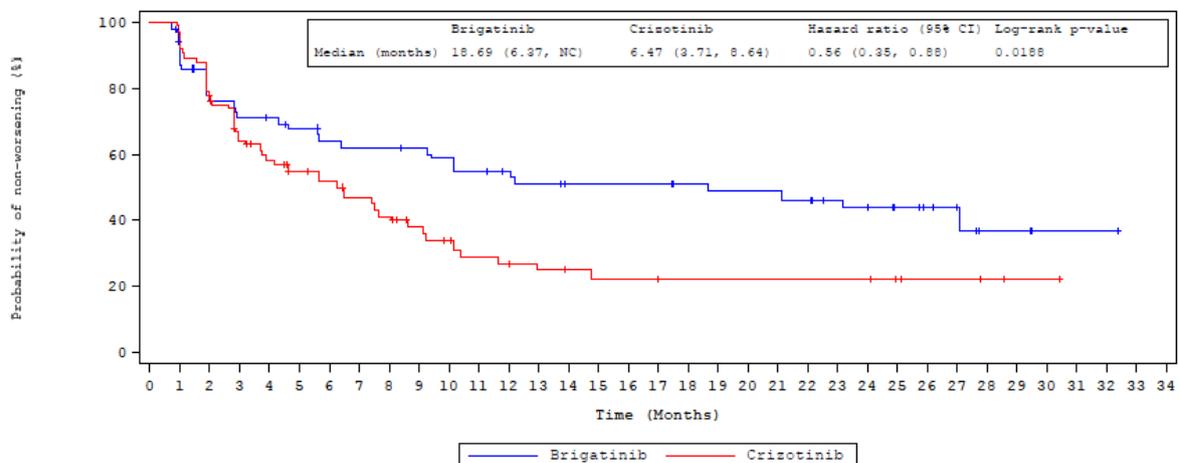
Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 99.1.1.1.4 (8)

Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Hazard Ratio [#] [95 %-KI] p-Wert*	Interaktionstest p-Wert ^o
Geschlecht						
weiblich	33/65 (50,8)	18,69	50/76 (65,8)	6,47	0,56 [0,35; 0,88] 0,0188	0,0224
männlich	36/66 (54,5)	9,33	25/55 (45,5)	15,64	1,30 [0,77; 2,19] 0,2313	

[#]berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten
^{*}berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)
^oberechnet mittels Cox-proportionalem Hazard-Modell
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.13.3 und 15.2.9.1.13.4 (8)



Nat Risk

Brigatinib 65 55 47 43 42 39 36 35 35 34 32 30 28 26 24 24 24 24 22 21 21 21 20 17 16 12 9 8 3 3 1 1 1 0
 Crizotinib 76 70 68 46 39 34 31 27 24 19 16 13 12 10 9 8 8 8 7 7 7 7 7 7 7 4 3 3 2 1 1 1 0

Note: Worsening in EORTC QLQ-C30 Scores is defined as a worsening from baseline of at least 10 points in the EORTC QLQ-C30 Scale: change from baseline <= -10 for global health status/QoL, functioning and summary scores and change from baseline >= 10 for symptom scores. Subjects without worsening were censored on the date of last non-missing measurement.

Source Data: ADQTTT (Database Cutoff Date: 2019-06-28)

Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Diagramm zur Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schmerzen – weibliche Patienten

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.10.1.2 (8)

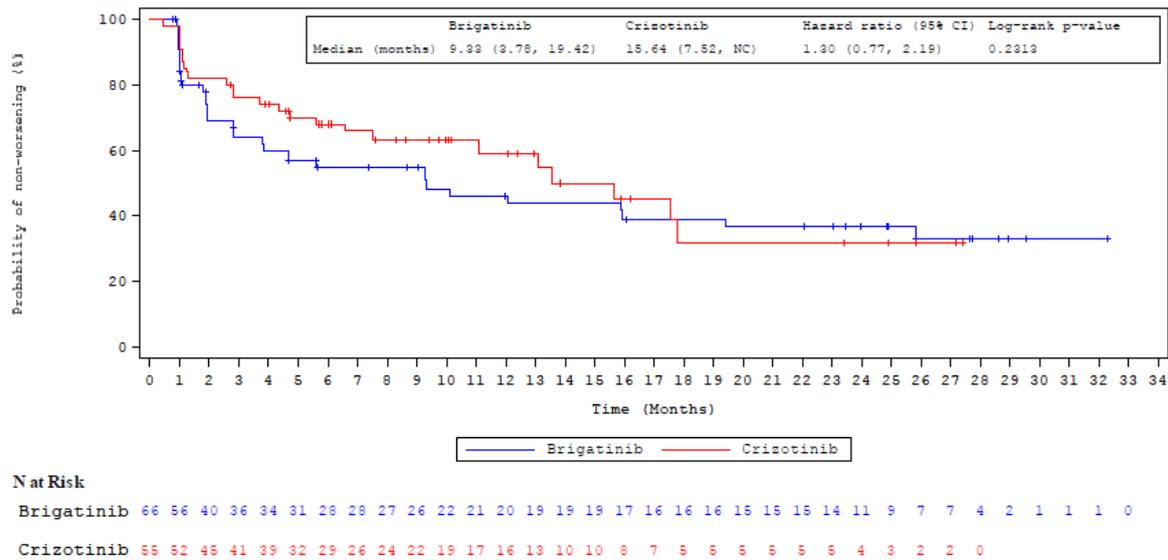


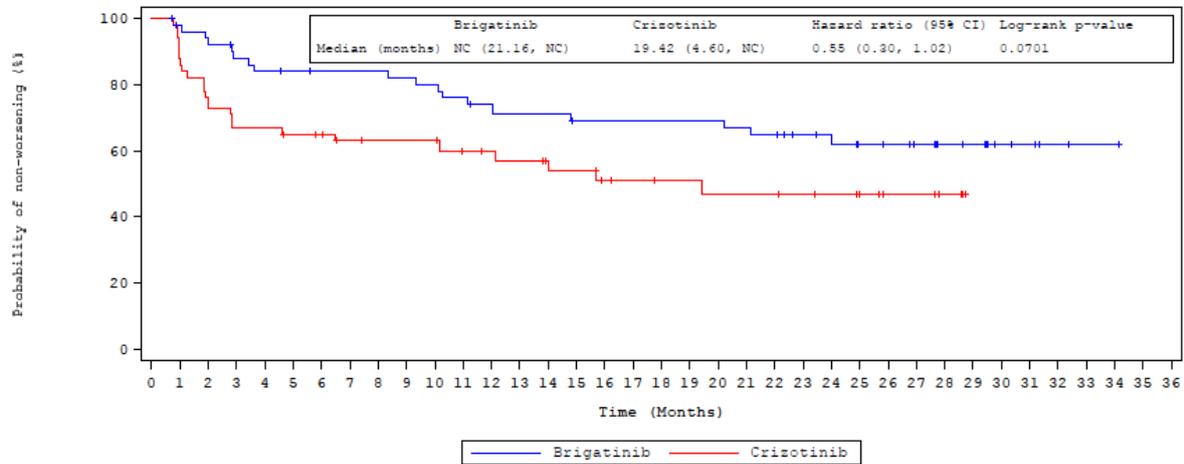
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schmerzen – männliche Patienten

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.10.1.2 (8)

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schlafstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Hazard Ratio [#] [95 %-KI] p-Wert [*]	Interaktionstest p-Wert ^o
ECOG-PS						
0	18/53 (34,0)	NE	24/51 (47,1)	19,42	0,55 [0,30; 1,02] 0,0701	0,0406
≥ 1	34/78 (43,6)	23,20	24/80 (30,0)	22,11	1,35 [0,79; 2,30] 0,2422	
Vorherige Chemotherapie						
ja	20/36 (55,6)	11,14	11/35 (31,4)	NE	1,75 [0,82; 3,70] 0,1037	0,0226
nein	32/95 (33,7)	NE	37/96 (38,5)	22,11	0,68 [0,42; 1,10] 0,1349	
[#] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten [*] berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)						

^aberechnet mittels Cox-proportionalem Hazard-Modell
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.13.9, 15.2.9.1.13.10, 15.2.9.1.13.15 und 15.2.9.1.13.16 (8)

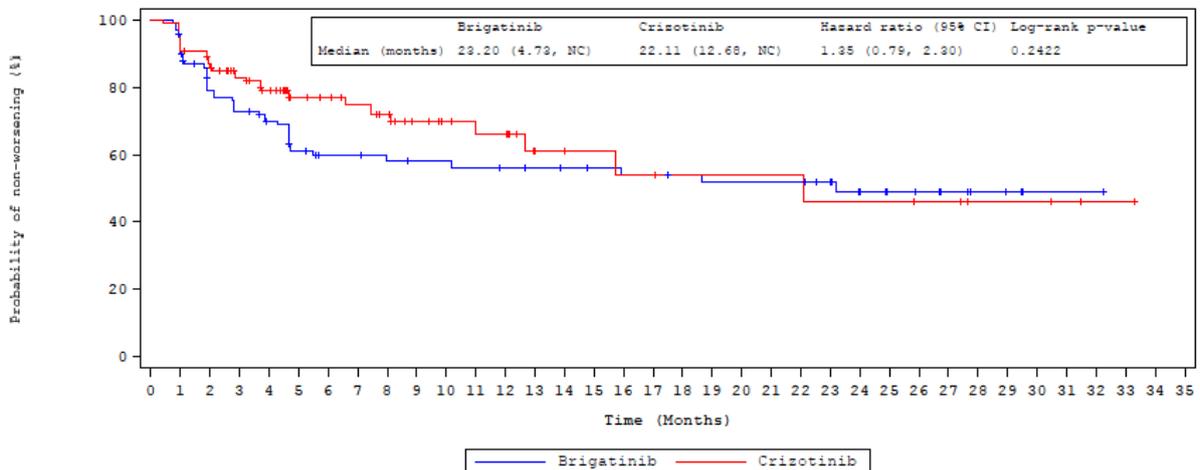


N at Risk

Brigatinib 53 50 48 44 42 41 40 40 40 39 38 36 34 33 33 31 31 31 31 31 30 29 26 25 22 19 17 13 10 5 4 2 1 1 0
 Crizotinib 51 45 39 34 34 32 31 28 27 27 27 23 22 21 18 18 15 14 13 13 12 12 12 11 10 7 5 5 3 0

Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schlafstörungen – Patienten mit ECOG-PS 0

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.10.1.5 (8)

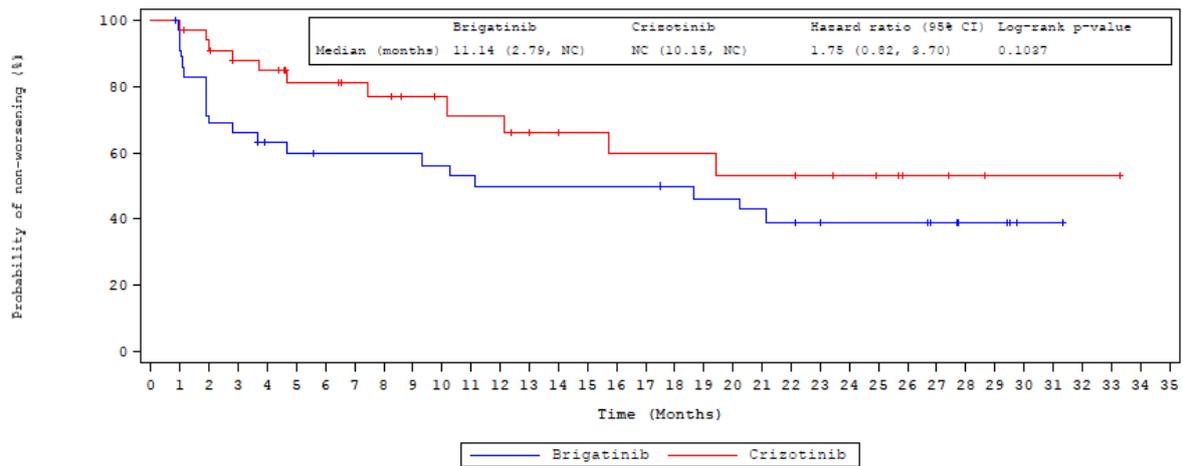


N at Risk

Brigatinib 78 69 56 52 47 40 35 35 33 32 32 31 30 29 28 27 26 26 25 24 24 24 24 21 17 13 12 10 6 5 1 1 1 0
 Crizotinib 80 73 66 58 51 38 36 33 30 22 19 18 17 10 10 9 8 8 7 7 7 7 7 6 6 6 5 5 3 3 3 2 1 1 0

Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schlafstörungen (QLQ-C30) – Patienten mit ECOG-PS ≥ 1

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.10.1.5 (8)

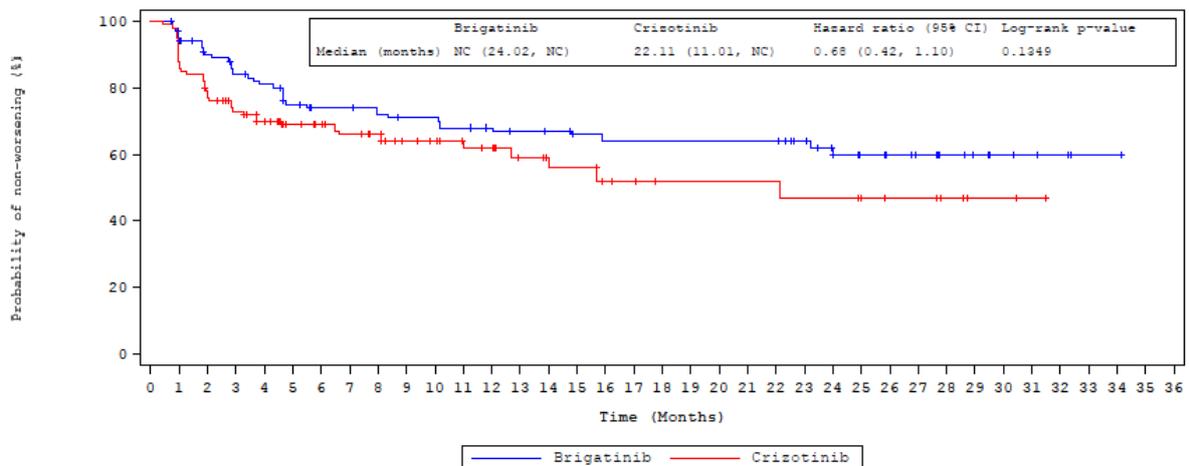


N at Risk

Brigatinib 36 32 25 23 20 19 18 18 18 18 17 16 15 15 15 15 15 14 13 13 12 11 9 9 9 9 7 5 5 1 1 0
 Crizotinib 38 34 30 27 26 21 21 19 18 16 15 14 14 11 11 10 9 9 9 8 8 8 7 6 5 3 3 2 1 1 1 1 1 0

Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schlafstörungen – Patienten mit vorheriger Chemotherapie

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.10.1.8 (8)



N at Risk

Brigatinib 95 87 79 73 69 62 57 57 55 53 53 51 49 47 46 43 42 42 42 42 42 42 38 33 26 22 20 14 10 5 4 3 1 1 0
 Crizotinib 96 84 75 65 59 49 46 42 39 33 31 27 25 20 17 17 14 13 11 11 11 11 11 10 10 8 7 7 4 2 2 1 0

Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schlafstörungen – Patienten ohne vorherige Chemotherapie

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.10.1.8 (8)

Symptomatik (EORTC QLQ-C30), MMRM-Analyse

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Fatigue (MMRM-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L ITT-PRO-Population Fatigue – MMRM-Analyse	Brigatinib	Crizotinib
Ethnie		
Interaktionstest p=0,0491*		
Asiatische Patienten	N=59	N=45
LS mean [95 %-KI]	-5,81 [-9,65; -1,97]	-7,86 [-12,44; -3,28]
LS-MWD [95 %-KI]	2,05 [-3,59; 7,68]	
p-Wert	0,4761	
Hedges' g [95 %-KI]	0,14 [-0,25; 0,53]	
Nichtasiatische Patienten	N=72	N=86
LS mean [95 %-KI]	-7,47 [-11,98; -2,95]	0,92 [-3,29; 5,13]
LS-MWD [95 %-KI]	-8,39 [-13,80; -2,97]	
p-Wert	0,0024	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,48 [-0,80; -0,17]	
*Der p-Wert für die Interaktion von Behandlung und Subgruppe wurde mittels Modellen mit gemischten Effekten berechnet. ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; PRO: patientenberichteter Endpunkt Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.11.1.2.9 und 15.2.9.1.11.1.2.10 (8)		

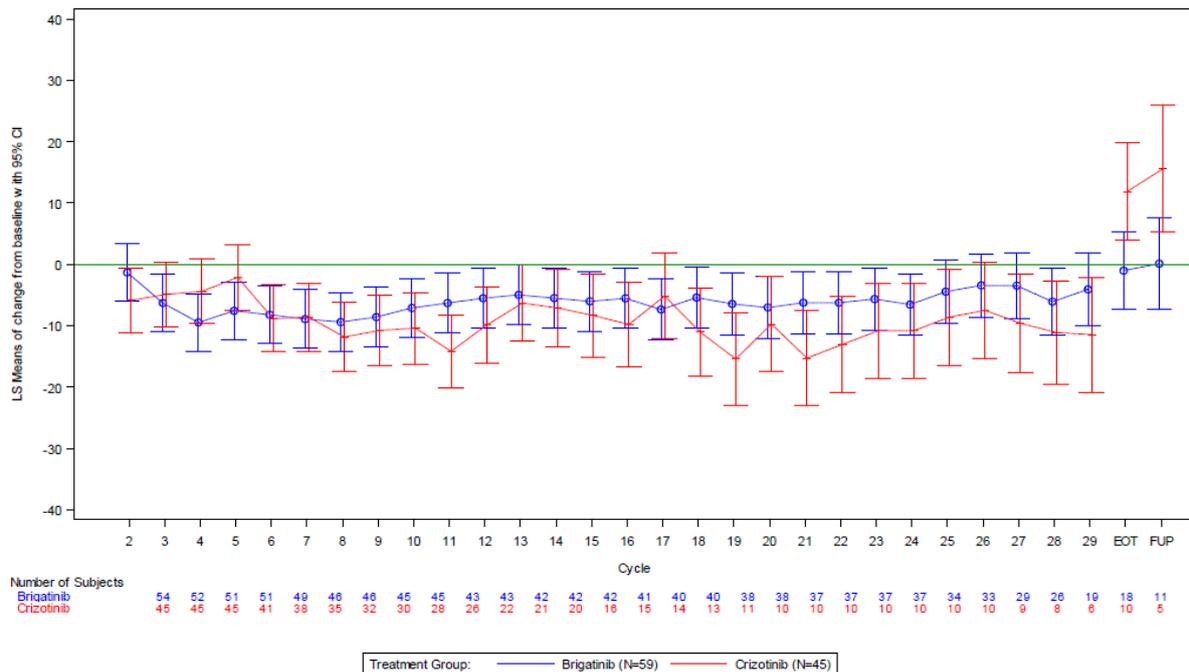


Abbildung 4-163: Verlauf der Domäne Fatigue in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline - asiatische Patienten

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.2.5 (8)

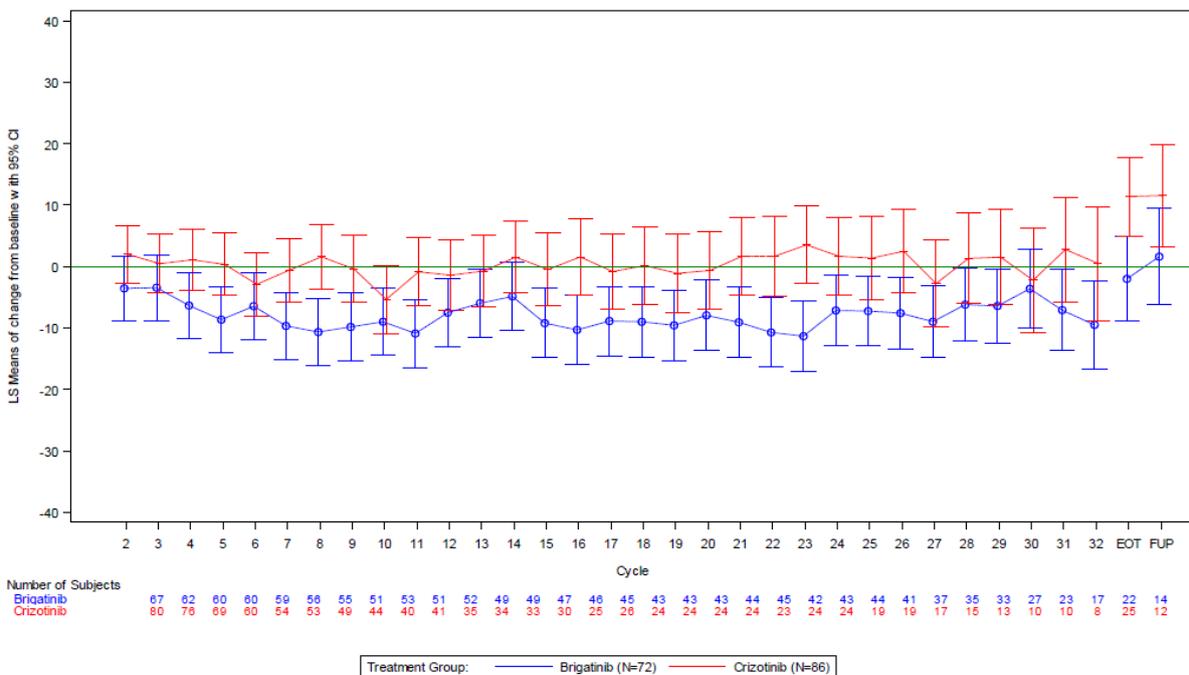


Abbildung 4-164: Verlauf der Domäne Fatigue in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline - nichtasiatische Patienten

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.2.5 (8)

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Übelkeit und Erbrechen (MMRM-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L ITT-PRO-Population Übelkeit und Erbrechen – MMRM- Analyse	Brigatinib	Crizotinib
Hirnmetastasen zu Baseline		
Interaktionstest p=0,0330*		
ja		
LS mean [95 %-KI]	-2,03 [-4,83; 0,77]	3,27 [-0,01; 6,54]
LS-MWD [95 %-KI]	-5,29 [-9,53; -1,06]	
p-Wert	0,0143	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,56 [-1,02; -0,10]	
nein		
LS mean [95 %-KI]	-0,59 [-2,46; 1,28]	0,63 [-1,27; 2,53]
LS-MWD [95 %-KI]	-1,22 [-3,68; 1,24]	
p-Wert	0,3306	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,14 [-0,43; 0,15]	
*Der p-Wert für die Interaktion von Behandlung und Subgruppe wurde mittels Modellen mit gemischten Effekten berechnet. ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; PRO: patientenberichteter Endpunkt Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.11.1.2.17 und 15.2.9.1.11.1.2.18 (8)		

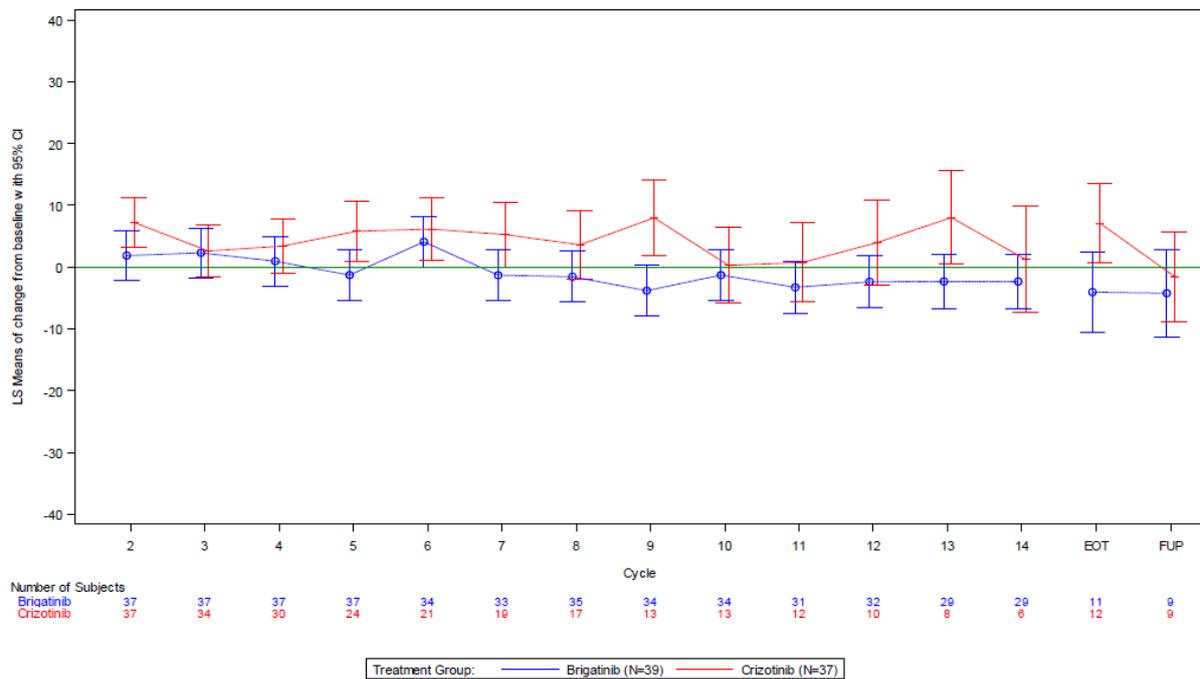


Abbildung 4-165: Verlauf der Domäne Übelkeit und Erbrechen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.2.9 (8)

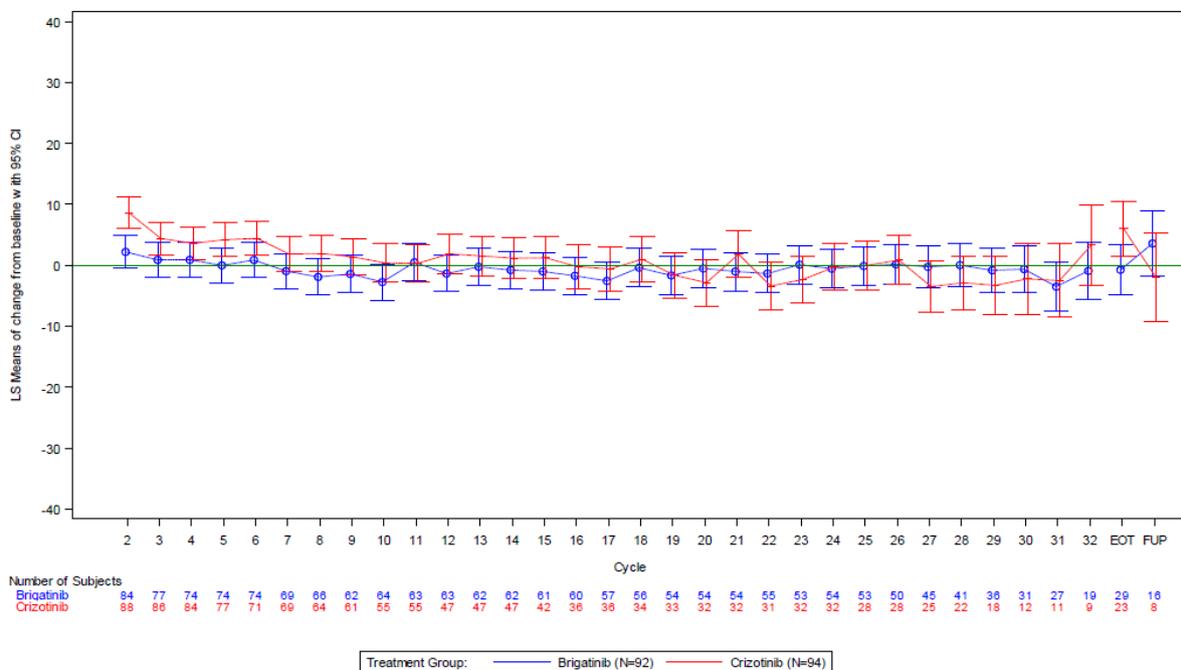


Abbildung 4-166: Verlauf der Domäne Übelkeit und Erbrechen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – Patienten ohne Hirnmetastasen zu Baseline

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.2.9 (8)

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schmerzen (MMRM-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L ITT-PRO-Population Schmerzen – MMRM-Analyse	Brigatinib	Crizotinib
Ethnie		
Interaktionstest p=0,0125*		
Asiatische Patienten	N=59	N=45
LS mean [95 %-KI]	-11,20 [-14,86; -7,54]	-17,52 [-21,94; -13,10]
LS-MWD [95 %-KI]	6,32 [0,90; 11,74]	
p-Wert	0,0223	
Hedges' g [95 %-KI]	0,45 [0,06; 0,84]	
Nichtasiatische Patienten	N=72	N=86
LS mean [95 %-KI]	-6,67 [-11,17; -2,18]	-2,27 [-6,53; 1,98]
LS-MWD [95 %-KI]	-4,40 [-9,83; 1,03]	
p-Wert	0,1121	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,25 [-0,57; 0,06]	
Geographische Region		
Interaktionstest p=0,0227*		
Europa	N=64	N=70
LS mean [95 %-KI]	-8,52 [-13,16; -3,88]	-2,13 [-6,62; 2,35]
LS-MWD [95 %-KI]	-6,39 [-12,18; -0,59]	
p-Wert	0,0307	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,37 [-0,71; -0,03]	
Andere Regionen (Nicht-Europa)	N=67	N=61
LS mean [95 %-KI]	-8,60 [-12,27; -4,92]	-14,77 [-18,93; -10,60]
LS-MWD [95 %-KI]	6,17 [1,05; 11,29]	
p-Wert	0,0182	
Hedges' g [95 %-KI]	0,42 [0,07; 0,77]	
*Der p-Wert für die Interaktion von Behandlung und Subgruppe wurde mittels Modellen mit gemischten Effekten berechnet. ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; PRO: patientenberichteter Endpunkt Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.11.1.2.9, 15.2.9.1.11.1.2.10, 15.2.9.1.11.1.2.11 und 15.2.9.1.11.1.2.12 (8)		

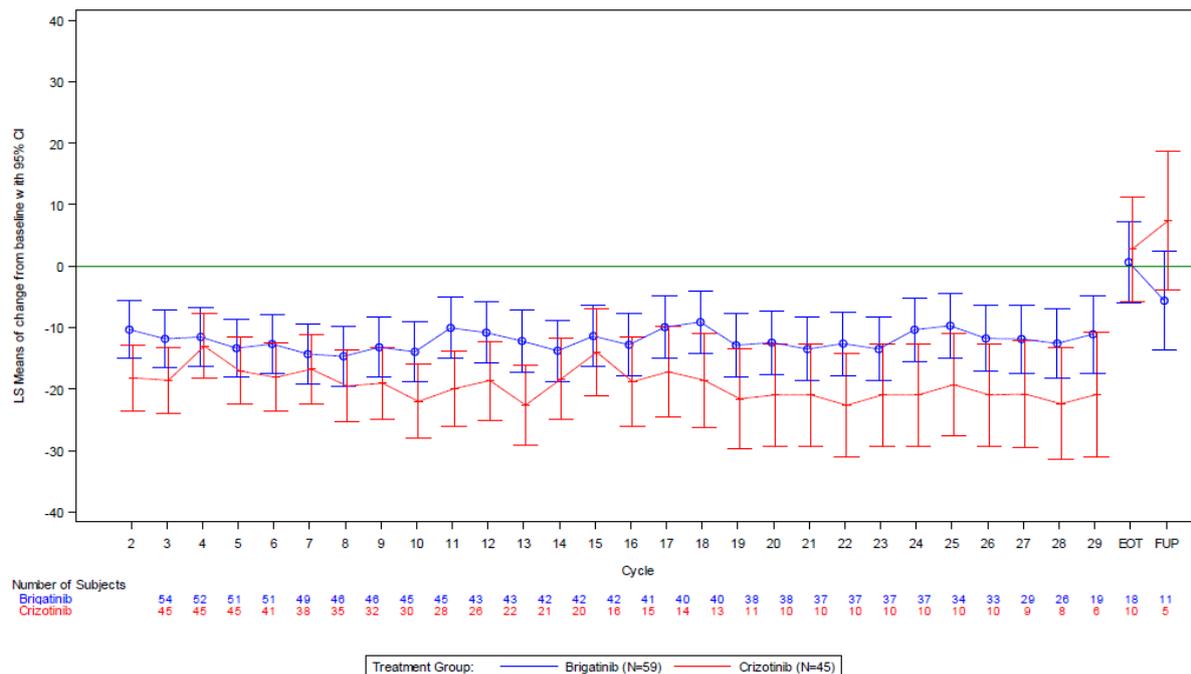


Abbildung 4-167: Verlauf der Domäne Schmerzen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – asiatische Patienten

Ref.: Analysen ALTA-IL, Abbildung 15.2.9.1.11.1.2.5 (8)

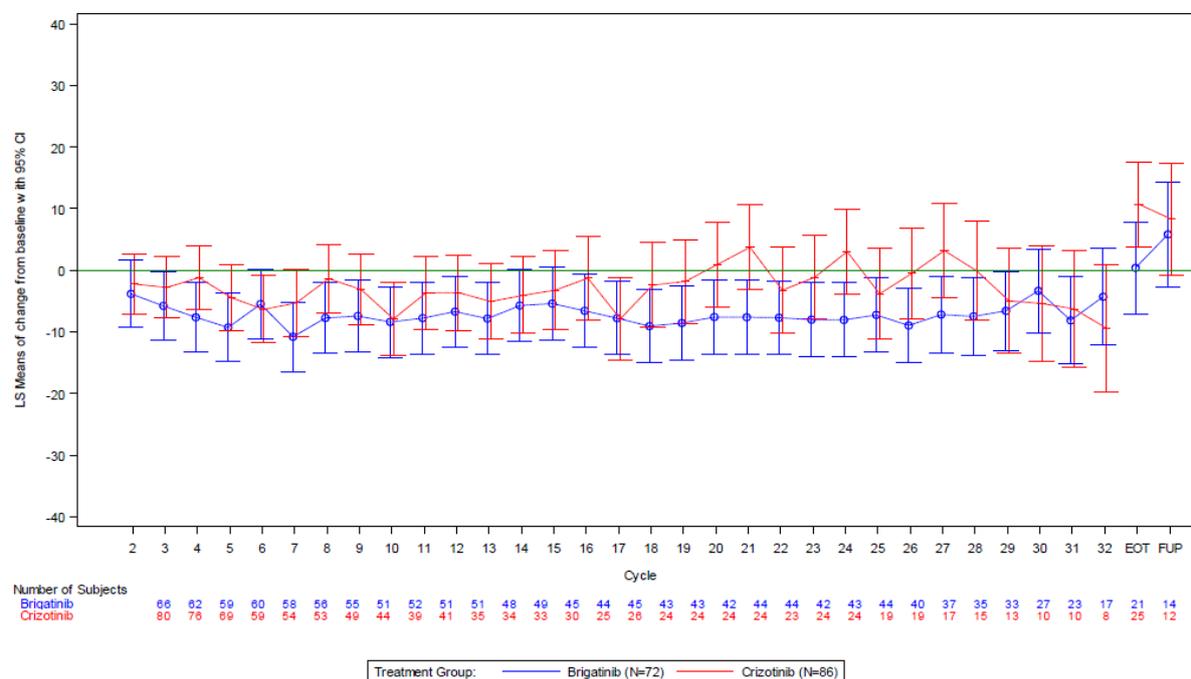


Abbildung 4-168: Verlauf der Domäne Schmerzen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – nichtasiatische Patienten

Ref.: Analysen ALTA-IL, Abbildung 15.2.9.1.11.1.2.5 (8)

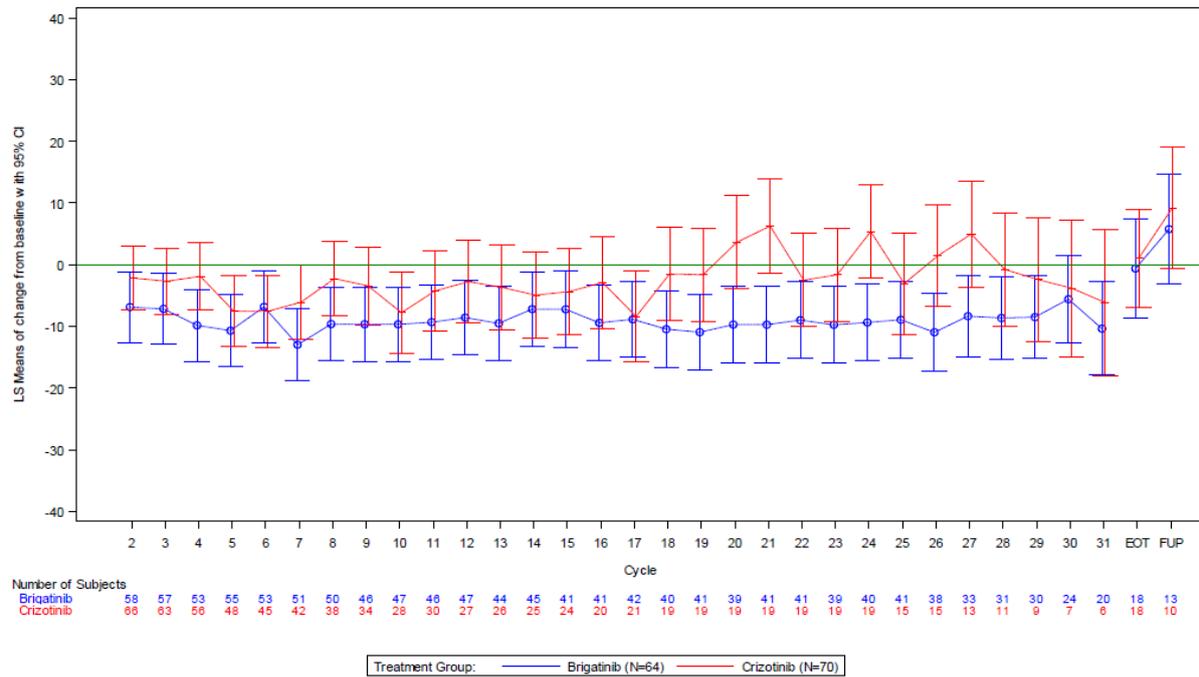


Abbildung 4-169: Verlauf der Domäne Schmerzen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – Patienten aus Europa

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.2.6 (8)

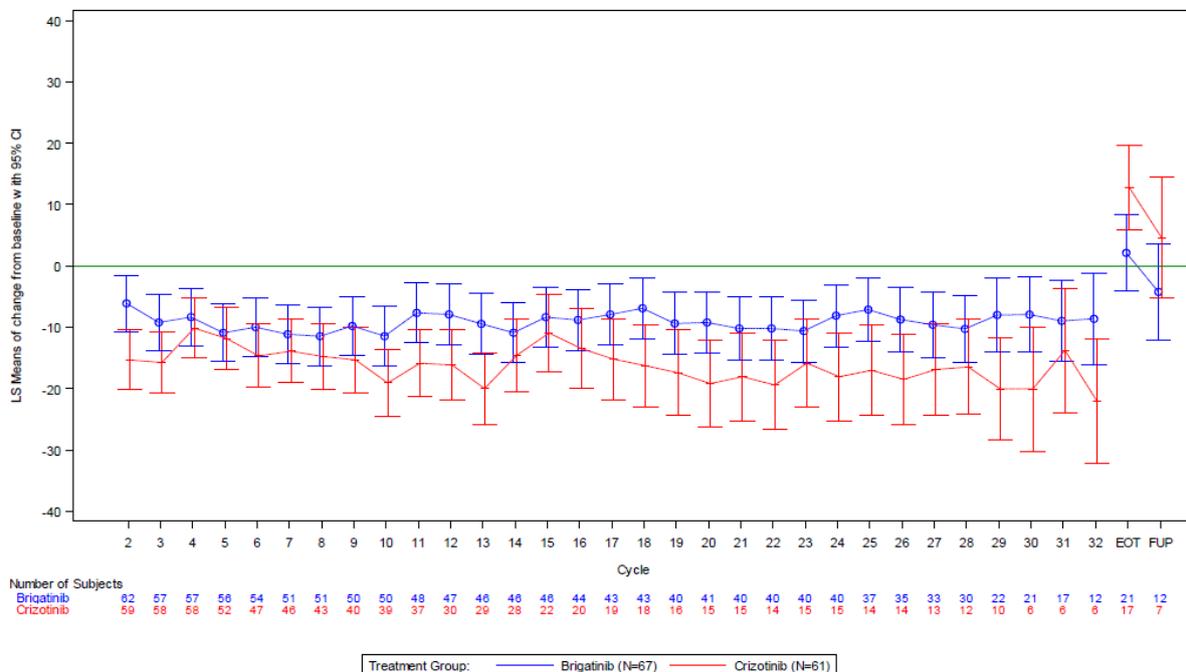


Abbildung 4-170: Verlauf der Domäne Schmerzen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – Patienten aus anderen Regionen (Nicht-Europa)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.2.6 (8)

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Dyspnoe (MMRM-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L ITT-PRO-Population Dyspnoe – MMRM-Analyse	Brigatinib	Crizotinib
Geschlecht		
Interaktionstest p=0,0143*		
weiblich	N=65	N=76
LS mean [95 %-KI]	-12,64 [-16,61; -8,68]	-10,11 [-14,10; -6,11]
LS-MWD [95 %-KI]	-2,53 [-7,76; 2,70]	
p-Wert	0,3424	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,16 [-0,49; 0,17]	
männlich	N=66	N=55
LS mean [95 %-KI]	-1,84 [-6,71; 3,03]	-3,81 [-9,20; 1,58]
LS-MWD [95 %-KI]	1,98 [-4,37; 8,33]	
p-Wert	0,5416	
Hedges' g [95 %-KI]	0,11 [-0,25; 0,47]	
Hirnmetastasen zu Baseline		
Interaktionstest p=0,0227*		
ja		
LS mean [95 %-KI]	-11,01 [-16,05; -5,98]	-2,25 [-7,95; 3,46]
LS-MWD [95 %-KI]	-8,76 [-16,22; -1,31]	
p-Wert	0,0213	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,52 [-0,98; -0,07]	
nein		
LS mean [95 %-KI]	-4,40 [-8,12; -0,67]	-8,45 [-12,18; -4,72]
LS-MWD [95 %-KI]	4,05 [-0,80; 8,90]	
p-Wert	0,1015	
Hedges' g [95 %-KI]	0,24 [-0,05; 0,53]	
*Der p-Wert für die Interaktion von Behandlung und Subgruppe wurde mittels Modellen mit gemischten Effekten berechnet. ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; PRO: patientenberichteter Endpunkt Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.11.1.2.7, 15.2.9.1.11.1.2.8, 15.2.9.1.11.1.2.17 und 15.2.9.1.11.1.2.18 (8)		

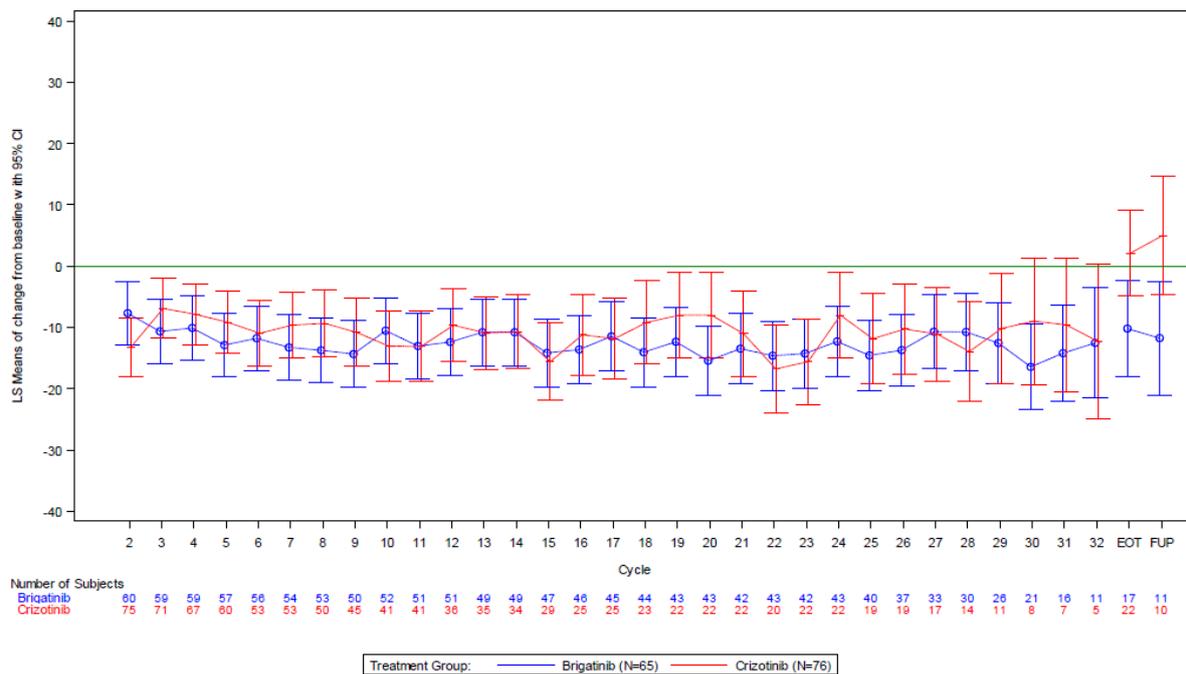


Abbildung 4-171: Verlauf der Domäne Dyspnoe in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – weibliche Patienten

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.2.4 (8)

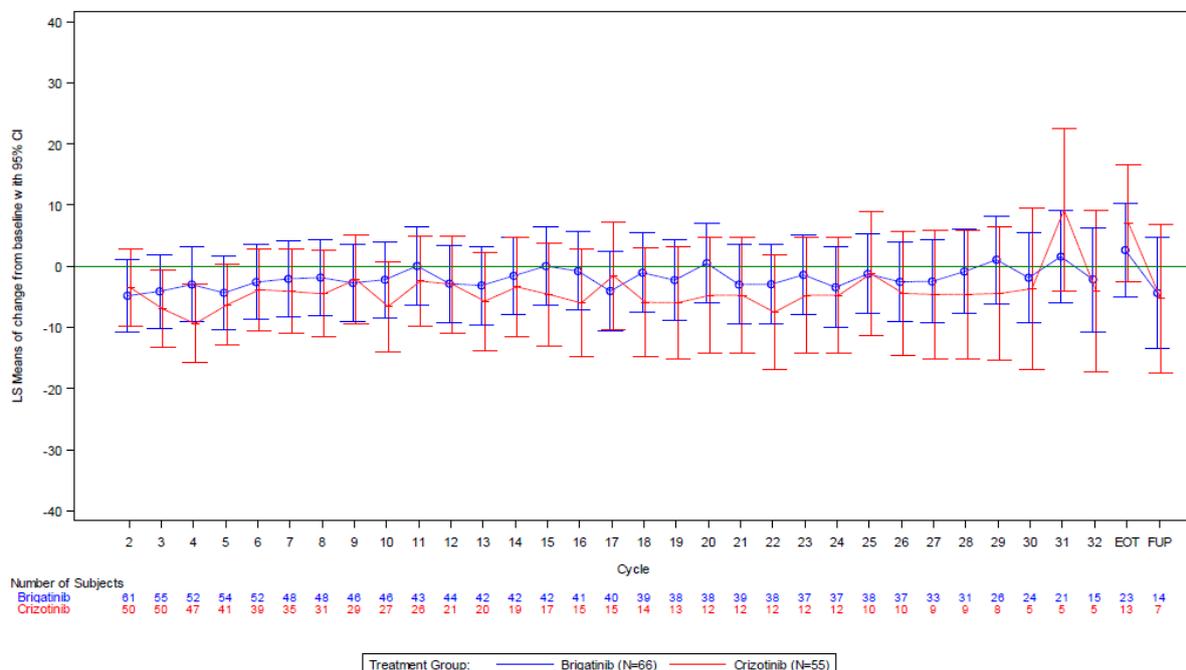


Abbildung 4-172: Verlauf der Domäne Dyspnoe in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – männliche Patienten

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.2.4 (8)

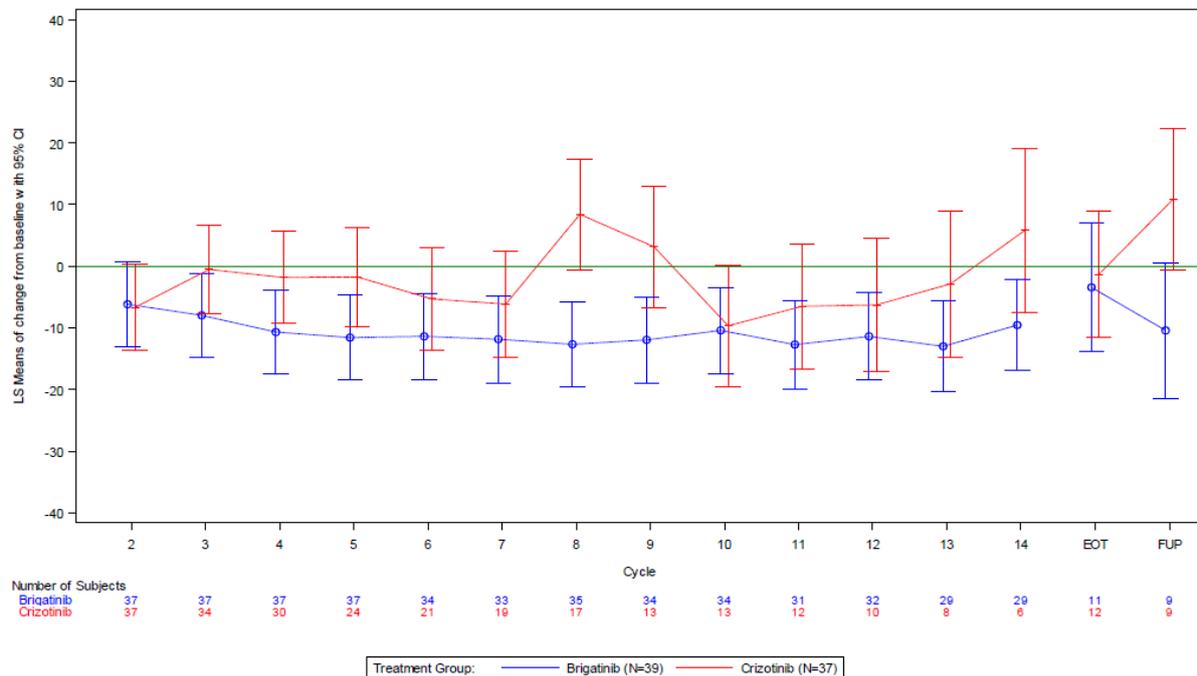


Abbildung 4-173: Verlauf der Domäne Dyspnoe in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.2.9 (8)

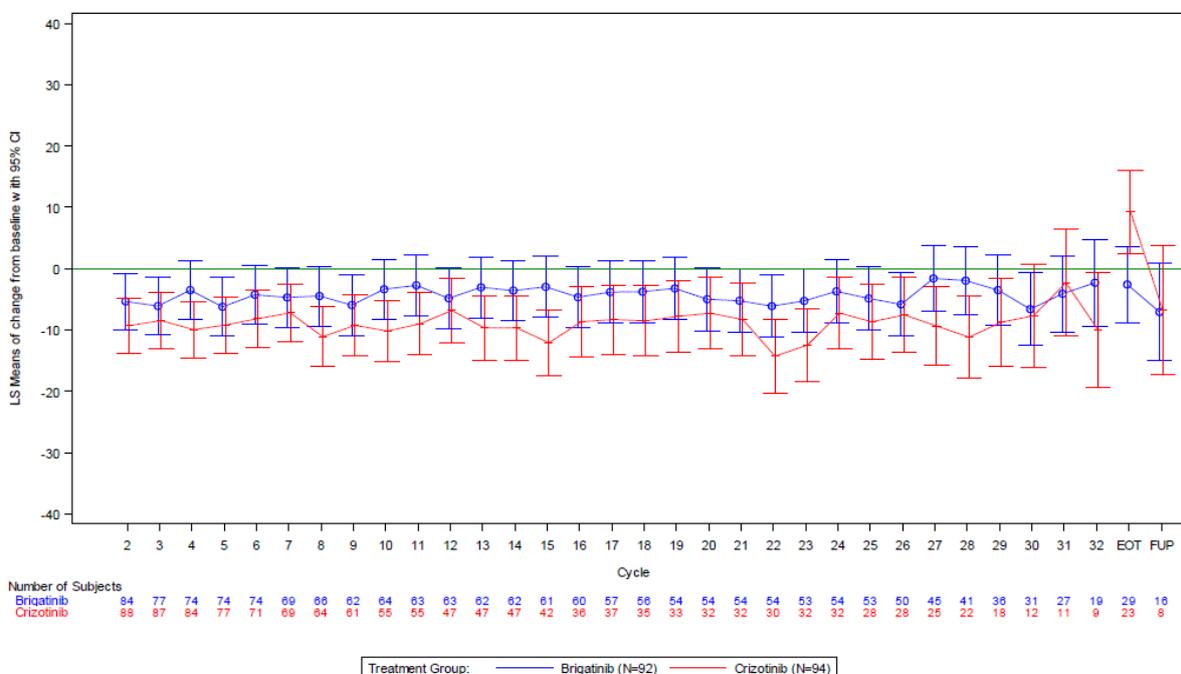


Abbildung 4-174: Verlauf der Domäne Dyspnoe in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – Patienten ohne Hirnmetasen zu Baseline

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.2.9 (8)

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schlafstörungen (MMRM-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L ITT-PRO-Population Schlafstörungen – MMRM-Analyse	Brigatinib	Crizotinib
Ethnie		
Interaktionstest p=0,0136*		
asiatische Patienten	N=59	N=45
LS mean [95 %-KI]	-6,73 [-11,07; -2,39]	-11,12 [-16,40; -5,84]
LS-MWD [95 %-KI]	4,39 [-2,07; 10,85]	
p-Wert	0,1826	
Hedges' g [95 %-KI]	0,26 [-0,13; 0,65]	
nichtasiatische Patienten	N=72	N=86
LS mean [95 %-KI]	-14,31 [-18,98; -9,63]	-7,48 [-11,95; -3,01]
LS-MWD [95 %-KI]	-6,83 [-12,52; -1,13]	
p-Wert	0,0188	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,37 [-0,69; -0,06]	
Geographische Region		
Interaktionstest p=0,0332*		
Europa	N=64	N=70
LS mean [95 %-KI]	-14,60 [-19,68; -9,53]	-7,85 [-12,78; -2,91]
LS-MWD [95 %-KI]	-6,76 [-13,13; -0,38]	
p-Wert	0,0378	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,36 [-0,70; -0,02]	
andere Regionen (Nicht-Europa)	N=67	N=61
LS mean [95 %-KI]	-7,70 [-11,14; -3,00]	-9,52 [-14,20; -4,84]
LS-MWD [95 %-KI]	2,45 [-3,29; 8,19]	
p-Wert	0,4028	
Hedges' g [95 %-KI]	0,15 [-0,20; 0,50]	
*Der p-Wert für die Interaktion von Behandlung und Subgruppe wurde mittels Modellen mit gemischten Effekten berechnet. ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; PRO: patientenberichteter Endpunkt Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.11.1.2.9, 15.2.9.1.11.1.2.10, 15.2.9.1.11.1.2.11 und 15.2.9.1.11.1.2.12 (8)		

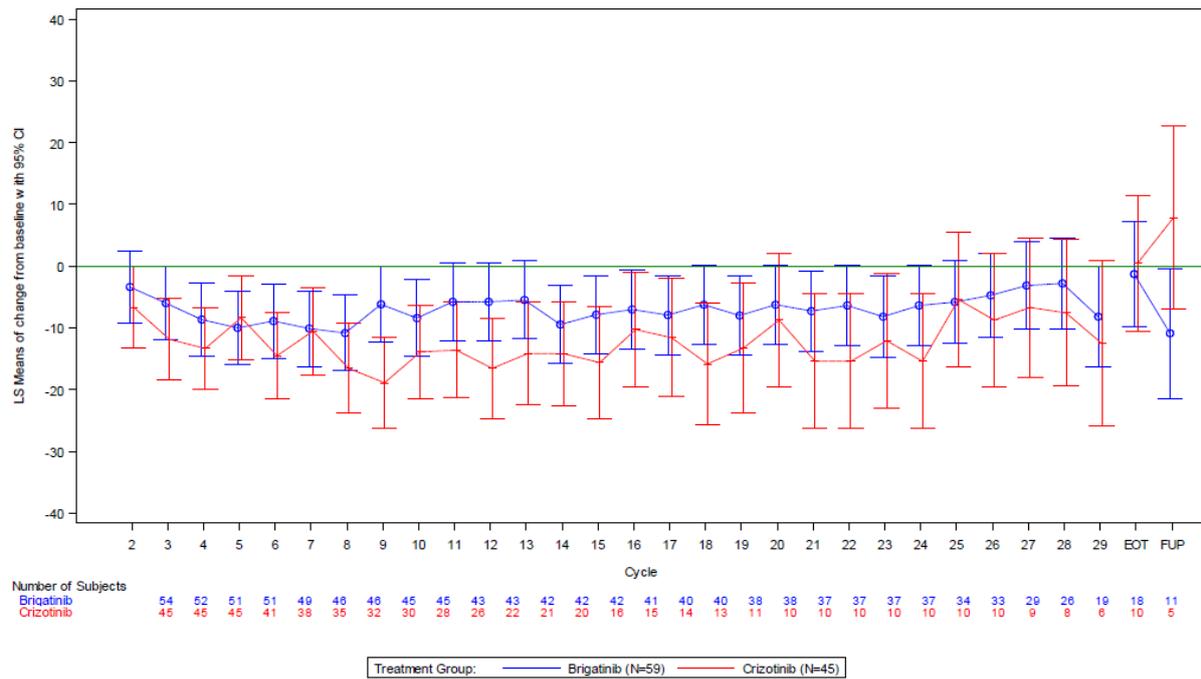


Abbildung 4-175: Verlauf der Domäne Schlafstörungen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – asiatische Patienten

Ref.: Analysen ALTA-IL, Abbildung 15.2.9.1.11.1.2.5 (8)

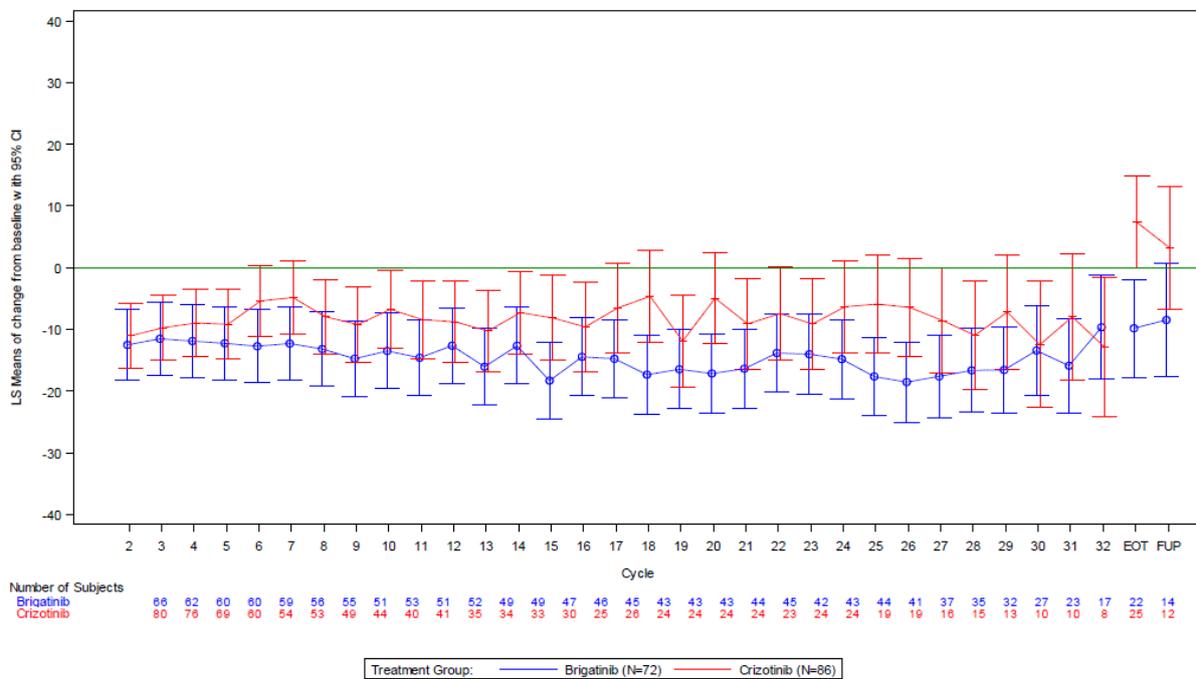


Abbildung 4-176: Verlauf der Domäne Schlafstörungen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – nichtasiatische Patienten

Ref.: Analysen ALTA-IL, Abbildung 15.2.9.1.11.1.2.5 (8)

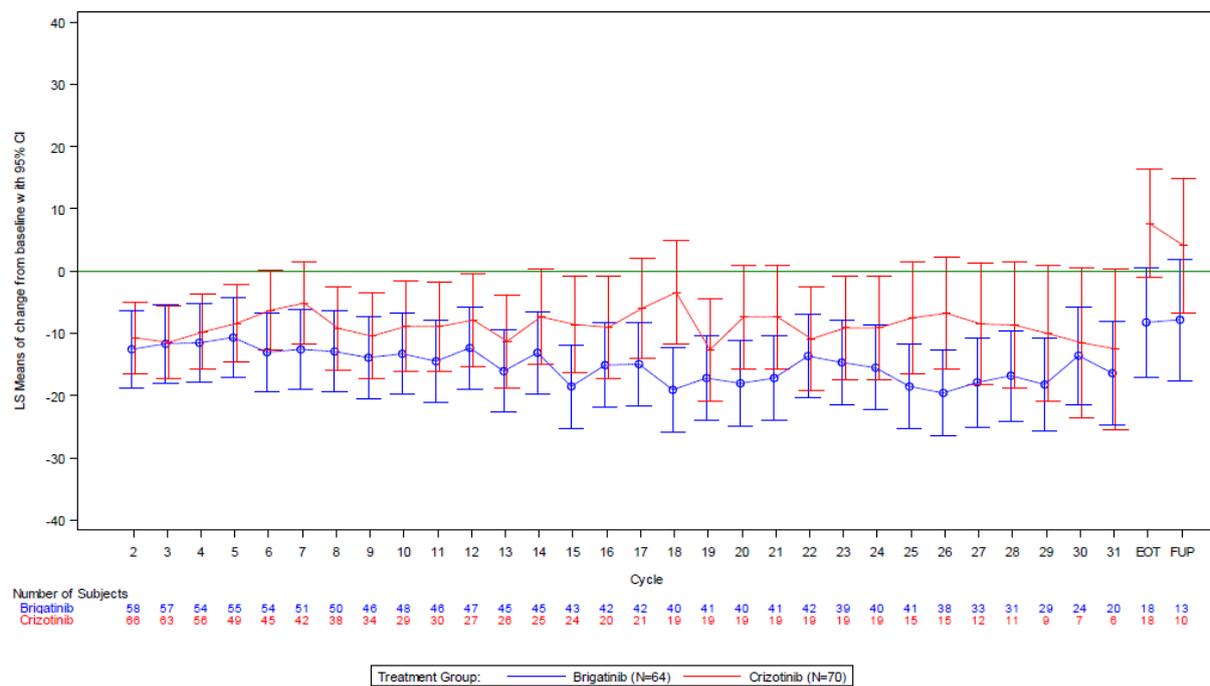


Abbildung 4-177: Verlauf der Domäne Schlafstörungen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – Patienten aus Europa
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.2.6 (8)

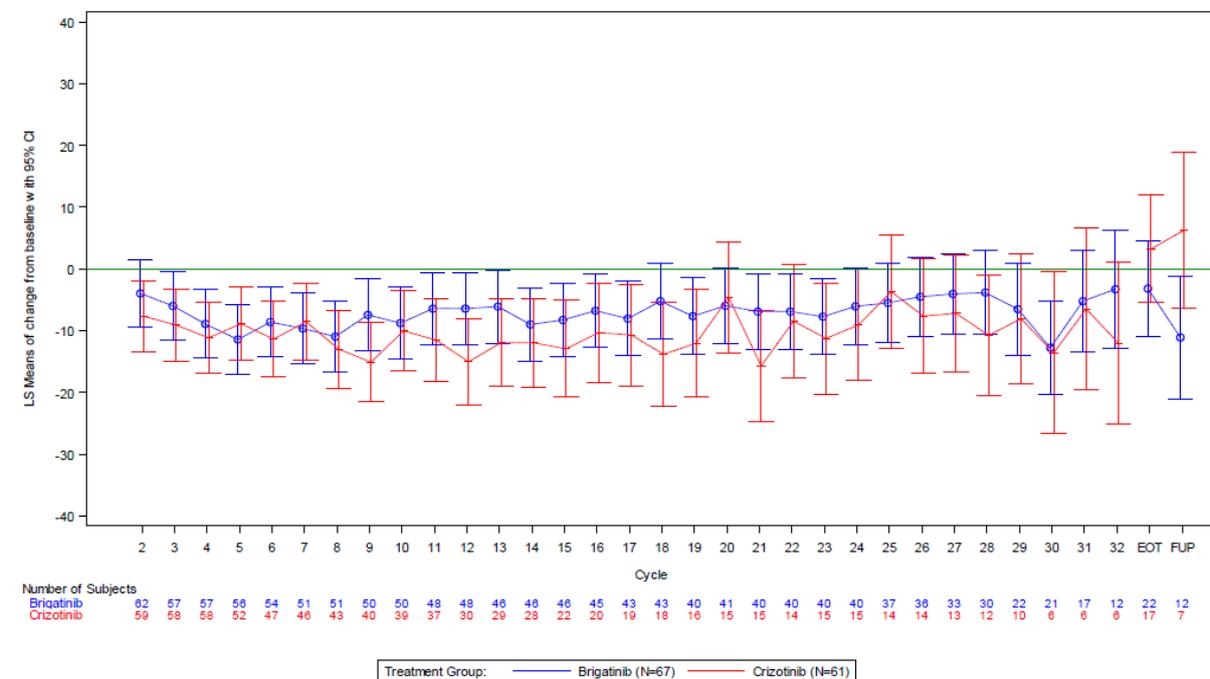


Abbildung 4-178: Verlauf der Domäne Schlafstörungen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – Patienten aus anderen Regionen (Nicht-Europa)
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.2.6 (8)

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Appetitverlust (MMRM-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L ITT-PRO-Population Appetitverlust – MMRM-Analyse	Brigatinib	Crizotinib
Alter (Jahre)		
Interaktionstest p=0,0462*		
18-64	N=92	N=91
LS mean [95 %-KI]	-5,54 [-8,59; -2,48]	-1,04 [-4,31; 2,23]
LS-MWD [95 %-KI]	-4,49 [-8,63; -0,36]	
p-Wert	0,0333	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,31 [-0,61; -0,02]	
≥ 65	N=39	N=40
LS mean [95 %-KI]	-14,34 [-20,94; -7,73]	-8,19 [-14,84; -1,53]
LS-MWD [95 %-KI]	-6,15 [-14,25; 1,94]	
p-Wert	0,1362	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,33 [-0,78; 0,11]	
Hirnmetastasen zu Baseline		
Interaktionstest p=0,0332*		
ja		
LS mean [95 %-KI]	-9,36 [-15,18; -3,55]	-1,36 [-7,84; 5,12]
LS-MWD [95 %-KI]	-8,00 [-16,51; 0,50]	
p-Wert	0,0650	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,42 [-0,88; 0,04]	
nein		
LS mean [95 %-KI]	-8,18 [-11,30; -5,07]	-3,39 [-6,52; -0,25]
LS-MWD [95 %-KI]	-4,80 [-8,87; -0,73]	
p-Wert	0,0208	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,34 [-0,63; -0,05]	
*Der p-Wert für die Interaktion von Behandlung und Subgruppe wurde mittels Modellen mit gemischten Effekten berechnet. ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; PRO: patientenberichteter Endpunkt Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.11.1.2.5, 15.2.9.1.11.1.2.6, 15.2.9.1.11.1.2.17 und 15.2.9.1.11.1.2.18 (8)		

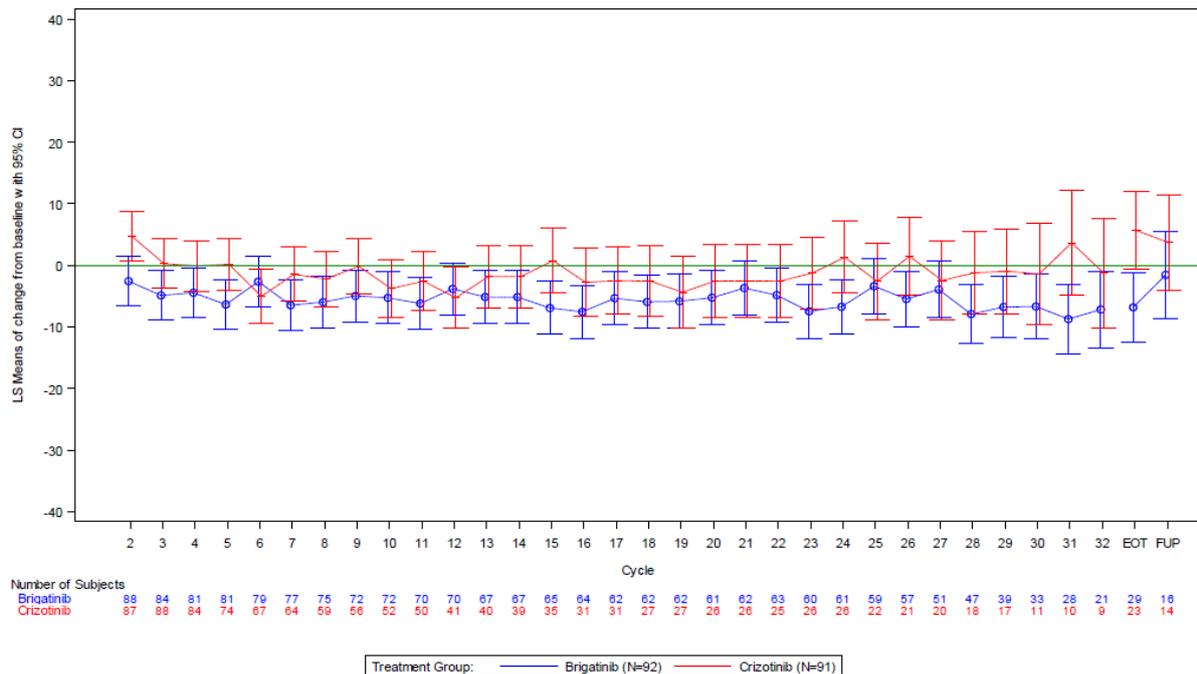


Abbildung 4-179: Verlauf der Domäne Schlafstörungen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – jüngere Patienten (18-64 Jahre)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.2.3 (8)

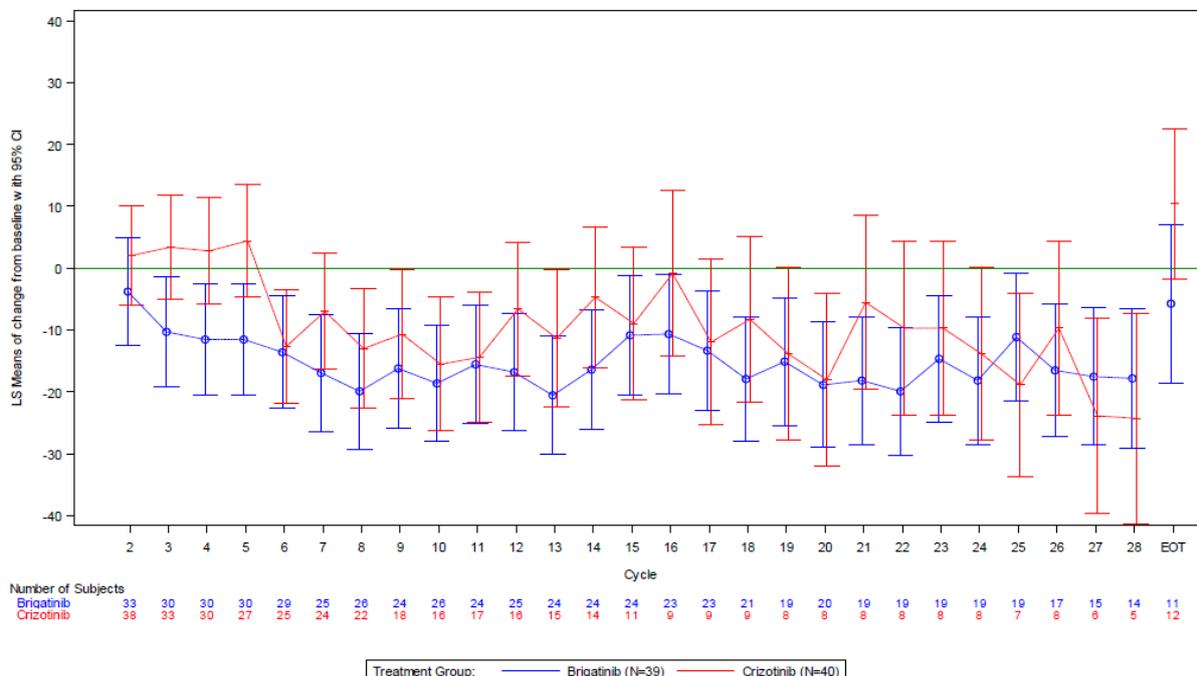


Abbildung 4-180: Verlauf der Domäne Schlafstörungen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.2.3 (8)

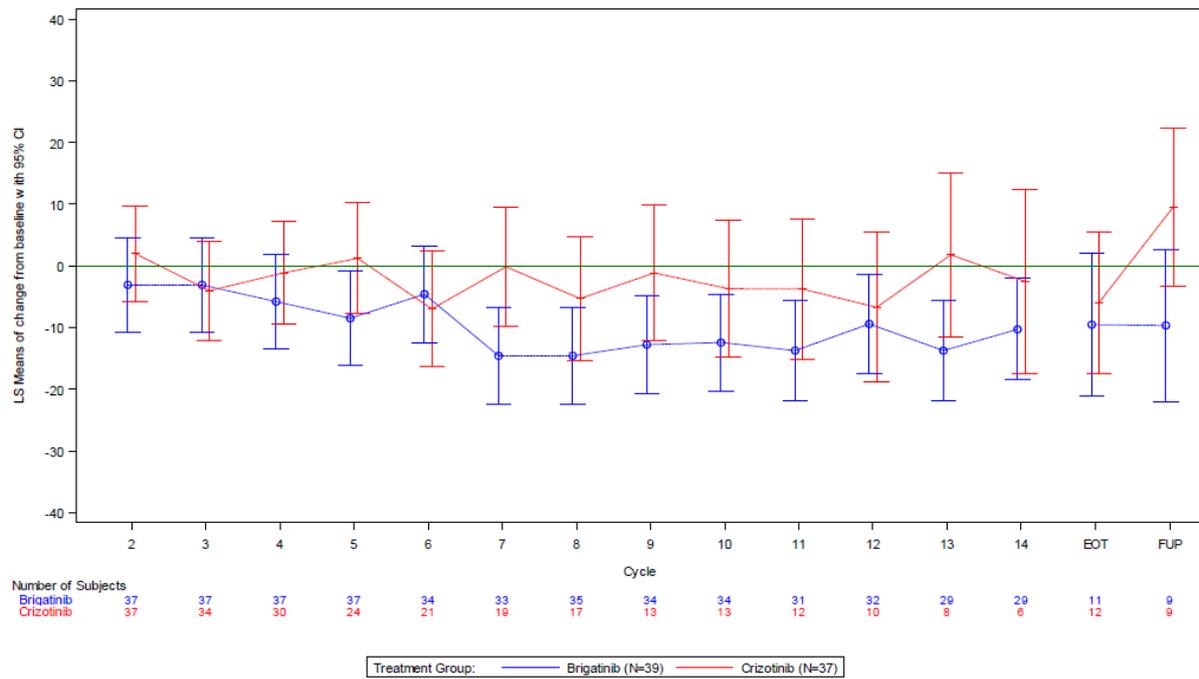


Abbildung 4-181: Verlauf der Domäne Schlafstörungen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.2.9 (8)

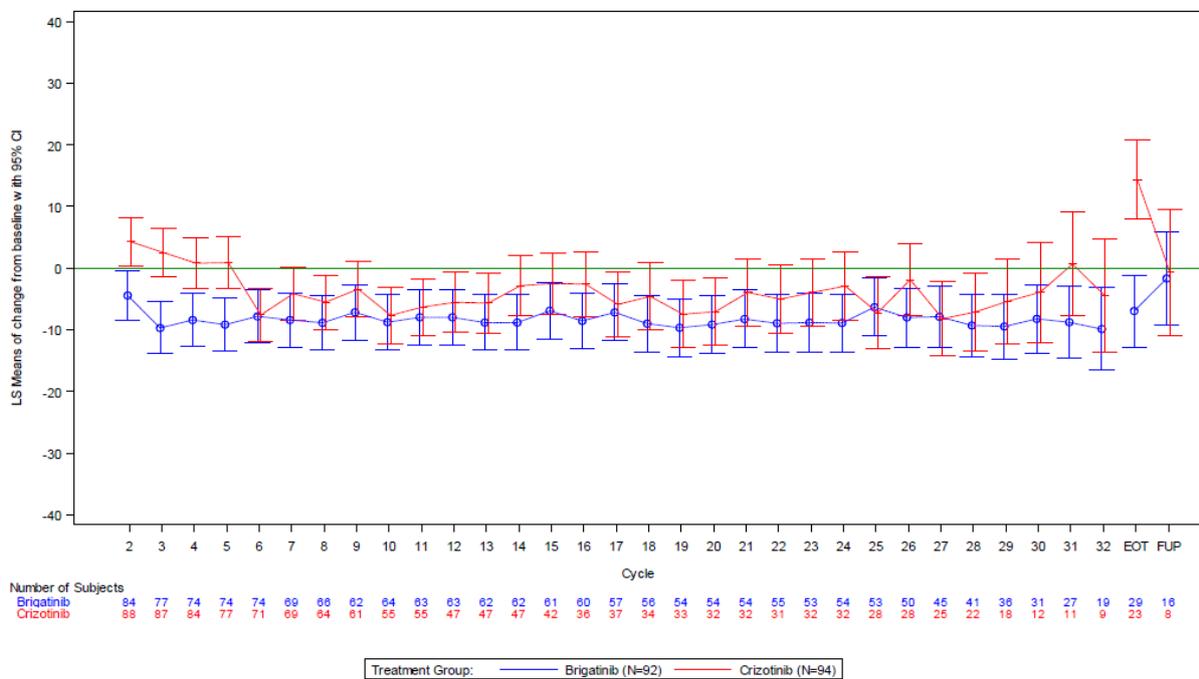


Abbildung 4-182: Verlauf der Domäne Schlafstörungen in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – Patienten ohne Hirnmetastasen zu Baseline

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.2.9 (8)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (EORTC QLQ-C30)

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L ITT-PRO- Population	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Hazard Ratio [#] [95 %-KI] p-Wert*	Interaktionstest p-Wert ^o
Geschlecht						
weiblich	32/65 (49,2)	20,30	49/76 (64,5)	3,91	0,53 [0,34; 0,85] 0,0071	0,0116
männlich	40/66 (60,6)	6,57	28/55 (50,9)	8,11	1,37 [0,84; 2,25] 0,1840	
[#] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten [*] berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“) ^o berechnet mittels Cox-proportionalem Hazard-Modell Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.13.3 und 15.2.9.1.13.4 (8)						

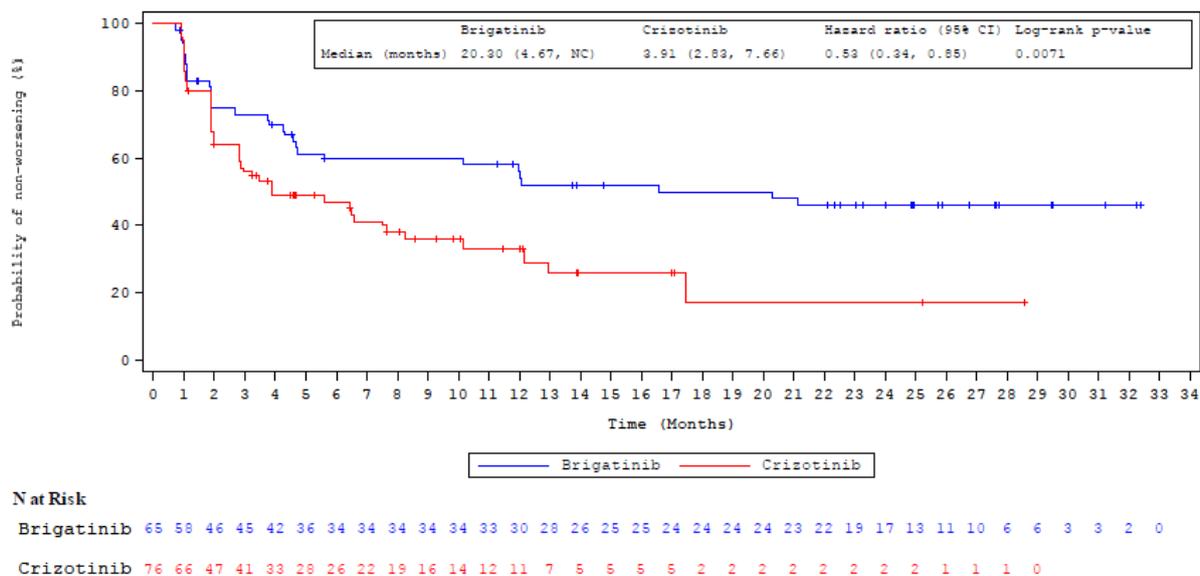


Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Rollenfunktion – weibliche Patienten

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.10.1.2 (8)

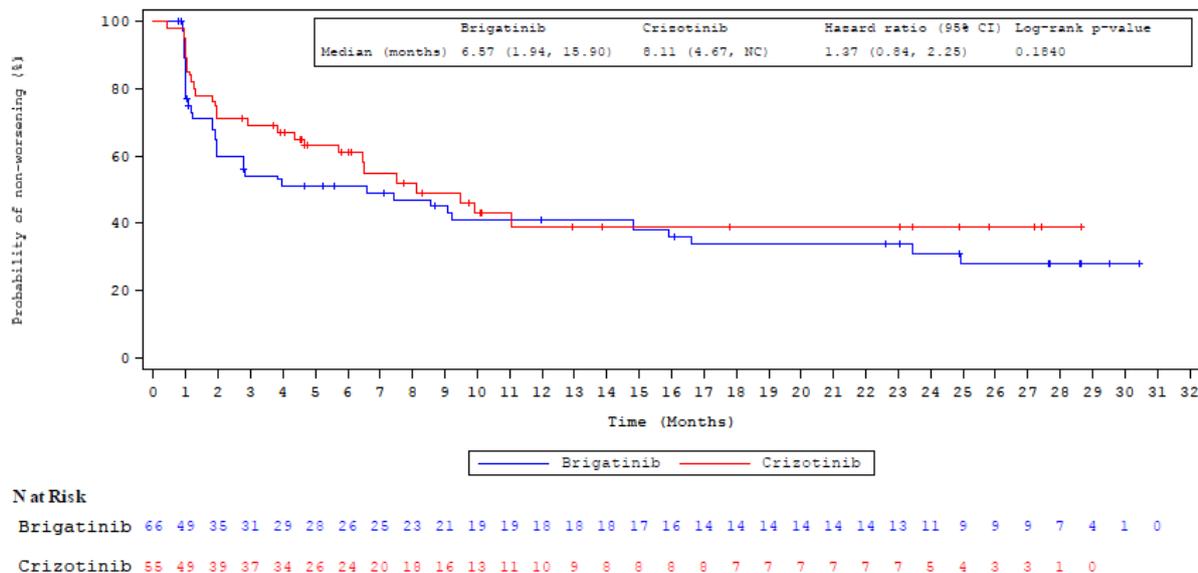


Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Rollenfunktion – männliche Patienten

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.10.1.2 (8)

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der sozialen Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Hazard Ratio [#] [95 %-KI] p-Wert*	Interaktionstest p-Wert ^o
Geschlecht						
weiblich	23/65 (35,4)	NE	48/76 (63,2)	3,71	0,40 [0,24; 0,67] 0,0004	0,0052
männlich	35/66 (53,0)	16,56	26/55 (47,3)	12,71	0,95 [0,56; 1,59] 0,9735	
[#] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten [*] berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)						
^o berechnet mittels Cox-proportionalem Hazard-Modell Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.13.3 und 15.2.9.1.13.4 (8)						

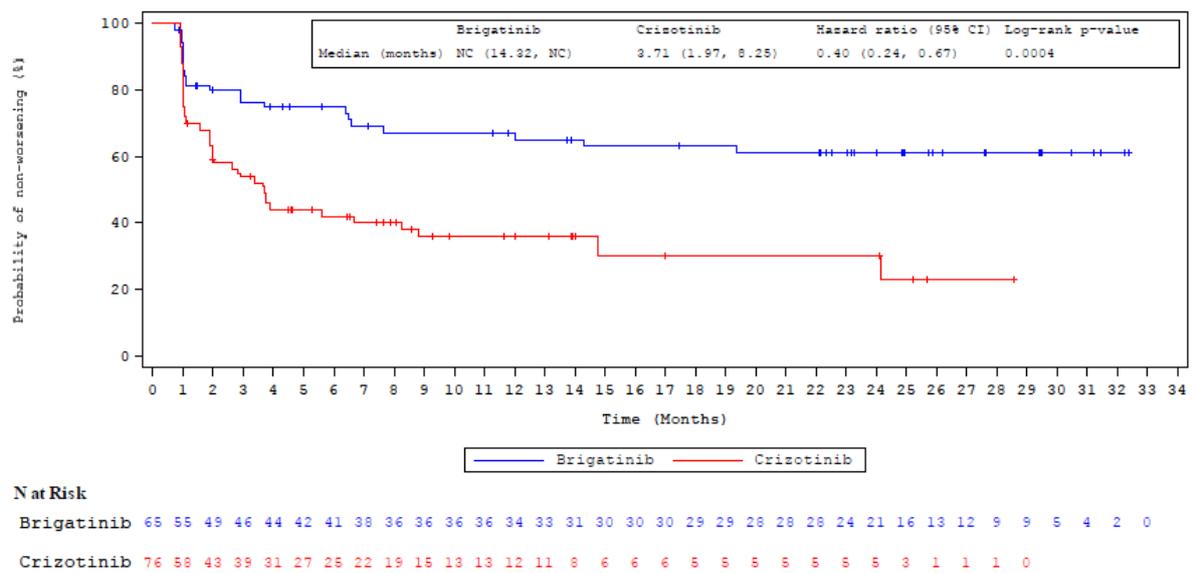


Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der sozialen Funktion – weibliche Patienten

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.10.1.2 (8)

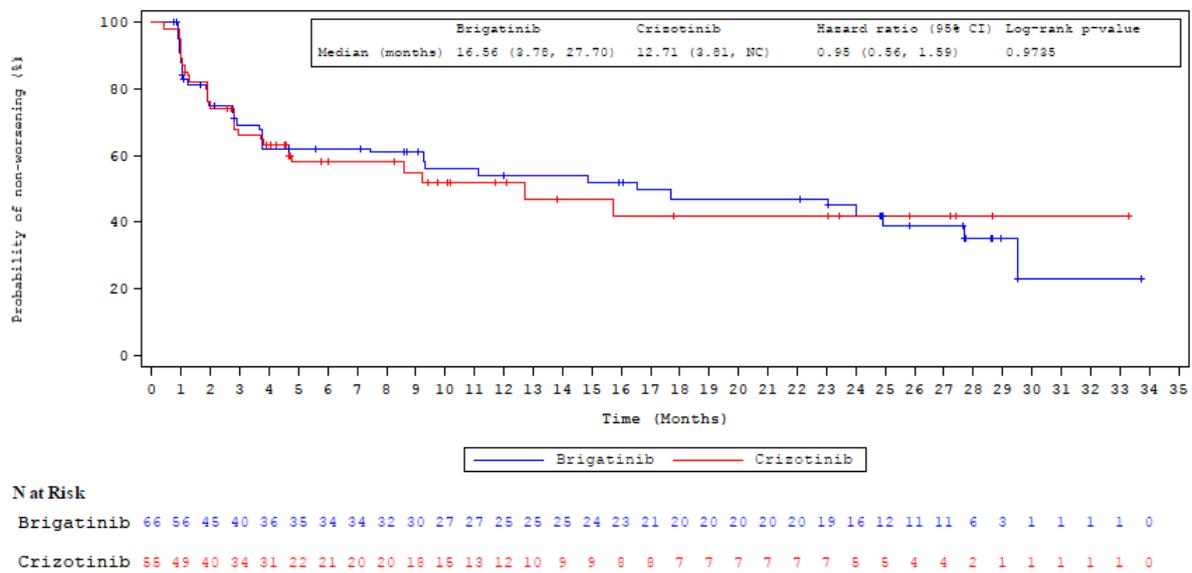


Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der sozialen Funktion – männliche Patienten

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.10.1.2 (8)

MMRM-Analyse (EORTC QLQ-C30)

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Rollenfunktion (MMRM-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L ITT-PRO-Population Rollenfunktion – MMRM-Analyse	Brigatinib	Crizotinib
Ethnie		
Interaktionstest p=0,0474*		
asiatische Patienten	N=59	N=45
LS mean [95 %-KI]	-2,84 [-7,37; 1,69]	2,52 [-2,90; 7,94]
LS-MWD [95 %-KI]	-5,36 [-12,03; 1,31]	
p-Wert	0,1150	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,31 [-0,70; 0,08]	
nichtasiatische Patienten	N=72	N=86
LS mean [95 %-KI]	5,44 [-0,09; 10,96]	-1,87 [-6,99; 3,25]
LS-MWD [95 %-KI]	7,30 [0,68; 13,92]	
p-Wert	0,0306	
Hedges' g [95 %-KI]	0,34 [0,03; 0,66]	
Geographische Region		
Interaktionstest p=0,0474*		
Europa	N=64	N=70
LS mean [95 %-KI]	7,80 [2,20; 13,39]	-0,99 [-6,30; 4,31]
LS-MWD [95 %-KI]	8,79 [1,85; 15,73]	
p-Wert	0,0131	
Hedges' g [95 %-KI]	0,43 [0,08; 0,77]	
andere Regionen (Nicht-Europa)	N=67	N=61
LS mean [95 %-KI]	-3,52 [-0,17; 1,13]	0,42 [-4,83; 5,67]
LS-MWD [95 %-KI]	-3,94 [-10,38; 2,51]	
p-Wert	0,2313	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,21 [-0,56; 0,14]	
*Der p-Wert für die Interaktion von Behandlung und Subgruppe wurde mittels Modellen mit gemischten Effekten berechnet. ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; PRO: patientenberichteter Endpunkt Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.11.1.2.9, 15.2.9.1.11.1.2.10, 15.2.9.1.11.1.2.11 und 15.2.9.1.11.1.2.12 (8)		

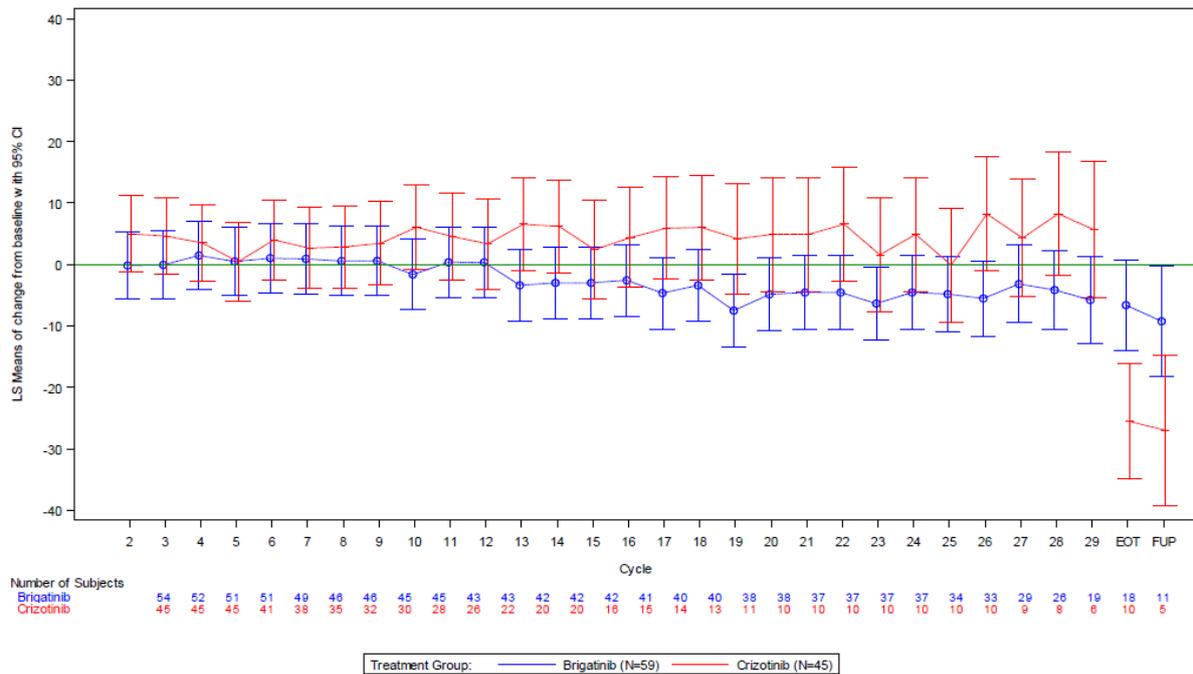


Abbildung 4-187: Rollenfunktion – Verlauf in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – asiatische Patienten

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.2.5 (8)

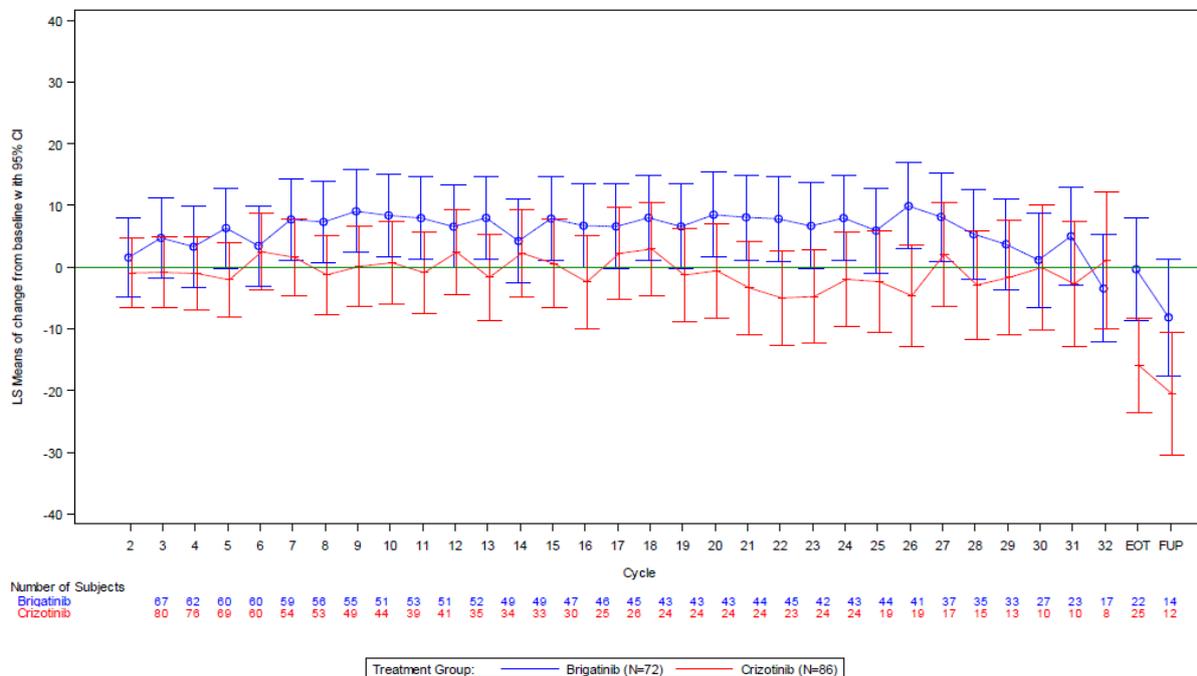


Abbildung 4-188: Verlauf der Domäne Rollenfunktion in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – nichtasiatische Patienten

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.2.5 (8)

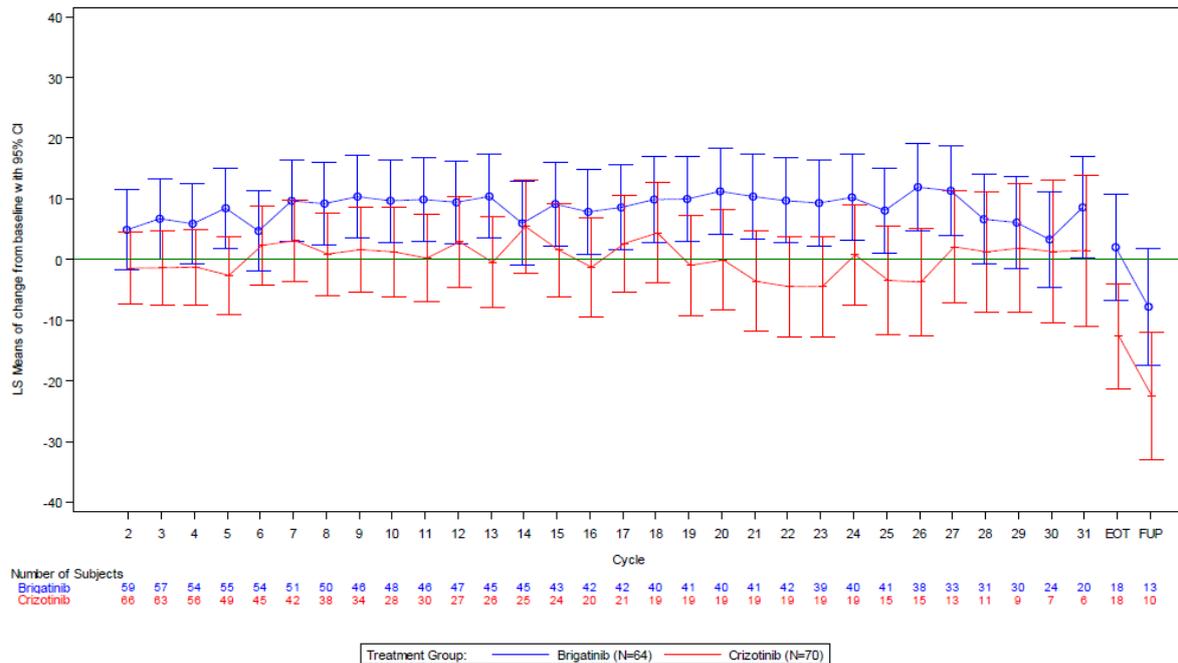


Abbildung 4-189: Verlauf der Domäne Rollenfunktion in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – Patienten aus Europa

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.2.6 (8)

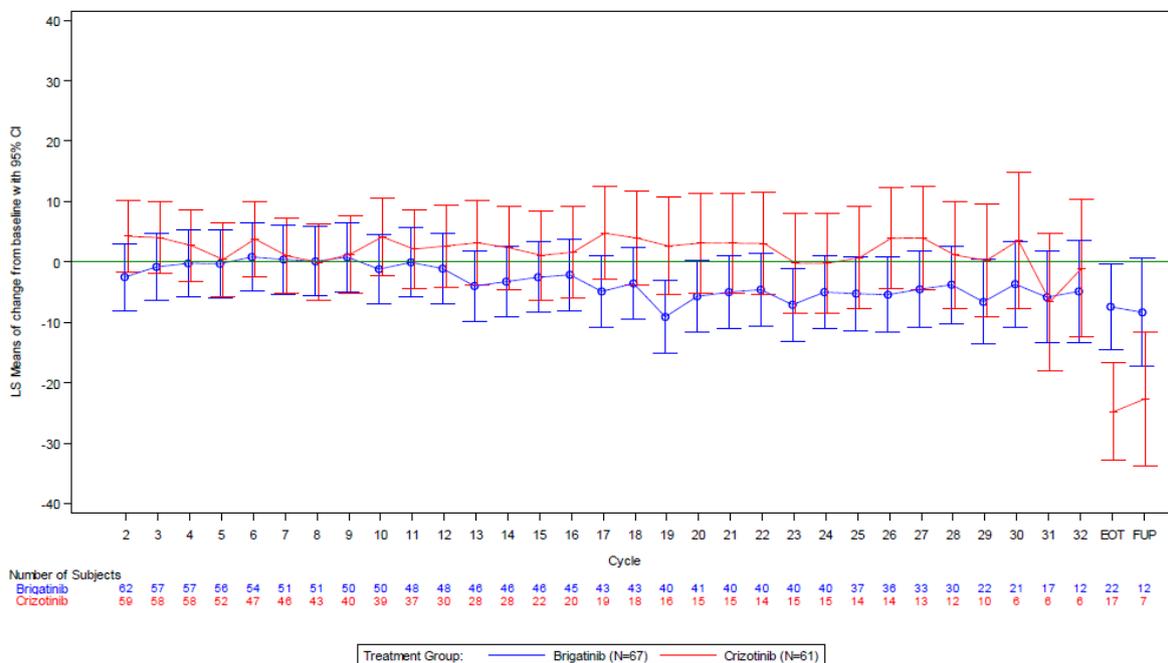


Abbildung 4-190: Verlauf der Domäne Rollenfunktion in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – Patienten aus anderen Regionen (Nicht-Europa)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.2.6 (8)

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Emotionale Funktion (MMRM-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L ITT-PRO-Population Emotionale Funktion – MMRM-Analyse	Brigatinib	Crizotinib
Ethnie Interaktionstest p=0,0304*		
asiatische Patienten	N=59	N=45
LS mean [95 %-KI]	4,49 [0,71; 8,27]	5,78 [1,29; 10,27]
LS-MWD [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]	-1,30 [-6,83; 4,24] 0,6460 -0,09 [-0,48; 0,30]	
nichtasiatische Patienten	N=72	N=86
LS mean [95 %-KI]	11,15 [7,98; 14,32]	3,09 [0,07; 6,12]
LS-MWD [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]	8,05 [4,21; 11,90] <0,0001 0,65 [0,33; 0,97]	
*Der p-Wert für die Interaktion von Behandlung und Subgruppe wurde mittels Modellen mit gemischten Effekten berechnet. ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; PRO: patientenberichteter Endpunkt Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.2.9.1.11.1.2.9 und 15.2.9.1.11.1.2.10 (8)		

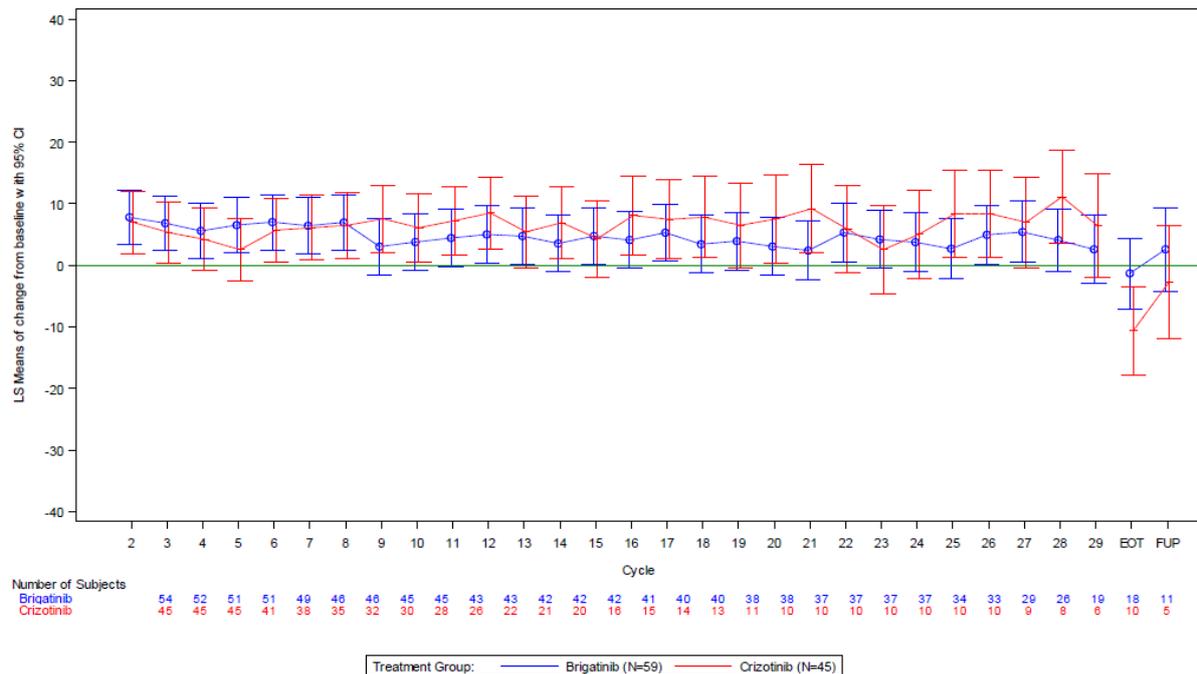


Abbildung 4-191: Verlauf der Domäne Emotionale Funktion in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – asiatische Patienten

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.2.5 (8)

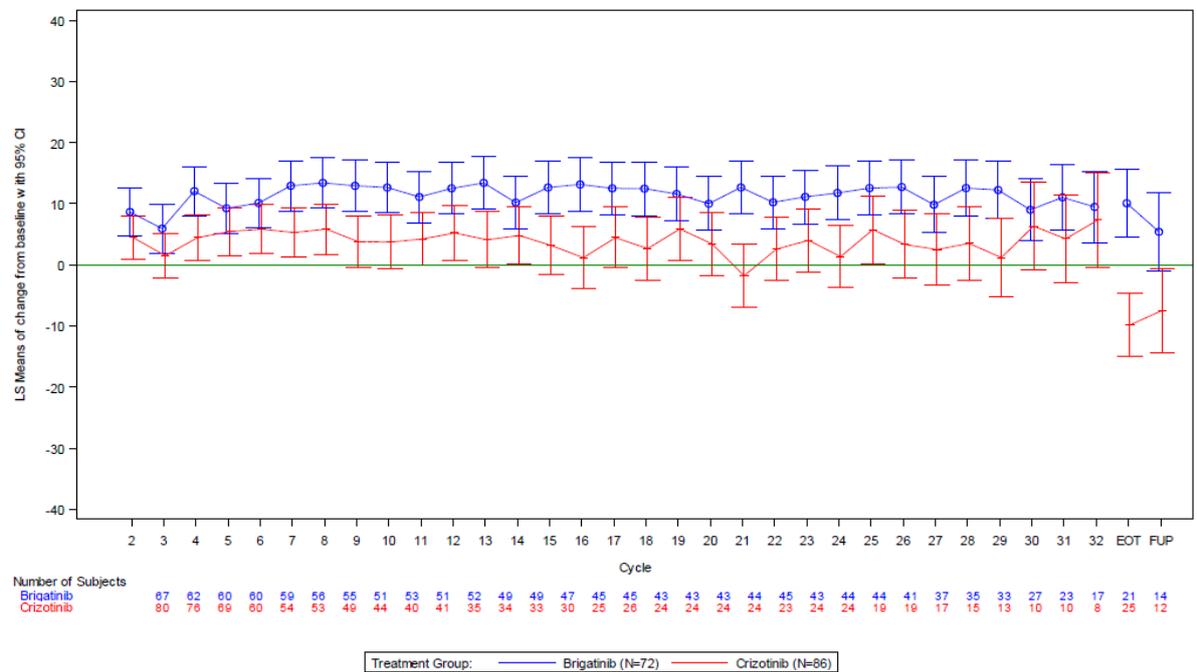


Abbildung 4-192: Verlauf der Domäne Emotionale Funktion in beiden Behandlungsarmen gegenüber Baseline – nichtasiatische Patienten

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.2.9.1.11.1.2.5 (8)

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Augenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Hazard Ratio [#] [95 %-KI] p-Wert*	Interaktionstest p-Wert ^o
Geschlecht						
weiblich	10/69 (14,5)	NE	53/80 (66,3)	0,32	0,12 [0,06; 0,24] <0,0001	0,0241
männlich	12/67 (17,9)	NE	22/57 (38,6)	NE	0,33 [0,16; 0,68] 0,0023	

[#]berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten
^{*}berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)
^oberechnet mittels Cox-proportionalem Hazard-Modell
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.3.1.1.2.2.1.1.1.7 und 15.3.1.1.2.2.1.1.1.8 (8)

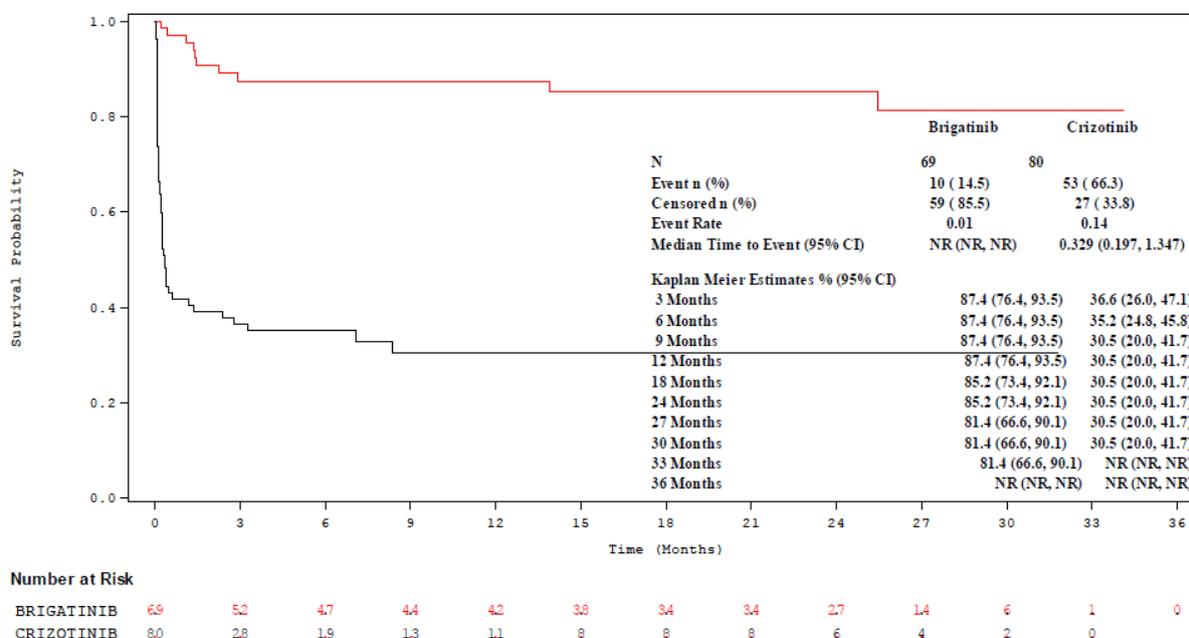


Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Augenerkrankungen – weibliche Patienten

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1.1.1.7 (8)

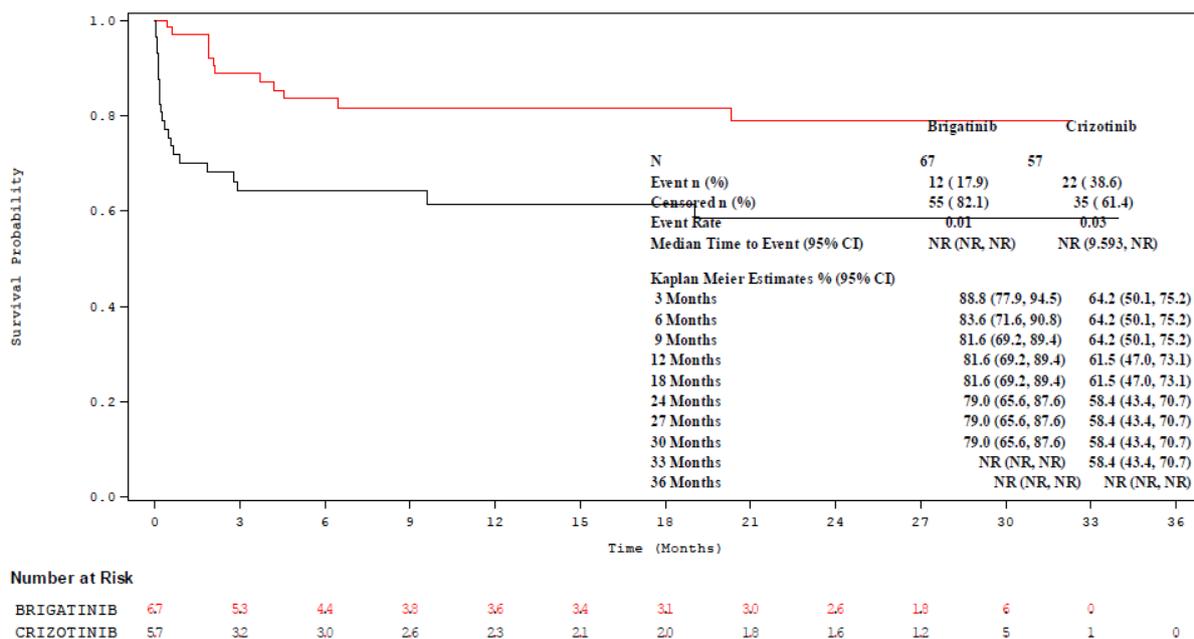


Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Augenerkrankungen – männliche Patienten

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1.1.1.8 (8)

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Dyspepsie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Hazard Ratio [#] [95 %-KI] p-Wert*	Interaktionstest p-Wert ^o
Geschlecht						
weiblich	4/69 (5,8)	NE	18/80 (22,5)	NE	0,23 [0,08; 0,68] 0,0037	0,0270
männlich	7/67 (10,4)	NE	4/57 (7,0)	NE	1,45 [0,42; 4,96] 0,7798	

[#]berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten

*berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)

^oberechnet mittels Cox-proportionalem Hazard-Modell

Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.3.1.1.2.2.1.1.1.7 und 15.3.1.1.2.2.1.1.1.8 (8)

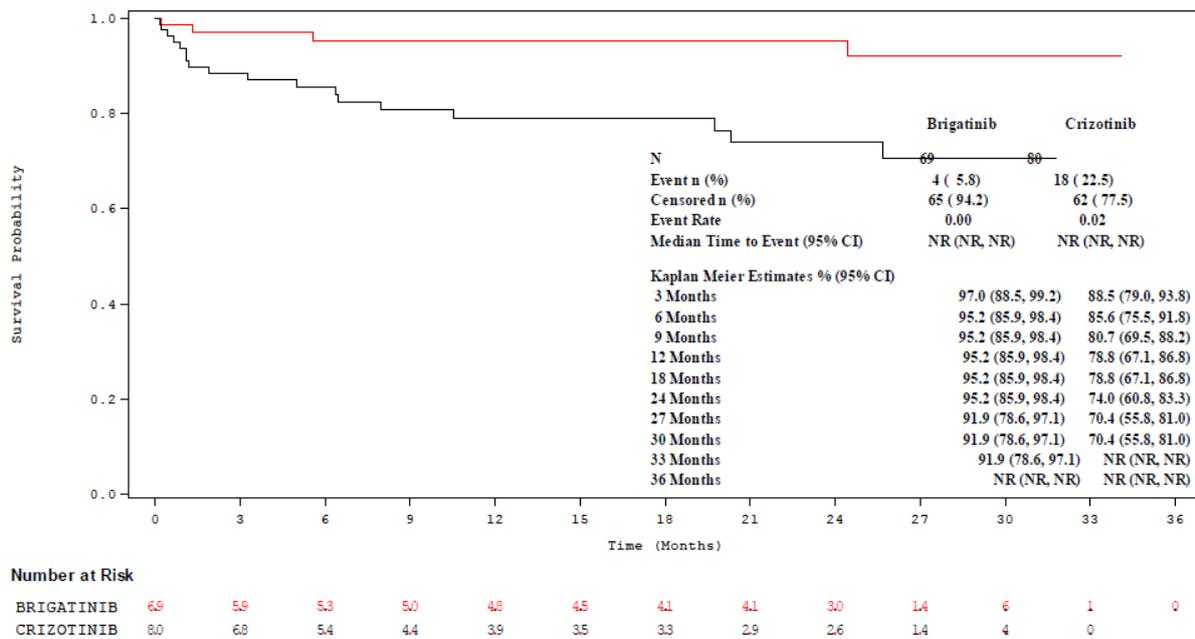


Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Dyspepsie – weibliche Patienten

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1.1.1.7 (8)

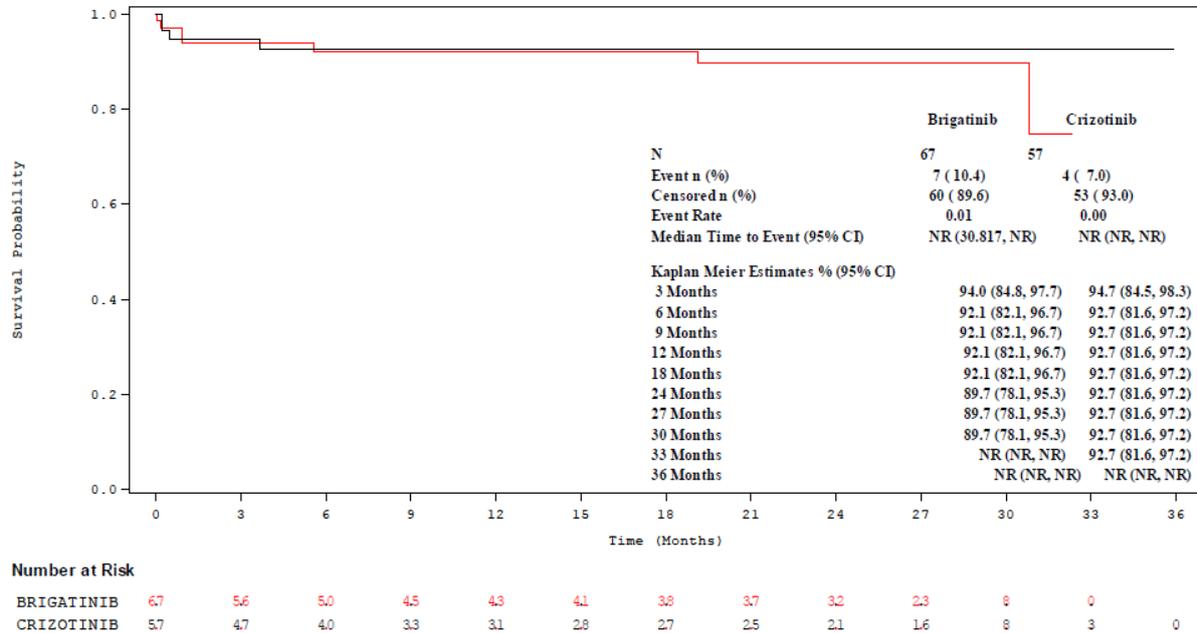


Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Dyspepsie – männliche Patienten

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1.1.1.8 (8)

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib	
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Hazard Ratio [#] [95 %-KI] p-Wert*	Interaktionstest p-Wert ^o
Geographische Region						
Europa	36/68 (52,9)	13,47	60/73 (82,2)	1,28	0,43 [0,28; 0,66] <0,0001	0,0250
andere	42/68 (61,8)	4,96	44/64 (68,8)	2,59	0,85 [0,56; 1,31] 0,5284	

[#]berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten
^{*}berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)
^oberechnet mittels Cox-proportionalem Hazard-Modell
 Ref.: (8)-1L, Tabellen 15.3.1.1.2.2.1.1.1.11 und 15.3.1.1.2.2.1.1.1.12 (8)

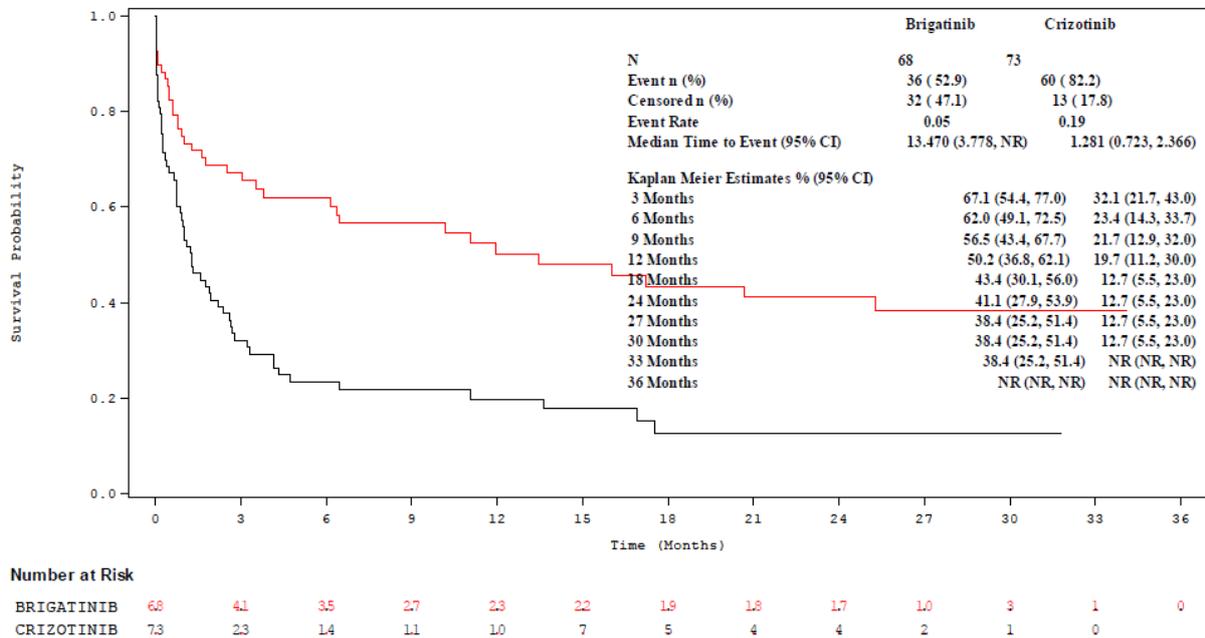


Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Patienten aus Europa
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1.1.1.11 (8)

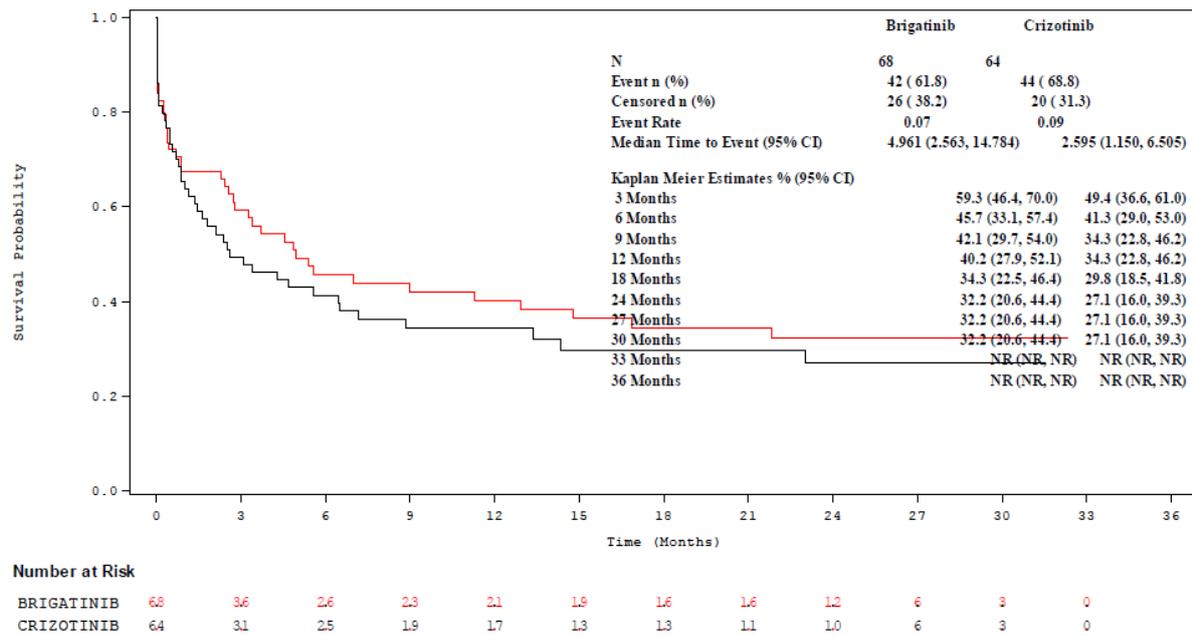


Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Allgemeinerkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Patienten aus anderen Regionen (Nicht-Europa)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1.1.1.12 (8)

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Peripheres Ödem aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Hazard Ratio [‡] [95 %-KI] p-Wert*	Interaktionstest p-Wert [°]
Geschlecht						
weiblich	2/69 (2,9)	NE	41/80 (51,3)	15,37	0,04 [0,01; 0,17] <0,0001	0,0302
männlich	7/67 (10,4)	NE	20/57 (35,1)	NE	0,18 [0,07; 0,45] 0,0002	

[‡]berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten
^{*}berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)
[°]berechnet mittels Cox-proportionalem Hazard-Modell

Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.3.1.1.2.2.1.1.1.7 und 15.3.1.1.2.2.1.1.1.8 (8)

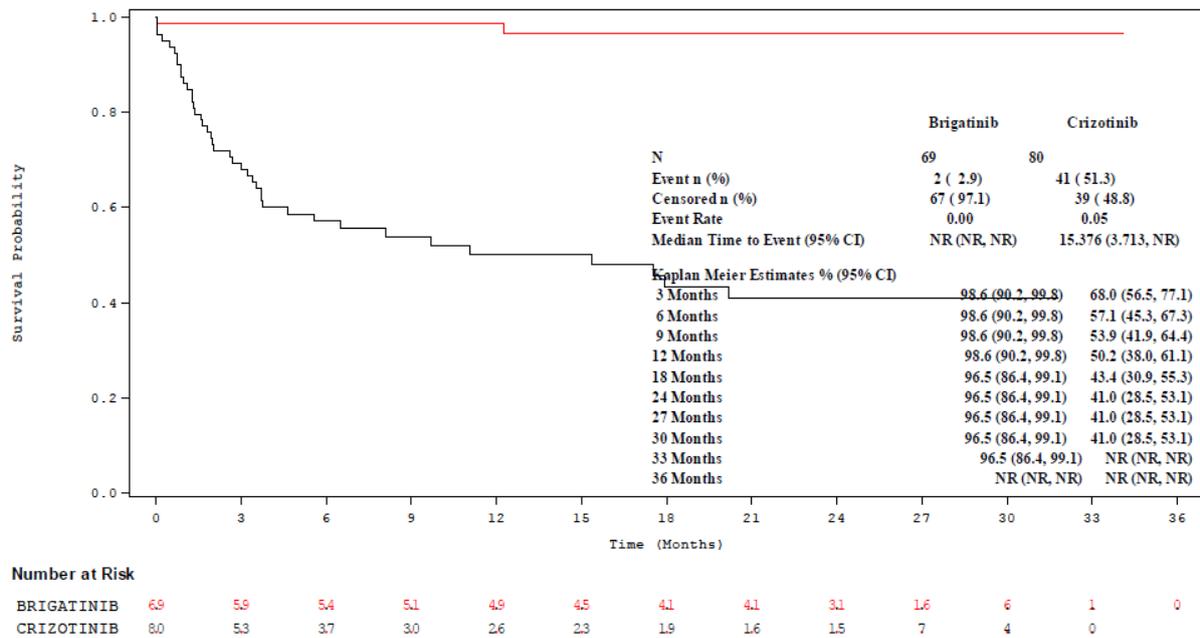


Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Peripheres Ödem – weibliche Patienten

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1.1.1.7 (8)

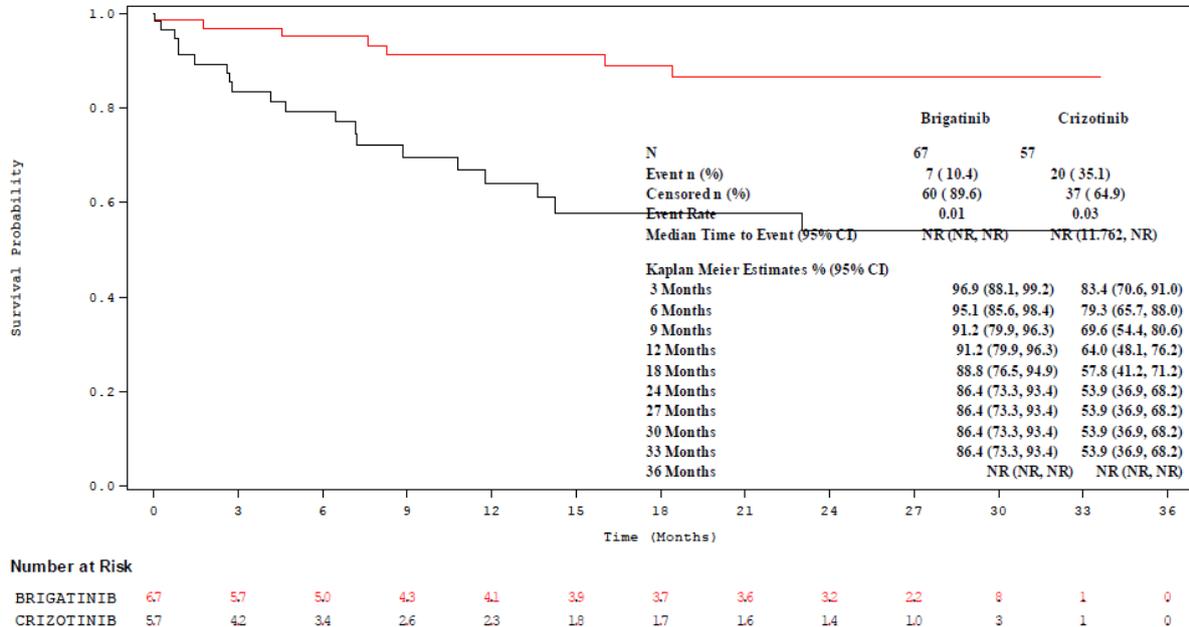


Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Peripheres Ödem – männliche Patienten

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1.1.1.8 (8)

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alanin-Aminotransferase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Hazard Ratio [#] [95 %-KI] p-Wert*	Interaktionstest p-Wert ^o
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alanin-Aminotransferase erhöht						
Vorherige Chemotherapie						
ja	12/36 (33,3)	NE	9/37 (24,3)	NE	1,27 [0,53; 3,05] 0,6397	0,0129
nein	17/100 (17,0)	NE	39/100 (39,0)	NE	0,38 [0,21; 0,67] 0,0007	
Vorherige ZNS-Strahlentherapie						
ja	8/18 (44,4)	27,66	5/19 (26,3)	NE	1,66 [0,54; 5,12] 0,3699	0,0290
nein	21/118 (17,8)	NE	43/118 (36,4)	NE	0,42 [0,25; 0,72] 0,0007	
[#] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten [*] berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“) ^o berechnet mittels Cox-proportionalem Hazard-Modell Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.3.1.1.2.2.1.1.1.3, 15.3.1.1.2.2.1.1.1.4, 15.3.1.1.2.2.1.1.1.15 und 15.3.1.1.2.2.1.1.1.16 (8)						

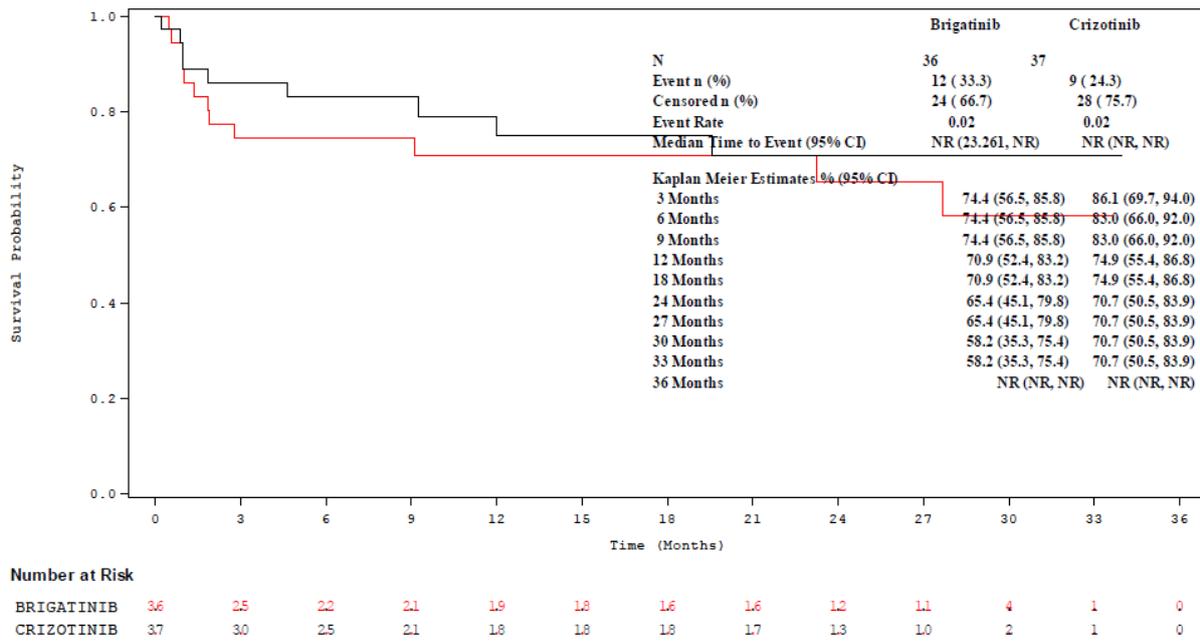


Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alanin-Aminotransferase erhöht – Patienten mit vorheriger Chemotherapie

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1.1.1.3 (8)

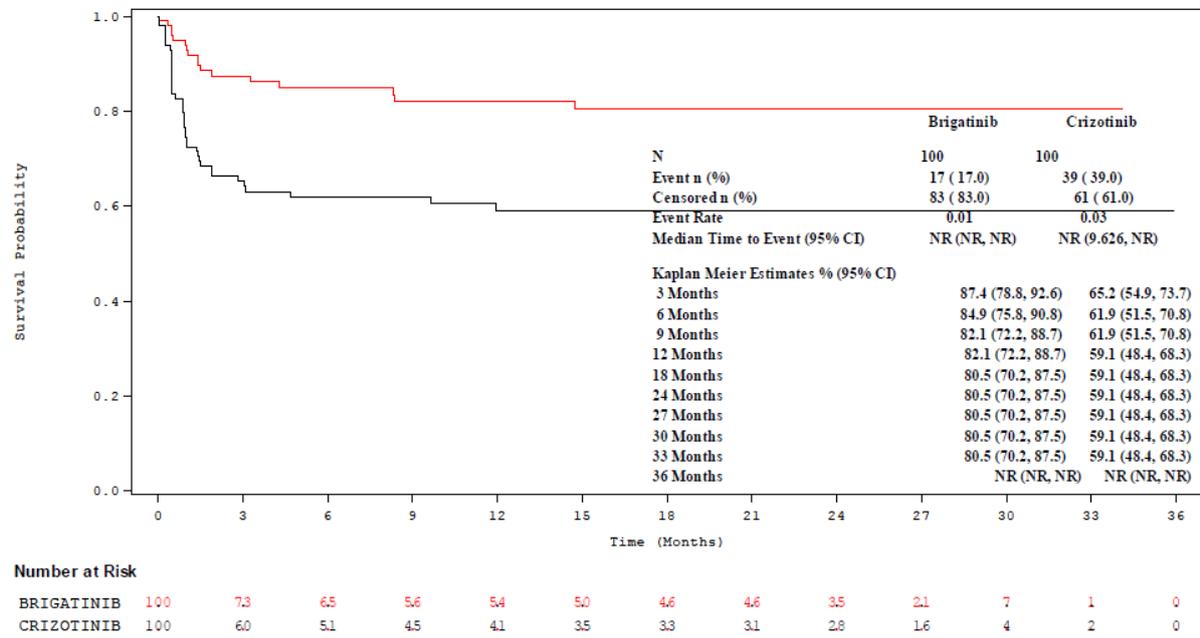


Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alanin-Aminotransferase erhöht – Patienten ohne vorherige Chemotherapie

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1.1.1.4 (8)

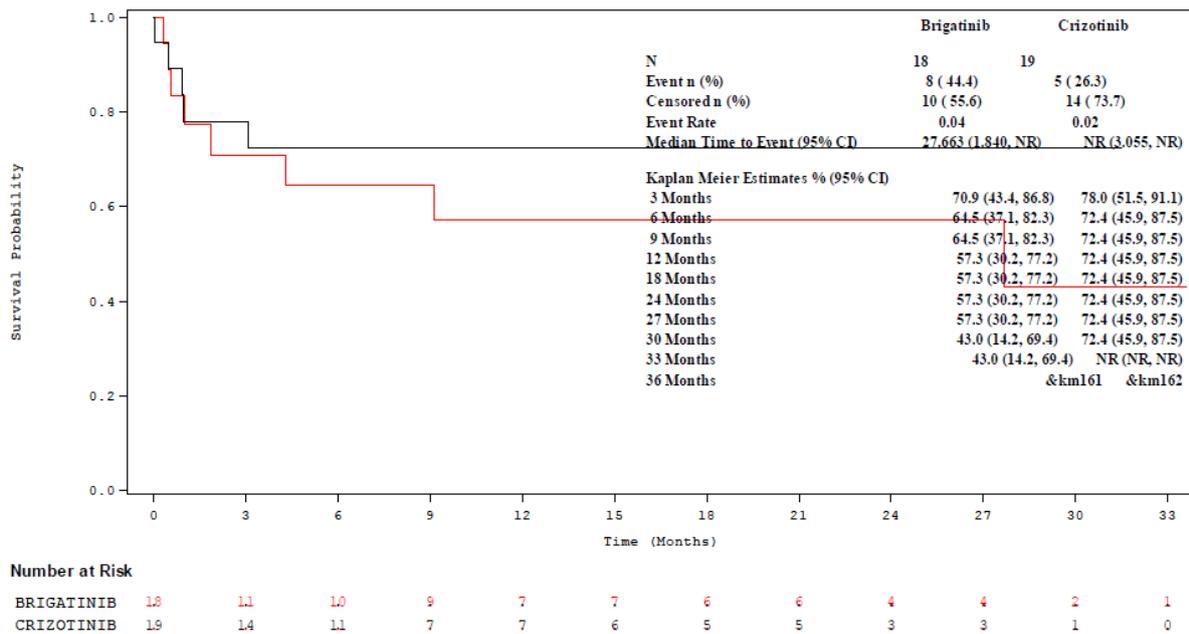


Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alanin-Aminotransferase erhöht – Patienten mit vorheriger ZNS-Strahlentherapie
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1.1.1.15 (8)

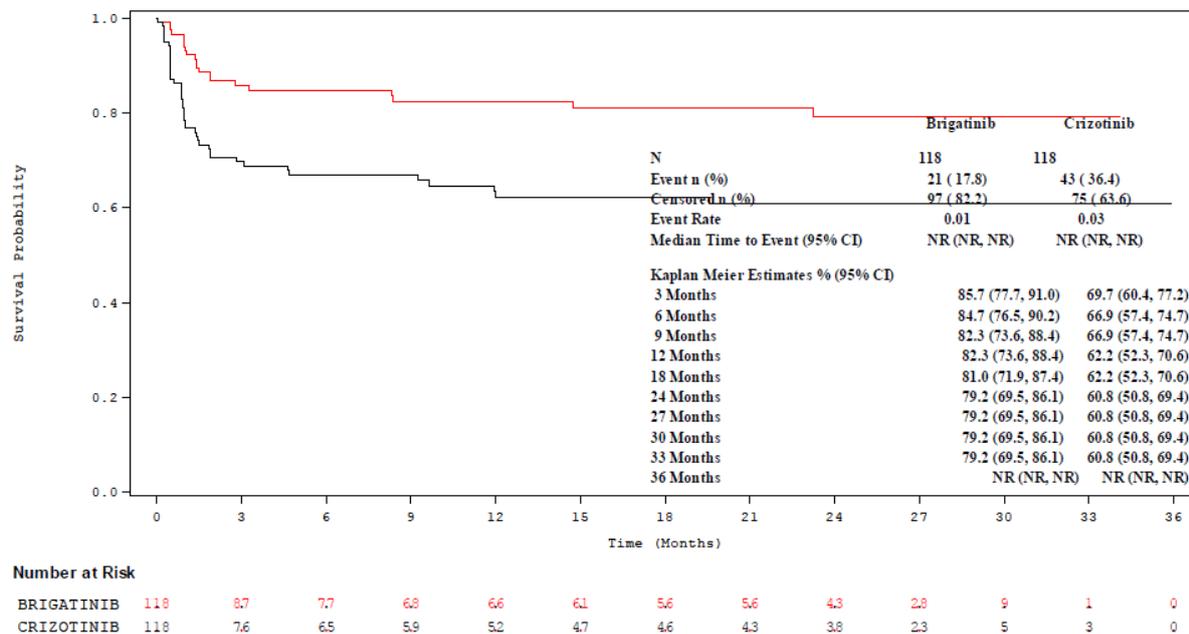


Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alanin-Aminotransferase erhöht – Patienten ohne vorherige ZNS-Strahlentherapie
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1.1.1.16 (8)

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Husten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Hazard Ratio [#] [95 %-KI] p-Wert*	Interaktionstest p-Wert ^o
Geschlecht						
weiblich	27/69 (39,1)	27,99	12/80 (15,0)	NE	2,89 [1,47; 5,72] 0,0015	0,0129
männlich	20/67 (29,9)	NE	15/57 (26,3)	NE	1,09 [0,56; 2,14] 0,7818	

[#]berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten
^{*}berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)
^oberechnet mittels Cox-proportionalem Hazard-Modell
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.3.1.1.2.2.1.1.1.7 und 15.3.1.1.2.2.1.1.8 (8)

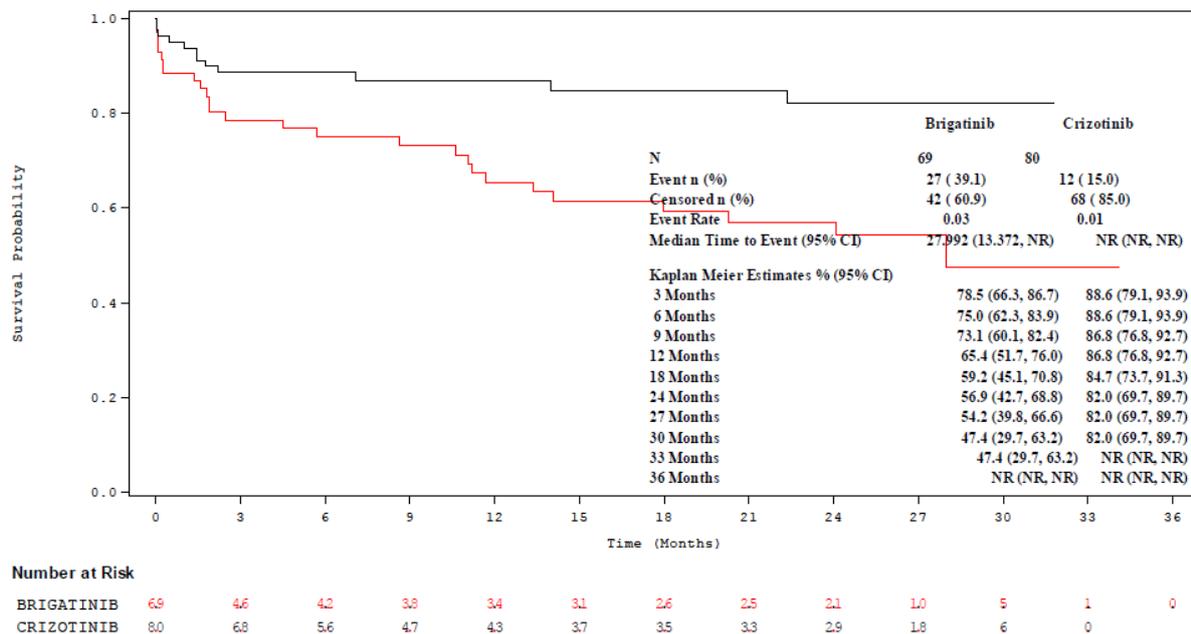


Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Husten – weibliche Patienten

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1.1.1.7 (8)

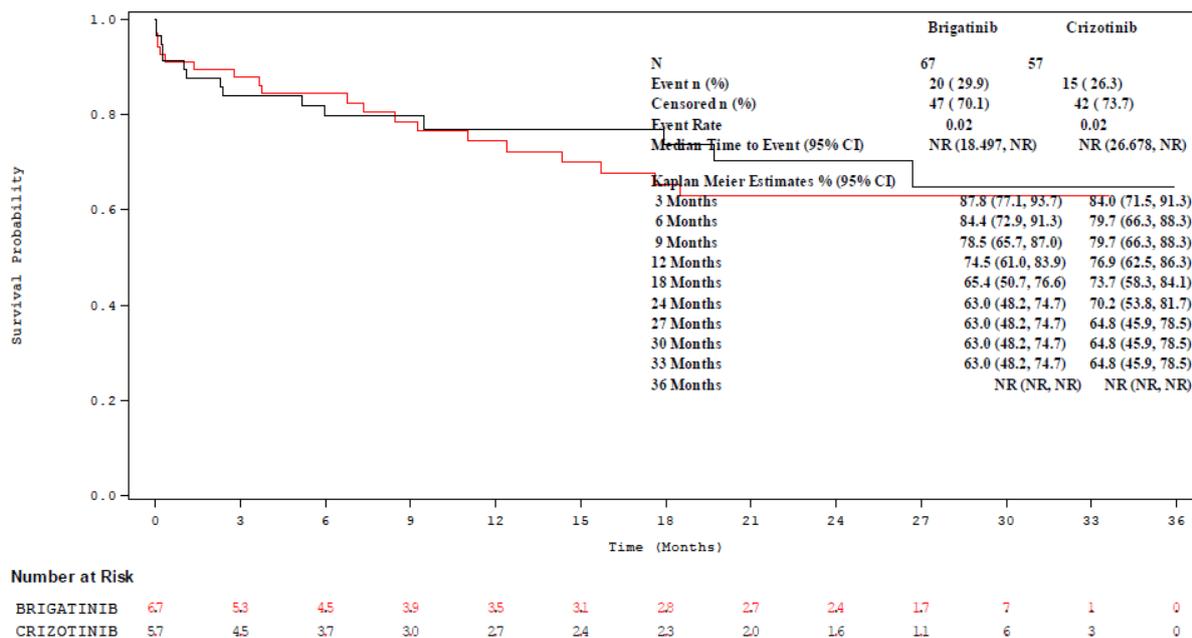


Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Husten – männliche Patienten

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1.1.1.8 (8)

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Hazard Ratio [‡] [95 %-KI] p-Wert*	Interaktionstest p-Wert ^o
Vorherige Chemotherapie						
ja	21/36 (58,3)	5,61	7/37 (18,9)	NE	4,68 [1,97; 11,14] 0,0001	0,0297
nein	52/100 (52,0)	NE	35/100 (35,0)	NE	1,62 [1,06; 2,50] 0,0247	
Alter (Jahre)						
18-64	49/92 (53,3)	10,08	35/94 (37,2)	NE	1,51 [0,98; 2,36] 0,0790	0,0269
≥ 65	24/44 (54,5)	6,47	7/43 (16,3)	NE	5,66 [2,39; 13,45] <0,0001	

Vorherige ZNS-Strahlentherapie						
ja	8/18 (44,4)	10,18	9/19 (47,4)	10,74	0,77 [0,29; 2,06]	0,0441
nein	65/118 (55,1)	7,88	33/118 (28,0)	NE	0,8235 2,49 [1,64; 3,81] <0,0001	

[#]berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten
^{*}berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)
[°]berechnet mittels Cox-proportionalem Hazard-Modell

Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.3.1.1.2.2.1.1.1.3, 15.3.1.1.2.2.1.1.1.4, 15.3.1.1.2.2.1.1.1.5, 15.3.1.1.2.2.1.1.1.6, 15.3.1.1.2.2.1.1.1.15 und 15.3.1.1.2.2.1.1.1.16 (8)

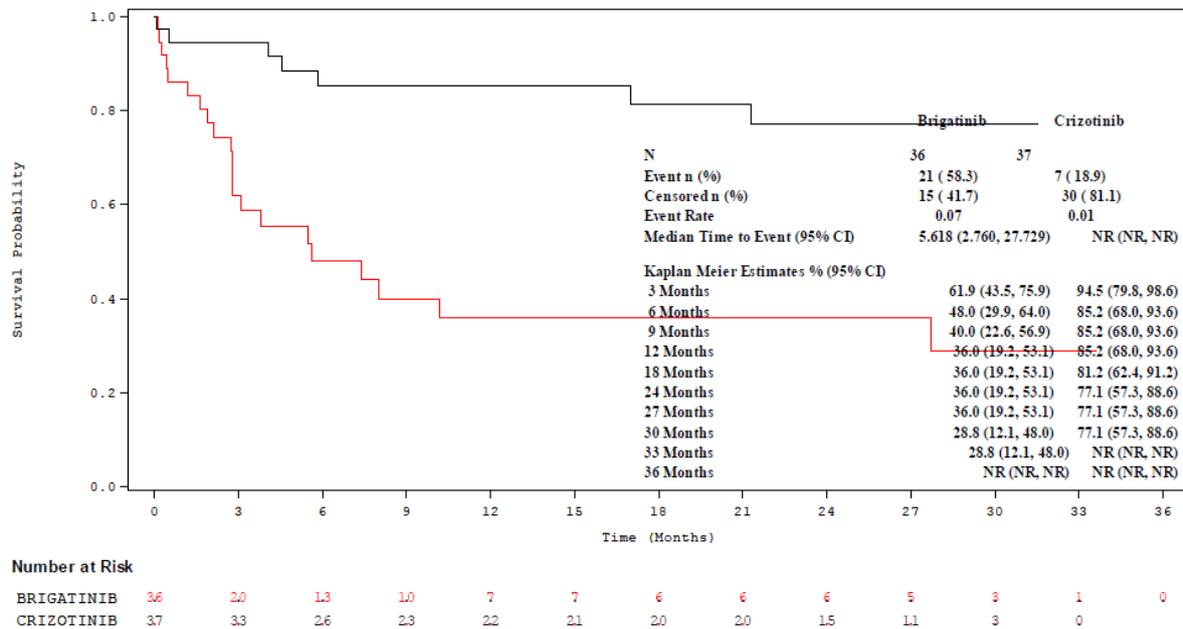


Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Patienten mit vorheriger Chemotherapie
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1.1.1.3 (8)

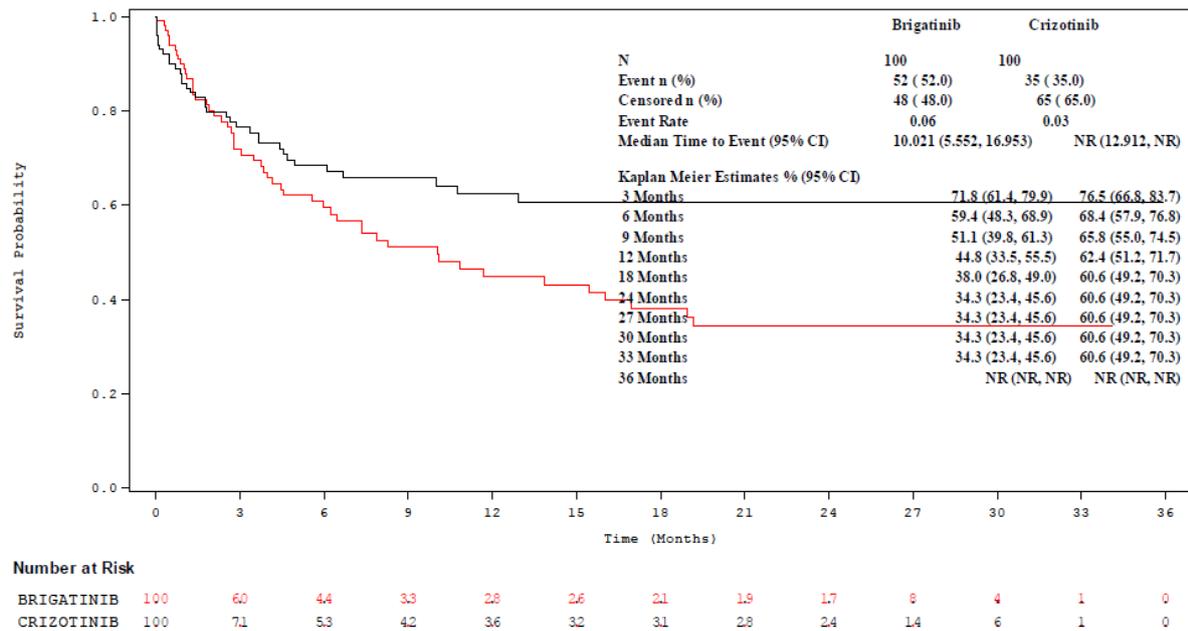


Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Patienten ohne vorherige Chemotherapie
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1.1.1.4 (8)

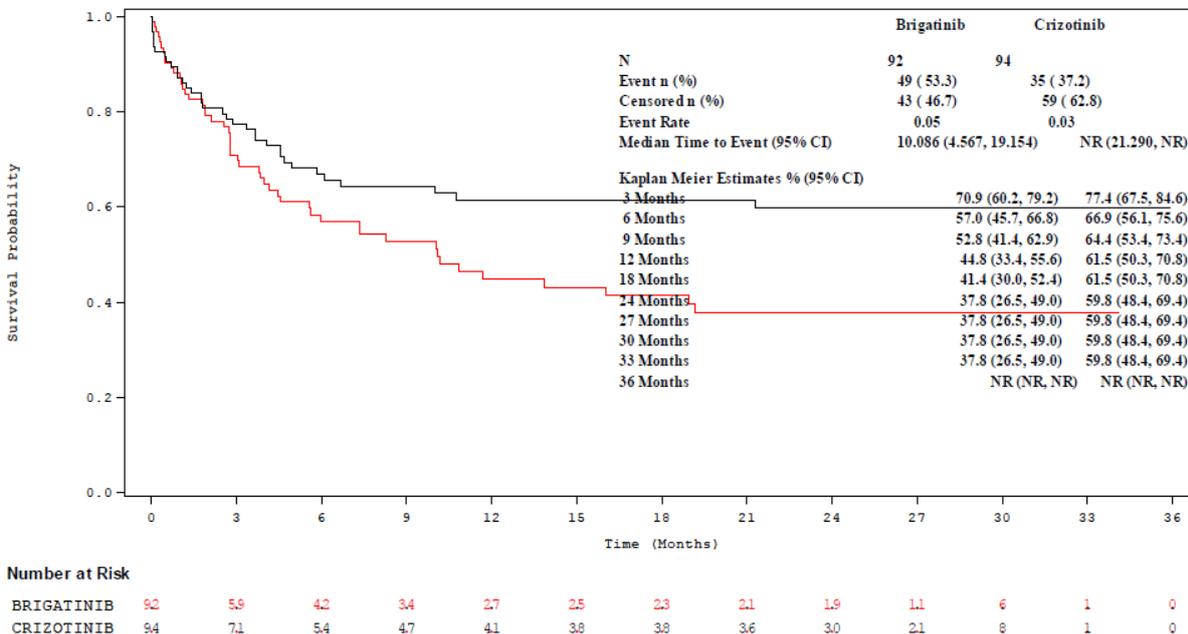


Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – jüngere Patienten (18-64 Jahre)
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1.1.1.5 (8)

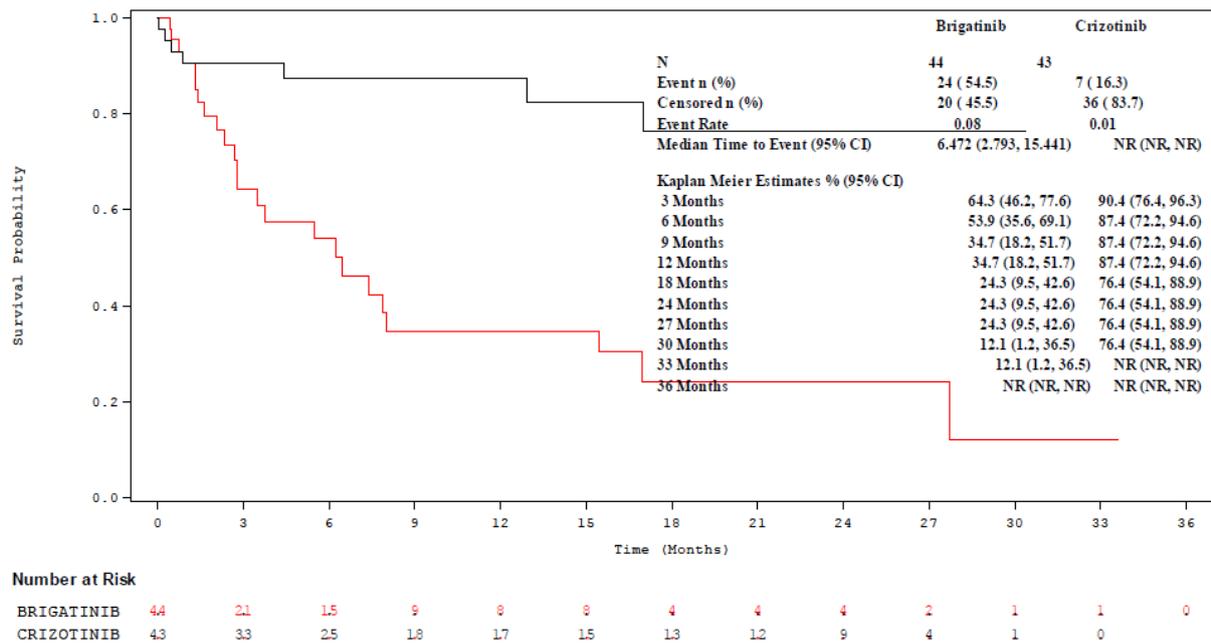


Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1.1.1.6 (8)

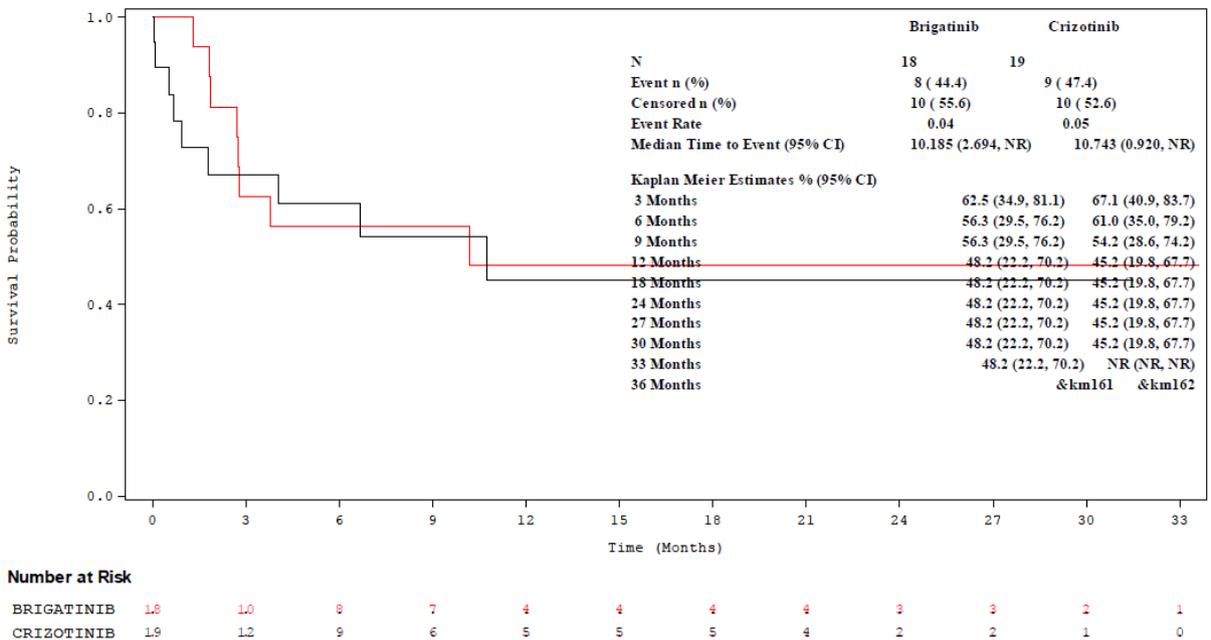


Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Patienten mit vorheriger ZNS-Strahlentherapie

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1.1.1.15 (8)

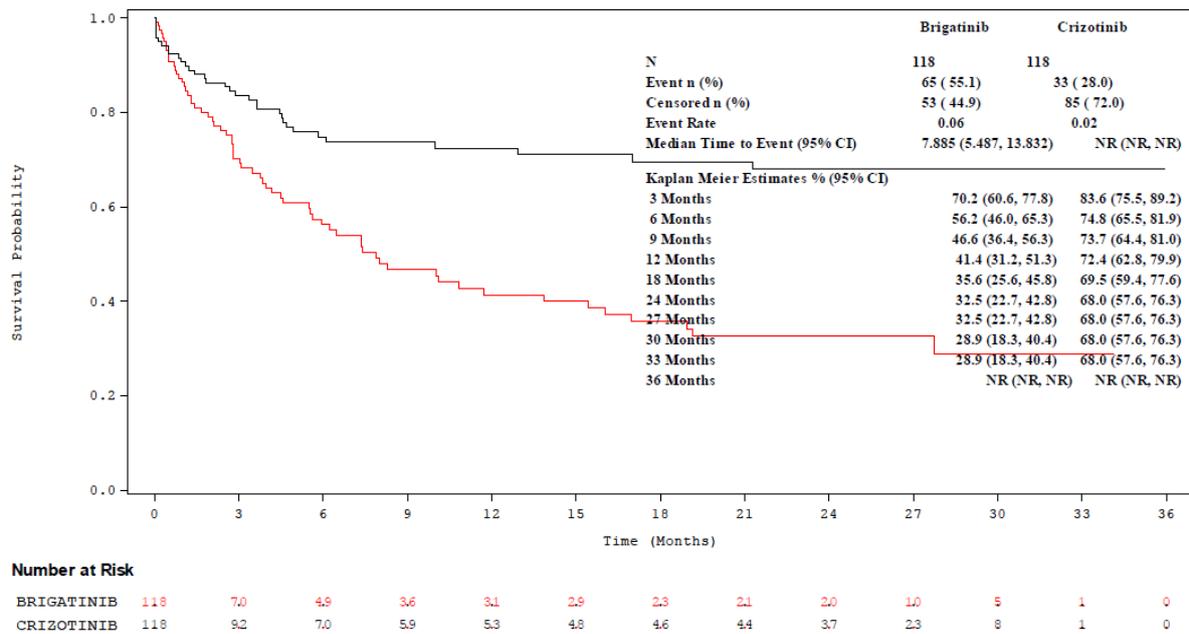


Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Patienten ohne vorherige ZNS-Strahlentherapie

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.2.1.1.1.16 (8)

Schwere unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Hazard Ratio [#] [95 %-KI] p-Wert*	Interaktionstest p-Wert ^o
Vorherige Chemotherapie						
ja	31/36 (86,1)	2,76	21/37 (56,8)	15,67	1,98 [1,13; 3,50] 0,0161	p=0,0427
nein	68/100 (68,0)	7,35	63/100 (63,0)	6,04	1,04 [0,74; 1,47] 0,7947	

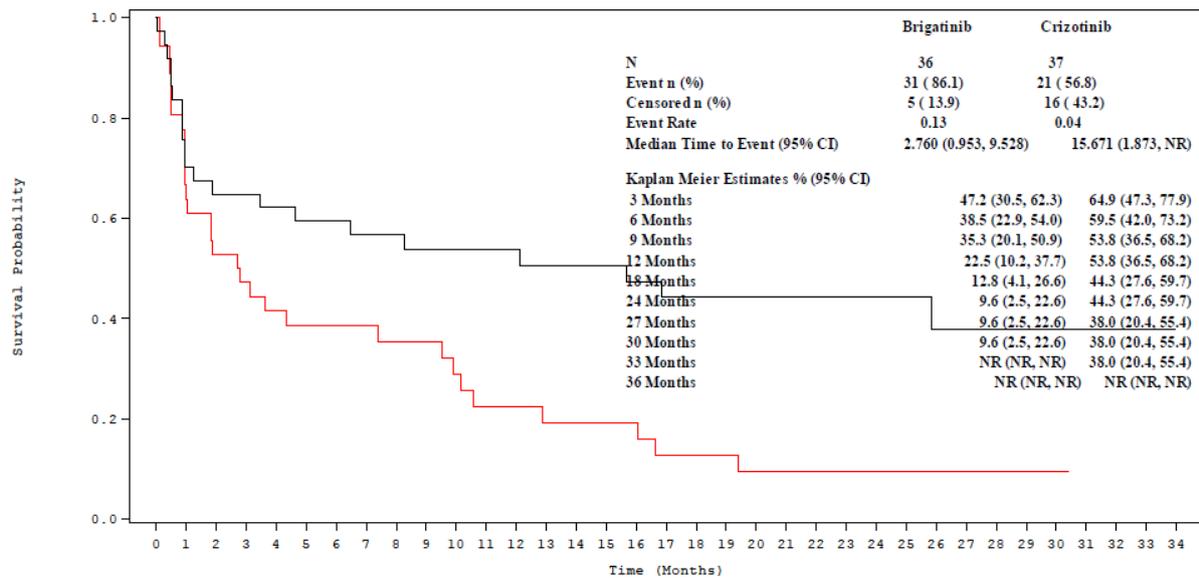
KI: Konfidenzintervall; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

[#]berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten

*berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)

^oberechnet mittels Cox-proportionalem Hazard-Modell

Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.3.1.1.1.1.3 und 15.3.1.1.1.1.4 (8)

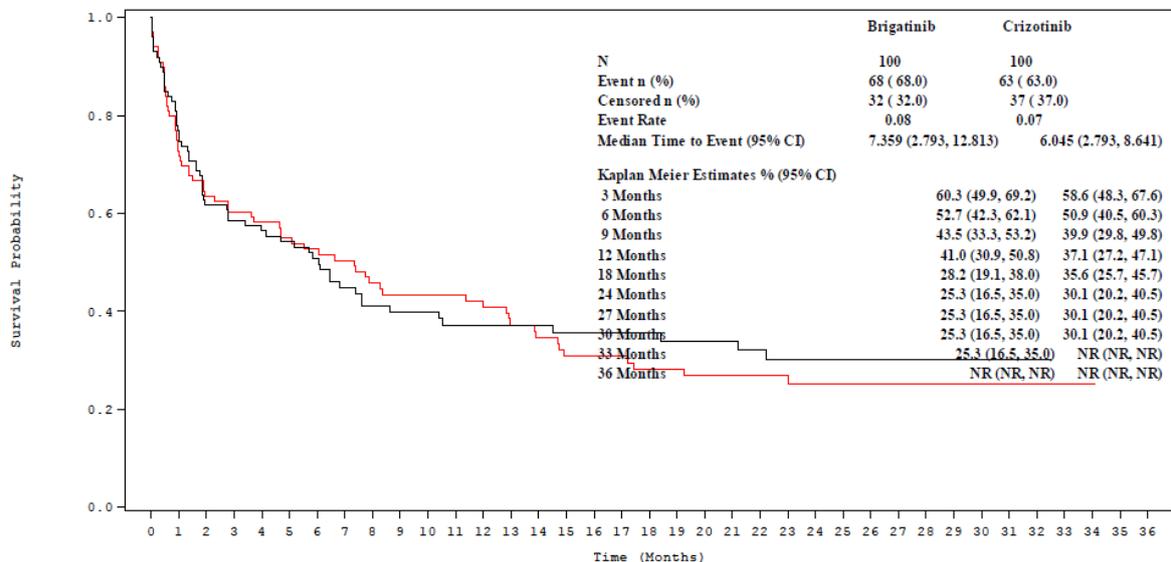


Number at Risk

Brigatinib	36	23	19	17	14	13	13	12	11	11	9	7	7	6	6	6	6	4	4	4	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	0				
Crizotinib	37	26	24	24	23	22	22	19	19	17	17	17	17	16	16	16	15	14	14	14	14	14	13	12	11	10	6	6	5	3	2	1	1	1	0

Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses – Patienten mit vorheriger Chemotherapie

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.2.1.4.3 (8)



Number at Risk

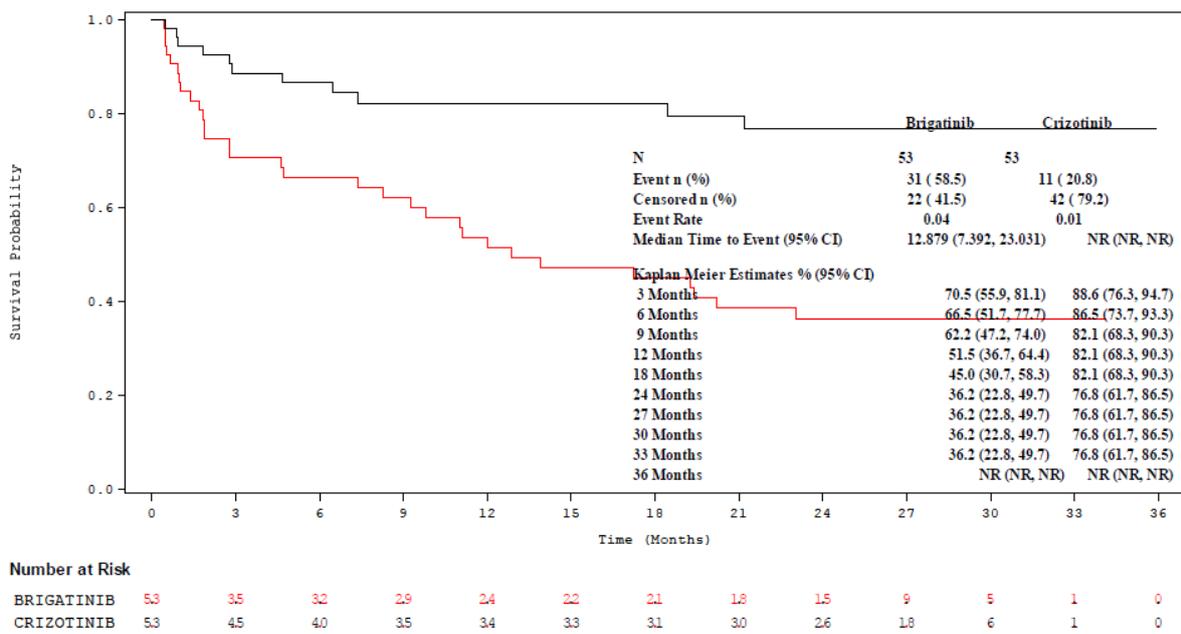
Brigatinib	100	71	60	57	55	50	46	44	40	36	36	36	33	30	27	24	23	23	21	21	20	20	20	17	12	7	4	4	4	4	3	3	3	1	1	0
Crizotinib	100	74	61	57	52	47	43	36	33	31	29	26	26	26	25	24	23	22	21	20	18	18	17	15	15	13	10	7	4	4	1	1	0	0		

Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses – Patienten ohne vorherige Chemotherapie

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.2.1.4.4 (8)

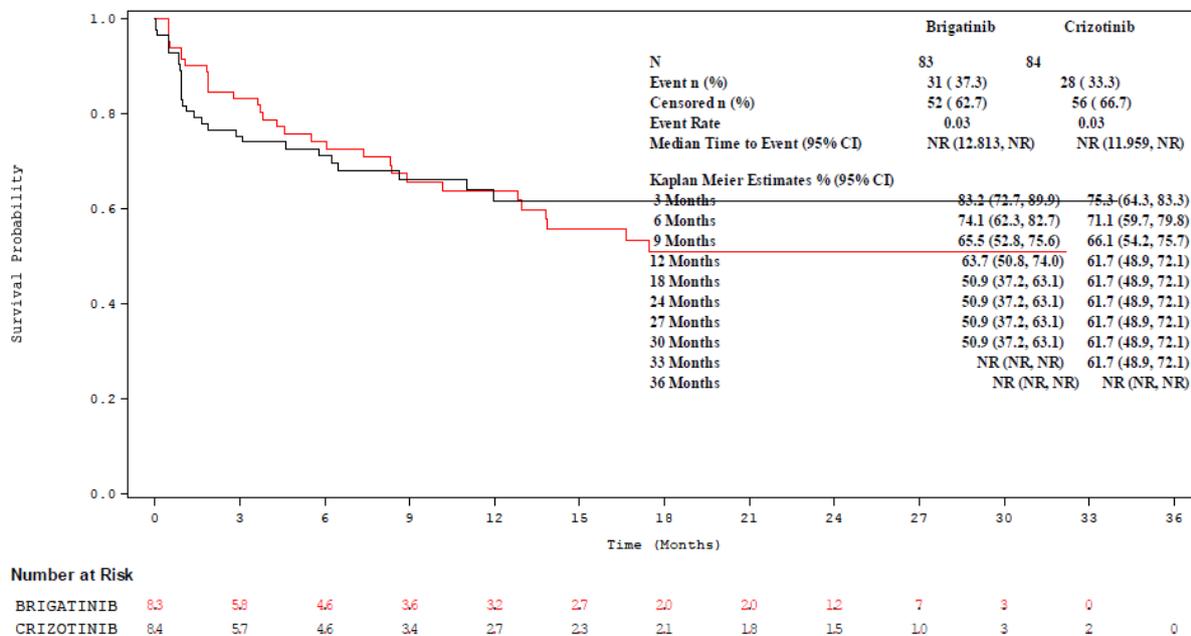
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Untersuchungen (NCI CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Hazard Ratio [#] [95 %-KI] p-Wert*	Interaktionstest p-Wert ^o
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Untersuchungen (NCI CTCAE-Grad ≥ 3)						
ECOG-PS						
0	31/53 (58,5)	12,87	11/53 (20,8)	NE	3,67 [1,84; 7,35] 0,0002	0,0063
≥ 1	31/83 (37,3)	NE	28/84 (33,3)	NE	1,02 [0,61; 1,71] 0,8383	
Vorherige Chemotherapie						
ja	23/36 (63,9)	10,15	7/37 (18,9)	NE	3,96 [1,68; 9,35] 0,0013	0,0055
nein	39/100 (39,0)	NE	32/100 (32,0)	NE	1,16 [0,73; 1,86] 0,5437	
KI: Konfidenzintervall; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [#] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten [*] berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“) ^o berechnet mittels Cox-proportionalem Hazard-Modell Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.3.1.1.2.5.1.1.1.3, 15.3.1.1.2.5.1.1.1.4, 15.3.1.1.2.5.1.1.1.13 und 15.3.1.1.2.5.1.1.1.14 (8)						



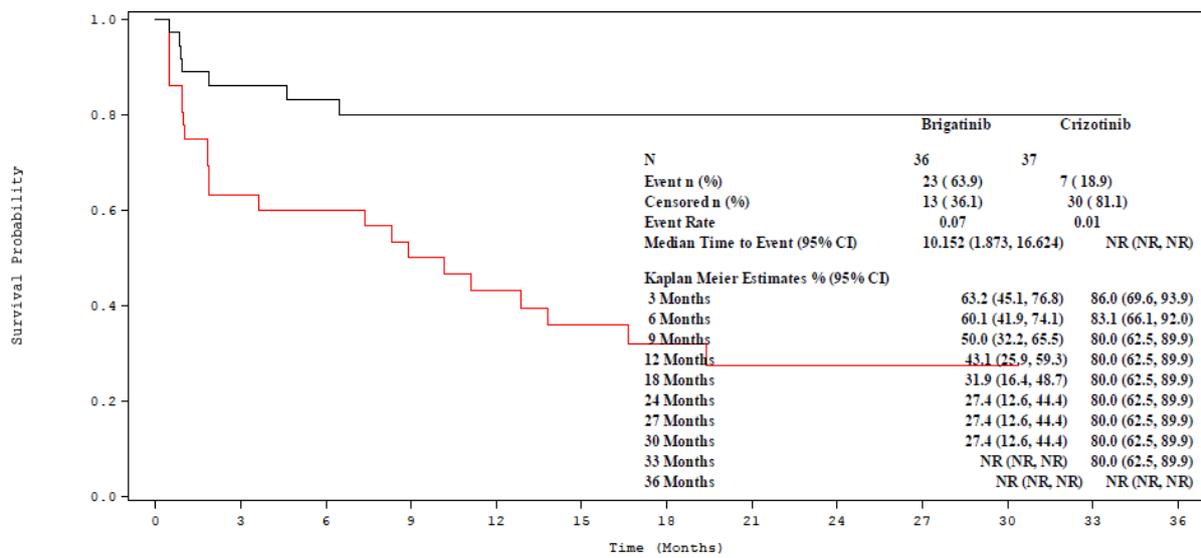
Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Untersuchungen (NCI CTCAE-Grad ≥ 3) – Patienten mit ECOG-PS 0

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.5.1.1.1.13 (8)



Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Untersuchungen (NCI CTCAE-Grad ≥ 3) – Patienten mit ECOG-PS ≥ 1

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.5.1.1.1.14 (8)

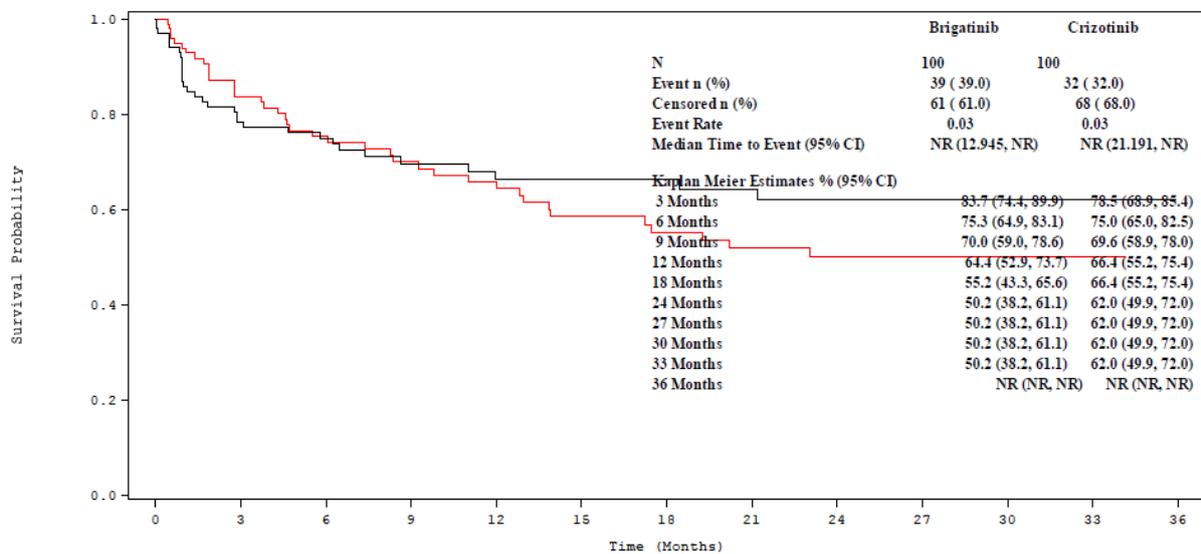


Number at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	36	21	19	15	12	10	7	6	4	3	1	0	
CRIZOTINIB	37	30	27	22	21	21	20	20	16	11	2	1	0

Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Untersuchungen (NCI CTCAE-Grad ≥ 3) – Patienten mit vorheriger Chemotherapie

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.5.1.1.1.3 (8)



Number at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
BRIGATINIB	100	72	59	50	44	39	34	32	23	13	7	1	0
CRIZOTINIB	100	72	59	47	40	35	32	28	25	17	7	2	0

Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Untersuchungen (NCI CTCAE-Grad ≥ 3) – Patienten ohne vorherige Chemotherapie

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.1.2.5.1.1.1.4 (8)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALTA-1L	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	Hazard Ratio [#] [95 %-KI] p-Wert*	Interaktionstest p-Wert ^o
Alter (Jahre)						
18-64	20/92 (21,7)	NE	32/94 (34,0)	NE	0,56 [0,32; 0,98] 0,0371	p=0,0389
≥ 65	25/44 (56,8)	13,70	19/43 (44,2)	16,85	1,28 [0,70; 2,35] 0,3770	

KI: Konfidenzintervall; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
[#]berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten
^{*}berechnet mittels Logrank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern („current“)
^oberechnet mittels Cox-proportionalem Hazard-Modell
 Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabellen 15.3.1.1.1.1.5 und 15.3.1.1.1.1.6 (8)

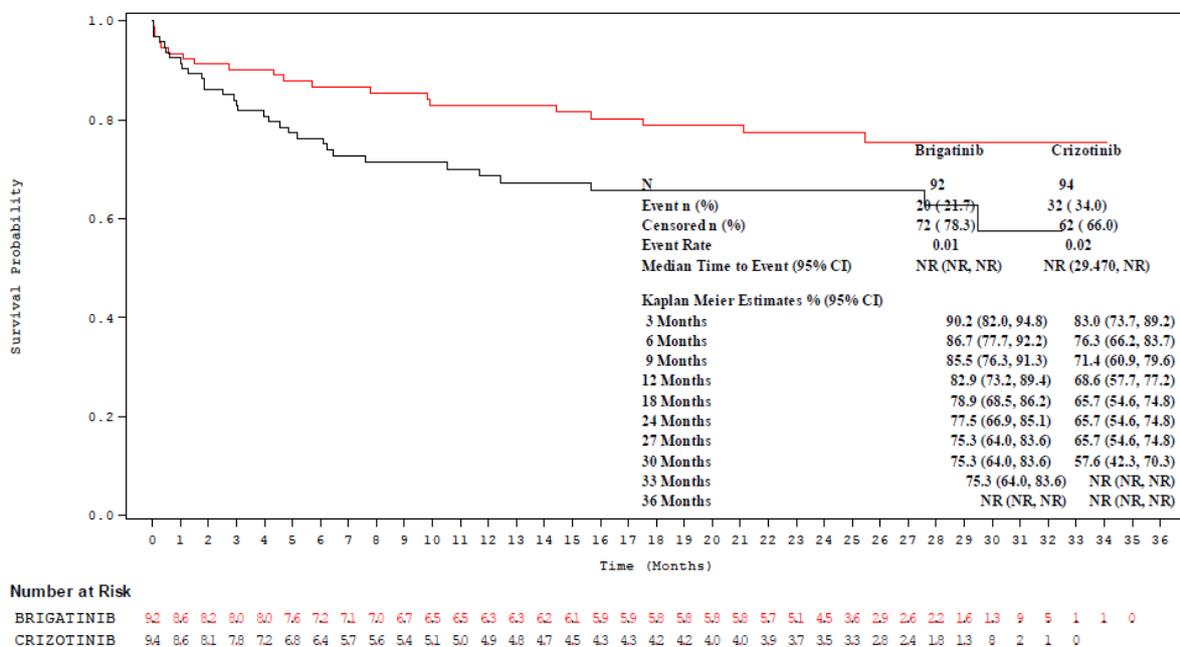


Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses – jüngere Patienten (18-64 Jahre)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.2.5 (8)

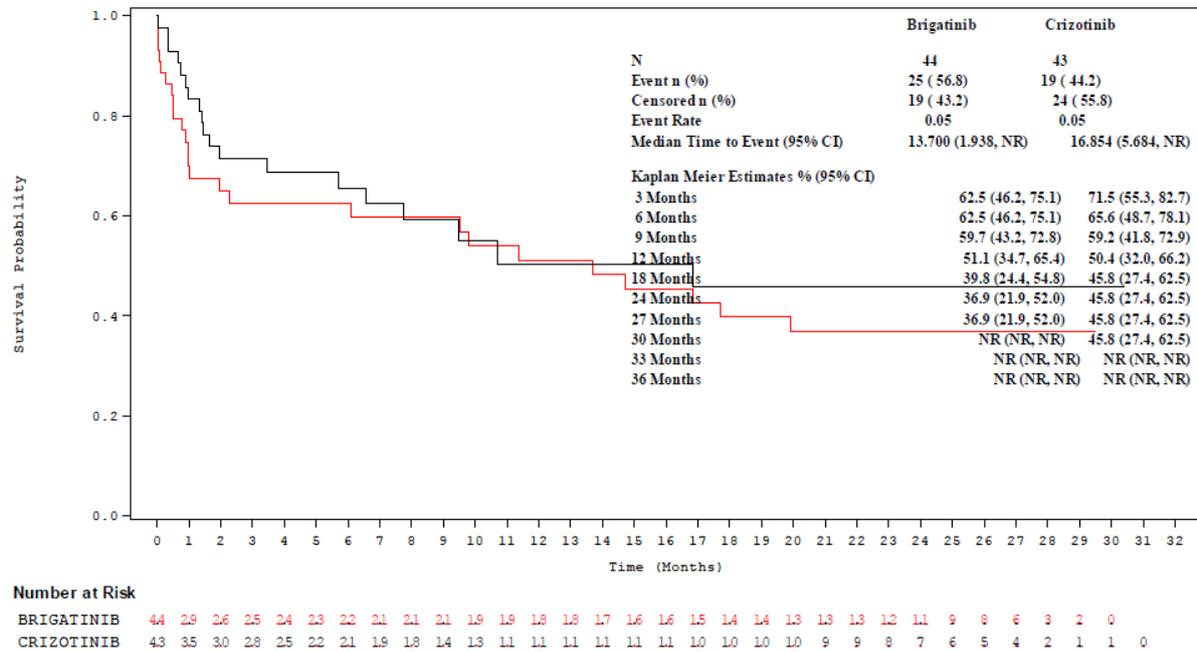


Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses – ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Ref.: Analysen ALTA-1L, Abbildung 15.3.1.2.6 (8)

Bewertung der Subgruppenanalysen

Wie in Tabelle 4-77 dargestellt, wurden in den 632 durchgeführten Interaktionstests insgesamt 37 Subgruppeneffekte über alle untersuchten Merkmale hinweg beobachtet. Allerdings wären allein aufgrund der vorgegebenen statistischen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 Prozent insgesamt 32 statistisch signifikante Interaktionstests (4 pro Subgruppe) zu erwarten gewesen (Tabelle 4-104). Daher werden nachfolgend alle positiven Interaktionsbefunde und entsprechenden Subgruppenanalysen für alle Merkmale im Hinblick auf eine klinische Rationale bewertet.

Tabelle 4-104: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartender Zufallsbefunde in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ALTA-1L Subgruppe	Endpunkt	Interaktionstest p-Wert	Anzahl Interaktionen P<0,05	
			Beobachtet	Erwartet
Alter	Appetitverlust (QLQ-30) – MMRM-Analyse	0,0462	3	4
	SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten	0,0269		
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,0389		
Geschlecht	Schmerzen (QLQ-30) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	0,0224	8	4
	Dyspnoe (QLQ-30) – MMRM-Analyse	0,0143		
	Rollenfunktion - (QLQ-30) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	0,0116		
	Soziale Funktion - (QLQ-30) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	0,0052		
	SOC Augenerkrankungen – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten	0,0241		
	PT Dyspepsie – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten	0,0270		
	PT Peripheres Ödem – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten	0,0302		
	PT Husten – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten	0,0476		
ECOG-PS	Zeit bis zum ZNS-Progress	0,0227	2	4
	Schlafstörungen (QLQ-30) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	0,0406		
Ethnie	Fatigue (QLQ-30) – MMRM-Analyse	0,0491	5	4
	Schmerzen (QLQ-30) – MMRM-Analyse	0,0125		
	Schlafstörungen (QLQ-30) – MMRM-Analyse	0,0136		
	Rollenfunktion (QLQ-30) – MMRM-Analyse	0,0474		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Emotionale Funktion (QLQ-30) – MMRM-Analyse	0,0304		
Geographische Region	Zeit bis zum ZNS-Progress	0,0141	5	4
	Schmerzen (QLQ-30) – MMRM-Analyse	0,0227		
	Schlafstörungen (QLQ-30) – MMRM-Analyse	0,0332		
	Rollenfunktion (QLQ-30) – MMRM-Analyse	0,0259		
	SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten	0,0250		
Hirnmetastasen zu Baseline	Gesamtüberleben	0,0239	6	4
	Progressionsfreies Überleben (BIRC-beurteilt)	0,0139		
	Krankheitskontrollrate	0,0462		
	Übelkeit und Erbrechen (QLQ-30) – MMRM-Analyse	0,0330		
	Appetitverlust (QLQ-30) – MMRM-Analyse	0,0058		
	Dyspnoe (QLQ-30) – MMRM-Analyse	0,0367		
Vorherige Chemotherapie	Schlafstörungen (QLQ-30) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	0,0226	5	4
	PT Alanin-Aminotransferase erhöht – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten	0,0129		
	SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten	0,0297		
	Schwere unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten	0,0427		
	SOC Untersuchungen (NCI CTCAE-Grad ≥ 3)	0,0055		
Vorherige ZNS-Strahlentherapie	PT Alanin-Aminotransferase erhöht – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten	0,0290	3	4
	PT Verringerter Appetit – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten	0,0236*		
	SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten	0,0441		
Insgesamt			37	32
*Subgruppenanalyse wurde nicht durchgeführt, da Voraussetzung von jeweils mindestens 10 Patienten pro Subgruppenausprägung nicht gegeben war.				

Alter

Eine Interaktion zwischen Behandlung und dem Merkmal Alter zeigte sich für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (MMRM-Analyse), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und die Systemorganklasse Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes. Brigatinib führte bei jüngeren Patienten (18-64 Jahre) gegenüber Crizotinib zu einer statistisch signifikant besseren Kontrolle des Appetitverlusts und zu einem statistisch signifikant verringerten mittleren Risiko für das erstmalige Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses über die Zeit. Für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigte sich für ältere Patienten (≥ 65 Jahre) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Brigatinib. Entgegengesetzt gerichtete Effekte in den genannten Endpunkten und eine Interaktion in Wirksamkeitsendpunkten wurde nicht beobachtet, weshalb das Merkmal Alter nicht als Effektmodifikator in Betracht gezogen wird.

Geschlecht

Bezüglich des Merkmals Geschlecht zeigte sich ein Subgruppeneffekt für die Symptomskalen Schmerzen (Responderanalyse) und Dyspnoe (MMRM-Analyse) sowie die Funktionskalen Rollenfunktion und Soziale Funktion (jeweils Responderanalyse) des EORTC QLQ-C30. Ein Subgruppeneffekt wurde weiterhin für die unerwünschten Ereignisse (SOC- bzw. PT-Ebene) Schmerzen, Augenerkrankungen, Dyspepsie, Peripheres Ödem und Husten beobachtet. Die Subgruppenanalysen der Symptome Schmerzen und der Funktionskalen Rollenfunktion und Soziale Funktion zeigten jeweils für weibliche Patienten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Brigatinib, für Dyspnoe waren die Behandlungsunterschiede für beide Geschlechter nicht statistisch signifikant. In Bezug auf Augenerkrankungen und peripheres Ödem zeigten sich für weibliche und männliche Patienten im Brigatinib-Arm statistisch signifikante Vorteile gegenüber Patienten im Crizotinib-Arm, während sich für Dyspepsie statistisch signifikante Vorteile für weibliche Patienten unter Brigatinib und für Husten statistisch signifikante Nachteile für weibliche Patienten unter Brigatinib zeigten. Entgegengesetzt gerichtete Effekte wurden nicht beobachtet. In der Gesamtschau liegen für das Merkmal Geschlecht keine durchweg konsistenten und gleichgerichteten Effekte vor. Weiterhin ist keine eindeutige klinische Rationale für die beobachteten Unterschiede in einzelnen patientenberichteten Ergebnissen und unerwünschten Ereignissen gegeben, weshalb Geschlecht nicht als relevanter Effektmodifikator herangezogen wird.

ECOG-Performance Status (ECOG-PS)

Der ECOG-PS wurde für die Subgruppenanalysen als Äquivalent zur Krankheitsschwere verwendet. Ein Subgruppeneffekt zeigte sich für die Endpunkte Zeit bis zum ZNS-Progress und Schlafstörungen des EORTC QLQ-C30 (Responderanalyse). Die Zeit bis zum ZNS-Progress konnte bei Patienten unter Brigatinib unabhängig von der Krankheitsschwere statistisch signifikant gegenüber Patienten unter Crizotinib hinausgezögert werden. Hinsichtlich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schlafstörungen zeigten sich sowohl bei Patienten mit ECOG-PS 0 als auch bei Patienten mit ECOG-PS ≥ 1 keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Der ECOG-PS kommt als Effektmodifikator daher nicht in Betracht.

Ethnie

Ein Subgruppeneffekt für das Merkmal Ethnie wurde ausschließlich in den MMRM-Analysen einiger patientenberichteter Endpunkte des EORTC QLQ-C30 beobachtet. So zeigten sich in den Symptomskalen Fatigue und Schlafstörungen sowie den Funktionsskalen Rollenfunktion und Emotionale Funktion in Bezug auf die Mittelwertdifferenz jeweils statistisch signifikante Vorteile für nichtasiatische Patienten im Brigatinib-Arm, wohingegen bei asiatischen Patienten jeweils keine Behandlungsunterschiede festgestellt wurden. Für Schmerzen zeigten sich in der asiatischen Subpopulation statistische signifikante Behandlungsunterschiede zum Nachteil von Brigatinib, bei Nichtasiaten waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant. Die Subgruppenanalysen deuten insgesamt darauf hin, dass nichtasiatische Patienten in Bezug auf patientenberichtete Ergebnisse in besonderem Maße von einer Behandlung mit Brigatinib profitieren könnten. In den Wirksamkeitsendpunkten wurde allerdings kein Effekt für das Merkmal Ethnie beobachtet, weshalb dieses nicht als Effektmodifikator berücksichtigt wird.

Geographische Region

Eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem Merkmal Geographische Region ergab sich für die Endpunkte Zeit bis zum ZNS-Progress, die Symptomskalen Schmerzen und Schlafstörungen, die Funktionsskala Rollenfunktion (jeweils MMRM-Analyse) des EORTC QLQ-C30 und die Systemorganklasse Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort. Die Zeit bis zum ZNS-Progress konnte mit Brigatinib sowohl bei Patienten aus Europa als auch bei Patienten aus anderen Regionen im Vergleich zu den jeweiligen Subpopulationen aus dem Crizotinib-Arm statistisch signifikant verlängert werden. Bezüglich des Symptoms Schmerzen zeigten sich in der Mittelwertdifferenz entgegengesetzt gerichtete Effekte zwischen den Behandlungen. Für europäische Patienten ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brigatinib, für nichteuropäische Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Crizotinib. Brigatinib erwies sich in der europäischen Subpopulation der Behandlung mit Crizotinib zudem hinsichtlich des Symptoms Schlafstörungen, der Rollenfunktion und des Ereignisses Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort statistisch signifikant überlegen. Insgesamt lassen die Effekte nicht auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geographische Region schließen.

Hirnmetastasen zu Baseline

Eine Interaktion in Abhängigkeit der ZNS-Metastasierung zu Studienbeginn wurde für die Wirksamkeitsendpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben und Krankheitskontrollrate sowie die EORTC QLQ-C30-Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe und Appetitverlust (jeweils MMRM-Analyse) beobachtet. Die Subgruppenanalysen des Gesamtüberlebens zeigten für Patienten, die zu Baseline Hirnmetastasen aufwiesen, statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Brigatinib. Das Mortalitätsrisiko reduzierte sich in dieser Subpopulation für Patienten im Brigatinib-Arm gegenüber Patienten mit im Crizotinib-Arm um 55 % (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,21; 0,99]; p=0,0239). Darüber hinaus verringerte sich für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline unter Brigatinib das Risiko eines PFS-Ereignisses im Vergleich zu Patienten unter Crizotinib statistisch signifikant um 81 % (HR [95 %-KI]: 0,19 [0,10; 0,38]; p<0,0001). Für Patienten, die zu Studienbeginn keine Hirnmetastasen aufwiesen, waren die Behandlungsunterschiede im PFS ebenfalls statistisch

signifikant zugunsten von Brigatinib (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,44; 0,98]; $p=0,0386$). Ein Subgruppeneffekt lag zudem für die Krankheitskontrollrate vor, mit deutlichen, jedoch nicht signifikanten Effekten zugunsten von Brigatinib bei Patienten mit cerebraler Metastasierung zu Baseline (OR [95 %-KI]: 2,82 [0,76; 10,37]; $p=0,1132$). Die Vorteile von Brigatinib in dieser Subpopulation spiegeln sich auch in einer über den gesamten Studienverlauf statistisch signifikant besseren Kontrolle der Symptome Übelkeit und Erbrechen sowie Dyspnoe wider. In Bezug auf das Symptom Appetitverlust hingegen zeigte Brigatinib statistisch signifikante Vorteile bei Patienten ohne Hirnmetastasen zu Baseline.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Merkmal Hirnmetastasen zu Baseline lassen darauf schließen, dass insbesondere Patienten, die bereits zu Studienbeginn eine cerebrale Metastasierung aufwiesen, in besonderem Maße von der Behandlung mit Brigatinib profitieren. Klinische Rationale hierfür ist die hohe Hirngängigkeit und damit verbundene hohe ZNS-Wirksamkeit von Brigatinib, die sich in der ITT-Population auch in einem verringerten Risiko für einen ZNS-Progress (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,17; 0,53]; $p<0,0001$), einer statistisch signifikant höheren intrakraniellen Ansprechrage (OR [95 %-KI]: 11,75 [4,19; 32,91]); $p<0,0001$) und einem statistisch signifikant verringerten Risiko für ein intrakranielles PFS-Ereignis (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,29; 0,69]; $p=0,0001$) zeigte. Das Subgruppenmerkmal Hirnmetastasen zu Baseline wird daher als relevanter Effektmodifikator herangezogen.

Vorherige Chemotherapie

Ein Subgruppeneffekt bezüglich des Merkmals Vorherige Chemotherapie liegt für die EORTC QLQ-C30-Symptomskala Schlafstörungen (Responderanalyse), das Preferred Term Alanin-Aminotransferase erhöht, die Systemorganklasse Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Schwere unerwünschte Ereignisse und die Systemorganklasse Untersuchungen (NCI CTCAE \geq Grad 3) vor. Bei der Analyse der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schlafstörungen zeigten sich unabhängig von der Chemotherapie-Vorbehandlung keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten von Alanin-Aminotransferase erhöht über die Zeit war für Patienten ohne vorherige Chemotherapie unter Brigatinib statistisch signifikant verringert, die Effekte bezüglich des entsprechenden Risikos für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes waren in den Subpopulationen gleichgerichtet zum Nachteil von Brigatinib. Die Subgruppenanalyse des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse und der untergeordneten Systemorganklasse Untersuchungen des CTCAE-Grades ≥ 3 ergaben für Patienten, die vor Studienbeginn eine Chemotherapie erhielten, statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zum Nachteil von Brigatinib. Entgegengesetzt gerichtete Effekte in den genannten Endpunkten und eine Interaktion in Wirksamkeitsendpunkten wurden nicht beobachtet, weshalb das Merkmal Alter nicht als Effektmodifikator in Betracht gezogen wird.

Vorherige ZNS-Strahlentherapie

In der Subgruppe Vorherige ZNS-Strahlentherapie wurden ausschließlich eine Interaktion in einzelnen unerwünschten Ereignissen auf SOC- bzw. PT-Ebene beobachtet. In Bezug auf Alanin-Aminotransferase erhöht zeigte sich bei Patienten ohne vorherige ZNS-Strahlentherapie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brigatinib, für Erkrankungen der Haut und

des Unterhautgewebes statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Brigatinib. Das Merkmal Vorherige ZNS-Strahlentherapie wird folglich nicht als Effektmodifikator betrachtet.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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).

Studie

ALTA-1L (AP26113-13-301)

Publikationen

Camidge et al. 2018.

Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (1).

Studienbericht und Analysen

- ARIAD Pharmaceuticals I. Clinical Study Report AP26113-13-301. A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) versus Crizotinib in Patients with ALK-positive Advanced Lung Cancer. 09. Dezember 2019 (17)
- Takeda. Analysen ALTA-1L. Dossier zur Nutzenbewertung von Brigatinib gemäß § 35a SGB V, Modul 4B - Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die zuvor keinen ALK-Inhibitor erhalten haben. 2020. (8)

Studienregistereinträge

- ClinicalTrials.gov
NCT02737501 (1, 64-66)
- EU-CTR
EUCTR2015-003447-19 (67)
- ICTRP
EUCTR2015-003447-19 (68)

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Website des G-BA*
- *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 identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. 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.

Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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 drei 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 4.3.1.3.1.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-106: 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 4-107: 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 4-108: 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1.1)
	Nicht zutreffend.

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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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 4.3.1.3.5.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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).

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/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Website
- 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 4-110: 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

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

Tabelle 4-111: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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 4-112: 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 4-113: 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 4.3.1.3.5.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).

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.

Nicht zutreffend.

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Website*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-114: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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).

Nicht zutreffend.

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.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie ALTA-1L, in der die Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor keinen ALK-Inhibitor erhalten haben, untersucht wurden. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und der Cochrane-Library bestätigt (siehe 4.3.1.1.2). Auch die Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, dem Clinical Data Suchportal der EMA, dem Arzneimittelinformationssystem sowie auf der Website des G-BA ergab keine weiteren laufenden oder abgeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien mit Brigatinib und Crizotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet (4.3.1.1.5).

Evidenzstufe

Bei der ALTA-1L-Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, die gemäß der Verfahrensordnung des G-BA dem höchsten Evidenzgrad entspricht (Evidenzstufe Ib).

Studienqualität

Die Studie ALTA-1L ist eine offene, multizentrische, internationale, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie. Das offene Studiendesign führt jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen. Insgesamt ist auf Studienebene nicht von einem relevanten Verzerrungspotenzial auszugehen, da die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist daher als niedrig und die Studienqualität als hoch einzustufen.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Im vorliegenden Dossier wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt. Wie ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2 dargelegt, erfolgte die Erfassung der Zielgrößen mithilfe validierter Erhebungsinstrumente bzw. standardisierter Messverfahren. Trotz der fehlenden Verblindung der Studie ist zudem von einer unverzerrten, validen Erhebung auszugehen, da die Mehrzahl der untersuchten Endpunkte auf klar definierten, objektiv erfassbaren Parametern beruht und die Tumorevaluationen durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee vorgenommen wurden. Lediglich bei der Erfassung patientenberichteter

Zielgrößen und dem Mortalitätsendpunkt Gesamtüberleben ist das Verzerrungspotenzial als hoch einzustufen (siehe endpunktspezifische Verzerrungsaspekte). Insgesamt ist die Validität der herangezogenen Endpunkte somit als hoch einzustufen.

Mortalität

Das Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner eindeutigen Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, da es unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden kann. Das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben wird allerdings als hoch bewertet, da zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts 44,2 % der Patienten des Crizotinib-Arms aufgrund eines Progresses zu Brigatinib gewechselt waren. Die sich aus diesem Crossover ergebende Verzerrung wirkt sich zuungunsten von Brigatinib aus, da den Patienten im Crizotinib-Arm nach Therapieversagen der Erhalt einer wirksameren, potenziell das Überleben verlängernden Substanz ermöglicht wurde. Brigatinib wäre außerhalb der klinischen Studie für den Großteil der Patienten nicht verfügbar gewesen.

Patientenberichtete Endpunkte

Als patientenberichtete Zielgrößen wurden in der ALTA-1L-Studie die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität mithilfe des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erfasst. Der EORTC QLQ-C30 wurde für Lungenkrebs validiert (48) und ist vielfach zur Erhebung von Symptomen und der Lebensqualität in der Indikation NSCLC eingesetzt worden (49, 50). Aufgrund des offenen Studiendesigns sind verzerrende Einflüsse jedoch nicht auszuschließen, weshalb das Verzerrungspotenzial für die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch eingestuft werden. Allerdings korrelieren sowohl Richtung als auch Größe der beobachteten Effekte mit denen objektiv erfasster Morbiditätsendpunkte wie dem progressionsfreien Überleben, der Zeit bis zum ZNS-Progress und dem Auftreten unerwünschter Ereignisse. So führte Brigatinib beispielsweise zu einer effektiven Kontrolle der patientenberichteten Symptome Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung und gleichzeitig zu einer statistisch signifikanten Reduktion des mittleren Risikos für das erstmalige Auftreten der entsprechenden unerwünschten Ereignisse auf PT-Ebene über die Zeit.

Unter Berücksichtigung der Konsistenz der Ergebnisse sowie der Größe der beobachteten Effekte ist die Bewertung des Zusatznutzens für die mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Grundlage der erbrachten Nachweise somit mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

Fazit

Unter Berücksichtigung der hohen Evidenzstufe und der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte in der randomisierten kontrollierten Studie ALTA-1L ist die Aussagekraft der Nachweise zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Brigatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet als hoch einzuschätzen.

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.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie ALTA-1L, in der Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib bei ALK-Inhibitor-naiven Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC (Stadium IIIB/IV) evaluiert wurden.

Als randomisierte kontrollierte Studie entspricht ALTA-1L gemäß der Verfahrensordnung des G-BA der Evidenzstufe Ib und weist aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit auf (siehe auch Abschnitt 4.4.1). Für die Herleitung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Brigatinib liegen daher für alle Nutzendimensionen valide Ergebnisse vor. Der Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib begründet sich im Hinblick auf die patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit wie folgt (Tabelle 4-116):

Tabelle 4-116: Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brigatinib auf Endpunktebene

Studie: ALTA-1L	Brigatinib vs. Crizotinib	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß
Endpunktkategorie	Effektschätzer [95 %-KI]	des Zusatznutzens
Endpunkt		
Mortalität		
Gesamtüberleben		
ITT-Population	HR: 0,91 [0,57; 1,47]	Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Subgruppenmerkmal Hirnmetastasen zu Baseline		
ja	HR: 0,45 [0,21; 0,99]	
nein	HR: 1,41 [0,77; 2,60]	
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (BIRC)		
ITT-Population	HR: 0,48 [0,35; 0,68]	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Subgruppenmerkmal Hirnmetastasen zu Baseline		
ja	HR: 0,19 [0,10; 0,38]	
nein	HR: 0,66 [0,44; 0,98]	
Bestätigte objektive Ansprechrates (BIRC)	OR: 1,73 [1,04; 2,88]	Hinweis für einen geringen Zusatznutzen
Krankheitskontrollrate (BIRC)	OR: 0,93 [0,47; 1,82]	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum ZNS-Progress (BIRC)	HR: 0,30 [0,17; 0,53]	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung		
Fatigue	HR: 0,67 [0,48; 0,93]	Hinweis für einen geringen Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	HR: 0,55 [0,40; 0,76]	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schmerzen	HR: 0,82 [0,59; 1,15]	Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	HR: 0,98 [0,67; 1,43]	Zusatznutzen nicht belegt
Schlafstörungen	HR: 0,91 [0,61; 1,35]	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	HR: 0,62 [0,43; 0,90]	Hinweis für einen geringen Zusatznutzen
Verstopfung	HR: 0,52 [0,38; 0,73]	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Diarrhoe	HR: 1,00 [0,75; 1,34]	Zusatznutzen nicht belegt
Finanzielle Schwierigkeiten	HR: 1,04 [0,67; 1,62]	Zusatznutzen nicht belegt
Gesamtbewertung Symptomatik		Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtbewertung Morbidität		Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung		
Globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität	HR: 0,70 [0,49; 1,00]	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion	HR: 0,67 [0,47; 0,97]	Hinweis für einen geringen Zusatznutzen
Rollenfunktion	HR: 0,84 [0,61; 1,17]	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion	HR: 0,56 [0,38; 0,81]	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Kognitive Funktion	HR: 0,75 [0,54; 1,02]	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion	HR: 0,59 [0,42; 0,85]	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30-Summscore	HR: 0,56 [0,37; 0,84]	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtbewertung gesundheitsbezogene Lebensqualität		Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse	HR: 0,63 [0,50; 0,82]	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Brigatinib (SOC/PT)		
SOC Herzerkrankungen	HR: 0,58 [0,36; 0,93]	
PT Bradykardie	HR: 0,46 [0,22; 0,97]	
SOC Augenerkrankungen	HR: 0,19 [0,12; 0,32]	
PT Photopsie	HR: 0,03 [0,00; 0,24]	
PT Sehschwäche	HR: 0,00 [0,00; NE]	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	HR: 0,50 [0,38; 0,66]	
PT Oberbauchschmerzen	HR: 0,30 [0,14; 0,68]	
PT Verstopfung	HR: 0,35 [0,22; 0,57]	
PT Dyspepsie	HR: 0,45 [0,22; 0,94]	
PT Dysphagie	HR: 0,26 [0,07; 0,92]	
PT Gastroösophageale Refluxkrankheit	HR: 0,06 [0,01; 0,49]	
PT Übelkeit	HR: 0,38 [0,27; 0,57]	
PT Erbrechen	HR: 0,38 [0,24; 0,60]	
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	HR: 0,60 [0,45; 0,81]	
PT Peripheres Ödem	HR: 0,10 [0,05; 0,22]	
PT ohne statistisch signifikante Unterschiede auf SOC-Ebene		
PT Alanin-Aminotransferase erhöht	HR: 0,54 [0,34; 0,87]	
PT Verringerte Neutrophilenzahl	HR: 0,13 [0,03; 0,61]	
PT Verringerter Appetit	HR: 0,41 [0,21; 0,83]	
PT Hypokalzämie	HR: 0,18 [0,04; 0,86]	
PT Hypoalbuminämie	HR: 0,09 [0,01; 0,75]	
PT Schmerzen in den Extremitäten	HR: 0,33 [0,14; 0,78]	
PT Geschmacksstörung	HR: 0,20 [0,07; 0,59]	
PT Pleuraerguss	HR: 0,26 [0,07; 0,94]	
PT Hypotonie	HR: 0,09 [0,01; 0,77]	
Statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Brigatinib (SOC/PT)		
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	HR: 2,07 [1,42; 3,05]	

PT Juckreiz	HR: 3,79 [1,64; 8,78]	
PT Exanthem	HR: 5,14 [1,75; 15,06]	
PT Akneiforme Dermatitis	HR: 4,05 [1,14; 14,38]	
PT ohne statistisch signifikante Unterschiede auf SOC-Ebene		
PT Amylase erhöht	HR: 2,08 [1,04; 4,18]	
PT Kreatinphosphokinase erhöht	HR: 3,58 [2,22; 5,79]	
PT Husten	HR: 1,82 [1,13; 2,92]	
PT Bluthochdruck	HR: 4,35 [2,24; 8,45]	
Leichte und moderate unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad ≤ 2)	HR: 0,62 [0,49; 0,80]	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad ≥ 3)	HR: 1,25 [0,94; 1,68]	Zusatznutzen nicht belegt
SOC Untersuchungen	HR: 1,67 [1,12; 2,50]	
PT Alanin-Aminotransferase erhöht	HR: 0,33 [0,12; 0,93]	
PT Kreatinphosphokinase erhöht	HR: 18,26 [4,38; 76,13]	
PT Verringerte Neutrophilenzahl	HR: 0,00 [0,00; NE]	
SOC Gefäßerkrankungen	HR: 3,74 [1,39; 10,11]	
PT Bluthochdruck	HR: 4,19 [1,40; 12,57]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	HR: 0,81 [0,54; 1,22]	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	HR: 1,42 [0,68; 2,99]	Zusatznutzen nicht belegt
Gesamtbewertung Sicherheit		Hinweis für einen geringen Zusatznutzen
Gesamtbewertung		Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Mortalität

Gesamtüberleben

Im Brigatinib-Arm verstarben 33 Patienten (24,1 %), im Crizotinib-Arm waren es 37 Patienten (26,8 %), wobei das mediane Gesamtüberleben jeweils nicht erreicht wurde. Der Unterschied war nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 0,91 [0,57; 1,47]; p=0,7710). Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts bereits 44,2 % der Patienten des Crizotinib-Arms (61 von 138) auf die Behandlung mit Brigatinib gewechselt waren (Crossover) (8). Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind daher als potenziell hoch verzerrt einzustufen.

Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline profitierten besonders von der Therapie mit Brigatinib. In der Subgruppenanalyse konnte bei Patienten, die zu Studienbeginn Hirnmetastasen aufwiesen, ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden. Das Mortalitätsrisiko konnte mit Brigatinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Crizotinib um mehr als die Hälfte reduziert werden (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,21; 0,99]; p=0,0239). Der besonders stark ausgeprägte Effekt in dieser prognostisch ungünstigen Patientengruppe lässt auf eine bessere ZNS-Wirksamkeit der Substanz schließen.

In Anbetracht der methodischen Unsicherheiten und der Limitationen in der Beurteilung der unmittelbaren Bedeutung des festgestellten Effektes in der Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn lässt sich das Ausmaß des Vorteils für die Gesamtpopulation jedoch nicht quantifizieren. **Der Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Crizotinib für den Endpunkt Gesamtüberleben wird gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG (4) mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Brigatinib zeigte hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens statistisch signifikante Vorteile im Vergleich zu Crizotinib. Nach Beurteilung durch das verblindete unabhängige Prüfkomitee lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 23,98 Monaten im Brigatinib-Arm gegenüber 11,0 Monaten im Crizotinib-Arm. Dies entspricht einer klinisch relevanten Differenz von nahezu 13 Monaten. Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, konnte unter der Behandlung mit Brigatinib um 52 % gesenkt werden (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,35; 0,68]; $p < 0,0001$).

Für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline verringerte sich mit Brigatinib das Risiko zu versterben oder einen Progress zu erleiden gegenüber Crizotinib sogar um 81 % (HR [95 %-KI]: 0,19 [0,10; 0,38]; $p = 0,0139$). Die Ergebnisse im Progressionsfreien Überleben bestätigen die Subgruppeneffekte im Gesamtüberleben und unterstreichen die besondere ZNS-Wirksamkeit von Brigatinib.

Die Effekte entsprechen einer nachhaltigen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV (4) und sind unmittelbar patientenrelevant. Dies belegt unter anderem eine in Deutschland durchgeführte Patientenpräferenzstudie mit 211 NSCLC-Patienten. Die Patienten gaben an, dass das progressionsfreie Überleben zu den entscheidenden Kriterien für eine Therapieentscheidung gehört (9). Darüber hinaus bewerten die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) und die DGHO ein verlängertes PFS als unmittelbar patientenrelevant.

Der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Crizotinib für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben wird gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG (5) und im Sinne der AM-NutzenV mit dem Ausmaß **erheblich** bewertet.

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen ist die Voraussetzung für eine effektive Tumorkontrolle und wurde mittels der Endpunkte bestätigte objektive Ansprechrates und Krankheitskontrollrate gemessen. In Bezug auf die bestätigte objektive Ansprechrates zeigte sich Brigatinib der Behandlung mit Crizotinib statistisch signifikant überlegen (73,7 % vs. 61,6 %; OR [95 %-KI]: 1,73 [1,04; 2,88], $p = 0,0342$). Der Unterschied in der Krankheitskontrollrate, die zusätzlich die Patienten mit stabiler Erkrankung (SD) berücksichtigte, war nicht statistisch signifikant (85,4 % vs. 86,2 % OR [95 %-KI]: 0,93 [0,47; 1,82], $p = 0,8220$).

Die Effekte im Tumoransprechen entsprechen einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV (4) und rechtfertigen für den Endpunkt **Tumoransprechen** einen **geringen Zusatznutzen** von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib (gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG) (5).

Zeit bis zum ZNS-Progress

Brigatinib erwies sich als substanziell wirksamer in der Vermeidung eines ZNS-Progresses, der sowohl einen Progress bereits zu Studienbeginn vorliegender als auch die Entwicklung neuer Hirnmetastasen umfasste. So wurde im Brigatinib-Arm bei 22 der 137 Patienten (16,1 %) ein ZNS-Progress beobachtet, im Crizotinib-Arm waren es bei einer deutlich kürzeren Nachbeobachtungszeit 36 von 138 Patienten (26,1 %). Das Risiko eines ZNS-Progresses war unter Brigatinib gegenüber der Behandlung mit Crizotinib statistisch signifikant um 70 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,17; 0,53]; $p < 0,0001$). Brigatinib stellt somit eine wichtige Therapieoption im ALK-positiven NSCLC dar, die durch die verbesserte ZNS-Gängigkeit eine effektive Hemmung der ZNS-Progression ermöglicht. Die deutlich höhere ZNS-Wirksamkeit von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib zeigte sich auch in einer statistisch signifikanten, dramatisch höheren intrakraniellen Ansprechrates (OR: 11,75 [4,19; 32,91]; $p = 0,0014$) sowie einem statistisch signifikant verringerten Risiko für ein intrakranielles PFS-Ereignis (HR: 0,44 [0,29; 0,69]; $p < 0,0001$).

Die Effekte entsprechen einer großen und klinisch äußerst bedeutsamen Verbesserung des therapielevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) (4), da ALK-positive NSCLC-Patienten im Vergleich zu unselektierten Lungenkrebspatienten ein längeres Gesamtüberleben erreichen und daher einem höheren Risiko ausgesetzt sind, einen ZNS-Progress zu erleiden. Hirnmetastasen sind nicht nur ein bedeutender Mortalitätsfaktor, sondern sind auch mit schwerwiegenden Symptomen wie epileptischen Anfällen, Gedächtnisverlust und kognitivem Verfall verbunden, welche zu einer großen Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten führen können (10, 11). Darüber hinaus stellt die oftmals erforderliche Ganzhirnbestrahlung von Hirnmetastasen eine zusätzliche Belastung für die Patienten dar, da diese mit schwerwiegenden Nebenwirkungen wie neurokognitiver Toxizität einhergehen kann. Durch Substanzen mit hoher ZNS-Wirksamkeit wie Brigatinib kann eine Ganzhirnbestrahlung vermieden oder zumindest deutlich hinausgezögert werden.

In Bezug auf den Endpunkt **Zeit bis zum ZNS-Progress** wird für Brigatinib daher im Sinne des § 2 Absatz 3 AM-NutzenV von einem **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber Crizotinib ausgegangen. Auch gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG entspricht der Effekt für die Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen und Folgekomplikationen einem **erheblichen Zusatznutzen**, da die obere Grenze des Konfidenzintervalls den Schwellenwert von 0,75 drastisch unterschreitet.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Patienten, die mit Brigatinib behandelt wurden, erreichten insgesamt eine konsistent über alle

Skalen hinweg deutlich bessere Kontrolle der Symptome als Patienten unter Crizotinib. In Bezug auf die Operationalisierung Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung zeigten sich für die Symptomskalen **Fatigue**, **Übelkeit und Erbrechen**, **Appetitverlust** und **Verstopfung** statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Brigatinib.

Mit Brigatinib konnte die mediane Zeit bis zu einer erstmaligen Verschlechterung des Symptoms **Fatigue** gegenüber Crizotinib um mehr als das 3-Fache verlängert werden (15,64 vs. 4,76 Monate). Das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung für dieses Symptom über die Zeit war unter Brigatinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Crizotinib statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,48; 0,93]; $p=0,0129$). In Bezug auf die Symptomskala **Übelkeit und Erbrechen** betrug das Hazard Ratio für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung 0,55 (95 %-KI: [0,40; 0,76]; $p=0,0002$) zugunsten von Brigatinib. Die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses konnte mit Brigatinib gegenüber Crizotinib um mehr als das 4-Fache verlängert werden (12,02 vs. 2,83 Monate). Für **Appetitverlust** zeigten sich hinsichtlich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ebenfalls statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Brigatinib (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,43; 0,90], $p=0,0092$). Die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses wurde im Brigatinib-Arm nicht erreicht, im Crizotinib-Arm betrug sie 9,23 Monate. Brigatinib führte darüber hinaus zu einer verlängerten Kontrolle des Symptoms **Verstopfung**. Im Vergleich zu Crizotinib konnte die mediane Zeit bis zu einer erstmaligen Verschlechterung des Symptoms um mehr als das 4-Fache (11,99 vs. 2,83 Monate) hinausgezögert werden. Das Hazard Ratio lag bei 0,52 (95 %-KI: [0,38; 0,73], $p<0,0001$). Für die Symptomskalen **Schmerzen**, **Dyspnoe**, **Schlafstörungen**, **Diarrhoe** und **finanzielle Schwierigkeiten** wurden zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt, jedoch wurde eine numerisch bessere Symptomkontrolle für Schmerzen, Dyspnoe und Schlafstörungen gezeigt.

Brigatinib zeigte sich somit in Bezug auf die Fatigue und bei gastrointestinalen Symptomen der Behandlung mit Crizotinib statistisch signifikant überlegen. Die Vorteile von Brigatinib in der effektiven Kontrolle dieser Symptome spiegeln sich auch in einer statistisch signifikanten Reduktion des mittleren Risikos über die Zeit für das erstmalige Auftreten der entsprechenden unerwünschten Ereignisse Übelkeit, Erbrechen, verringerter Appetit sowie Verstopfung auf PT-Ebene wider.

Die Effekte zur Kontrolle der Symptomatik entsprechen einer großen und klinisch relevanten Verbesserung des medizinischen Nutzens von Brigatinib (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) (4) und rechtfertigen für die Symptome **Appetitverlust** und **Fatigue** einen **geringen Zusatznutzen** und für die Symptome **Übelkeit und Erbrechen** sowie **Verstopfung** einen **beträchtlichen Zusatznutzen** (gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG) (5). Für die Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Diarrhoe und Finanzielle Schwierigkeiten ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Gesamtbewertung Morbidität

Brigatinib erwies sich im Vergleich zu Crizotinib als die deutlich überlegene Therapie, indem es konsistent über alle Endpunkte hinweg eine verbesserte Wirksamkeit zeigte. Sowohl das

Tumoransprechen, das progressionsfreie Überleben, die Zeit bis zum ZNS-Progress als auch die Symptomatik konnten im Vergleich zu Crizotinib signifikant verbessert werden. Die im Alltag stark einschränkende und belastende Symptomatik und die durch die Entwicklung von Hirnmetastasen hervorgerufenen schwerwiegenden Symptome wie epileptische Anfälle, Gedächtnisverlust und kognitiver Verfall können die Ausübung eines Berufs oder alltägliche Aktivitäten erschweren bzw. unmöglich machen. Neben den tumorbedingten Symptomen können durch therapiebedingte Nebenwirkungen zusätzliche Symptome auftreten, die die Lebensqualität stark beeinträchtigen. Sowohl Übelkeit und Erbrechen als auch Verstopfung und Appetitverlust haben in der Wahrnehmung der Patienten einen besonders negativen Einfluss auf ihren Alltag, da sie dazu führen können, dass sich die Patienten aus ihrem sozialen und beruflichen Umfeld weiter zurückziehen. Da Patienten mit zielgerichteten Therapien deutlich länger therapiert werden können, gewinnen die therapiebedingten Symptome an Bedeutung. Brigatinib zeigte sich hier insbesondere bei den gastrointestinalen Symptomen statistisch signifikant überlegen. Die Effekte entsprechen einer großen und klinisch bedeutsamen Verbesserung des therapielevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) (4) und rechtfertigen **insgesamt einen beträchtlichen Zusatznutzen** (gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG) (5).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Brigatinib führte gegenüber Crizotinib insgesamt zu einem deutlich längeren Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In Bezug auf die Operationalisierung Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zeigten sich in den Funktionsskalen **Körperliche Funktion**, **Emotionale Funktion** und **Soziale Funktion** statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Brigatinib.

Unter der Behandlung mit Brigatinib war die Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der **körperlichen Funktion** länger als bei Patienten, die Crizotinib erhielten (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,47; 0,97]; p=0,0505). Die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses wurde im Brigatinib-Arm nicht erreicht, während sie im Crizotinib-Arm bei 10,32 Monaten lag. Brigatinib führte gegenüber Crizotinib zudem zu einem längeren Erhalt der **emotionalen Funktion** (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,38; 0,81]; p=0,0021). Die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses wurde im Brigatinib-Arm nicht erreicht, im Crizotinib-Arm betrug sie 10,09 Monate. In Bezug auf die **soziale Funktion** konnte die Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung mit Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib um mehr als das 5-Fache hinausgezögert werden (27,70 vs. 4,76 Monate). Das Hazard Ratio betrug 0,59 (95 %-KI: [0,42; 0,85]; p=0,0043) zugunsten von Brigatinib.

Brigatinib zeigte sich gegenüber Crizotinib überdies hinsichtlich der Verschlechterung des **EORTC QLQ-C30-Summenscores** statistisch signifikant überlegen (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,37; 0,84; p=0,0053]. Die mediane Zeit für die erstmalige klinisch relevante Verschlechterung wurde mit Brigatinib nicht erreicht, mit Crizotinib lag sie bei 14,78 Monaten.

Für die Domänen **Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität**, **Rollenfunktion** und **Kognitive Funktion** des EORTC QLQ-C30 zeigten sich numerische Vorteile zugunsten von Brigatinib. Die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Patienten, die mit Brigatinib behandelt wurden, erreichten somit eine deutliche Verbesserung ihrer Lebensqualität im Vergleich zu Patienten unter Crizotinib. Die Ergebnisse der Lebensqualität zeigen weiterhin, dass Brigatinib durch seine effektive Tumorkontrolle und verbesserte Verträglichkeit zu einer deutlich geringeren Einschränkung des alltäglichen Lebens der Patienten geführt hat. Brigatinib führte bei den Patienten unter anderem zu einem längeren Erhalt der Fähigkeit, körperlich aktiv zu sein, wie längere Spaziergänge zu unternehmen, sich körperlich anzustrengen sowie alltägliche Dinge wie die Nahrungsaufnahme oder den Toilettengang selbstständig zu bewerkstelligen (Körperliche Funktion). Dies ermöglicht den meist jüngeren Patienten weiterhin am Berufsleben teilzunehmen und den Alltag während der Therapie wie gewohnt zu bewerkstelligen. Brigatinib führte außerdem zu positiven Auswirkungen auf das seelische Empfinden (Emotionale Funktion), welches durch den emotionalen Stress und die psychische Belastung der Diagnosestellung deutlich eingeschränkt ist. Patienten unter Brigatinib berichteten zudem von einer deutlich geringeren Beeinträchtigung ihres sozialen Lebens (Soziale Funktion), indem sich das Familienleben und Unternehmungen mit anderen Menschen durch die geringere Belastung der Therapie verbesserten. Seit der Einführung von Crizotinib konnte keine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im vorliegenden Anwendungsgebiet nachgewiesen werden. Die Behandlung mit Brigatinib stellt somit eine bisher nicht erreichte Verbesserung von patientenberichteten Ergebnissen im Vergleich zu Crizotinib dar und ist für das vorliegende Anwendungsgebiet von enormer Bedeutung, da ALK-positive NSCLC-Patienten im Vergleich zu unselektierten Lungenkrebspatienten deutlich jünger sind und häufig noch im Berufsleben stehen. Hierbei sollte weiterhin berücksichtigt werden, dass die Lebensqualität von Menschen, die an Lungenkrebs leiden, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erniedrigt und in der Regel geringer ist als jene von anderen Krebspatienten (12).

Die Effekte zum Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entsprechen einer großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) (4) und rechtfertigen für die Funktionsskalen **Emotionale Funktion** und **Soziale Funktion** sowie den **EORTC QLQ-C30-Summenscore** einen **beträchtlichen Zusatznutzen** (gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG) (5). Für die Domäne **Körperliche Funktion** wird ein **geringer Zusatznutzen** abgeleitet, für die Domänen **Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität**, **Rollenfunktion** und **Kognitive Funktion** des EORTC QLQ-C30 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Gesamtbewertung gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Gesamtschau bedeuten die Effekte zur **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** für ALK-positive NSCLC-Patienten eine große und klinisch bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) (4) und rechtfertigen insgesamt einen **beträchtlichen Zusatznutzen** (gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG) (5).

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (unabhängig des Schweregrades) über die Zeit war unter Brigatinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Crizotinib statistisch signifikant um 37 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,50; 0,82]; $p < 0,0001$). Mit Brigatinib konnte zudem für folgende unerwünschte Ereignisse (Systemorganklassen und Preferred Terms) das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten über die Zeit gegenüber Crizotinib statistisch signifikant reduziert werden: SOC Herzerkrankungen, PT Bradykardie, SOC Augenerkrankungen, PT Photopsie, PT Sehschwäche, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Oberbauchschmerzen, PT Verstopfung, PT Dyspepsie, PT Dysphagie, PT Gastroösophageale Refluxkrankheit, PT Übelkeit, PT Erbrechen, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT Peripheres Ödem, PT Alanin-Aminotransferase erhöht, PT Verringerte Neutrophilenzahl, PT Verringerter Appetit, PT Hypokalzämie, PT Hypoalbuminämie, PT Schmerzen in den Extremitäten, PT Geschmacksstörung, PT Pleuraerguss und PT Hypotonie.

Statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Brigatinib zeigten sich für SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, PT Juckreiz, PT Exanthem, PT Akneiforme Dermatitis, PT Amylase erhöht, PT Kreatinphosphokinase erhöht, PT Husten und PT Bluthochdruck.

Brigatinib führte gegenüber Crizotinib somit nicht nur zu einer statistisch signifikanten Reduktion der UE-Gesamtrate, sondern zeigte auch erhebliche Vorteile durch eine deutlich höhere Anzahl an positiven und statistisch signifikanten Effekten bei unerwünschten Ereignissen auf SOC- und PT-Ebene. Dies entspricht einer großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) (4). Der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Crizotinib wird für **unerwünschte Ereignisse** unabhängig des Schweregrades daher als **beträchtlich** eingestuft.

Leichte und moderate unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad ≤ 2)

Das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten eines unerwünschten Ereignisses des NCI CTCAE-Grades ≤ 2 über die Zeit war unter Brigatinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Crizotinib statistisch signifikant um 38 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,49; 0,80]). Der Effekt hinsichtlich der Gesamtrate entspricht einem bedeutsamen Hinauszögern von **unerwünschten Ereignissen des CTCAE-Grads ≤ 2** und erlaubt für Brigatinib gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG die Ableitung eines **Zusatznutzens** mit dem Ausmaß **beträchtlich**.

Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad ≥ 3)

Hinsichtlich des mittleren Risikos für das erstmalige Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (NCI CTCAE-Grad ≥ 3) über die Zeit bestand zwischen Brigatinib und Crizotinib kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,25 [0,94; 1,68]; $p = 0,1393$). Auf SOC- und PT-Ebene war das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses über die Zeit für den Preferred Term Alanin-Aminotransferase

erhöht und für den Preferred Term Verringerte Neutrophilenzahl mit Brigatinib gegenüber der Behandlung mit Crizotinib statistisch signifikant verringert. Für Untersuchungen (SOC), Kreatinphosphokinase erhöht (PT), Gefäßerkrankungen (SOC) und Bluthochdruck (PT) zeigten sich statistische signifikante Unterschiede zum Nachteil von Brigatinib. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen wurden somit überwiegend bei Laborparametern beobachtet. Der im Brigatinib-Arm häufiger auftretende Bluthochdruck war gut behandelbar und führte bei keinem der betroffenen Patienten zu einem Therapieabbruch. Eine Dosisreduktion aufgrund von Bluthochdruck wurde im Brigatinib-Arm bei 3 Patienten (2,2 %) vorgenommen, im Crizotinib-Arm war keine entsprechende Dosisreduktion erforderlich.

Ein **Zusatznutzen** von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib ist für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse **nicht belegt**.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In Bezug auf das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses über die Zeit bestand zwischen Brigatinib und Crizotinib kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,44; 1,06]; p=0,0787). Auf SOC- und PT-Ebene zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede, weshalb ein **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Crizotinib für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als **nicht belegt** gilt.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Das mittlere Risiko über die Zeit für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, war zwischen Brigatinib und Crizotinib nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR [95 %-KI]: 1,42 [0,68; 2,99]; p=0,2978). Somit ist ein **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Crizotinib für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten **nicht belegt**.

Gesamtbewertung Sicherheit

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen lässt sich für Brigatinib ein deutlich günstigeres Sicherheitsprofil im Vergleich zu Crizotinib feststellen. Dieses besteht insbesondere in einem signifikant verringerten Risiko für gastrointestinale unerwünschte Ereignisse, Augenerkrankungen, verringerten Appetit und Geschmacksstörungen. Sowohl gastrointestinale Nebenwirkungen als auch Augenerkrankungen und verringerter Appetit können sich auf das familiäre, soziale und berufliche Leben niederschlagen und beeinflussen die Lebensqualität der Patienten erheblich. Die Ergebnisse bestätigen zudem die signifikant bessere Kontrolle der patientenberichteten Symptome Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung und spiegeln sich in den Ergebnissen der verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider.

Da ALK-positive NSCLC-Patienten durch den Einsatz von zielgerichteten Wirkstoffen mittlerweile deutlich länger unter Therapie sind, ist es für Betroffene maßgeblich, dass

belastende unerwünschte Ereignisse unter der Behandlung mit Brigatinib möglichst lange hinausgezögert werden können.

Dies entspricht einer moderaten und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) (4). Der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Crizotinib wird für die Kategorie **Sicherheit** insgesamt daher als **gering** eingestuft.

Subgruppenanalysen

Wie in Abschnitt 4.3.1.3.5 beschrieben, wurden in insgesamt 632 Interaktionstests 37 Subgruppeneffekte beobachtet. Dies liegt in der Größenordnung der schon aufgrund der Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zu erwartenden Anzahl an Interaktionen (n=32), weshalb die positiven Interaktionsbefunde für alle Subgruppen hinsichtlich einer klinischen Rationale kritisch hinterfragt wurden. Hierbei zeigten sich vorwiegend für das Merkmal Hirnmetastasen zu Baseline deutliche und konsistente Effekte in den klinisch bedeutsamen und patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben. Die entsprechenden Subgruppenanalysen deuten darauf hin, dass insbesondere Patienten, die bereits zu Studienbeginn Hirnmetastasen aufwiesen, von einer Behandlung mit Brigatinib profitieren. Die klinische Rationale für den Behandlungsvorteil mit Brigatinib für Patienten mit cerebraler Metastasierung ist die hohe ZNS-Gängigkeit von Brigatinib, die sich ebenfalls in einem statistisch signifikant verringerten Risiko für einen ZNS-Progress (ITT-Population), einer statistisch signifikant höheren intrakraniellen Ansprechrate (Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline sowie Patienten mit messbaren Hirnmetastasen zu Baseline) und einem statistisch signifikant verringerten Risiko für ein intrakranielles PFS-Ereignis (ITT-Population) zeigte. Die Kontrolle von ZNS-Metastasen hat im ALK-positiven NSCLC eine besondere Bedeutung, da diese mit einer erhöhten Mortalität und schwerwiegenden Symptomen wie epileptischen Anfällen, Gedächtnisverlust und kognitivem Verfall verbunden sein können (10, 11). Zudem kann durch Brigatinib als cerebral wirksame Substanz eine für die Patienten belastende Ganzhirnbestrahlung vermieden bzw. hinausgezögert werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der ALTA-1L-Studie sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Intervention in der Studie ist Brigatinib 180 mg einmal täglich nach einem 7-tägigen Lead-in mit 90 mg einmal täglich, die Vergleichsintervention ist Crizotinib 250 mg zweimal täglich. Dies entspricht jeweils der im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation eingesetzten Dosierung (2, 13). Zudem spiegelt sich die Vorbehandlung der Studienteilnehmer im deutschen Versorgungskontext wider. Einer aktuellen Auswertung der Lungenkrebsregisterstudie CRISP (Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients) zufolge erhalten einige ALK-positive NSCLC-Patienten eine Chemotherapie zu Behandlungsbeginn (14). Diese Patienten waren von den Einschlusskriterien der Studie umfasst. Zudem war die Mehrheit der Studienteilnehmer kaukasischer Abstammung (58,9 %) bzw. wurde in

europäischen Studienzentren eingeschlossen (52,0 %). An der Studie beteiligten sich auch sechs deutsche Zentren mit insgesamt 17 Patienten. Im Gegensatz zu anderen Erstlinienstudien wie der ALEX-Studie und der PROFILE 1014-Studie wurden Patienten mit verschiedenen Vortherapien eingeschlossen, um den klinischen Alltag bestmöglich abzubilden. Da in der Versorgungsrealität ein relevanter Anteil der Patienten keinen ALK-Inhibitor als Erstlinientherapie erhält, ist es umso wichtiger, die Wirksamkeit und Sicherheit der zielgerichteten Therapien bei vorbehandelten Patienten zu untersuchen. Brigatinib ist somit der einzige ALK-Inhibitor der zweiten Generation, der bei Patienten nach Chemotherapie-Vorbehandlung getestet und zugelassen wurde. Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass die Ergebnisse der Studie ALTA-1L uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die randomisierte kontrollierte ALTA-1L Studie hat zudem eine hohe qualitative Ergebnissicherheit und zeigt statistisch signifikante Effekte. Daher ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse hoch und der Zusatznutzen mit der Wahrscheinlichkeit „Hinweis“ ableitbar.

Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzen

Der Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber Crizotinib basiert auf Vorteilen in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Brigatinib verlängerte das mediane progressionsfreie Überleben deutlich um nahezu 13 Monate. Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn profitieren besonders von einer Therapie mit Brigatinib. Dies zeigte sich in einem statistisch signifikanten und bisher nicht erreichten Überlebensvorteil gegenüber Crizotinib und unterstreicht die herausragende Bedeutung von Brigatinib für diese prognostisch ungünstige Subpopulation ALK-positiver NSCLC-Patienten. Die hohe ZNS-Wirksamkeit von Brigatinib zeigte sich auch in einem statistisch signifikant reduzierten Risiko für einen ZNS-Progress, der sowohl das Fortschreiten bestehender als auch die Entwicklung neuer Hirnmetastasen umfasste.

Die Studienergebnisse zeigen signifikante und klinisch relevante Unterschiede in der Kontrolle der patientenberichteten Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Verstopfung und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugunsten von Brigatinib. Durch den längeren Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit positiven Auswirkungen auf das seelische Befinden, das Familienleben, die körperliche Verfassung und alltägliche Aktivitäten, schränkt Brigatinib die Patienten in ihrem alltäglichen Leben deutlich weniger ein und ermöglicht, trotz belastender Krebsdiagnose, eine deutlich bessere Teilhabe am gesellschaftlichen Leben. Eine derartige Verbesserung von patientenberichteten Ergebnissen im Vergleich zu Crizotinib wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet bisher nicht erreicht und stellt für ALK-positiv NSCLC-Patienten einen bedeutenden Fortschritt dar. Die Studiendaten belegen zudem, dass Brigatinib ein günstigeres Sicherheitsprofil als Crizotinib aufweist. Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen einer Behandlung mit Brigatinib zeigte sich in diesem Bereich vor allem in einer erheblichen Reduktion von gastrointestinalen Nebenwirkungen, Augenerkrankungen sowie verringertem Appetit, die zugleich eine Rationale für die Verbesserung der gastrointestinalen Symptomatik durch Brigatinib liefert.

Die Effekte von Brigatinib in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit entsprechen insgesamt einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens aufgrund einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung, einer relevanten, nachhaltigen Verbesserung von Lebensqualität und Symptomatik sowie einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) (4). Die Effektgrößen rechtfertigen auch gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG (5) für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit einen Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib.

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 4-117: 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 keinen ALK-Inhibitor erhalten haben	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), 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. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JC, Han JY, Lee JS, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;379(21):2027-39.
2. Takeda. Fachinformation Alunbrig® Filmtabletten. Stand: April 2020. 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-077. Wirkstoff: Brigatinib. Datum des Gesprächs: 20.06.2019. 2019.
4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). § 5 Zusatznutzen. 2018 [Date accessed: 09.08.2019]. Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_5.html.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017 [Date accessed: 09.12.19]. Available from: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 und in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 19. September 2019 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 13.01.2020 B5 in Kraft getreten am 14. Januar 2020. 2020.
7. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;340:c332.
8. Takeda. Analysen ALTA-1L. Dossier zur Nutzenbewertung von Brigatinib gemäß § 35a SGB V. Modul 4B - Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die zuvor keinen ALK-Inhibitor erhalten haben. 2020.
9. Muhlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2015;16(6):657-70.
10. Mehta MP. The controversy surrounding the use of whole-brain radiotherapy in brain metastases patients. *Neuro Oncol*. 2015;17(7):919-23.
11. 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 Oncol*. 2015;17(7):916-8.

12. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *OncoTargets and therapy*. 2016;9:1023-8.
13. Pfizer. Fachinformation XALKORI® 200/250 mg Hartkapseln. Stand: Oktober 2019. 2019 [Date Accessed 03.03.2020]. Available from: www.fachinfo.de.
14. Griesinger F, Eberhardt WEE, Nusch A, Reiser M, Zahn MO, Marschner N, et al. Patients with metastatic non-small cell lung cancer and targetable molecular alterations in Germany. Treatment and first outcome data from the prospective German registry platform CRISP (AIO-TRK-0315). ESMO Congress 2019. Poster number: 1552P. 27 September - 1 October 2019, Barcelona, Spain. 2019.
15. 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):451-5.
16. Lefebvre C. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE. 2011. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration. Version 5.1.0.2011 [Date accessed: 27.03.2020]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook>.
17. ARIAD Pharmaceuticals I. Clinical Study Report AP26113-13-301. A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) versus Crizotinib in Patients with ALK-positive Advanced Lung Cancer. 09. Dezember 2019. 2019.
18. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. CHMP/EWP/205/95 REV. 4. Oncology Working Party. 2012 [Date accessed: 10.04.2020]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-4_en.pdf.
19. Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien. Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. –Juli 2008. 2008 [Date accessed: 10.04.2020]. Available from: https://www.gerechte-gesundheit.de/uploads/tx_ggmain/presentation/gutachten_2_als_pdf-File.pdf.
20. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO). Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie. Diskussionspapier AWMF und DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2010 [Date accessed: 09.08.2019]. Available from: <https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3001/AWMF%20und%20DGHO.pdf>.
21. ARIAD Pharmaceuticals I. Clinical Study Protocol. A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) versus Crizotinib in Patients with ALK-positive Advanced Lung Cancer. Protokoll-Version 2.0 vom 21. September 2016. 2016.
22. 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.

23. Ruof J, Knoerzer D, Dunne AA, Dintsios CM, Staab T, Schwartz FW. Analysis of endpoints used in marketing authorisations versus value assessments of oncology medicines in Germany. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*. 2014;118(2):242-54.
24. Food And Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Stand: Dezember 2018. 2018 [Date accessed: 10.04.2020]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>.
25. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CHMP/EWP/205/95 REV. 3). Methodological considerations for using progression-free survival (PFS) as primary endpoint in confirmatory trails for registration. Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/27994/2008. 2008 [Date accessed: 10.04.2020]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-chmp/ewp/205/95-rev-3-methodological-considerations-using-progression-free-survival-pfs-primary-endpoint_en.pdf.
26. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Band 2. 2013 [Date accessed: 10.04.2020]. Available from: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf.
27. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. EMA/768937/2012. 2012 [Date accessed: 10.04.2020]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf.
28. Griebisch 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):e005762-e.
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. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2008;3(1):30-6.
30. Soria JC, Massard C, Le Chevalier T. Should progression-free survival be the primary measure of efficacy for advanced NSCLC therapy? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2010;21(12):2324-32.
31. 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. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2009;4(8):994-1001.

32. 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. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2009;86(2):167-74.
33. 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.
34. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 1. 2015 [Date accessed: 10.04.2020]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-4-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-condition-specific-guidance_en-0.pdf.
35. 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). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2009;45(2):228-47.
36. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(17):1881-8.
37. 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.
38. 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. *The Lancet Oncology*. 2016;17(4):452-63.
39. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(22):2490-8.
40. Ali A, Goffin JR, Arnold A, Ellis PM. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2013;20(4):e300-6.
41. Chi A, Komaki R. Treatment of brain metastasis from lung cancer. *Cancers (Basel)*. 2010;2(4):2100-37.
42. Patel U, Patel A, Cobb C, Benkers T, Vermeulen S. The management of brain necrosis as a result of SRS treatment for intra-cranial tumors. *Translational Cancer Research*. 2014;3(4):373-82.

43. 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. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2014;22(1):181-7.
44. 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.
45. Takeda. Zusatzanalysen ALTA-1L. Dossier zur Nutzenbewertung von Brigatinib gemäß § 35a SGB V, Anhang Modul 4B - Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die zuvor keinen ALK-Inhibitor erhalten haben. 2020.
46. ARIAD Pharmaceuticals I. Clinical Study Protocol. A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) versus Crizotinib in Patients with ALK-positive Advanced Lung Cancer. Protokoll-Version 1.0 vom 22. Oktober 2015. 2015.
47. ARIAD Pharmaceuticals I. Statistical Analysis Plan. A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) versus Crizotinib in Patients with ALK-positive Advanced Lung Cancer. Version 3.0 vom 30. März 2018. 2018.
48. 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. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5):365-76.
49. 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.
50. 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 Qual Life Outcomes*. 2011;9:106-.
51. Robert Koch-Institut (RKI). Allgemeines zu Gesundheitsbezogener Lebensqualität. Stand: 06.12.2011. 2011 [Date accessed: 09.08.2019]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesundAZ/Content/G/Gesbez_Lebensqualitaet/Inhalt/Lebensqualitaet.html.
52. Wang Y, Wang S, Xu S, Qu J, Liu B. Clinicopathologic features of patients with non-small cell lung cancer harboring the EML4-ALK fusion gene: a meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(10):e110617.
53. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2013/14. 2017 [Date accessed: 09.08.2019]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?_blob=publicationFile.
54. Shenoy P, Harugeri A. Elderly patients' participation in clinical trials. *Perspectives in Clinical Research*. 2015;6(4):184-9.

55. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Adequacy of guidance on the elderly regarding medicinal products for human use. Doc. Ref. EMEA/498920/2006. 2006 [Date accessed: 10.04.2020]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adequacy-guidance-elderly-regarding-medicinal-products-human-use_en.pdf.
56. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: Lungentumor. Survival.2020 [Date accessed: 25.03.2020]. Available from: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC3334G-ICD-10-C33-C34-Lungentumor-Survival.pdf>.
57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 290. Nintedanib - Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. Auftrag: A15-01. Version: 1.0. Stand: 30.03.2015. 2015 [Date accessed: 09.08.2019]. Available from: https://www.iqwig.de/download/A15-01_Nintedanib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
58. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1982;5(6):649-55.
59. Gibson AJW, D'Silva A, Elegbede AA, Tudor RA, Dean ML, Bebb DG, et al. Impact of Asian ethnicity on outcome in metastatic EGFR-mutant non-small cell lung cancer. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*. 2019;15(6):343-52.
60. Ou SH, Ziogas A, Zell JA. Asian ethnicity is a favorable prognostic factor for overall survival in non-small cell lung cancer (NSCLC) and is independent of smoking status. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2009;4(9):1083-93.
61. Di Lorenzo R, Ahluwalia MS. Targeted therapy of brain metastases: latest evidence and clinical implications. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2017;9(12):781-96.
62. Owen D, Otterson GA. New treatment options and challenges for patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer with brain metastases. *Journal of thoracic disease*. 2017;9(2):E158-e61.
63. Owonikoko TK, Arbiser J, Zelnak A, Shu HK, Shim H, Robin AM, et al. Current approaches to the treatment of metastatic brain tumours. *Nature reviews Clinical oncology*. 2014;11(4):203-22.
64. ClinicalTrials.gov. NCT02737501. 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). 2019 [Date accessed: 10.04.2020]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02737501>.
65. Gainor JF, Shaw AT. J-ALEX: alectinib versus crizotinib in ALK-positive lung cancer. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10089):3-4.
66. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10089):29-39.

67. EU-CTR. EUCTR2015-003447-19. A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) versus Crizotinib in Patients with ALK-positive Advanced Lung Cancer. 2019.
68. ICTRP. EUCTR2015-003447-19. 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). 2020 [Date accessed: 10.04.2020]. Available from: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003447-19-AT>.
69. 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. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ 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

Datenbankname	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
Suchoberfläche	OVID	
Datum der Suche	04.03.2020	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	4125
2	NSCLC.mp.	9177
3	(non small cell adj10 (cancer* or carcino* or tumour* or tumor* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj10 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	13161
4	(nonsmall cell adj10 (cancer* or carcino* or tumour* or tumor* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj10 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	386
5	1 or 2 or 3 or 4	13789
6	exp brigatinib/	0
7	Brigatinib.mp.	71
8	Alunbrig.mp.	1
9	(AP26113 or AP 26113).mp.	14
10	(1197953-54-0 or "1197953540").mp.	2
11	6 or 7 or 8 or 9 or 10	72
12	5 and 11	72
13	remove duplicates from 12	38

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	04.03.2020
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (16) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (15)
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	51348
2	NSCLC.mp.	41500
3	(non small cell adj10 (cancer* or carcino* or tumour* or tumor* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj10 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	72806
4	(nonsmall cell adj10 (cancer* or carcino* or tumour* or tumor* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj10 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	2899
5	1 or 2 or 3 or 4	75146
6	exp brigatinib/	0
7	Brigatinib.mp.	143
8	Alunbrig.mp.	4
9	(AP26113 or AP 26113).mp.	43
10	(1197953-54-0 or "1197953540").mp.	1
11	6 or 7 or 8 or 9 or 10	163
12	5 and 11	134
13	randomized controlled trial.pt.	500928
14	controlled clinical trial.pt.	93555
15	randomi#ed.ab.	563303
16	placebo.ab.	205264
17	clinical trials as topic.sh.	190252
18	randomly.ab.	327855
19	trial.ti.	213623
20	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	1306160
21	exp animals/ not humans.sh.	4674508
22	20 not 21	1203137
23	randomized controlled trial.pt.	500928
24	randomi#ed.mp.	862605
25	placebo*.mp.	226238
26	23 or 24 or 25	931684

#	Suchbegriffe	Ergebnis
27	12 and 22	24
28	12 and 26	21
29	27 or 28	29
30	limit 29 to (english or german)	28
31	remove duplicates from 30	28

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	04.03.2020
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (15)
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lung non small cell cancer/ or exp non small cell lung cancer/	91758
2	NSCLC.mp.	79410
3	(non small cell adj10 (cancer* or carcino* or tumour* or tumor* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj10 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	132110
4	(nonsmall cell adj10 (cancer* or carcino* or tumour* or tumor* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj10 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	5640
5	1 or 2 or 3 or 4	165234
6	exp brigatinib/	650
7	Brigatinib.mp.	668
8	Alunbrig.mp.	19
9	(AP26113 or AP 26113).mp.	262
10	(1197953-54-0 or "1197953540").mp.	0
11	6 or 7 or 8 or 9 or 10	814
12	5 and 11	712
13	random*.tw.	1509331
14	placebo*.mp.	448814
15	double-blind*.tw.	206827
16	13 or 14 or 15	1761867
17	12 and 16	102
18	17 not Medline.cr.	102
19	limit 18 to (english or german)	101
20	remove duplicates from 19	85

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

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/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	03.03.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	BRIGATINIB OR ALUNBRIG OR AP26113 OR AP 26113 OR AP-26113 OR 1197953-54-0 OR 1197953540 [Other Terms]
Treffer	24 (Registereinträge)

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.03.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	BRIGATINIB OR ALUNBRIG OR AP26113 OR "AP 26113" OR AP-26113 OR 1197953-54-0 OR 1197953540 [Search Term]
Treffer	8 (Registereinträge)

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	03.03.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	BRIGATINIB OR ALUNBRIG OR AP26113 OR AP 26113 OR AP-26113 OR 1197953-54-0 OR 1197953540 [Search Term]
Treffer	29 (Registereinträge)

Studienregister	Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html
Datum der Suche	04.03.2020
Eingabeoberfläche	Recherche für Fachkreise
Suchstrategie	BRIGATINIB [Arzneimittelname, Stoffname, Textfelder] ^a ALUNBRIG [Arzneimittelname, Stoffname, Textfelder] ^a AP26113 [Arzneimittelname, Stoffname, Textfelder] ^a AP 26113 [Arzneimittelname, Stoffname, Textfelder] ^a AP-26113 [Arzneimittelname, Stoffname, Textfelder] ^a 1197953-54-0 [Arzneimittelname, Stoffname, Textfelder] ^a 1197953540 [Arzneimittelname, Stoffname, Textfelder] ^a
Treffer	0 (Ergebnisberichte)
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld separat.	

Studienregister	Clinical Data Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	04.03.2020
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	BRIGATINIB [Allgemeines Suchfeld, Active Substance] ^a ALUNBRIG [Allgemeines Suchfeld, Product Name] ^a AP26113 [Allgemeines Suchfeld, Active Substance] ^a AP 26113 [Allgemeines Suchfeld, Active Substance] ^a AP-26113 [Allgemeines Suchfeld, Active Substance] ^a 1197953-54-0 [Allgemeines Suchfeld, Active Substance] ^a 1197953540 [Allgemeines Suchfeld, Active Substance] ^a
Treffer	0 (Ergebnisberichte)
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld separat.	

Studienregister	G-BA Website
Internetadresse	www.g-ba.de/sys/suche/
Datum der Suche	04.03.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	BRIGATINIB [Allgemeines Suchfeld] ALUNBRIG [Allgemeines Suchfeld] AP26113 [Allgemeines Suchfeld] AP 26113 [Allgemeines Suchfeld] AP-26113 [Allgemeines Suchfeld] 1197953-54-0 [Allgemeines Suchfeld] 1197953540 [Allgemeines Suchfeld]
Treffer	16 (13 Nutzenbewertungsverfahren und 3 Beschlüsse)

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

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

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Ahn M.-J., K. H. R., Yang J.C.-H., Han J.-Y., Lee J.S., Hochmair M.J., Li J.Y.-C., Chang G.-C., Lee K.H., Gridelli C., Campelo R.G., Delmonte A., Kim D.-W., Kerstein D., Ni Q., Zhang P., Popat S., Ross Camidge D. (2019). "Brigatinib (BRG) versus crizotinib (CRZ) in Asian versus non-Asian patients (pts) in the phase III ALTA-1L trial." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 37.	Publikationstyp
2	Campelo R.G., L. H. M., Perol M., Jahanzeb M., Popat S., Zhu Y., Zhang P., Camidge D.R. (2019). "Health-related quality of life (HRQoL) results from ALTA-1L: Phase 3 study of brigatinib vs crizotinib as first-line (1L) ALK therapy in advanced ALK+ nonsmall cell lung cancer (NSCLC)." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 37.	Publikationstyp
3	Amanam, I., et al. (2018). "The brigatinib experience: a new generation of therapy for ALK-positive non-small-cell lung cancer." <i>Future Oncol</i> 14(19): 1897-1908.	Publikationstyp
4	Popat S, T. M., Gettinger S, Peters S, Haney J, Kerstein D, Camidge DR (2016). "ALTA-1L (ALK in lung cancer trial of BrigAtininib in 1st Line): a randomized, phase 3 trial of brigatinib (BRG) versus crizotinib (CRZ) in tyrosine kinase inhibitor (TKI)-naive, advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)." <i>Annals of Oncology</i> 27: 416-464.	Publikationstyp
5	Tiseo M, P. S., Gettinger SN, Peters S, Haney J, Kerstein D, Camidge DR (2017). "Design of ALTA-1L (ALK in lung cancer trial of brigatinib in first-line), a randomized phase 3 trial of brigatinib (BRG) versus crizotinib (CRZ) in tyrosine kinase inhibitor (TKI)-naive patients (pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 35.	Publikationstyp
6	Leprieur EG, W. M. (2017). "Brigatinib, a new treatment option in ALK-rearranged advanced non-small cell lung carcinoma." <i>Translational Cancer Research</i> 6: 1173-1176.	Publikationstyp
7	de Langen, A. J. (2017). "Brigatinib entering the clinic for ALK rearranged metastatic NSCLC: Editorial on a randomized multicenter phase II study with two brigatinib dose regimens." <i>Translational Cancer Research</i> 6: 1069.	Duplikat
8	Califano R., C. D., Kim H.-R., Ahn M.-J., Yang J., Han J.-Y., Hochmair M., Lee K.H., Delmonte A., Garcia Campelo M.R., Kim D.-W., Griesinger F., Felip E., Spira A., Gettinger S., Tiseo M., Ni Q., Zhang P., Popat S. (2020). "Brigatinib versus crizotinib in patients with ALK inhibitor-naive advanced ALK+ NSCLC: results from the phase 3 ALTA-1L trial." <i>Lung Cancer</i> 139: 59.	Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
9	Camidge R., K. H. R., Ahn M.-J., Yang J.C.-H., Han J.-Y., Hochmair M.J., Lee K.H., Delmonte A., Garcia Campelo M.R., Kim D.-W., Griesinger F., Felip E., Califano R., Spira A., Gettinger S., Tiseo M., Ni Q., Zhang P., Popat S. (2019). "Brigatinib vs crizotinib in patients with ALK inhibitor-naive advanced ALK+ NSCLC: Updated results from the phase III ALTA-1L trial " Annals of Oncology 30.	Publikationstyp
10	Yang J.C.H., K. H. R., Ahn M.-J., Han J.-Y., Hochmair M.J., Lee K.H., Delmonte A., Garcia Campelo M.R., Kim D.-W., Felip E., Califano R., Spira A., Gettinger S., Tiseo M., Haney J., Kerstein D., Popat S., Camidge D.R. (2019). "Brigatinib (BRG) vs Crizotinib (CRZ) in Patients (Pts) With ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK1 NSCLC from ALTA-1L " Annals of Oncology 30.	Publikationstyp
11	Campelo R.G., L. H., Perol M., Jahanzeb M., Popat S., Zhu Y., Zhang P., Camidge D.R. (2019). "Health-Related Quality of Life (HRQoL) Data in a Phase 3 Study of First-Line Brigatinib vs Crizotinib in NSCLC (ALTA-1L)." Journal of Thoracic Oncology 14: 411.	Publikationstyp
12	Campelo R.G., L. H. M., Perol M., Jahanzeb M., Popat S., Zhu Y., Zhang P., Camidge D.R. (2019). "Health-related quality of life (HRQoL) results from ALTA-1L: Phase 3 study of brigatinib vs crizotinib as first-line (1L) ALK therapy in advanced ALK+ nonsmall cell lung cancer (NSCLC)." Journal of Clinical Oncology 37 (Supplement 15).	Publikationstyp
13	Ahn M.-J., K. H. R., Yang J.C.-H., Han J.-Y., Lee J.S., Hochmair M.J., Li J.Y.-C., Chang G.-C., Lee K.H., Gridelli C., Campelo R.G., Delmonte A., Kim D.-W., Kerstein D., Ni Q., Zhang P., Popat S., Ross Camidge D. (2019). "Brigatinib (BRG) versus crizotinib (CRZ) in Asian versus non-Asian patients (pts) in the phase III ALTA-1L trial." Journal of Clinical Oncology 37 (Supplement 15).	Publikationstyp
14	Popat, S., et al. (2018). "Intracranial efficacy of brigatinib (BRG) vs crizotinib (CRZ) in the phase III ALTA-1L trial." Ann Oncol 29 Suppl 8: viii746.	Publikationstyp
15	Califano, R., et al. (2019). "Brigatinib (BRG) vs crizotinib (CRZ) in the phase III ALTA-1L trial." Ann Oncol 30 Suppl 2: ii48.	Publikationstyp
16	Camidge R., K. H. R., Ahn M., Yang J.C., Han J., Lee J., Hochmair M., Li J.Y., Chang G., Lee K., Gridelli C., Delmonte A., Garcia Campelo M.R., Kim D., Bearz A., Griesinger F., Morabito A., Felip E., Califano R., Ghosh S., Spira A., Gettinger S., Tiseo M., Haney J., Kerstein D., Popat S. (2018). "Brigatinib vs Crizotinib in Patients With ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK+ NSCLC: First Report of a Phase 3 Trial (ALTA-1L)." Journal of Thoracic Oncology 13: 184.	Publikationstyp
17	de Langen, A. J. (2017). "Brigatinib entering the clinic for ALK rearranged metastatic NSCLC: Editorial on a randomized multicenter phase II study with two brigatinib dose regimens." Translational Cancer Research 6: 1069.	Publikationstyp
18	Tiseo M., P. S., Gettinger S.N., Peters S., Haney J., Kerstein D., Camidge D.R. (2017). "Design of ALTA-1L (ALK in lung cancer trial of brigatinib in first-line), a randomized phase 3 trial of brigatinib (BRG) versus crizotinib (CRZ) in tyrosine kinase inhibitor (TKI)-naive patients (pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) " Journal of Clinical Oncology 35 (Supplement 1).	Publikationstyp
19	Popat S, T. M., Gettinger S, Peters S, Haney J, Kerstein D, Camidge DR (2016). "ALTA-1L (ALK in lung cancer trial of BrigAtininib in 1st Line): a randomized, phase 3 trial of brigatinib (BRG) versus crizotinib (CRZ) in tyrosine kinase inhibitor (TKI)-naive, advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)." Annals of Oncology 27: 416-464.	Duplikat

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
20	Lenderking, W. R., et al. (2019). "Patientenberichteter Endpunkts and quality of life in advanced ALK+ non-small-cell lung cancer trial of brigatinib (ALTA)." <i>Future Oncol</i> 15(24): 2841-2855.	Population
21	Stirrups, R. (2018). "Brigatinib versus crizotinib for ALK-positive NSCLC." <i>Lancet Oncol</i> 19(11): e585.	Publikationstyp
22	Das, M. (2017). "Brigatinib effective in ALK-positive non-small-cell lung cancer." <i>Lancet Oncol</i> 18(6): e310.	Publikationstyp
23	Sullivan, I. and D. Planchard (2016). "Editorial on the article entitled "brigatinib efficacy and safety in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer in a phase I/II trial"." <i>J Thorac Dis</i> 8(10): E1287-E1292.	Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

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/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Clinical Trials.GOV		
1	Ariad PT. 2020 Feb 21. ClinicalTrials.gov: An Efficacy Study Comparing Brigatinib Versus Alectinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+) Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants Who Have Progressed on Crizotinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03596866	Population
2	Ariad PT. 2019 Nov 22. ClinicalTrials.gov: 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094573	Population
3	Ariad PT. 2019 Nov 21. ClinicalTrials.gov: 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). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449461	Studientyp
4	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. 2020 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Lorlatinib After Failure of First-line Second-generation ALK Kinase Inhibitor in Patients With Advanced ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04111705	Intervention
5	The Netherlands Cancer Institute Amgen AstraZeneca Bayer Bristol-Myers Squibb Novartis Roche Pharma AG Merck Sharp & Dohme Corp.Boehringer Ingelheim Ipsen Eisai Inc.Pfizer Clovis Oncology I. 2020 Feb 17. ClinicalTrials.gov: The Drug Rediscovery Protocol (DRUP Trial). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925234	Studientyp
6	Addario Lung Cancer Medical Institute Dana-Farber Cancer Institute. 2019 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Study of Plasma NGS for Assessment, Characterization, Evaluation of Patients With ALK Resistance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833934	Studientyp
7	Takeda. 2019 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of Brigatinib in Japanese Patients With ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03410108	Studientyp
8	University of California SFNPUoCDUoCLAUoCSDUoCI. 2019 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Ceritinib + Trametinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087448	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
9	.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2019 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Local Consolidative Therapy and Brigatinib in Treating Patients With Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03707938	Studientyp
10	Academic Thoracic Oncology Medical Investigators Consortium Takeda Pharmaceuticals International IUoCD. 2019 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Pulmonary Physiology and Systemic Inflammatory in EO Pulmonary Events With Brigatinib Use in NSCLC and Other Diseases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389399	Studientyp
11	Ariad PT. 2020 Jan 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Brigatinib in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+), Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Progressed on Alectinib or Ceritinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535740	Population
12	Ariad PT. 2019 Nov 8. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Drug-Drug Interaction Study Between Brigatinib and the CYP3A Substrate, Midazolam, in Patients With ALK-Positive or ROS1-Positive Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03420742	Vergleichstherapie
13	Ariad PT. 2018 Feb 6. ClinicalTrials.gov: An Expanded Access Study of Brigatinib for Patients With ALK-positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784158	Population
14	Criterion IUoCDDUTVUUoTSMCUoPOSUGUATOMI. 2020 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Trial of Brigatinib After Treatment With Next-Generation ALK Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706626	Population
15	Fox Chase Cancer Center. 2020 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Brigatinib in Relapsed or Refractory ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03719898	Population
16	Fundaci n GECP. 2020 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Clinical Utility of Liquid Biopsy in Brigatinib ALK+ Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04223596	Studientyp
17	Ji-youn Han Seoul National University Hospital Severance Hospital Seoul National University Bundang Hospital National Cancer Center K. 2019 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Brigatinib in ALK-positive NSCLC Identified Via Blood-based Assays. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04074993	Studientyp
18	Millennium Pharmaceuticals I. 2019 Jul 31. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine Progression-free Survival (PFS) and Evaluate Participant Experience for Participants With Metastatic Anaplastic Lymphoma Kinase-positive (ALK+) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546894	Vergleichstherapie
19	National Cancer Institute (. 2020 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Biomarker/ALK Inhibitor Combinations in Treating Patients With Stage IV ALK Positive Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (The NCI-NRG ALK Protocol). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737994	Population
20	Northwestern University National Cancer Institute (NCI). 2020 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Brigatinib and Bevacizumab for the Treatment of ALK-Rearranged Locally Advanced, Metastatic, or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04227028	Intervention
21	Sameek Roychowdhury National Cancer Institute (NCI) Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2020 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Brigatinib in	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	Treating Patients With ALK and ROS1 Gene Alterations and Locally Advanced or Metastatic Solid Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868423	
22	Takeda. 2020 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Brigatinib Monotherapy in Pediatric and Young Adult Participants With ALK+ Anaplastic Large Cell Lymphoma, Inflammatory Myofibroblastic Tumors or Other Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04260009	Population
23	University of California SFTAB. 2019 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Brigatinib and Binimetinib in Treating Patients With Stage IIIB-IV ALK or ROS1-Rearranged Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04005144	Population
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)^a		
24	Department of Thoracic Oncology NCCHE. 2019 Jul 22. WHO ICTRP: Barossa study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194851	Studientyp
25	National Cancer Center. 2019 Aug 26. WHO ICTRP: Brigatinib in ALK-positive NSCLC identified via Blood-based Assays. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004234	Population
26	Showa University School of Medicine DoMDoRMaA. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: Comparative efficacy of brigatinib and alectinib in ALK-rearrangement advanced non-small cell lung cancer with central nervous system metastasis: a network meta-analysis of phase3 randomized trials. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036861	Vergleichstherapie
27	Takeda Pharmaceutical Company Limited. 2020 Jan 9. WHO ICTRP: Phase 2 Study of Brigatinib in Japanese Patients With ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183823	Studientyp
EU Clinical Trials Register^b		
28	ARIAD Pharmaceuticals I. 2018 Okt 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Brigatinib in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+), Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Progressed on Alectinib or Ceritinib. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000635-27	Population
29	Turning Point Therapeutics I. 2019 Dez 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, Open-Label, Multi-Center, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of TPX-0005 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring ALK, .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003616-13	Population
Arzneimittelinformationssystem (AMIS)		
Keine Treffer		
Clinical Data Suchportal der EMA		
Keine Treffer		

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
G-BA-Website		
30	G-BA: Beschluss Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brigatinib (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, nach Crizotinib-Vortherapie). www.g-ba.de	Population
31	IQWiG: Nutzenbewertung Brigatinib (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, nach Crizotinib-Vortherapie) . www.g-ba.de	Population
32	G-BA: Beschluss Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Lorlatinib. www.g-ba.de	Intervention
33	IQWiG: Nutzenbewertung Lorlatinib. www.g-ba.de	Intervention
34	IQWiG: Nutzenbewertung Crizotinib. www.g-ba.de	Intervention
35	G-BA: Beschluss Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Alectinib. www.g-ba.de	Intervention
36	IQWiG: Nutzenbewertung Atezolizumab. www.g-ba.de	Intervention
37	IQWiG: Nutzenbewertung Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (plattenepithelial), Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel) . www.g-ba.de	Intervention
38	IQWiG: Nutzenbewertung Alectinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, Erstlinie) . www.g-ba.de	Intervention
39	IQWiG: Nutzenbewertung Ceritinib. www.g-ba.de	Intervention
40	IQWiG: Nutzenbewertung Pembrolizumab. www.g-ba.de	Intervention
41	IQWiG: Nutzenbewertung Alectinib. www.g-ba.de	Intervention
42	IQWiG: Nutzenbewertung Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1+). www.g-ba.de	Intervention
43	IQWiG: Nutzenbewertung Crizotinib (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, vorbehandelte Patienten) . www.g-ba.de	Intervention
44	IQWiG: Nutzenbewertung Osimertinib. www.g-ba.de	Intervention
45	IQWiG: Nutzenbewertung Osimertinib (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, T790M-EGFR-Mutation). www.g-ba.de	Intervention
<p>a: Von den 29 Treffern aus der ICTRP sind 25 Duplikate und wurden bereits unter ClinicalTrials.gov mit Ausschlussgrund aufgeführt.</p> <p>b: Von den 8 Treffern aus dem EU Clinical Trials Register sind 6 Duplikate und wurden bereits unter ClinicalTrials.gov mit Ausschlussgrund aufgeführt.</p>		

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-118 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 Tabelle 4-118 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie ALTA-1L (AP26113-13-301)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Studienziel:</p> <p>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 Prüfkomitee [BIRC]), gemäß RECIST v1.1 untersucht.</p> <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Untersuchung der Wirksamkeit von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, nachgewiesen durch <ul style="list-style-type: none"> • 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) <p>Explorative Studienziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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-Exposition und Wirksamkeit bzw. Sicherheit des Arzneimittels 3. Erforschung molekularer Determinanten der Wirksamkeit und Sicherheit von Brigatinib und Crizotinib
Methoden		
3	Studiendesign	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>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 metastasiertem NSCLC, die zuvor keinen ALK-Inhibitor erhalten haben.</p> <p>Randomisierung im Verhältnis 1:1 zu kontinuierlich Brigatinib 180 mg einmal täglich nach einer siebentägigen Lead-in-Phase mit Brigatinib 90 mg einmal täglich und kontinuierlich Crizotinib 250 mg oral zweimal täglich.</p> <p>Stratifizierungsparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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	<p>Der Original-Prüfplan vom 22. Oktober 2015 wurde durch ein Amendment geändert. Relevante Änderungen sind nachfolgend aufgeführt.</p> <p>Amendment 1 vom 16. September 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Fragebogen EORTC QLQ-LC13 wurde als Instrument zur Erhebung der lungenkrebspezifischen Symptomatik hinzugefügt. • Die radiologische Tumorbewertung mittels CT oder MRT soll bis zum Ende der Behandlung statt bis zum Progress durchgeführt werden, da einige Patienten nach Progress weiterbehandelt werden. • 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 fortgeschrittene oder wiederkehrende Erkrankung wurde hinzugefügt. • Änderung des Einschlusskriteriums 5, um zu spezifizieren, dass Alopezie oder periphere Neuropathie des Schweregrades > 1, die während der vorherigen antineoplastischen Therapie aufgetreten waren, erlaubt waren, sofern sie als irreversibel erachtet wurden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien (nach Amendment 1)</p> <p>Alle Patienten mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Histologisch oder zytologisch bestätigtes NSCLC im Stadium IIIB (lokal fortgeschritten oder wiederkehrend und kein Kandidat für eine definitive multimodale Therapie) oder Stadium IV

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 2. Vorliegen von mindestens einem der beiden folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a) Dokumentierte ALK-Translokation, nachgewiesen durch das positive Ergebnis eines Vysis ALK Break Apart Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (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. 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: <ol style="list-style-type: none"> a) ALT/AST $\leq 2,5$-facher oberer Normwert (bei Vorliegen von Lebermetastasen ≤ 5-facher oberer Normwert akzeptabel) b) Serum-Gesamt-Bilirubin $\leq 1,5$-facher oberer Normwert (bei Patienten mit Gilbert-Syndrom ≤ 3-facher oberer Normwert akzeptabel) c) Serum-Kreatinin $\leq 1,5$-facher oberer Normwert d) Serum-Lipase/Amylase $\leq 1,5$-facher oberer Normwert e) Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.500/\mu\text{l}$ f) Thrombozyten $\geq 75.000/\mu\text{l}$ 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>13. Bereitschaft und Fähigkeit, an geplanten Studienvisiten teilzunehmen und sonstige Studienprozeduren zu befolgen</p> <p>Ausschlusskriterien (nach Amendment 1)</p> <p>Patienten, die eine der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 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 neurologischen 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>9. Aktuell vorliegende Rückenmarkskompression (symptomatisch oder asymptomatisch und detektiert durch radiologische Bildgebung); Patienten mit leptomeningealer Erkrankung und ohne Rückenmarkskompression dürfen teilnehmen.</p> <p>10. Schwanger, in Schwangerschaftsplanung oder stillend</p> <p>11. Signifikante, unkontrollierte oder aktive kardiovaskuläre Erkrankung, insbesondere, jedoch nicht beschränkt auf:</p> <p>a) Myokardinfarkt innerhalb von sechs Monaten vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation</p> <p>b) instabile Angina pectoris innerhalb von sechs Monaten vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation</p> <p>c) Kongestives Herzversagen innerhalb von sechs Monaten vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation</p> <p>d) Vorgeschichte einer klinisch signifikanten atrialen Arrhythmie (einschließlich klinisch signifikanter Bradyarrhythmie), bestimmt durch den behandelnden Arzt</p> <p>e) Vorgeschichte einer ventrikulären Arrhythmie</p> <p>f) Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke innerhalb von sechs Monaten vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation</p> <p>12. Unkontrollierte Hypertension; Patienten mit Hypertension sollten zur Kontrolle des Blutdrucks zu Studienbeginn unter entsprechender Therapie sein</p> <p>13. Vorgeschichte oder Vorliegen (bei Baseline) einer interstitiellen Lungenerkrankung oder arzneimittel- bzw. strahlenassoziierten Pneumonitis</p> <p>14. Aktuelle oder aktive Infektion, einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf, der Notwendigkeit einer intravenösen antibiotischen Therapie</p> <p>15. Bekannte HIV-Infektion; bei fehlender Vorgeschichte war eine Testung auf HIV nicht erforderlich</p> <p>16. Bekannte oder vermutete Hypersensitivität gegenüber Brigatinib oder seinen Trägerstoffen</p> <p>17. Bekannte oder vermutete Hypersensitivität gegenüber Crizotinib oder seinen Trägerstoffen</p> <p>18. Malabsorptionssyndrom oder eine andere gastrointestinale Störung, welche die orale Aufnahme der Studienmedikation beeinträchtigen könnte</p> <p>19. Jeder Zustand und jede Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten beeinträchtigen oder mit der Untersuchung der Prüfsubstanz interferieren könnten.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor: ARIAD Pharmaceuticals, Inc.; 26 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139-4234, USA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die 275 Patienten wurden in insgesamt 92 Studienzentren randomisiert: 143 Patienten in 55 Zentren in Europa (Spanien, Italien, Frankreich, Deutschland, Großbritannien, Österreich, Niederlande, Schweden, Schweiz, Dänemark, Norwegen und Luxemburg), 107 Patienten in 24 Zentren in der Region Asien-Pazifik (Süd-Korea, Australien, Taiwan, Hong-Kong, Singapur) und 25 Patienten in 13 Zentren in Nord-Amerika (USA und Kanada).</p>
5	<p>Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>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.</p> <p>Arm A (Brigatinib)</p> <p>Patienten erhalten während der ersten sieben Tage einmal täglich 90 mg Brigatinib oral, danach wird die Dosis auf kontinuierlich 180 mg Brigatinib oral einmal täglich gesteigert. Brigatinib wird unabhängig von den Mahlzeiten und mit Wasser (empfohlen 240 ml) eingenommen.</p> <p>Arm B (Crizotinib)</p> <p>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.</p> <p>Behandlungsdauer</p> <p>Ein Therapiezyklus umfasste unabhängig von der Studienmedikation 28 Tage. Die Behandlung erfolgt bis zum Tod des Patienten, Behandlungsabbruch oder Studienende.</p> <p>Fortsetzung der Behandlung nach Krankheitsprogression</p> <p>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.</p> <p>Patienten in Arm B hingegen dürfen die Behandlung mit Crizotinib nach einem BIRC-beurteilten Progress nicht fortführen, jedoch zu Brigatinib wechseln (s. unten).</p> <p><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 Klinischen Monitor zu Brigatinib wechseln (Crossover).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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.</p> <p>Dosisanpassung</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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)</p> <p>Fortführung der Brigatinib-Behandlung nach Therapieunterbrechung</p> <p>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.</p> <p>Dosiseskalation nach Dosisanpassung</p> <p>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. Voraussetzung hierfür ist, dass das zur Therapieunterbrechung führende UE nicht wiederaufgetreten sein darf und keine weiteren UE der Grade 3 oder 4 innerhalb der vorangegangenen 28 Tage beobachtet wurden.</p> <p>Begleitbehandlung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Eine palliative Therapie und unterstützende Maßnahmen sind 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 Analyse wird dies jedoch als Krankheitsprogression bewertet.
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	<p>Primäres Zielkriterium</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS) entsprechend RECIST Version 1.1 gemäß Beurteilung durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee (BIRC)</p> <p><u>Definition:</u> 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.</p> <p>Sekundäre Studienziele:</p> <p>1. Bestätigte objektive Ansprechrates gemäß RECIST v1.1, beurteilt durch das BIRC</p> <p><u>Definition:</u> Anteil der Patienten mit vollständigem (CR) oder partiellem (PR) Ansprechen entsprechend RECIST Version 1.1 gemäß BIRC in der ITT-Population und Bestätigung nach ≥ 4 Wochen</p> <p>2. Bestätigte, BIRC-beurteilte intrakranielle ORR</p> <p><u>Definition:</u> Anteil der Patienten mit CR oder PR im ZNS gemäß RECIST Version 1.1 bei randomisierten Patienten mit aktiven ZNS-Metastasen bei Baseline</p> <p>3. Intrakranielles PFS, beurteilt durch das BIRC</p> <p><u>Definition:</u> Zeit von der Randomisierung bis zur ersten ZNS-Progression (in bildgebenden Verfahren dokumentierte Zunahme der Summe der längsten Durchmesser der intrakraniellen Läsionen $\geq 20\%$ 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.</p> <p>4. Gesamtüberleben</p> <p><u>Definition:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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.</p> <p>5. Dauer des Ansprechens, beurteilt durch ein BIRC <u>Definition:</u> Zeit von der ersten Dokumentation des Ansprechens (CR oder PR) bis zum Datum der objektiv dokumentierten Progression</p> <p>6. Zeit bis zum Ansprechen, beurteilt durch ein BIRC <u>Definition:</u> Zeit von der Randomisierung bis zur initialen Beobachtung von CR oder PR</p> <p>7. BIRC-beurteilte Krankheitskontrollrate <u>Definition:</u> 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.</p> <p>8. Sicherheit und Verträglichkeit</p> <p>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)</p> <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte</p> <p>a) Wirksamkeit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Tumorbeurteilung erfolgte alle acht Wochen durch ein unabhängiges Prüfkomitee (BIRC) und den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1 bis zum Ende der Behandlung. 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 abbrechen, sollte eine zusätzliche Tumorbewertung 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.</p> <p>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 Prüfarzt gemäß RECIST v1.1 bis zum BIRC-beurteilten Progress. Bei Patienten der Crossover-Phase, welche die Therapie nicht aufgrund einer BIRC-beurteilten Progression abbrechen, sollte eine zusätzliche Tumorbewertung bis zum Progress oder Beginn einer weiteren systemischen antineoplastischen Therapie vorgenommen werden.</p> <p>Im Hinblick auf das Gesamtüberleben werden die Patienten für mindestens drei Jahre, nachdem der letzte Patient randomisiert worden war, nachbeobachtet.</p> <p>b) Patientenberichtete Symptome und Lebensqualität</p> <p>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.</p> <p>b) Sicherheit</p> <p>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.</p> <p>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 (MedDRA)-Systems nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PTs) klassifiziert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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 deskriptive Analysen durchgeführt, welche die Änderungen der Labortests im Laufe der Zeit beschreiben.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Durch ein Amendment vom 16. September 2016 (Amendment 1) wurde der Fragebogen EORTC QLQ-LC13 (v3.0) als Instrument zur Erhebung der lungenkrebspezifischen Symptomatik hinzugefügt. Als sekundärer Endpunkt sollte a priori die Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe mittels dieses Fragebogens untersucht werden.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl von 275 Patienten, die im Verhältnis 1:1 zu Brigatinib oder Crizotinib randomisiert wurden, wurde basierend auf dem unter der Behandlung mit Crizotinib zu erwartenden medianen PFS von 10 Monaten berechnet.</p> <p>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 Logrank-Test und wird durch ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,043 kontrolliert.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>Zwischenanalysen</u></p> <p>Es waren zwei Interimsanalysen zu den Zeitpunkten geplant, nachdem etwa 50 % und 75 % der insgesamt zu erwartenden Ereignisse (Progression oder Tod) eingetreten sein würden. Das Gesamt-alpha-Level wurde mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durch die alpha-Spending-Funktion von O'Brien-Fleming Lan-DeMets kontrolliert.</p> <p>Die erste Interimsanalyse wurde entsprechend nach den ersten 99 PFS-Ereignissen durchgeführt. Der primäre Endpunkt (BIR-beurteiltes PFS) wurde bei einem zweiseitigen Alpha-Level von 0,0042 getestet. Eine zweite Interimsanalyse erfolgte nach 150 PFS-Ereignissen (geplant nach 149 Ereignissen), wobei der primäre Endpunkt bei einem zweiseitigen Alpha-Level von 0,0194 getestet wurde.</p> <p>Die Primäranalyse des primären Endpunkts soll nach 198 Ereignissen erfolgen und wird bei einem zweiseitigen Alpha-Level von 0,043 getestet.</p> <p>Analysen zum Gesamtüberleben sollen ebenfalls zum Zeitpunkt der Interimsanalysen und der Primäranalyse durchgeführt werden, sofern der primäre Endpunkt erreicht wird. In diesem Fall werden die Patienten ihre Therapie fortsetzen bis ein Überlebensvorteil festgestellt wird.</p> <p><u>Kriterien für vorzeitigen Therapieabbruch</u></p> <p>Ein Auftreten von einem der folgenden Ereignisse zog einen Abbruch der Behandlung mit Brigatinib oder Crizotinib nach sich:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Intolerable Toxizität, festgestellt durch den Prüfarzt • Krankheitsprogression, die nach Ermessen des Prüfarztes 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 Monitors oder Prüfarztes • Nicht-Befolgung der Studien- oder Follow-up-Verfahren • Schwangerschaft • Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Patienten oder Entscheidung des Patienten, die Teilnahme abubrechen • Beendigung der Studie durch den Sponsor • Jeder weitere Grund, der nach Einschätzung des Prüfarztes den Ausschluss eines Patienten aus der Studie rechtfertigt <p>Patienten, die an der Crossover-Phase teilnehmen, müssen die Studie abbrechen, wenn eines der folgenden Ereignisse eintritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intolerable Toxizität, festgestellt durch den Prüfarzt • Krankheitsprogression, die nach Ermessen des Prüfarztes 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 Einverständniserklärung durch den Patienten oder Entscheidung des Patienten, die Teilnahme abubrechen • Beendigung der Studie durch den Sponsor • Jeder weitere Grund, der nach Einschätzung des Prüfarztes den Ausschluss eines Patienten aus der Studie rechtfertigt <p><u>Kriterien für Studienabbruch</u> Ein Abbruch 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 identifiziert haben, der dieses Vorgehen rechtfertigt.</p> <p>Unter anderem folgende Gegebenheiten können einen Studienabbruch bzw. die Schließung eines Studienzentrums begründen:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegendes, unerwartetes 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
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: <ul style="list-style-type: none"> • 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 Prüfarzte 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 Prüfarzte 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	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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?	<p>Die Studie wurde offen durchgeführt. Patienten und Prüfarzte waren nicht verblindet.</p> <p>Die zentrale Befundung der bildgebenden Untersuchungen erfolgte durch ein für die Behandlungszuteilung verblindetes unabhängiges Review-Komitee (BIRC).</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>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.</p> <p>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.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Bewertung des primären Zielkriteriums</u></p> <p>Die primäre Analyse des primären Endpunkts basiert auf der ITT-Population und wird mittels zweiseitigem stratifiziertem Logrank-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.</p> <p>Das PFS wird für jeden Behandlungsarm mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Zusätzlich wird eine Cox-Regression durchgeführt, um die Hazard Ratios zu schätzen, wobei die Stratifizierungsparameter als Kovariaten herangezogen wurden.</p> <p><u>Bewertung der sekundären Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die bestätigte ORR wird mittels Mantel-Haenszel-Test (unter Berücksichtigung 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 Ansprechrare wird ebenfalls der Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtigung der Stratifizierungsparameter angewandt, allerdings nur bei Patienten, die bei Baseline intrakranielle ZNS-Metastasen aufweisen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Zur Bewertung des intrakraniellen PFS wird ein zweiseitiger stratifizierter Logrank-Test bei Patienten durchgeführt, die bei Baseline intrakranielle ZNS-Metastasen aufweisen. Das intrakranielle PFS wird mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Zeit bis zum Ansprechen und die Dauer des Ansprechens wird bei Patienten mit objektivem Ansprechen mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert. Die Krankheitskontrollrate wird mittels Mantel-Haenszel-Test (unter Berücksichtigung 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 Logrank-Test in der ITT-Population angewandt. Das Gesamtüberleben wird mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	In der Studie ALTA-1L waren a priori keine Subgruppenanalysen festgelegt. Subgruppenanalysen für potentiell prognostische Baseline-Faktoren wurden post-hoc für den primären Endpunkt und patientenrelevante sekundäre Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte 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 <ol style="list-style-type: none"> randomisiert wurden, tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	<p><u>a) Randomisiert wurden:</u> Brigatinib: 137 Patienten Crizotinib: 138 Patienten</p> <p><u>Die Behandlung erhielten tatsächlich:</u> Brigatinib: 136 Patienten Crizotinib: 137 Patienten</p> <p><u>In der Analyse des primären Zielkriteriums wurden berücksichtigt:</u> Brigatinib: 137 Patienten Crizotinib: 138 Patienten</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Patienten, die vorzeitig die Einverständniserklärung zurückzogen:</u> Brigatinib: 1 Crizotinib: 1</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 05. Mai 2016 in die Studie eingeschlossen. Die Studie läuft aktuell weiter. Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 28. Juni 2019 (Hauptanalyse bzw. zweite Interimsanalyse) mit einem medianen Follow-up von 24,9 Monaten im Brigatinib-Arm und 15,2 Monaten im Crizotinib-Arm.
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.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

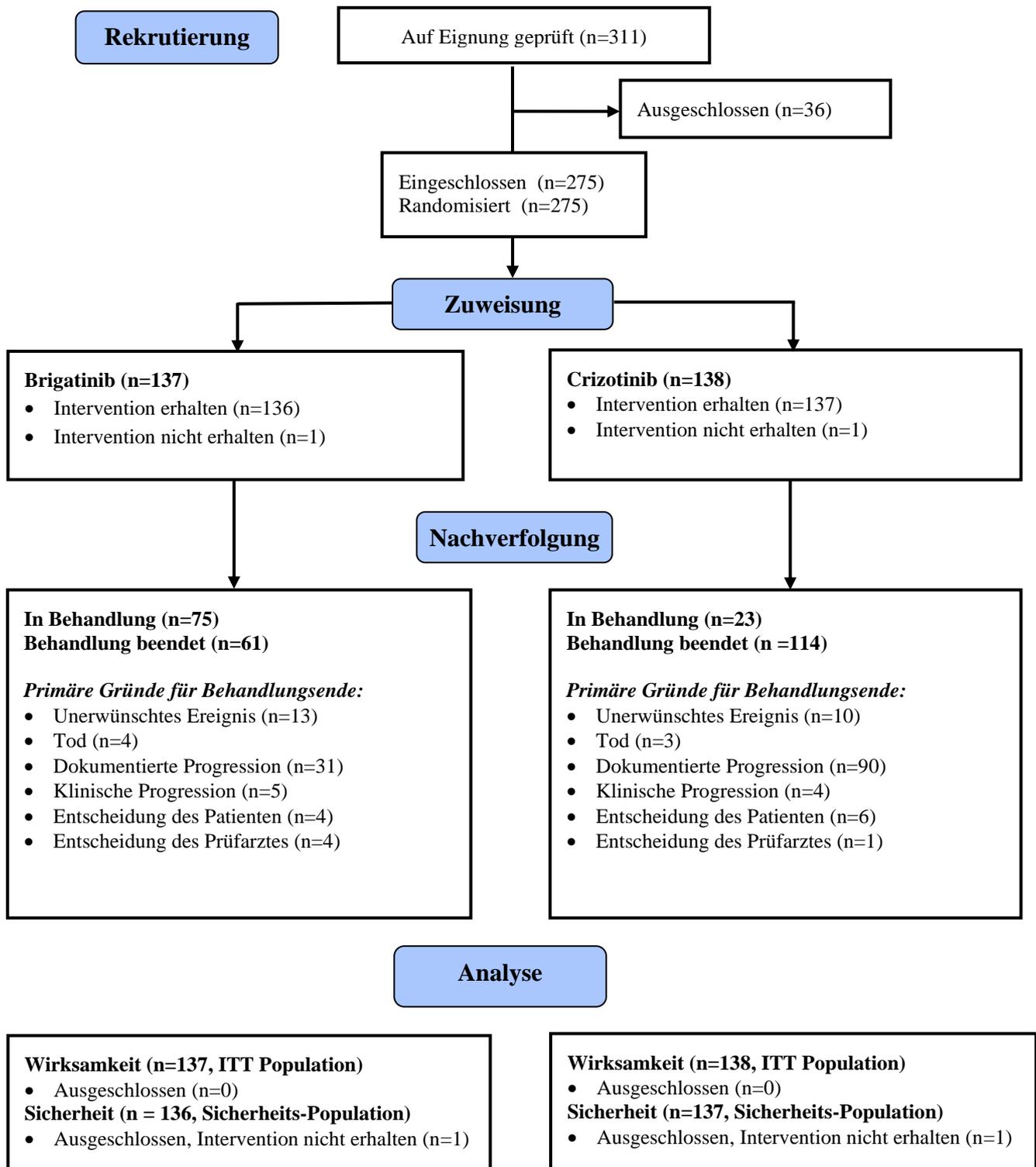


Abbildung 4-217: Patientenfluss der ALTA-1L-Studie zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts vom 28. Juni 2019

Ref.: Analysen ALTA-1L, Tabelle 15.1.3 (8)

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.

Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten der Studie ALTA-1L (AP26113-13-301)

Studie: ALTA-1L

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Prüfplan der Studien (CSP V2.0) (21)	A
Klinischer Studienbericht (17)	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 handelte sich um eine offene, randomisierte kontrollierte Studie (A).

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.) mittels permutierter Blockrandomisierung 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:

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).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung der Wirksamkeitsendpunkte (ausgenommen OS) wurde durch ein verblindetes, unabhängiges Prüfungsausschuss (BIRC) vorgenommen. Die Sicherheit wurde jedoch von den behandelnden Ärzten beurteilt, denen die Behandlungszuteilung bekannt war (A).

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:

Die Studie ALTA-1L ist eine offene, multizentrische, internationale, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie. Im Hinblick auf das Verzerrungspotenzial führt das offene Studiendesign nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen. Insgesamt ist auf Studienebene nicht von einem relevanten Verzerrungspotenzial auszugehen, da die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, die Gruppeneinteilung verdeckt erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gab. Das Verzerrungspotenzial für die Studie ALTA-1L wird daher als niedrig eingestuft (A, B).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, randomisierte kontrollierte Studie (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben 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:

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, weshalb das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als hoch bewertet wird.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung der Krankheitsprogression wurde durch ein verblindetes, unabhängiges Prüfungsausschuss (BIRC) vorgenommen (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben wird für die Studie ALTA-1L als niedrig eingestuft, da der Endpunkt durch ein verblindetes unabhängiges Prüfungsausschuss erhoben wurde, dem die Behandlungszuteilung unbekannt war (A).

Endpunkt: Tumoransprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Tumorbewertung wurde durch ein verblindetes, unabhängiges Prüfkomitee (BIRC) vorgenommen (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Tumoransprechen (Bestätigte objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate) wird für die Studie ALTA-1L als niedrig eingestuft, da das Ansprechen ausschließlich durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee beurteilt wurde. Zudem liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen (A, B).

Endpunkt: Zeit bis zum ZNS-Progress**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung eines ZNS-Progresses wurde durch ein verblindetes, unabhängiges Prüfkomitee (BIRC) vorgenommen (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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 Fortschreiten der Erkrankung im ZNS 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 minimiert dabei mögliche Verzerrungen. Zudem liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress wird daher als niedrig bewertet (A, B).

Endpunkt: Symptomatik, gemessen mittels EORTC-QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Symptomatik wurde durch den Patienten berichtet (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 Symptomatik wurde von den Patienten berichtet, die Kenntnis über ihre Therapiezuweisung haben. Daher ist von einem hohen Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt auszugehen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mittels EORTC-QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde durch den Patienten berichtet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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 gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde von den Patienten berichtet, die Kenntnis über ihre Therapiezuweisung haben. Daher ist von einem hohen Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt auszugehen.

Endpunkt: Sicherheitsendpunkte**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, randomisierte kontrollierte Studie (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Auswertung zu den Sicherheitsendpunkten auf Basis der ITT-Population entspricht nicht den wissenschaftlichen Standards. Die Sicherheitsendpunkte wurden, wie in klinischen Studien üblich, für die Sicherheitspopulation erhoben, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (273 von 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.

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: endpunkübergreifend; 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 Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - 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 Patientenzahlen 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:
