



IQWiG-Berichte – Nr. 950

**Brigatinib  
(nicht kleinzelliges  
Lungenkarzinom) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A20-42  
Version: 1.0  
Stand: 30.07.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Brigatinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

29.04.2020

## **Interne Auftragsnummer**

A20-42

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Sascha Abbas
- Lars Beckmann
- Klaus Gossens
- Florina Michaela Kerekes
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Dominik Schierbaum
- Sonja Schiller

**Schlagwörter:** Brigatinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT02737501

**Keywords:** Brigatinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT02737501

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>10</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	11
2.3.2 Studiencharakteristika .....	11
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>20</b>
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	20
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	23
2.4.3 Ergebnisse .....	24
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	31
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>35</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	36
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	41
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>44</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>44</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	44
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	44
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	44
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	50
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>51</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	51
3.2.2 Verbrauch .....	51

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	51
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	51
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	52
3.2.6	Versorgungsanteile .....	52
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>52</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>53</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>53</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>53</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>54</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>55</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>55</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>57</b>
	<b>Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie ALTA-1L .....</b>	<b>60</b>
	<b>Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....</b>	<b>80</b>
	<b>Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>	<b>86</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Brigatinib .....	3
Tabelle 3: Brigatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Brigatinib .....	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib .....	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib .....	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib .....	13
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib.....	15
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib.....	16
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib .....	18
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib .....	19
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib .....	22
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib .....	23
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib .....	25
Tabelle 15: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib .....	32
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Brigatinib vs. Crizotinib .....	37
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib .....	41
Tabelle 18: Brigatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	43
Tabelle 19: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	45
Tabelle 20: Brigatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	53
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	54
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	55
Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib .....	81
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib.....	83
Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib .....	84
Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib.....	85

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019) .....	60
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	60
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019) ....	61
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	61
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	62
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	62
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Frauen (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	63
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Männer (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	63
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	64
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	64
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	65
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	65
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	66
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	66
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORT QLQ-C30), Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019) .....	67

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	67
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Frauen (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	68
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Männer (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	68
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORT QLQ-C30), Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019) .....	69
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	69
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	70
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Frauen (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	70
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Männer (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	71
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019) .....	71
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Alter $< 65$ Jahre (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019) .....	72
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Alter $\geq 65$ Jahre (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019) .....	72
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019) .....	73
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019) .....	73
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs), Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019) .....	74
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs), Frauen (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	74
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs), Männer (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019) .....	75
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	75



Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	76
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Alter < 65 Jahre (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	76
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Alter ≥ 65 Jahre (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	77
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Peripheres Ödem (PT, UEs), Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019) .....	77
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Peripheres Ödem (PT, UEs), Frauen (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	78
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Peripheres Ödem (PT, UEs), Männer (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019) .....	78
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kreatinphosphokinase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	79
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Bluthochdruck (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)...	79

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	anaplastische Lymphomkinase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Event
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
ZNS	zentrales Nervensystem

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Brigatinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.04.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 B (Abschnitt 3.1) und Modul 4 B des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Brigatinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.04.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Brigatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Brigatinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Alectinib oder <b>Crizotinib</b>
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert. ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt aus den beiden Optionen Crizotinib aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

#### Ergebnisse

##### *Studienpool und Studiencharakteristika*

Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung besteht aus der Studie ALTA-1L. Die Studie ist eine offene RCT zum Vergleich von Brigatinib mit Crizotinib. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenem,

rezidivierendem oder metastasiertem NSCLC eingeschlossen. Bezüglich der Vortherapie war maximal eine systemische Vortherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erlaubt. Davon ausgenommen war jegliche Vortherapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor.

275 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Brigatinib (N = 137) oder mit Crizotinib (N = 138) zugeteilt. Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen ohne relevante Abweichung zu den Anforderungen in den Fachinformationen. Die Patientinnen und Patienten wurden bis Progression, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, Rückzug der Einwilligungserklärung, inakzeptabler Toxizität oder Studienende behandelt. Im Brigatinib-Arm konnte entsprechend der Fachinformation die Behandlung über die Krankheitsprogression, ermittelt via Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) hinaus fortgeführt werden, sofern im Ermessen des Prüfarztes weiterhin ein klinischer Nutzen bestand. Patientinnen oder Patienten im Crizotinib-Arm konnten zulassungskonform nach Krankheitsprogression im Ermessen des Prüfarztes als Folgetherapie Brigatinib erhalten.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Endpunkte zur Symptomatik sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Der in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellte Datenschnitt zum 28.06.2019 entspricht der 2. Interimsanalyse, die nach 149 Ereignissen (Progression oder Tod) geplant war.

### ***Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ALTA-1L als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene werden die Ergebnisse mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtüberleben für alle Endpunkte jeweils als hoch verzerrt eingestuft; endpunktspezifisch wird jedoch die Aussagesicherheit der Ergebnisse gegebenenfalls nicht herabgestuft.

### ***Ergebnisse***

#### ***Mortalität***

#### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Für Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen, für diese Patientinnen und Patienten ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

### *Morbidität*

#### *Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 [EORTC QLQ-C30] – Symptomskalen)*

- Schmerzen

Für die Skala Schmerzen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Für Männer zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen, für Männer ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

- Übelkeit und Erbrechen, Obstipation

Für die Skalen Übelkeit und Erbrechen sowie Obstipation zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich für beide Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

- Fatigue und Appetitverlust

Für die Skalen Fatigue und Appetitverlust zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Der Unterschied ist allerdings für diese Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen jeweils nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diese beiden Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö

Für die Skalen Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Symptomatik (EORTC QLQ Lung Cancer 13 [EORTC QLQ-LC13])*

Zur Symptomatik erhoben über den EORTC QLQ-LC13 liegen in Modul 4 B des Dossiers keine Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

#### *EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen*

- globaler Gesundheitszustand und emotionale Funktion

Für die Skalen globaler Gesundheitszustand und emotionale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

Daraus ergibt sich für diese beiden Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

- Rollenfunktion und soziale Funktion

Für die Skala Rollenfunktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Skala soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Es liegt jedoch für beide Skalen jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Für Männer zeigt sich dagegen jeweils kein Zusatznutzen, für Männer ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

- körperliche Funktion und kognitive Funktion

Für die Skalen körperliche Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Nebenwirkungen*

Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen sind in der Studie ALTA-1L als UEs erfasst. Der pU legt keine Auswertungen vor, bei denen diese Ereignisse aus den Gesamtraten der UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs herausgerechnet wurden.

#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahren ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

#### Schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Event[CTCAE]-Grad $\geq 3$ ),

#### Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für beide Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.



### *Spezifische UEs*

#### *Augenerkrankungen (Systemorganklasse [SOC], UEs), peripheres Ödem (bevorzugter Begriff [PT], UEs)*

Für die Endpunkte Augenerkrankungen (SOC, UEs) und peripheres Ödem (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich für beide Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

Für beide Endpunkte zeigt sich darüber hinaus eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Da sich für beide Endpunkte in den Subgruppen sowie in der Gesamtpopulation jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden jeweils gleichen Ausmaßes ergibt, wird im Folgenden für beide Endpunkte jeweils das Ergebnis der Gesamtpopulation bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)*

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)*

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahren ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Für Patientinnen und Patienten  $< 65$  Jahren ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

#### *Kreatinphosphokinase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq 3$ ])*

Für den Endpunkt Kreatinphosphokinase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Aufgrund der Größe des Effekts und des frühen Auftretens der Ereignisse fast ausschließlich im Brigatinib-Arm wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene bei diesen schweren UEs eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

#### *Bluthochdruck (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq 3$ ])*

Für den Endpunkt Bluthochdruck (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Brigatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Der positive Effekt im Gesamtüberleben zeigt sich nur bei Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte im Folgenden getrennt nach Patientinnen und Patienten mit und ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Die Effektmodifikationen in einzelnen weiteren Endpunkten durch die Merkmale Alter und Geschlecht haben keine Auswirkungen auf die Gesamtaussage zum Zusatznutzen, da in den jeweiligen Endpunktkategorien auch jeweils Effekte gleicher Richtung in der Gesamtpopulation vorliegen. Diese Effektmodifikationen werden daher im Folgenden nicht gesondert aufgeführt.

#### **Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn**

Für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ergibt sich auf der positiven Seite für das Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Für diese Patientinnen und Patienten kommen aus den Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und gesundheitsbezogene Lebensqualität Anhaltspunkte mit unterschiedlichem Ausmaß hinzu. Bei den Nebenwirkungen ergeben sich auf der positiven Seite in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mehrere Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden mit jeweils beträchtlichem Ausmaß.

Den positiven Effekten stehen auf der negativen Seite höhere Schäden bei Nebenwirkungen gegenüber. In der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zeigt sich bei 2 spezifischen UEs jeweils ein höherer Schaden mit erheblichem Ausmaß und unterschiedlicher Aussagesicherheit (Hinweis und Anhaltspunkt).

Insgesamt überwiegen die positiven Effekte und es ergibt sich daher für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

#### **Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn**

Für Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich beim Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ansonsten liegt die gleiche Situation vor, wie bei Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn: Anhaltspunkten für einen Zusatznutzen in den Kategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mit unterschiedlichem Ausmaß auf der positiven Seite stehen auf der negativen Seite 1 Anhaltspunkt für und

1 Hinweis auf einen höheren Schaden mit jeweils erheblichem Ausmaß bei spezifischen UEs in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen gegenüber. Für die Abwägung wurde außerdem berücksichtigt, dass die Punktschätzung (Hazard Ratio) für das Gesamtüberleben für die Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn deutlich über 1 liegt (bei fehlender statistischer Signifikanz der Effektschätzung). In der Abwägung überwiegen jedoch insgesamt die positiven Effekte, allerdings bei einer geringeren Aussagesicherheit im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Für die Patientengruppe ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn ergibt sich somit ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Brigatinib.

Tabelle 3: Brigatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Alectinib oder <b>Crizotinib</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen<sup>b</sup>: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</li> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen<sup>b</sup>: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. bezogen auf den Beginn der Therapie</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Brigatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Brigatinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Alectinib oder <b>Crizotinib</b>
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert. ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt aus den beiden Optionen Crizotinib aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Brigatinib (Stand zum 24.03.2020)
- bibliografische Recherche zu Brigatinib (letzte Suche am 04.03.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu (letzte Suche am 04.03.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Brigatinib (letzte Suche am 04.03.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Brigatinib (letzte Suche am 05.05.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
AP26113-13-301 (ALTA-1L <sup>c</sup> )	ja	ja	nein	nein <sup>d</sup>	ja [2-4]	ja [5]
a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. d. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung besteht aus der RCT ALTA-1L und entspricht dem des pU.

### 2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
ALTA-1L	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem <sup>b</sup> lokal fortgeschrittenem oder rezidivierendem (Stadium IIIB <sup>c</sup> ) oder metastasiertem (Stadium IV) NSCLC, die zuvor keine Tyrosinkinaseinhibitoren (inklusive ALK-Inhibitoren) erhalten haben, mit ECOG-PS ≤ 2	Brigatinib (N = 137) Crizotinib (N = 138)	Screening: ≤ 21 Tage vor Randomisierung  Behandlung: bis Progression <sup>d</sup> , Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, Rückzug der Einwilligungserklärung, inakzeptabler Toxizität oder Studienende  Beobachtung <sup>e</sup> : endpunkt-spezifisch, maximal bis zum Tod oder Studienende	92 Studienzentren in Australien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Hongkong, Italien, Kanada, Luxemburg, Niederlande, Norwegen, Österreich, Schweden, Schweiz, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, USA  05/2016–laufend 1. Datenschnitt: 19.02.2018 <sup>f</sup> 2. Datenschnitt: 28.06.2019 <sup>g</sup>	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Vorliegen von mindestens 1 der beiden folgenden Kriterien: 1. nachgewiesenes positives Ergebnis eines Vysis ALK Break Apart FISH-Sonden-Kit-Tests oder Ventana ALK (D5F3) CDx-Tests oder 2. dokumentierte ALK-Translokation, nachgewiesen durch einen anderen Test und Verfügbarkeit von adäquatem Gewebe für die zentrale Labortestung durch einen FDA-genehmigten Test, wobei die Bestätigung eines positiven Ergebnisses des zentralen Labortests vor der Randomisierung nicht notwendig war.</p> <p>c. und kein Kandidat für eine definitive multimodale Therapie</p> <p>d. Krankheitsprogression, die nach Ermessen des Prüfarztes eine alternative Therapie erfordert oder Krankheitsprogression beurteilt durch ein verblindetes unabhängiges Komitee; im Brigatinib-Arm konnte die Behandlung über die Krankheitsprogression hinaus fortgeführt werden, sofern im Ermessen des Prüfarztes weiterhin ein klinischer Nutzen bestand. Patientinnen oder Patienten im Crizotinib-Arm konnten nach Krankheitsprogression im Ermessen des Prüfarztes als Folgetherapie Brigatinib erhalten.</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>f. 1. Interimsanalyse geplant nach 99 Ereignissen (Progression oder Tod)</p> <p>g. 2. Interimsanalyse geplant nach 149 Ereignissen (Progression oder Tod)</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib

Studie	Intervention	Vergleich
ALTA-1L	Brigatinib <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tag 1–7: 90 mg 1-mal täglich, oral</li> <li>▪ ab Tag 8: 180 mg 1-mal täglich, oral</li> </ul>	Crizotinib 250 mg 2-mal täglich, oral
	Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und -abbruch aufgrund von Unverträglichkeit möglich <sup>a</sup> ; bei Dosisreduktionen stufenweises Herabsetzen auf 120 mg, 90 mg und 60 mg täglich möglich	Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und -abbruch aufgrund von Unverträglichkeit möglich <sup>a</sup> ; bei Dosisreduktionen zunächst Herabsetzen auf 2-mal täglich 200 mg, bei weiterer Notwendigkeit auf 1-mal täglich 250 mg
	<b>Vorbehandlung</b> <u>nicht erlaubt:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tyrosinkinaseinhibitoren, inklusive ALK-Inhibitoren</li> <li>▪ Chemo- oder Strahlentherapie (ausgenommen stereotaktische Radiochirurgie oder Bestrahlung) innerhalb von 14 Tagen vor Gabe der 1. Dosis der Studienmedikation</li> <li>▪ antineoplastische monoklonale Antikörper innerhalb 30 Tage vor der 1. Dosis der Studienmedikation</li> </ul> <u>erlaubt:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ maximal 1 systemische Therapie (mit Ausnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren) für das lokal fortgeschrittene oder metastasierende NSCLC<sup>b</sup></li> </ul>	
	<b>Begleitbehandlung</b> <u>nicht erlaubt:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere systemische Antitumorthapien</li> <li>▪ Arzneimittel, die im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Torsade-de-pointes-Tachykardie stehen</li> <li>▪ umfangreiche Operationen mit stationärem Aufenthalt</li> </ul> <u>mit Vorsicht anzuwenden oder zu vermeiden</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ QT-Intervall verlängernde Substanzen und Wirkstoffe, die Bradykardie verursachen</li> <li>▪ im Brigatinib-Arm: starke CYP-Induktoren und -Inhibitoren</li> <li>▪ im Crizotinib-Arm: starke CYP3A-Induktoren, CYP3A-Inhibitoren, CYP3A-Substrate mit engem therapeutischen Index und Substrate, die über PXR und CAR-regulierende Enzyme metabolisiert werden</li> </ul> <u>erlaubt:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ lokale Radiotherapie (z. B. stereotaktische Radiochirurgie) für Patientinnen und Patienten mit Läsionen im zentralen Nervensystem bei Unterbrechung der Studienmedikation<sup>c</sup></li> <li>▪ palliative und unterstützende Behandlung zur Symptomkontrolle und für zugrunde liegende Erkrankungen</li> </ul>	
	a. Toxizitätsbedingte Dosisanpassungen bis hin zum Behandlungsabbruch wurden ohne relevante Abweichung zu den Anforderungen in den Fachinformationen vorgenommen. b. Behandlung über ≥ 1 Zyklus mit systemischer Therapie. Eine neue Erhaltungstherapie wurde als eine eigene Therapie gezählt. Eine neoadjuvante oder adjuvante systemische Therapie wurde als Vorbehandlung gewertet, sofern diese Therapie innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung beendet worden war. c. Läsionen im zentralen Nervensystem mit benötigter Radiotherapie wurden bei diesen Patientinnen und Patienten als Krankheitsprogression gewertet.	
	ALK: anaplastische Lymphomkinase; CAR: konstitutiver Androstanrezeptor; CYP: Cytochrom P450; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PXR: Pregnan-X-Rezeptor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Die Studie ALTA-1L ist eine offene RCT zum Vergleich von Brigatinib mit Crizotinib. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem NSCLC eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten einen Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 haben. Patientinnen und Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen durften an der Studie teilnehmen. Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen waren ausgeschlossen. Bezüglich der Vortherapie war maximal eine systemische Vortherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erlaubt. Davon ausgenommen war jegliche Vortherapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor.

275 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Brigatinib (N = 137) oder mit Crizotinib (N = 138) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorhandensein von Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja / nein) und vorheriger Chemotherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung (ja / nein).

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen ohne relevante Abweichung zu den Anforderungen in den Fachinformationen [6,7]. Die Patientinnen und Patienten wurden bis Progression, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, Rückzug der Einwilligungserklärung, inakzeptabler Toxizität oder Studienende behandelt. Im Brigatinib-Arm konnte entsprechend der Fachinformation die Behandlung über die Krankheitsprogression, ermittelt via Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), hinaus fortgeführt werden, sofern im Ermessen des Prüfarztes weiterhin ein klinischer Nutzen bestand. Patientinnen oder Patienten im Crizotinib-Arm konnten zulassungskonform nach Krankheitsprogression im Ermessen des Prüfarztes als Folgetherapie Brigatinib erhalten.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Endpunkte zur Symptomatik sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

### **Datenschnitte**

Die Studie ALTA-1L begann im Mai 2016 und ist zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen. Der in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellte Datenschnitt zum 28.06.2019 entspricht der 2. Interimsanalyse, die nach 149 Ereignissen (Progression oder Tod) geplant war. Der finale Datenschnitt ist nach 198 Ereignissen geplant.

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.



Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
<b>ALTA-1L</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Abbruch des Patientenkontakts oder Rücknahme der Einwilligungserklärung
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)	bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation <sup>a</sup>
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation <sup>a</sup>
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation <sup>a</sup>
a. Patientinnen oder Patienten im Crizotinib-Arm konnten zulassungskonform nach Krankheitsprogression im Ermessen des Prüfarztes als Folgetherapie Brigatinib erhalten. Für diese Patienten und Patienten entspricht das Datum der letzten Gabe der Studienmedikation dem Datum der letzten Brigatinibgabe. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da die Beobachtung nur für bis zu 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erfolgte. Patientinnen und Patienten im Crizotinib-Arm, die im Ermessen des Arztes nach Progression Brigatinib erhielten, wurden länger, nämlich bis zu 30 Tage nach der letzten Gabe von Brigatinib beobachtet. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es erforderlich, dass die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib (mehreseitige Tabelle)

<b>Studie</b>	<b>Brigatinib N<sup>a</sup> = 137</b>	<b>Crizotinib N<sup>a</sup> = 138</b>
<b>Charakteristika</b>		
<b>Kategorie</b>		
<b>ALTA-1L</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	58 (13)	59 (11)
Geschlecht [w / m], %	50 / 50	59 / 41
Abstammung, n (%)		
weiß	76 (55,5)	86 (62,3)
asiatisch	59 (43,1)	49 (35,5)
andere / unbekannt	2 (1,5)	3 (2,2)
Region, n (%)		
Europa	69 (50,4)	74 (53,6)
Asien-Pazifik	58 (42,3)	49 (35,5)
Nordamerika	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 (%)		
Nieraucher	84 (61,3)	75 (54,3)
ehemalig	50 (36,5)	56 (40,6)
aktiv	3 (2,2)	7 (5,1)
Histologie, n (%)		
Adenokarzinom	126 (92,0)	137 (99,3)
andere / unbekannt	11 (8,0) <sup>b</sup>	1 (0,7) <sup>b</sup>
Krankheitsstadium zu Studienbeginn, n (%)		
IIIB	8 (5,8)	12 (8,7)
IV	129 (94,2)	126 (91,3)
Zeit seit Erstdiagnose [Monate]		
MW (SD)	10 (23)	13 (28)
Median [Min; Max]	1,6 [0,1; 145,3]	1,4 [0,3; 189,8]
Hirnmetastasen zu Studienbeginn, n (%)		
ja	41 (29,9)	40 (29,0)
nein	96 (70,1)	98 (71,0)
vorherige antineoplastische Therapien, n (%) <sup>c</sup>		
Chemotherapie	36 (26,3)	37 (26,8)
Strahlentherapie	33 (24,1)	40 (29,0)
Strahlentherapie des ZNS	18 (13,1)	19 (13,8)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Brigatinib N <sup>a</sup> = 137	Crizotinib N <sup>a</sup> = 138
Anzahl vorheriger antineoplastischer Therapien, 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)
Therapieabbruch, n (%)	61 (44,5)	114 (82,6)
Studienabbruch <sup>d</sup> , n (%)	47 (34,3)	31 (22,5)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Mehrfachnennungen möglich</p> <p>d. Hauptgrund für einen Studienabbruch war in beiden Behandlungsarmen das Versterben der Patientin bzw. des Patienten (n [%]: 33 [24,1 %] im Brigatinib-Arm und 25 [18,1 %] im Crizotinib-Arm)</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; ZNS: zentrales Nervensystem</p>		

Die Patientencharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie ALTA-1L sind ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel ca. 60 Jahre alt und überwiegend weiß (ca. 60 %). Der Anteil an Frauen lag im Brigatinib-Arm bei 50 %, im Crizotinib-Arm bei 59 %. Ca. 5 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatte einen ECOG-PS von 2. Über 90 % der Patientinnen und Patienten befand sich zu Studienbeginn im metastasierten Stadium IV der Erkrankung. Die am häufigsten von Metastasen betroffenen Regionen waren die Lunge (ca. 90 % der Patientinnen und Patienten), die regionalen Lymphknoten (ca. 70 %) und das Gehirn (ca. 30 %). Knapp 27 % der Patientinnen und Patienten hatte bereits eine Chemotherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erhalten.

Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied im Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch (44,5 % im Brigatinib- vs. 82,6 % im Crizotinib-Arm) zwischen den Behandlungsarmen. Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch war in beiden Studienarmen die Krankheitsprogression.

Tabelle 10 zeigt die mediane bzw. mittlere Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauer der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib

Studie	Brigatinib	Crizotinib
<b>Dauer Studienphase</b>		
<b>Endpunktkategorie</b>		
<b>ALTA-1L</b>		
Behandlungsdauer [Monate]	N = 136	N = 137
Median [Min; Max]	24,3 [0,1; 34,6]	8,4 [0,1; 36,0]
Mittelwert (SD)	19,0 (11,2)	12,0 (9,6)
Beobachtungsdauer [Monate]	N = 137	N = 138
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	27,0 [k. A.]	27,3 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	24,0 [k. A.]	21,3 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	25,1 [k. A.]	20,4 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die mediane Behandlungsdauer ist in der Studie ALTA-1L im Interventionsarm fast 3-mal länger als im Vergleichsarm (Median: 24,3 vs. 8,4 Monate). Die mediane Beobachtungsdauer zum Endpunkt Gesamtüberleben ist zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Da die Beobachtungsdauer für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen an die Behandlungsdauer geknüpft ist (siehe Tabelle 8), sind auch die Beobachtungsdauern im Brigatinib-Arm länger als im Crizotinib-Arm. Hier zeigt sich, dass die Beobachtungsdauern der Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Nebenwirkungen deutlich weniger stark zwischen den Behandlungsarmen abweichen als die Behandlungsdauern. Dabei ist zu berücksichtigen, dass im Crizotinib-Arm die Beobachtungen für diese Endpunkte fortgeführt wurden, wenn die Patientinnen und Patienten eine Folgebehandlung mit Brigatinib erhalten haben (siehe Tabelle 8 und nachfolgender Abschnitt).

### ***Folgetherapien***

In den öffentlich verfügbaren Quellen liegen nur wenige Angaben zu Folgetherapien in der Studie ALTA-1L vor. Aus den Angaben in Modul 4 B geht lediglich hervor, dass 61 (44,2 %) der Patientinnen und Patienten im Crizotinib-Arm zum vorliegenden Datenschnitt (28.06.2019) eine Folgetherapie mit Brigatinib erhalten haben. Hierbei handelt es sich um eine zugelassene Anwendung von Brigatinib [7].

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ALTA-1L	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ALTA-1L als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass die Ergebnisse der RCT ALTA-1L aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. So entspräche die Dosierung der eingesetzten Wirkstoffe jeweils der im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation eingesetzten Dosierung. Zudem spiegelte sich die Vorbehandlung der Studienteilnehmer im deutschen Versorgungskontext wider. Hierbei verweist der pU auf eine Auswertung der Lungenkrebsregisterstudie CRISP (Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients) nach der teilweise auch ALK-positive Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie als Erstlinientherapie erhielten [8]. Diese Patientinnen und Patienten waren von den Einschlusskriterien der Studie ALTA-1L umfasst. Zudem war gemäß pU die Mehrheit der Studienteilnehmer kaukasischer Abstammung (58,9 %) bzw. wurde in europäischen Studienzentren eingeschlossen (52,0 %). Zusammenfassend stellt der pU fest, dass die Ergebnisse der Studie ALTA-1L uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 und Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht.

### Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen sind in der Studie ALTA-1L als UEs erfasst. Der pU legt keine Auswertungen vor, bei denen diese Ereignisse aus den Gesamtraten der UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs herausgerechnet wurden. Der Einfluss der Progression der Grunderkrankung auf die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen wird in der vorliegenden Situation jedoch nicht als gravierend eingeschätzt, da die Raten der Systemorganklassen (SOCs), die potenziell Ereignisse des Progresses der Grunderkrankung darstellen (beispielsweise gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen]) zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar sind.

### Endpunkt Zeit bis zur Progression im zentralen Nervensystem

Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) haben eine besondere Bedeutung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Endpunkt Zeit bis zur Progression im ZNS war in der Studie ALTA-1L definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten radiologischen Nachweis eines Krankheitsprogresses im ZNS. Die Beurteilung des radiologischen Nachweises

erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges Komitee entsprechend der RECIST-Kriterien. Die Beurteilung beruht damit ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und berücksichtigt keine von Patientinnen oder Patienten wahrnehmbare Symptomatik. Damit ist diese Operationalisierung des Endpunkts nicht unmittelbar patientenrelevant. Darüber hinaus liegen in der Studie ALTA-1L patientenrelevante und von der Patientin bzw. dem Patienten selbst berichtete Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Der Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress wird daher nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Unabhängig von der Patientenrelevanz sind diese Ergebnisse aus den folgenden methodischen Gründen nur eingeschränkt interpretierbar:

- Patientinnen und Patienten wurden für den Endpunkt ZNS-Progression nur bis zur letzten Gabe der Studienmedikation, bis zur Krankheitsprogression oder Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie beobachtet. Somit ist die Beobachtungszeit, wie auch für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, systematisch verkürzt.
- Dies bedeutet insbesondere auch, dass Patientinnen und Patienten, die zuvor eine Progression außerhalb des ZNS hatten, für den Endpunkt ZNS-Progression zensiert wurden. Mit den vom pU im Dossier vorgelegten Auswertungen wurde somit nur ein Teil der ZNS-Progressionen erfasst, nämlich nur solche, die vor einer Progression der Erkrankung außerhalb des ZNS aufgetreten sind. Wie viele Ereignisse durch diese Auswertung unberücksichtigt bleiben, ist unklar.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs <sup>a</sup>
ALTA-1L	ja	ja	nein <sup>b</sup>	ja	ja	ja	ja	ja
a. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Augenerkrankungen (SOC, UEs)“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)“, „Peripheres Ödem (PT, UEs)“, „Kreatinphosphokinase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq 3$ ])“ und „Bluthochdruck (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq 3$ ])“. b. keine Daten in Modul 4 B des Dossiers vorhanden (siehe unten) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis								

### Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-LC13

In der Studie ALTA-1L wurden gemäß Protokolländerung vom 21.09.2016 Daten zur Symptomatik auch mit dem Instrument EORTC QLQ-LC13 erhoben. Diese Erfassung startete jedoch erst ca. 4 Monate nach Einschluss der 1. Patientin bzw. des 1. Patienten. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits 134 der insgesamt 275 Patientinnen und Patienten (48,9 %) randomisiert. Der pU stellt in Modul 4 B des Dossiers keine Ergebnisse für den EORTC QLQ-LC13 dar und begründet dies damit, dass die Rückläufe, bezogen auf die gesamte Studienpopulation, deutlich unter 70 % lägen und daher ein relevanter Anteil der Studienpopulation nicht in die Erhebung eingingen. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Bei den Patientinnen und Patienten, die nach der Einführung des EORTC QLQ-LC13 eingeschlossen wurden, ist von einer zufälligen und repräsentativen Teilpopulation auszugehen. Aus den Angaben in Modul 4 B geht hervor, dass für alle Patientinnen und Patienten dieser Teilpopulation zu Studieneinschluss Daten vorlagen. Aus den Angaben des pU ergibt sich somit nicht, dass die Daten nicht verwertbar sind.



## 2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs <sup>a</sup>
ALTA-1L	N	N	H <sup>b, c, d</sup>	– <sup>e</sup>	H <sup>b, c, d</sup>	H <sup>d, f</sup>	H <sup>d, f</sup>	H <sup>b, d</sup>	H <sup>b, d, f</sup>

a. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Augenerkrankungen (SOC, UEs)“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)“, „Peripheres Ödem (PT, UEs)“, „Kreatinphosphokinase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“ und „Bluthochdruck (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“.

b. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung (bei den spezifischen UEs nur für die nicht schweren spezifischen UEs)

c. im Studienverlauf stark sinkende und zwischen den Therapiearmen differenzielle Rückläufe von Fragebogen

d. selektive längere Nachbeobachtung im Crizotinib-Arm nur für Patientinnen und Patienten, die nach Progress Brigatinib als Folgetherapie erhalten.

e. keine Daten in Modul 4 B des Dossiers vorhanden (siehe Abschnitt 2.4.1)

f. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben werden als potenziell niedrig verzerrt bewertet. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial aufgrund von Therapiewechsel vom Crizotinib-Arm in den Brigatinib-Arm als hoch, da zum vorliegenden Datenschnitt bereits 44,2 % der Patientinnen und Patienten des Crizotinib-Arms als Folgetherapie Brigatinib erhielten. Diese Bewertung ist nicht sachgerecht, da die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Brigatinib, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, gemäß Fachinformation [7] zugelassen und gemäß Leitlinien eine therapeutische Möglichkeit ist [9,10].

Die Ergebnisse zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, jeweils erhoben über das Instrument EORTC QLQ-C30 werden als potenziell hoch verzerrt bewertet. Die Gründe hierfür sind die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie die

im Studienverlauf stark sinkenden und zwischen den Therapiearmen differenziellen Rückläufe von Fragebogen. Des Weiteren wurden Patientinnen und Patienten im Kontrollarm selektiv weiterbeobachtet. Nach einem Progress konnten Patientinnen und Patienten im Crizotinib-Arm nach Ermessen des Arztes als Folgetherapie Brigatinib erhalten und wurden auch während dieser Behandlung weiter beobachtet. Für Patientinnen und Patienten, die Crizotinib nicht als Folgetherapie erhielten, endete die Beobachtung 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation. Der pU begründet seine Bewertung eines hohen Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte ausschließlich mit dem offenen Studiendesign.

Die Ergebnisse zu Endpunkten zu Nebenwirkungen werden aufgrund der selektiven Weiterbeobachtung im Kontrollarm als potenziell hoch verzerrt bewertet. Darüber hinaus trägt bei allen Nebenwirkungsendpunkten mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs der möglicherweise hohe Anteil an Patientinnen und Patienten mit unvollständiger Beobachtung aus potenziell informativen Gründen aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Therapiearmen zum hohen Verzerrungspotenzial bei. Bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkten trägt zusätzlich die fehlende Verblindung bei der Endpunkterhebung zu einem hohen Verzerrungspotenzial bei. Der pU bewertet die Ergebnisse zu allen Nebenwirkungen aufgrund der fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt, unterscheidet dabei aber nicht zwischen schwerwiegenden / schweren und nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen.

### **2.4.3 Ergebnisse**

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Brigatinib mit Crizotinib bei Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, zusammen.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A dargestellt. Die Tabellen mit den Ereignissen zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs befinden sich in Anhang B.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>ALTA-1L</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	137	n. e. [k. A.] 33 (24,1)	138	n. e. [k. A.] 37 (26,8)	0,91 [0,57; 1,47]; 0,771
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen) <sup>b</sup>					
Fatigue	131	15,6 [7,5; n. e.] 66 (50,4)	131	4,8 [3,3; 8,6] 83 (63,4)	0,67 [0,48; 0,93]; 0,013
Übelkeit und Erbrechen	131	12,0 [4,0; n. e.] 67 (51,1)	131	2,8 [1,9; 5,6] 92 (70,2)	0,55 [0,40; 0,76]; < 0,001
Schmerzen	131	12,1 [6,4; 23,2] 69 (52,7)	131	8,1 [5,7; 11,6] 75 (57,3)	0,82 [0,59; 1,15]; 0,301
Dyspnoe	131	28,6 [10,2; n. e.] 58 (44,3)	131	16,8 [10,2; n. e.] 53 (40,5)	0,98 [0,67; 1,43]; 0,839
Schlaflosigkeit	131	n. e. [18,6; n. e.] 52 (39,7)	131	22,1 [12,7; n. e.] 48 (36,6)	0,91 [0,61; 1,35]; 0,736
Appetitverlust	131	n. e. [17,5; n. e.] 52 (39,7)	131	9,2 [6,3; 24,9] 63 (48,1)	0,62 [0,43; 0,90]; 0,009
Obstipation	131	12,0 [6,5; n. e.] 65 (49,6)	131	2,8 [1,9; 3,9] 84 (64,1)	0,52 [0,38; 0,73]; < 0,001
Diarrhö	131	2,1 [1,9; 3,8] 91 (69,5)	131	2,8 [1,9; 3,8] 90 (68,7)	1,00 [0,75; 1,34]; 0,968
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 – Symptomskalen)			keine Daten vorhanden <sup>c</sup>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen <sup>b</sup>					
globaler Gesundheitsstatus	131	26,7 [8,3; n. e.] 57 (43,5)	131	8,3 [5,7; 13,5] 70 (53,4)	0,70 [0,49; 1,00]; 0,049
körperliche Funktion	131	n. e. [13,9; n. e.] 55 (42,0)	131	10,3 [6,5; 17,5] 67 (51,1)	0,67 [0,47; 0,97]; 0,051
Rollenfunktion	131	10,2 [4,3; 21,2] 72 (55,0)	131	6,5 [3,9; 9,5] 77 (58,8)	0,84 [0,61; 1,17]; 0,356
emotionale Funktion	131	n. e. [22,2; n. e.] 48 (36,6)	131	10,1 [7,6; 14,8] 68 (51,9)	0,56 [0,38; 0,81]; 0,002
kognitive Funktion	131	9,3 [4,7; 16,2] 76 (58,0)	131	4,5 [3,4; 8,3] 83 (63,4)	0,75 [0,54; 1,02]; 0,066
soziale Funktion	131	27,7 [14,3; n. e.] 58 (44,3)	131	4,8 [2,9; 12,7] 74 (56,5)	0,59 [0,42; 0,85]; 0,004

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Nebenwirkungen<sup>d</sup></b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	136	0,2 [0,1; 0,3] 135 (99,3)	137	0,03 [0,03; 0,07] 137 (100)	–
SUEs	136	n. e. 45 (33,1)	137	n. e. [27,6; n. e.] 51 (37,2)	0,68 [0,44; 1,06]; 0,079
schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	136	5,1 [2,8; 8,4] 99 (72,8)	137	6,5 [4,0; 12,1] 84 (61,3)	1,25 [0,94; 1,68]; 0,139
Abbruch wegen UEs	136	n. e. 17 (12,5)	137	n. e. 12 (8,8)	1,42 [0,68; 2,99]; 0,297
spezifische UEs					
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	136	n. e. 22 (16,2)	137	2,8 [0,4; n. e.] 75 (54,7)	0,19 [0,12; 0,32]; < 0,001
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts (SOC, UEs)	136	1,0 [0,7; 2,0] 104 (76,5)	137	0,1 [0,1; 0,2] 121 (88,3)	0,50 [0,38; 0,66]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	136	8,0 [5,5; 15,4] 73 (53,7)	137	n. e. 42 (30,7)	2,07 [1,42; 3,05]; < 0,001
peripheres Ödem (PT, UEs)	136	n. e. 9 (6,6)	137	17,9 [9,7; n. e.] 61 (44,5)	0,10 [0,05; 0,22]; < 0,001
Kreatinphosphokinase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE- Grad $\geq 3$ ])	136	n. e. 33 (24,3)	137	n. e. 2 (1,5)	18,26 [4,38; 76,13]; < 0,001
Bluthochdruck (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq 3$ ])	136	n. e. 16 (11,8)	137	n. e. 4 (2,9)	4,19 [1,40; 12,57]; 0,007
<p>a. HR und 95 %-KI aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Stratifizierungsparametern als Kovariaten; p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test. Stratifizierungsvariablen: Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Studienbeginn und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung</p> <p>b. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte (für die Symptomskalen) bzw. Abnahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte (für die Funktionsskalen) im Vergleich zu Studienbeginn</p> <p>c. keine Daten in Modul 4 B des Dossiers vorhanden (siehe Abschnitt 2.4.1)</p> <p>d. Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem</p>					

Auf Basis der verfügbaren Daten kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen liegt jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor, sodass maximal ein Anhaltspunkt beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden kann. Für den Endpunkt Kreatinphosphokinase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) lässt sich trotz des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis, beispielsweise für einen geringeren oder höheren Schaden, aussprechen. Weitere Angaben finden sich bei der Beschreibung der Ergebnisse.

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Für Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen, für diese Patientinnen und Patienten ist ein Zusatznutzen nicht belegt (siehe Abschnitt 2.4.4).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

## **Morbidität**

### ***Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen)***

#### *Schmerzen*

Für die Skala Schmerzen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Für Männer zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen, für Männer ist ein Zusatznutzen nicht belegt (siehe Abschnitt 2.4.4).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Gesamtpopulation ohne Berücksichtigung der Effektmodifikation keinen Zusatznutzen ableitet.

#### *Übelkeit und Erbrechen, Obstipation*

Für die Skalen Übelkeit und Erbrechen sowie Obstipation zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich für beide Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

Die Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die beiden Skalen jeweils einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

### *Fatigue und Appetitverlust*

Für die Skalen Fatigue und Appetitverlust zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Der Unterschied ist allerdings für diese Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen jeweils nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diese beiden Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die beiden Skalen Fatigue und Appetitverlust jeweils einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

### *Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö*

Für die Skalen Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung zum Zusatznutzen für die Endpunkte Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö stimmt mit der des pU überein.

### ***Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)***

Zur Symptomatik erhoben über den EORTC QLQ-LC13 liegen in Modul 4 B keine Ergebnisse vor (siehe Abschnitt 2.4.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen***

#### *Globaler Gesundheitszustand und emotionale Funktion*

Für die Skalen globaler Gesundheitszustand und emotionale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich für diese beiden Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

Die Einschätzung zum Zusatznutzen weicht von der des pU ab, der für die Skala globaler Gesundheitszustand keinen Zusatznutzen und für die Skala emotionale Funktion einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

#### *Rollenfunktion und soziale Funktion*

Für die Skala Rollenfunktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Skala soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Es liegt jedoch für beide Skalen jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt

sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Für Männer zeigt sich dagegen jeweils kein Zusatznutzen, für Männer ist ein Zusatznutzen nicht belegt (siehe Abschnitt 2.4.4).

Die Einschätzung zum Zusatznutzen weicht von der des pU ab. Der pU leitet für die Skala Rollenfunktion keinen Zusatznutzen und für die Skala soziale Funktion einen Hinweis auf einen Zusatznutzen jeweils auf Basis der Gesamtpopulation ohne Berücksichtigung der Effektmodifikation ab.

#### *Körperliche Funktion und kognitive Funktion*

Für die Skalen körperliche Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Skala körperliche Funktion weicht die Einschätzung von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet. Die Einschätzung zum Zusatznutzen für die Skala kognitive Funktion stimmt mit der des pU überein.

#### **Nebenwirkungen**

##### *SUEs*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahren ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt (siehe Abschnitt 2.4.4).

Die Einschätzung zum Zusatznutzen weicht von der Einschätzung des pU ab, der für SUEs ohne Berücksichtigung der Effektmodifikation auf Basis der Gesamtpopulation keinen Zusatznutzen ableitet.

##### *Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für beide Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung zum Zusatznutzen stimmt für beide Endpunkte mit der des pU überein.

### *Spezifische UEs*

#### *Augenerkrankungen (SOC, UEs), peripheres Ödem (bevorzugter Begriff [PT], UEs)*

Für die Endpunkte Augenerkrankungen (SOC, UEs) und peripheres Ödem (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich für beide Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

Für beide Endpunkte zeigt sich darüber hinaus eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Da sich für beide Endpunkte in den Subgruppen sowie in der Gesamtpopulation jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden jeweils gleichen Ausmaßes ergibt (siehe Abschnitt 2.4.4), wird im Folgenden für beide Endpunkte jeweils das Ergebnis der Gesamtpopulation bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)*

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)*

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahren ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Für Patientinnen und Patienten  $< 65$  Jahren ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt (siehe Abschnitt 2.4.4).

#### *Kreatinphosphokinase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq 3$ ])*

Für den Endpunkt Kreatinphosphokinase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Aufgrund der Größe des Effekts und des frühen Auftretens der Ereignisse fast ausschließlich im Brigatinib-Arm (siehe Abbildung 39) wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene bei diesen schweren UEs eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

#### *Bluthochdruck (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq 3$ ])*

Für den Endpunkt Bluthochdruck (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.



Die Einschätzungen zu den spezifischen Schadenendpunkten weichen von der Einschätzung des pU ab, der spezifische UEs darstellt, diese aber bei der Ableitung des Zusatznutzen gemeinsam mit den Gesamtraten betrachtet.

#### **2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Bewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale herangezogen:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)

Zusätzlich wurde aufgrund der besonderen Bedeutung von Hirnmetastasen insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC [9] das Subgruppenmerkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein) betrachtet.

In der Studie ALTA-1L waren keine Subgruppenmerkmale präspezifiziert. Das Merkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn war Stratifizierungsmerkmal.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 15 fasst die Subgruppenergebnisse von Brigatinib im Vergleich zur Crizotinib zusammen.

Tabelle 15: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>
<b>ALTA-1L</b>						
<b>Gesamtüberleben</b>						
Hirnmetastasen zu Studienbeginn						
ja	41	n. e. [28,1; n. e.] 10 (24,4)	40	n. e. [18,5; n. e.] 18 (45,0)	0,45 [0,21; 0,99]	0,046
nein	96	n. e. 23 (24,0)	98	n. e. 19 (19,4)	1,41 [0,77; 2,60]	0,272
Gesamt					Interaktion <sup>b</sup> :	0,024
<b>Schmerzen (EORTC QLQ-C30)</b>						
Geschlecht						
Frauen	65	18,7 [6,4; n. b.] 33 (50,8)	76	6,5 [3,7; 8,6] 50 (65,8)	0,56 [0,35; 0,88]	0,019
Männer	66	9,3 [3,8; 19,4] 36 (54,5)	55	15,6 [7,5; n. b.] 25 (45,4)	1,30 [0,77; 2,19]	0,231
Gesamt					Interaktion <sup>b</sup> :	0,022
<b>Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30)</b>						
Geschlecht						
Frauen	65	20,3 [4,7; n. b.] 32 (49,2)	76	3,9 [2,8; 7,7] 49 (64,5)	0,53 [0,34; 0,85]	0,007
Männer	66	6,6 [1,9; 15,9] 40 (60,6)	55	8,1 [4,7; n. b.] 28 (50,9)	1,37 [0,84; 2,25]	0,184
Gesamt					Interaktion <sup>b</sup> :	0,012
<b>Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30)</b>						
Geschlecht						
Frauen	65	n. e. [14,3; n. e.] 23 (35,4)	76	3,7 [2,0; 8,3] 48 (63,2)	0,40 [0,24; 0,67]	< 0,001
Männer	66	16,6 [3,8; 27,7] 35 (53,0)	55	12,7 [3,8; n. b.] 26 (47,3)	0,95 [0,56; 1,59]	0,974
Gesamt					Interaktion <sup>b</sup> :	0,005
<b>SUEs<sup>c</sup></b>						
Alter						
< 65 Jahre	92	n. e. 20 (21,7)	94	n. e. [29,5; n. e.] 32 (34,0)	0,56 [0,32; 0,98]	0,037
≥ 65 Jahre	44	13,7 [1,9; n. e.] 25 (56,8)	43	16,9 [5,7; n. e.] 19 (44,2)	1,28 [0,70; 2,35]	0,377
Gesamt					Interaktion <sup>b</sup> :	0,039

Tabelle 15: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Augenerkrankungen (SOC, UEs)</b>						
Geschlecht						
Frauen	69	n. e. 10 (14,5)	80	0,3 [0,2; 1,3] 53 (66,3)	0,12 [0,06; 0,24]	< 0,001
Männer	67	n. e. 12 (17,9)	57	n. e. [9,6; n. e.] 22 (38,6)	0,33 [0,16; 0,68]	0,002
Gesamt					Interaktion <sup>b</sup> :	0,024
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)</b>						
Alter						
< 65 Jahre	92	10,1 [4,6; 19,2] 49 (53,3)	94	n. e. [21,3; n. e.] 35 (37,2)	1,51 [0,98; 2,36]	0,079
≥ 65 Jahre	44	6,5 [2,8; 15,4] 24 (54,4)	43	n. e. 7 (16,3)	5,66 [2,39; 13,45]	< 0,001
Gesamt					Interaktion <sup>b</sup> :	0,027
<b>Peripheres Ödem (PT, UEs)</b>						
Geschlecht						
Frauen	69	n. e. 2 (2,9)	80	15,4 [3,7; n. e.] 41 (51,3)	0,04 [0,01; 0,17]	< 0,001
Männer	67	n. e. 7 (10,4)	57	n. e. [11,8; n. e.] 20 (35,1)	0,18 [0,07; 0,45]	< 0,001
Gesamt					Interaktion <sup>b</sup> :	0,030
<p>a. HR und 95 %-KI aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Stratifizierungsparametern als Kovariaten; p-Wert für die einzelnen Subgruppen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test; Stratifizierungsvariablen: Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Baseline und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung</p> <p>b. p-Werte für die Interaktionstests wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet.</p> <p>c. Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechnet; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber Crizotinib. Für Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dies ergibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

## **Morbidität**

### ***Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen)***

#### *Schmerzen*

Für die Skala Schmerzen zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib gegenüber Crizotinib. Daraus ergibt sich für Frauen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber Crizotinib. Für Männer zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dies ergibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, ein Zusatznutzen ist damit für Männer nicht belegt.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen***

#### *Rollenfunktion und soziale Funktion*

Für die Skalen Rollenfunktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für beide Skalen zeigt sich bei Frauen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib gegenüber Crizotinib. Daraus ergibt sich für beide Endpunkte für Frauen jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber Crizotinib. Für Männer zeigt sich in beiden Skalen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied. Für Männer gibt es jeweils keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, ein Zusatznutzen ist damit für Männer nicht belegt.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs***

Für SUEs zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib gegenüber Crizotinib. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Brigatinib gegenüber Crizotinib. Für

Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahren zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Für diese Patientengruppe ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

### ***Spezifische UEs***

#### *Augenerkrankungen (SOC, UEs), peripheres Ödem (PT, UEs)*

Für die Endpunkte Augenerkrankungen (SOC, UEs) und peripheres Ödem (PT, UEs) zeigt sich jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Sowohl für Frauen als auch für Männer zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich in beiden Endpunkten für beide Geschlechter jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib bei gleichem Ausmaß. Da sich in beiden Subgruppen sowie der Gesamtpopulation jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden gleichen Ausmaßes ergibt, wird im Folgenden für beide Endpunkte das Ergebnis der Gesamtpopulation bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)*

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Brigatinib. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahren ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Für Patientinnen und Patienten  $< 65$  Jahren zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Für Patientinnen und Patienten  $< 65$  Jahren ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Die Ableitung von Aussagen zu einzelnen Subgruppen weicht vom Vorgehen des pU ab, der bei seiner Ableitung des Zusatznutzens lediglich das Subgruppenmerkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn beim Endpunkt Gesamtüberleben anführt.

## **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [11].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und zu den Nebenwirkungen**

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

#### ***EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust, Obstipation***

Im Modul 4 B des Dossiers liegen keine Informationen zur Zuordnung des Schweregrads für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust und Obstipation vor. Daher werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

#### ***Spezifische UEs: Augenerkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) und peripheres Ödem (PT, UEs)***

Die Endpunkte Augenerkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) und peripheres Ödem (PT, UEs) werden der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen, da der Anteil an schweren bzw. schwerwiegenden Ereignissen gering ist.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Brigatinib vs. Crizotinib (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Brigatinib vs. Crizotinib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben		
Hirnmetastasen zu Studienbeginn		
ja	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,45 [0,21; 0,99]; p = 0,046 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität $0,95 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
nein	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,41 [0,77; 2,60]; p = 0,272	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen – Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte)		
Fatigue	Median: 15,6 vs. 4,8 HR: 0,67 [0,48; 0,93]; p = 0,013	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
Übelkeit und Erbrechen	Median: 12,0 vs. 2,8 HR: 0,55 [0,40; 0,76]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_o < 0,80$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schmerzen		
Geschlecht		
Frauen	Median: 18,7 vs. 6,5 HR: 0,56 [0,35; 0,88]; p = 0,019 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Männer	Median: 9,3 vs. 15,6 HR: 1,30 [0,77; 2,19]; p = 0,231	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	Median: 28,6 vs. 16,8 HR: 0,98 [0,67; 1,43]; p = 0,839	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: n. e. vs. 22,1 HR: 0,91 [0,61; 1,35]; p = 0,736	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Brigatinib vs. Crizotinib (mehreseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Brigatinib vs. Crizotinib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
Appetitverlust	Median: n. e. vs. 9,2 HR: 0,62 [0,43; 0,90]; p = 0,009	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
Obstipation	Median: 12,0 vs. 2,8 HR: 0,52 [0,38; 0,73]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>o</sub> < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö	Median: 2,1 vs. 2,8 HR: 1,00 [0,75; 1,34]; p = 0,968	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen)	keine Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
globaler Gesundheitszustand	Median: 26,7 vs. 8,3 HR: 0,70 [0,49; 1,00]; p = 0,049 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
körperliche Funktion	Median: n. e. vs. 10,3 HR: 0,67 [0,47; 0,97]; p = 0,051	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion Geschlecht Frauen	Median: 20,3 vs. 3,9 HR: 0,53 [0,34; 0,85]; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI <sub>o</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Männer	Median: 6,6 vs. 8,1 HR: 1,37 [0,84; 2,25]; p = 0,184	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Median: n. e. vs. 10,1 HR: 0,56 [0,38; 0,81]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI <sub>o</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich



Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Brigatinib vs. Crizotinib (mehreseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b> <b>Effektmodifikator</b> <b>Subgruppe</b>	<b>Brigatinib vs. Crizotinib</b> <b>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)</b> <b>Effektschätzung [95 %-KI];</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
kognitive Funktion	Median: 9,3 vs. 4,5 HR: 0,75 [0,54; 1,02]; p = 0,066	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion Geschlecht Frauen	Median: n. e. vs. 3,7 HR: 0,40 [0,24; 0,67]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI <sub>o</sub> < 0,75 und Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Männer	Median: 16,6 vs. 12,7 HR: 0,95 [0,56; 1,59]; p = 0,974	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs Alter < 65 Jahre	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,56 [0,32; 0,98]; p = 0,037 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
≥ 65 Jahre	Median: 13,7 vs. 16,9 HR: 1,28 [0,70; 2,35]; p = 0,377	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: 5,1 vs. 6,5 HR: 1,25 [0,94; 1,68]; p = 0,139	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,42 [0,68; 2,99]; p = 0,297	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	Median: n. e. vs. 2,8 HR: 0,19 [0,12; 0,32]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	Median: 1,0 vs. 0,1 HR: 0,50 [0,38; 0,66]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Brigatinib vs. Crizotinib (mehrseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b> <b>Effektmodifikator</b> <b>Subgruppe</b>	<b>Brigatinib vs. Crizotinib</b> <b>Mediane Zeit bis zum Ereignis</b> <b>(Monate)</b> <b>Effektschätzung [95 %-KI];</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)  Alter  < 65 Jahre	Median: 10,1 vs. n. e. HR: 1,51 [0,98; 2,36]; p = 0,079	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
≥ 65 Jahre	Median: 6,5 vs. n. e. HR: 5,66 [2,39; 13,45]; HR: 0,18 [0,07; 0,42] <sup>d</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Peripheres Ödem (PT, UEs)	Median: n. e. vs. 17,9 HR: 0,10 [0,05; 0,22]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Kreatinphosphokinase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	Median: n. e. vs. n. e. HR: 18,26 [4,38; 76,13]; HR: 0,05 [0,01; 0,23] <sup>d</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis <sup>e</sup>	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Bluthochdruck (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	Median: n. e. vs. n. e. HR: 4,19 [1,40; 12,57]; HR: 0,24 [0,08; 0,71] <sup>d</sup> ; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e. Aufgrund der Größe des Effekts und des frühen Auftretens der Ereignisse fast ausschließlich im Brigatinib-Arm trotz des hohen Verzerrungspotenzials keine Herabstufung der Ergebnissicherheit bei diesen schweren spezifischen UEs</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI<sub>o</sub>: obere Grenze Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja)</li> </ul>               Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering             </li> </ul>	-
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übelkeit und Erbrechen, Obstipation: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ Schmerzen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Geschlecht (Frauen)</li> </ul>               Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering             </li> </ul>	-
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ globaler Gesundheitsstatus und emotionale Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (globaler Gesundheitsstatus) und beträchtlich (emotionale Funktion)</li> <li>▪ Rollenfunktion, soziale Funktion               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Geschlecht (Frauen)</li> </ul>               Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (Rollenfunktion) und erheblich (soziale Funktion)             </li> </ul>	-
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Augenerkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Peripheres Ödem (PT, UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUEs               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Alter (&lt; 65 Jahre):</li> </ul>               Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering             </li> </ul>	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Alter (≥ 65 Jahre):</li> </ul>               Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich             </li> </ul> schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kreatinphosphokinase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▪ Bluthochdruck (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> </ul>
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Der positive Effekt im Gesamtüberleben zeigt sich nur bei Patientinnen

und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte im Folgenden getrennt nach Patientinnen und Patienten mit und ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Die Effektmodifikationen in einzelnen weiteren Endpunkten durch die Merkmale Alter und Geschlecht haben keine Auswirkungen auf die Gesamtaussage zum Zusatznutzen, da in den jeweiligen Endpunktkategorien auch jeweils Effekte gleicher Richtung in der Gesamtpopulation vorliegen. Diese Effektmodifikationen werden daher im Folgenden nicht gesondert aufgeführt.

### **Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn**

Für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ergibt sich auf der positiven Seite für das Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Für diese Patientinnen und Patienten kommen aus den Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und gesundheitsbezogene Lebensqualität Anhaltspunkte mit unterschiedlichem Ausmaß hinzu. Bei den Nebenwirkungen ergeben sich auf der positiven Seite in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mehrere Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden mit jeweils beträchtlichem Ausmaß.

Den positiven Effekten stehen auf der negativen Seite höhere Schäden bei Nebenwirkungen gegenüber. In der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zeigt sich bei 2 spezifischen UEs jeweils ein höherer Schaden mit erheblichem Ausmaß und unterschiedlicher Aussagesicherheit (Hinweis und Anhaltspunkt).

Insgesamt überwiegen die positiven Effekte und es ergibt sich daher für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

### **Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn**

Für Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich beim Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ansonsten liegt die gleiche Situation vor, wie bei Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn: Anhaltspunkten für einen Zusatznutzen in den Kategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mit unterschiedlichem Ausmaß auf der positiven Seite stehen auf der negativen Seite 1 Anhaltspunkt für und 1 Hinweis auf einen höheren Schaden mit jeweils erheblichem Ausmaß bei spezifischen UEs in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen gegenüber. Für die Abwägung wurde außerdem berücksichtigt, dass die Punktschätzung (Hazard Ratio) für das Gesamtüberleben für die Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn deutlich über 1 liegt (bei fehlender statistischer Signifikanz der Effektschätzung). In der Abwägung überwiegen jedoch insgesamt die positiven Effekte, allerdings bei einer geringeren Aussagesicherheit im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Für die Patientengruppe ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn ergibt sich

somit ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Brigatinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Brigatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Alectinib oder <b>Crizotinib</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen<sup>b</sup>: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</li> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen<sup>b</sup>: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. bezogen auf den Beginn der Therapie</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt das NSCLC nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt entsprechend der Fachinformation [7]. Demnach ist Brigatinib gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC angezeigt, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

Der pU geht davon aus, dass sich die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in einem fortgeschrittenen, nicht mehr mit kurativer Intention behandelbaren Stadium IIIB oder IV gemäß Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) befinden.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht ein therapeutischer Bedarf nach Behandlungen, die zu einer Verbesserung der Prognose, insbesondere bei Vorliegen intrakranieller Metastasierung, beitragen und den Patientinnen bzw. Patienten durch effektive Tumorkontrolle ein beschwerdefreieres Leben ermöglichen.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt für die Anzahl der Patientinnen und Patienten sowohl eine Spanne für die Untergrenze als auch eine Spanne für die Obergrenze. Als Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zieht der pU letztendlich den niedrigeren Wert aus der Schätzung der Untergrenze sowie den höheren Wert aus der Schätzung der Obergrenze heran. Das Vorgehen des pU ist in Tabelle 19 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 19: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%] <sup>a</sup>	Ergebnis (Patientenzahl) <sup>a</sup>
<b>Ermittlung der Untergrenze</b>			
A1	prognostizierte Inzidenz des Lungenkarzinoms im Jahr 2020		<b>62 380</b>
A2	von Schritt A1 diejenigen mit NSCLC	<b>79,34–82,03</b>	<b>49 492–51 170</b>
A3	von Schritt A2 diejenigen im fortgeschrittenen Stadium (IIIB / IV)	<b>51,8–58,76</b>	<b>25 637–30 068</b>
A4	von Schritt A3 diejenigen mit ALK-positivem Tumor	<b>2,0–3,9</b>	<b>513–1173</b>
A5	von Schritt A4 diejenigen, bei denen eine Erstlinientherapie durchgeführt wird	<b>92,3–93,7</b>	<b>473–1099</b>
A6	von Schritt A5 diejenigen in der GKV	<b>87,5</b>	<b>414–962</b>
<b>Ermittlung der Obergrenze</b>			
B1	unterer Wert: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms 2016 oberer Wert: 5-Jahres-Prävalenz 2016 + prognostizierte Inzidenz des Lungenkarzinoms 2020		96 500– <b>158 880</b>
B2	von Schritt B1 diejenigen mit NSCLC	79,34– <b>82,03</b>	76 563– <b>130 329</b>
B3	von Schritt B2 diejenigen im fortgeschrittenen Stadium (IIIB / IV)	61,6– <b>66,1</b>	47 163– <b>86 148</b>
B4	von Schritt B3 diejenigen mit ALK-positivem Tumor	2,0– <b>7,0</b>	943– <b>6030</b>
B5	von Schritt B4 diejenigen ohne Vorbehandlung mit einem ALK-Inhibitor	<b>52,7</b>	497– <b>3178</b>
B6	von Schritt B5 diejenigen, für die eine weitere systemische Therapie infrage kommt	<b>80,1</b>	402– <b>2571</b>
B7	von Schritt B6 diejenigen in der GKV	<b>87,5</b>	351– <b>2250</b>
<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</b>			<b>414–2250</b>
a. Die Anteilswerte und Zwischenergebnisse, die für die Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation herangezogen wurden, sind <b>fett</b> markiert. ALK: anaplastische Lymphomkinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Im Folgenden werden lediglich die Anteilswerte und Zwischenergebnisse beschrieben, die für die Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation letztendlich herangezogen wurden.

### *Schätzung der Untergrenze*

Für die Berechnung der Untergrenze nimmt der pU an, dass alle Patientinnen und Patienten höherer Linien bereits eine zielgerichtete Therapie mit einem ALK-Inhibitor erhalten haben, wodurch sich die Zielpopulation ausschließlich auf neu erkrankte Patientinnen bzw. Patienten beschränken würde. Bei der Schätzung der Untergrenze der Patientenzahl orientiert sich der pU an dem in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Alectinib aus dem Jahr 2018 [12] beschriebenen Vorgehen und verwendet die dort angegebenen Anteilswerte für die Schritte A2 bis A5.

*A1) Ausgangsbasis: Inzidenz des Lungenkarzinoms 2020*

Der pU entnimmt dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ vom Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [13] die prognostizierte Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2020 in Höhe von 62 380 Patientinnen und Patienten und setzt diese als Ausgangsbasis an.

*A2) Patientinnen und Patienten mit NSCLC*

Der pU setzt einen Anteilswert in Höhe von 79,34 % [12] für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC an der Patientengruppe mit Lungenkrebs an. Auf diese Weise berechnet der pU eine Anzahl von 49 492 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

*A3) Patientinnen und Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (IIIB / IV)*

Anschließend setzt der pU einen Anteilswert von 51,8 % [12] für den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt A2 an, die sich im Stadium IIIB oder IV befinden. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 25 637 Patientinnen und Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium.

*A4) Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (IIIB / IV)*

Für den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt A3 mit einem ALK-positiven Tumor setzt der pU einen Anteil von 2 % [12] an und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 513 Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium.

*A5) Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (IIIB / IV), bei denen eine Erstlinientherapie durchgeführt wird*

Der pU setzt einen Anteilswert in Höhe von 92,3 % [12] für den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt A4 an, bei denen eine Erstlinientherapie durchgeführt wird. Er berechnet so 473 Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium, bei denen eine Erstlinientherapie durchgeführt wird.

*A6) GKV-Anteil*

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,5 % [14,15] schätzt der pU eine Untergrenze von 414 Patientinnen und Patienten in der GKV.

***Schätzung der Obergrenze***

Für die Berechnung der Obergrenze gibt der pU an, dass auch Patientinnen und Patienten höherer Therapielinien ALK-Inhibitor-naiv sein können. Bei der Schätzung der Obergrenze der Patientenzahl orientiert sich der pU an dem in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Alectinib aus dem Jahr 2017 [16] beschriebenen Vorgehen, das er um einen weiteren Schritt (Schritt B5) ergänzt. Für die Schritte B2 bis B4 sowie für Schritt B6 verwendet der pU die in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Alectinib aus dem Jahr 2017 [16] genannten Anteilswerte.



*B1) Ausgangsbasis: 5-Jahres-Prävalenz plus Inzidenz des Lungenkarzinoms*

Als Ausgangsbasis für die Berechnung der Obergrenze setzt der pU die Summe aus der 5-Jahres-Prävalenz und der Inzidenz des Lungenkarzinoms an. Der bereits erwähnten gemeinsamen Publikation des RKI und der GEKID [13] entnimmt er die dort für das Jahr 2016 ausgewiesene 5-Jahres-Prävalenz (96 500 Patientinnen und Patienten) sowie die prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2020 (62 380 Patientinnen und Patienten). Auf diese Weise berechnet der pU eine Anzahl von 158 880 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom.

*B2) Patientinnen und Patienten mit NSCLC*

Der pU setzt einen Anteilswert in Höhe von 82,03 % [16] für diejenigen Patientinnen und Patienten mit NSCLC an der Patientengruppe mit Lungenkrebs an. Auf diese Weise berechnet der pU eine Anzahl von 130 329 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

*B3) Patientinnen und Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (IIIB / IV)*

Anschließend setzt der pU einen Anteilswert in Höhe von 66,1 % [16] für diejenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt B2 an, die sich im Stadium IIIB oder IV befinden. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 86 148 Patientinnen und Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium.

*B4) Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (IIIB / IV)*

Für den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt B3 mit einem ALK-positiven Tumor setzt der pU einen Anteilswert von 7 % [16] an und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 6030 Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium.

*B5) Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (IIIB / IV) ohne Vorbehandlung mit einem ALK-Inhibitor*

Für diesen Schritt verweist der pU auf ein Poster zu einer Auswertung des CRISP-Registers [8]. Insgesamt umfasst die Auswertung Daten von 2204 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC in Deutschland, die zwischen dem 17.12.2015 und dem 30.06.2018 rekrutiert wurden. Demnach wurden laut pU 47,3 % aller ALK-positiven Patientinnen und Patienten in der Erstlinie mit einem ALK-Inhibitor therapiert. Die Gegenwahrscheinlichkeit von 52,7 % verwendet der pU als Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt B4, die noch nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden. Auf diese Weise berechnet er eine Anzahl von 3178 Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium ohne Vorbehandlung mit einem ALK-Inhibitor.

*B6) Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (IIIB / IV) ohne Vorbehandlung mit einem ALK-Inhibitor, für die eine weitere systemische Therapie infrage kommt*

Für den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt B5, für die eine weitere systemische Therapie infrage kommt, setzt der pU einen Anteilswert von 80,1 % [16] an. Übertragen

auf das Ergebnis aus Schritt B5 berechnet der pU eine Anzahl von 2571 Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium ohne Vorbehandlung mit einem ALK-Inhibitor, für die eine weitere systemische Therapie infrage kommt.

#### *B7) GKV-Anteil*

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,5 % [14,15] schätzt der pU eine Obergrenze von 2250 Patientinnen und Patienten in der GKV.

#### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von einer Unterschätzung auszugehen. Nachfolgend werden die wesentlichen als kritisch anzusehenden Aspekte der Herleitung näher erläutert:

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst sowohl Patientinnen und Patienten in der Erstlinie als auch Patientinnen und Patienten in den Folgelinien, sofern sie nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden. Demnach lässt sich die zu betrachtende Patientenpopulation, für die eine Behandlung mit Brigatinib infrage kommt, in 3 Patientengruppen unterteilen:

- im Betrachtungsjahr neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Patientengruppe 1)
- Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren (Patientengruppe 2)
- Patientinnen und Patienten, die bereits im Vorjahr ein fortgeschrittenes Stadium aufweisen, aber vor dem Betrachtungsjahr nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden (Patientengruppe 3)

#### *Zu Schritt A1 und A3)*

Für die Berechnung der Untergrenze nimmt der pU an, dass alle Patientinnen und Patienten höherer Therapielinien bereits eine zielgerichtete Therapie mit einem ALK-Inhibitor erhalten haben und daher nur für inzidente Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Brigatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet infrage kommt (Patientengruppe 1). Auf diese Weise werden jedoch Patientinnen und Patienten vernachlässigt, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren (Patientengruppe 2). Ferner werden durch die Annahme des pU potenziell Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die bereits im Vorjahr in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wurden, aber noch keine Behandlung mit einem ALK-Inhibitor erhalten haben (Patientengruppe 3).

*Zu Schritt B1 und B3)*

Für die Berechnung der Obergrenze gibt der pU an, dass auch Patientinnen und Patienten höherer Therapielinien ALK-Inhibitor-naiv sein können, weshalb er die Summe aus der 5-Jahres-Prävalenz und der Inzidenz ansetzt. Dieser Ansatz berücksichtigt für die Ausgangsbasis die Patientengruppen 1 und 3. Es werden jedoch Patientinnen und Patienten vernachlässigt, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium progredieren (Patientengruppe 2).

Außerdem erfolgt seitens des pU keine Hochrechnung der für das Jahr 2016 angegebenen 5-Jahres-Prävalenz, obwohl er von einer steigenden Anzahl prävalenter Patientinnen und Patienten ausgeht.

*Zu Schritt B5)*

Der pU überträgt den Anteilswert für diejenigen Patientinnen und Patienten, die in der Erstlinie nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, gleichermaßen auf inzidente und prävalente Patientinnen und Patienten.

Für die inzidente Patientengruppe führt dieses Vorgehen zu einer Unterschätzung, da grundsätzlich alle neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten noch nicht vorbehandelt sind. Daher kommt für alle Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC (Patientengruppe 1) eine Behandlung mit Brigatinib in der Erstlinie infrage.

Durch die Übertragung des Anteils auf die prävalente Patientengruppe werden auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zwar in der Erstlinie nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, jedoch in einer Folgelinie vor dem Betrachtungsjahr einen ALK-Inhibitor erhalten haben können. Für diese Patientinnen und Patienten kommt eine Therapie mit Brigatinib im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebiets nicht mehr infrage, weshalb dieses Vorgehen tendenziell zu einer Überschätzung der prävalenten Patientengruppe (Patientengruppe 3) führt.

Zusätzlich bestehen Unsicherheiten bezüglich des vom pU herangezogenen Anteils. Zum einen waren in dem ausgewerteten Register [8] lediglich Informationen zu Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC (entspricht Stadium IV) enthalten. Der pU überträgt den Anteil jedoch auch auf Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB. Zum anderen wurden seit Rekrutierungsbeginn weitere ALK-Inhibitoren für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC zugelassen (z. B. Alectinib [17]). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch die zusätzlichen Behandlungsalternativen ein höherer Anteil an Patientinnen und Patienten einen ALK-Inhibitor in der Erstlinie erhält, als dies im Rekrutierungszeitraum der Studie der Fall war. Dies würde auch den aktuellen Leitlinien entsprechen, die für die zu betrachtenden Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit einem ALK-Inhibitor empfehlen [9,18].

### *Zu Schritt B6)*

Der vom pU angesetzte Anteil für diejenigen Patientinnen und Patienten, für die eine weitere systemische Therapie infrage kommt, entstammt ursprünglich einer Publikation von Ou et al. (2014) [19]. Dort beschreibt der Wert den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression unter Crizotinib, die nach der Krankheitsprogression entweder eine weitere systemische Therapie erhalten haben oder weiterhin mit Crizotinib behandelt wurden. Da im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich Patientinnen und Patienten betrachtet werden, die noch nicht mit einem ALK-Inhibitor vorbehandelt wurden, ist der Anteilswert für die Herleitung der Zielpopulation nicht geeignet.

Es ist zudem anzumerken, dass grundsätzlich als absolute Obergrenze für alle Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit einem ALK-Inhibitor eine Therapie mit Brigatinib infrage kommt.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation steigen wird. Für das Jahr 2025 schätzt der pU eine Anzahl von 459 bis 3031 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

In der Nutzenbewertung wurden Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5). Dadurch wird die Zielpopulation in Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen und in Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen unterteilt. Zu den Anteilen dieser Subgruppen macht der pU im Rahmen der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation keine Angaben. Der pU beschreibt in Modul 3 B (Abschnitt 3.2.1) lediglich, dass bei Diagnosestellung zwischen 15 % und 35 % [20-23] der Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC eine Hirnmetastasierung aufweisen und dieser Anteil im Laufe der Erkrankung auf bis zu 70 % [24] ansteigen kann. Diese Anteile lassen sich jedoch nicht ohne Weiteres auf die Zielpopulation übertragen, da es sich bei den vom pU herangezogenen Quellen teilweise um Patientinnen und Patienten nach Therapie mit Crizotinib handelt [24], die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen sehr klein ist (n = 7 [22] bzw. n = 10 [21]) oder die Übertragbarkeit aus den klinischen Studien auf den deutschen Versorgungskontext (z. B. durch einen hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit asiatischer Abstammung) eingeschränkt ist [20,23]. Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass in der für das vorliegende Anwendungsgebiet vorgelegten Zulassungsstudie ALTA-1L der Anteil der Studienpopulation mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ca. 29,5 % (siehe Tabelle 9) beträgt, wobei auch hier die spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. hinsichtlich des ECOG-PS oder der Anzahl an erlaubten Vorbehandlungen) sowie der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten mit asiatischer Abstammung zu beachten sind. Zudem waren Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen von einer Teilnahme an der Studie ALTA-1L ausgeschlossen. Der Anteil von

Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen jeglicher Ausprägung fällt somit in der Studie ggf. geringer aus (ohne dies genauer quantifizieren zu können).

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Brigatinib die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Crizotinib oder
- Alectinib

Zu Brigatinib sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert der pU Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Kosten.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Brigatinib sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [6,7,17].

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar, da in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist [6,7,17] und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Brigatinib sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [6,7,17].

Für Brigatinib liefert der pU sowohl Angaben zum Verbrauch für das 1. Behandlungsjahr als auch für die Folgejahre.

#### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Brigatinib sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2020 wieder.

#### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt an, dass sich weder für die Behandlung mit Brigatinib noch mit Alectinib oder Crizotinib regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen ergeben. Anhand der Fachinformationen [6,7,17] lassen sich jedoch Unterschiede identifizieren, wie z. B. die regelmäßige Überwachung des Nüchternblutzuckers, die gemäß Fachinformation [17] lediglich bei Brigatinib erfolgen soll.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 22 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Brigatinib und die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Der pU ermittelt für Brigatinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 67 116,07 €

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Brigatinib sowie die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind plausibel.

Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt korrekt an, dass laut Fachinformation [7] für Brigatinib neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile keine weiteren Kontraindikationen vorliegen.

Des Weiteren gibt der pU an, dass in der Phase III-Zulassungsstudie ALTA-1L der Anteil der Patientinnen und Patienten, der die Behandlung zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts abgebrochen hatte, im Brigatinib-Arm bei 44,5 % und im Crizotinib-Arm bei 82,6 % lag.

Der pU erläutert, dass aufgrund der dynamischen Versorgungslandschaft eine Abschätzung des Versorgungsanteils von Brigatinib mit großer Unsicherheit behaftet und eine Abschätzung möglicher zukünftiger Veränderungen der Versorgungssituation derzeit nicht möglich sei.

## 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst sowohl Patientinnen und Patienten in der Erstlinie als auch Patientinnen und Patienten in den Folgelinien, sofern sie nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden. Für die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist von einer Unterschätzung auszugehen. Für die Untergrenze vernachlässigt der pU Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und die erst im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren, sowie Patientinnen und Patienten die bereits im Vorjahr ein fortgeschrittenes Stadium aufweisen, jedoch ALK-Inhibitor-naiv sind. Für die Obergrenze vernachlässigt der pU ebenfalls Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und die erst im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren sowie teilweise neu erkrankte Patientinnen und Patienten (siehe Schritt B5).

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Brigatinib, Alectinib und Crizotinib sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Brigatinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Brigatinib ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC angezeigt, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Brigatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Alectinib oder <b>Crizotinib</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen<sup>b</sup>: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</li> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen<sup>b</sup>: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. bezogen auf den Beginn der Therapie</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Brigatinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	414–2250	Für die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist von einer Unterschätzung auszugehen. Für die Untergrenze vernachlässigt der pU Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und die erst im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren, sowie Patientinnen und Patienten die bereits im Vorjahr ein fortgeschrittenes Stadium aufweisen, jedoch ALK-Inhibitor-naiv sind. Für die Obergrenze vernachlässigt der pU ebenfalls Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und die erst im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren sowie teilweise neu erkrankte Patientinnen und Patienten (siehe Schritt B5)
	Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen	k. A.	Der pU macht keine separaten Angaben für Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen. Aus der Zulassungsstudie ALTA-1L lässt sich für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ein Anteil von ca. 29,5 % ableiten, der sich jedoch nicht ohne Weiteres übertragen lässt (siehe Abschnitt 3.1.4).
	Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen	k. A.	
a. Angabe des pU			
ALK: anaplastische Lymphomkinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			



#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Brigatinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	67 116,07	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.
Alectinib <sup>b</sup>		73 479,84	
Crizotinib		65 994,19	

a. Angabe des pU. Die Angaben beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.  
 b. im Rahmen des zu bewertenden Anwendungsgebiets nur zur Erstlinienbehandlung zugelassen [17]  
 ALK: anaplastische Lymphomkinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Diagnostik: Der ALK-positive NSCLC-Status sollte vor der Einleitung der Behandlung mit Alunbrig® bekannt sein. Ein validierter ALK-Test ist notwendig, um Patienten mit ALK-positivem NSCLC zu identifizieren und die Behandlung mit Alunbrig® einleiten zu können. Die Bestimmung des ALK positiven NSCLC-Status sollte von Laboratorien mit nachgewiesener Erfahrung in der erforderlichen, speziellen Technik durchgeführt werden.*

*„Dosierung und Behandlungsdauer: Die empfohlene Anfangsdosis von Alunbrig® beträgt in den ersten 7 Tagen einmal täglich 90 mg, danach einmal täglich 180 mg. Die Behandlung sollte solange weitergeführt werden, wie ein klinischer Nutzen zu erkennen ist.*

*„Dosisanpassungen: Eine Unterbrechung der Einnahme bzw. Verringerung der Dosis kann je nach der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein. Die Dosismodifikationen von Alunbrig® sind der Fachinformation zu entnehmen. Alunbrig® sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn der Patient die einmal tägliche Einnahme von 60 mg nicht verträgt.*

*„Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen: Patienten sind hinsichtlich pulmonaler Nebenwirkungen, Hypertonie, Bradykardie, Sehstörungen, erhöhtem Kreatinphosphokinase-Wert, erhöhten Pankreasenzym-Werten, Hepatotoxizität und Hyperglykämie zu überwachen. Erforderliche Maßnahmen sind gemäß Fachinformation zu ergreifen. Patienten mit seltener hereditärer Galactose-Intoleranz, völligem*

*Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.*

*Wechselwirkungen: CYP3A-, CYP2C8-, P-gp- und BCRP-Hemmer können die Brigatinib-Plasmakonzentration erhöhen. Auch Grapefruit oder Grapefruitsaft kann die Plasmakonzentrationen von Brigatinib erhöhen und sollte vermieden werden. CYP3A-Induktoren können die Brigatinib-Plasmakonzentration verringern. Die Plasmakonzentration von CYP3A- und Transportersubstraten kann durch Brigatinib verändert werden. Genauere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

*Schwangerschaft: Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Alunbrig® behandelt werden, sollte angeraten werden, nicht schwanger zu werden, und Männern, die mit Alunbrig® behandelt werden, sollte angeraten werden, während der Behandlung kein Kind zu zeugen. Die Anwendung von Alunbrig® bei schwangeren Frauen kann Schaden beim Fötus verursachen.*

*Die oben genannten Anforderungen sind eine Zusammenfassung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Alunbrig®. Detaillierte Angaben sind der Fachinformation zu entnehmen.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Ariad Pharmaceuticals. 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); study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.04.2019 [Zugriff: 08.05.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02737501>.
3. Ariad Pharmaceuticals. Eine multizentrische, offene Phase-III-Studie zu Brigatinib (AP26113) gegenüber Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen Lungenkrebs [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 02.02.2017 [Zugriff: 08.05.2020]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00011682>.
4. ARIAD Pharmaceuticals. A phase 3 multicenter open-label study of brigatinib (AP26113) versus crizotinib in patients with ALK-positive advanced lung cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 08.05.2020]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003447-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003447-19).
5. 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. N Engl J Med 2018; 379(21): 2027-2039.
6. Pfizer. XALKORI 200/ 250 mg Hartkapseln [online]. 10.2019 [Zugriff: 22.06.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Takeda. Alunbrig Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2020 [Zugriff: 22.06.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. 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.
9. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Langversion 1.0 [online]. 02.2018 [Zugriff: 19.06.2020]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL\\_Lungenkarzinom\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf).

10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer; version 6.2020 [online]. 15.06.2020 [Zugriff: 14.07.2020]. URL: <https://www.nccn.org>.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); vom 21. Juni 2018 [online]. [Zugriff: 03.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5066/2018-06-21\\_AM-RL-XII\\_Alectinib\\_D-326\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5066/2018-06-21_AM-RL-XII_Alectinib_D-326_TrG.pdf).
13. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2015/2016. Berlin: RKI; 2019. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile).
14. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Kennzahlen und Faustformeln; Stand: Juli 2019 [online]. [Zugriff: 10.03.2020]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2019Bund\\_Juli\\_2019.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf).
15. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand; Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf; Stand: 30.09.2019 [online]. [Zugriff: 10.03.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Alectinib; vom 19. Oktober 2017 [online]. [Zugriff: 03.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4600/2017-10-19\\_AM-RL-XII\\_Alectinib\\_D-281\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4600/2017-10-19_AM-RL-XII_Alectinib_D-281_TrG.pdf).
17. Roche. Alecensa: Fachinformation [online]. 04.2020 [Zugriff: 13.05.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia: Lungenkarzinoms, nicht-kleinzellig (NSCLC); Leitlinie ICD10: C34. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; Stand: November 2018 [online]. [Zugriff: 03.03.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/pdf/index.pdf>.

19. Ou SH, Jänne PA, Bartlett CH, Yang T, Kim DW, Otterson GA et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Ann Oncol* 2014; 25(2): 415-422.
20. Costa DB, Shaw AT, Ou SH, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn MJ et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* 2015; 33(17): 1881-1888.
21. 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): 4502-4511.
22. Kang HJ, Lim HJ, Park JS, Cho YJ, Yoon HI, Chung JH et al. Comparison of clinical characteristics between patients with ALK-positive and EGFR-positive lung adenocarcinoma. *Respir Med* 2014; 108(2): 388-394.
23. Kim DW, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQM, Camidge DR et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(4): 452-463.
24. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reckamp KL, Hansen KH, Kim SW et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2017; 35(22): 2490-2498.

## Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie ALTA-1L

### Gesamtüberleben

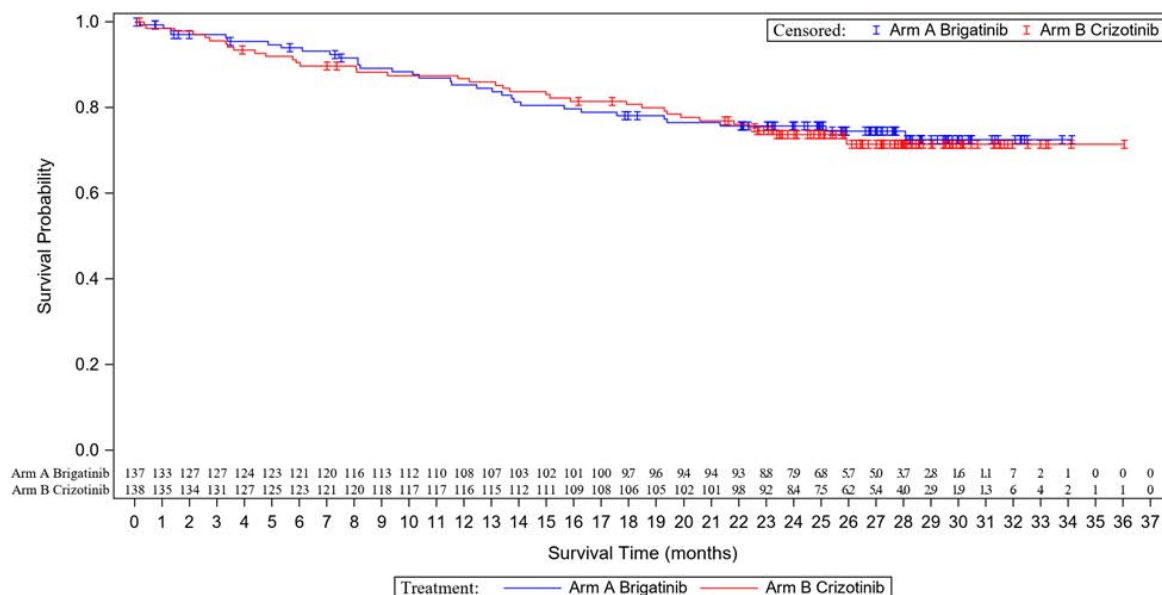
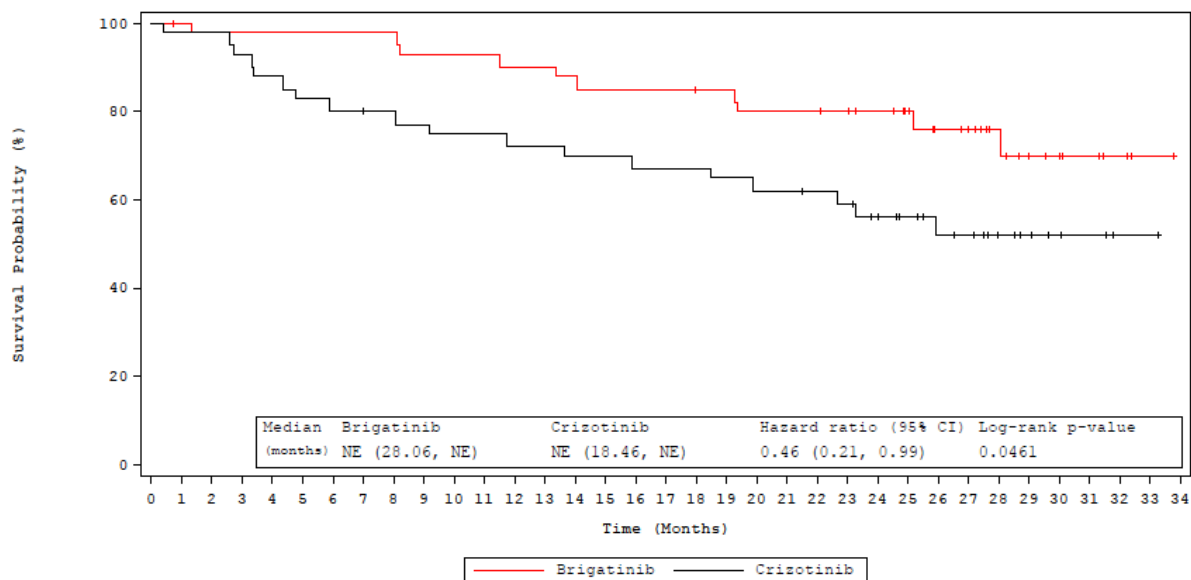


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)



#### N at Risk

Brigatinib	41	39	39	39	39	37	36	35	34	33	31	31	27	19	12	6	3	0
Crizotinib	40	39	35	32	31	29	28	27	26	26	24	23	19	13	8	4	1	0

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)

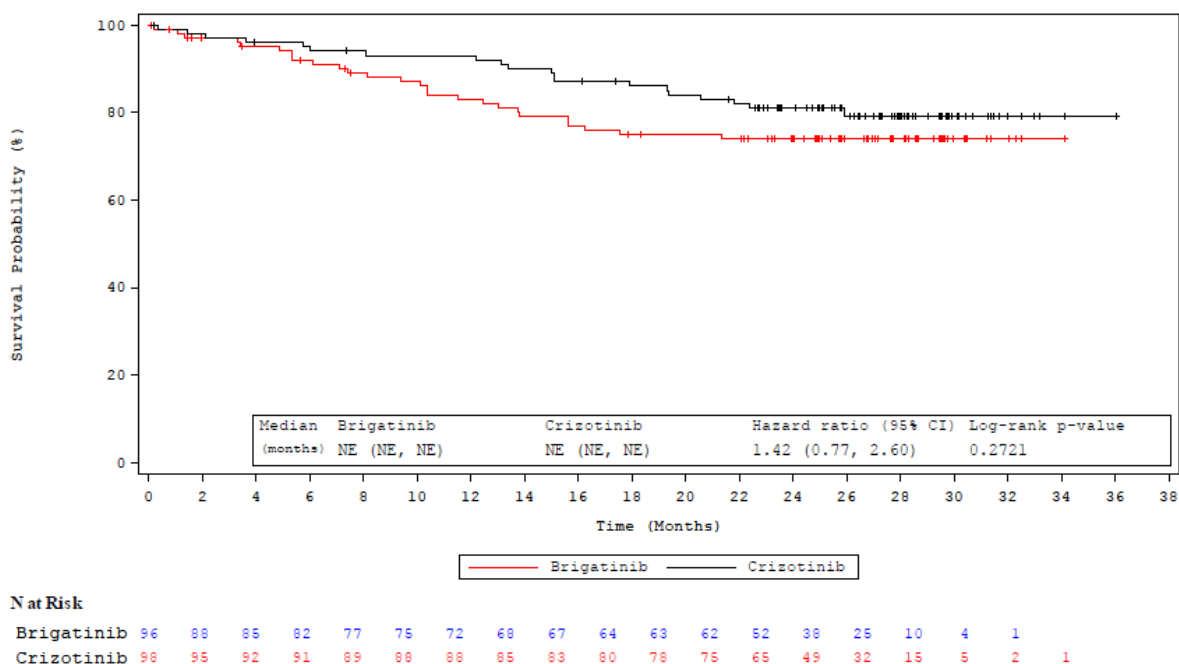


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)

### Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

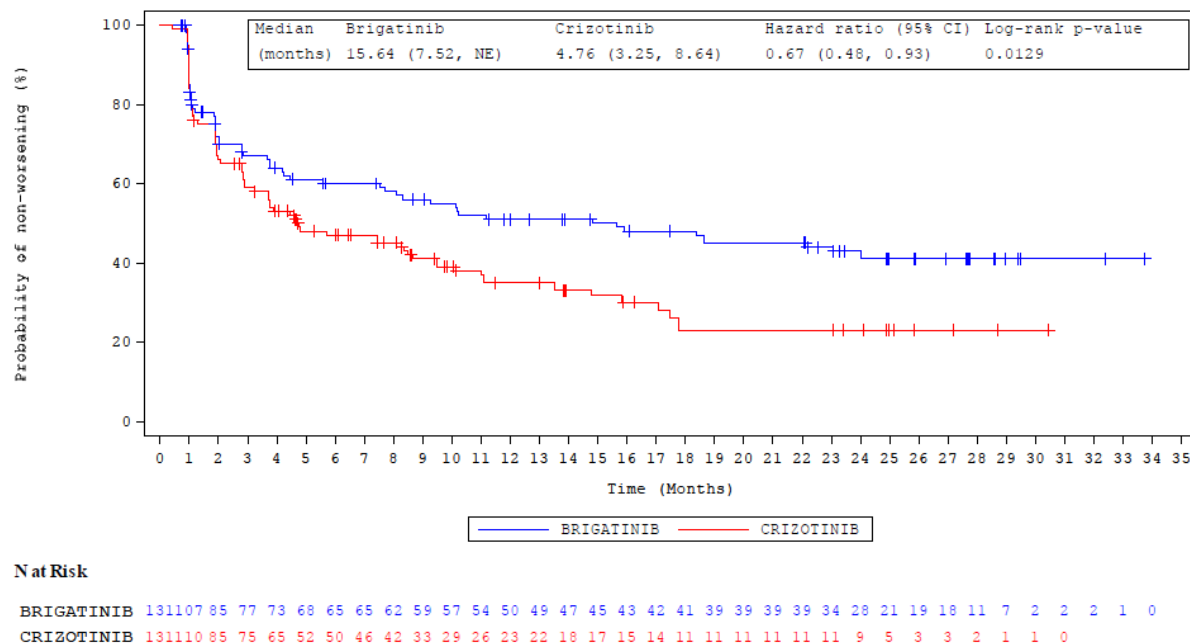
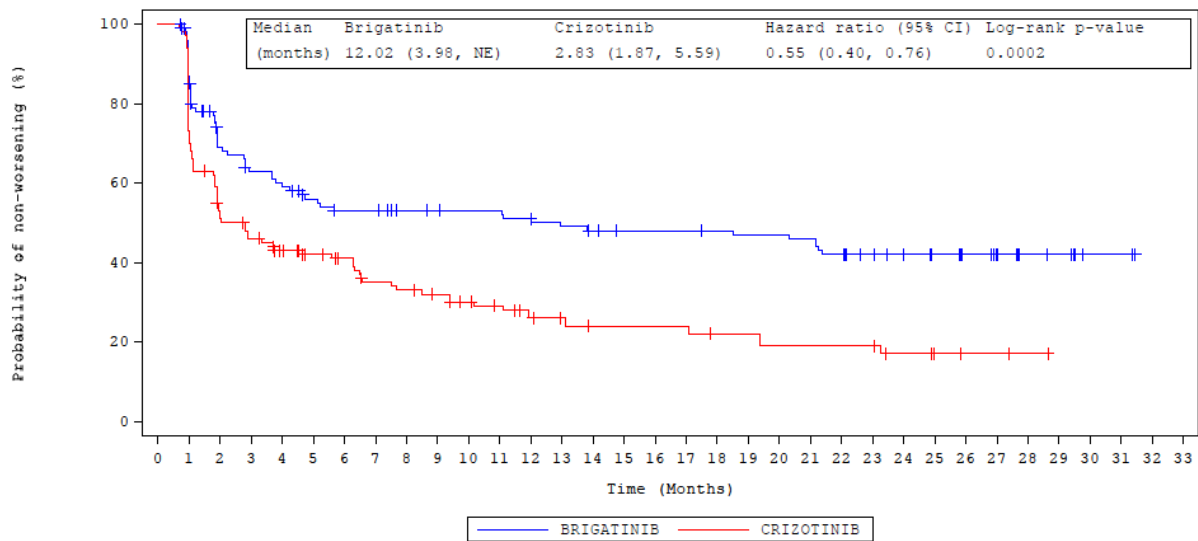


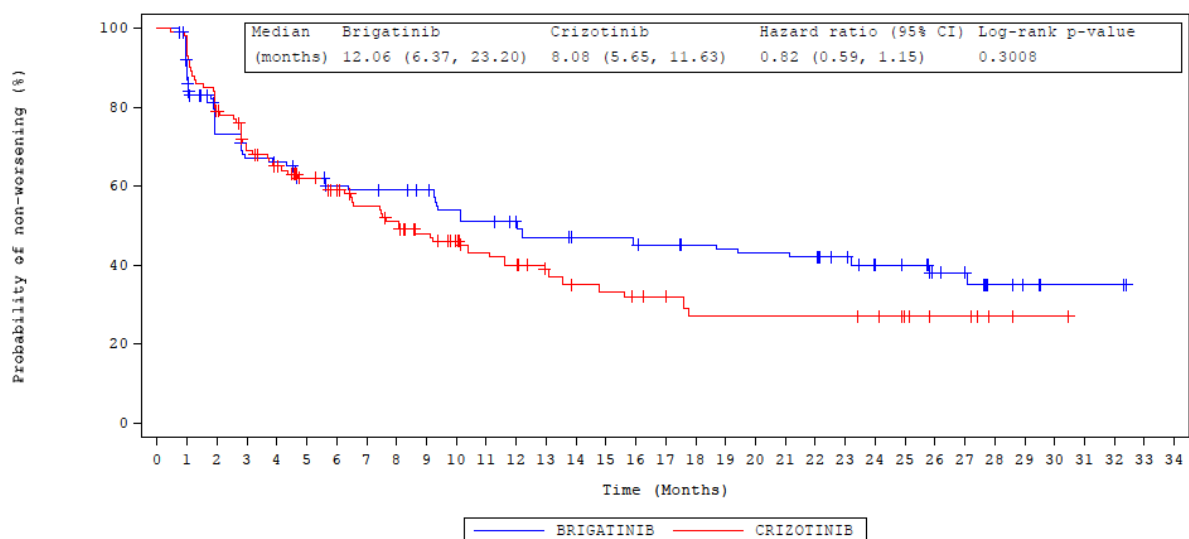
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)



**N at Risk**

BRIGATINIB 1311110 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 9 9 8 8 8 8 5 3 2 2 1 0

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)



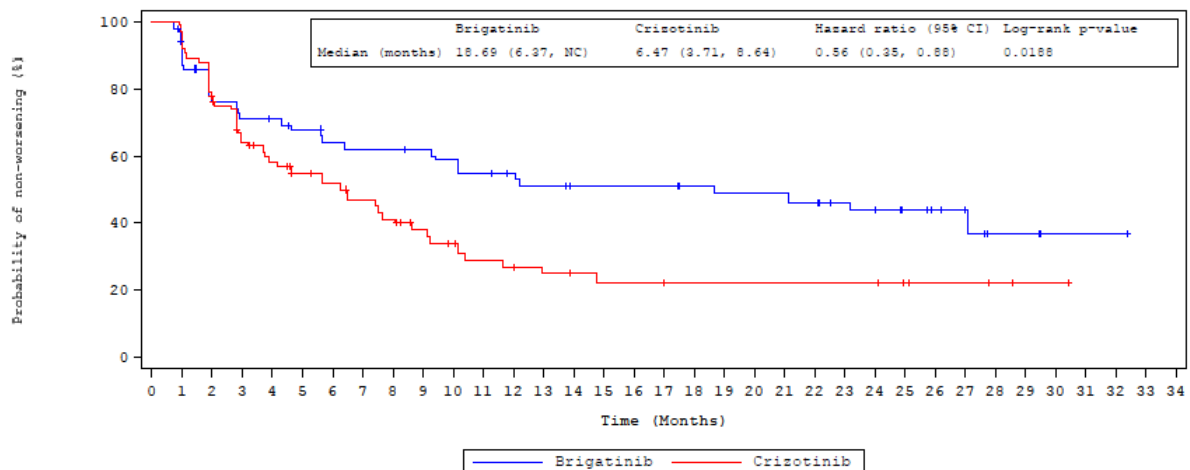
**N at Risk**

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  $\leq -10$  for global health status/GoL, functioning and summary scores and change from baseline  $\geq 10$  for symptom scores. Subjects without worsening were censored on the date of last non-missing measurement.

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)





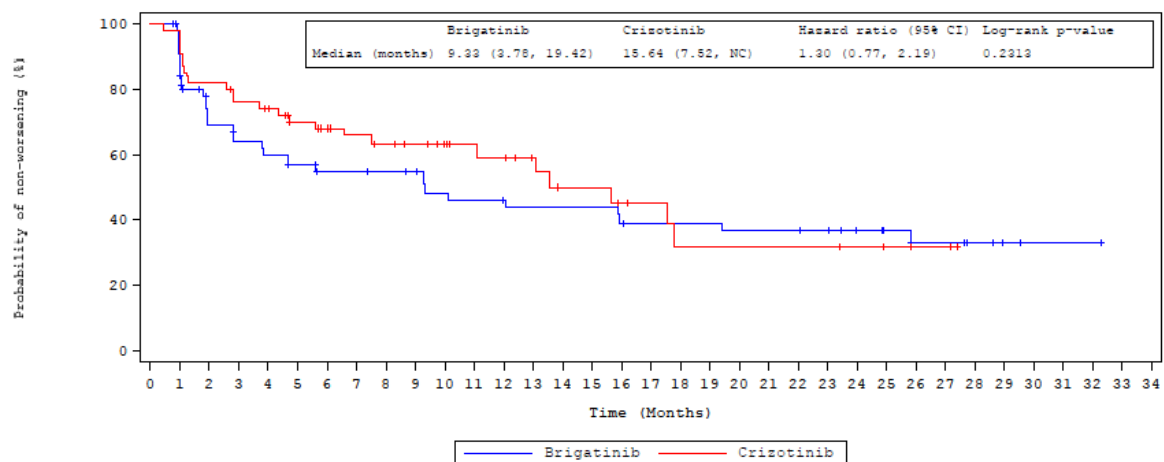
**N at Risk**

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	58	46	39	34	31	27	24	19	16	13	12	10	9	8	8	8	7	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  $\leq -10$  for global health status/QoL, functioning and summary scores and change from baseline  $\geq 10$  for symptom scores. Subjects without worsening were censored on the date of last non-missing measurement.

Source Data: ADQITTE (Database Cutoff Date: 2019-06-28)

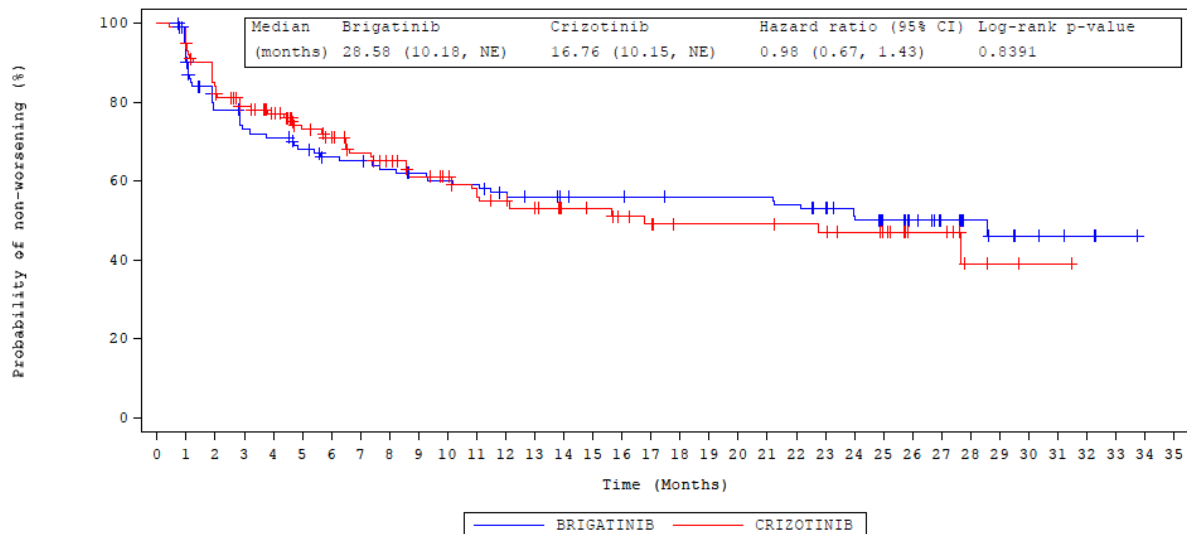
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Frauen (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)



**N at Risk**

Brigatinib	66	56	40	36	34	31	28	28	27	26	22	21	20	19	19	19	17	16	16	16	15	15	15	14	11	9	7	7	4	2	1	1	1	0
Crizotinib	55	52	45	41	39	32	29	26	24	22	19	17	16	13	10	10	8	7	5	5	5	5	5	5	5	4	3	2	2	0	0	0	0	0

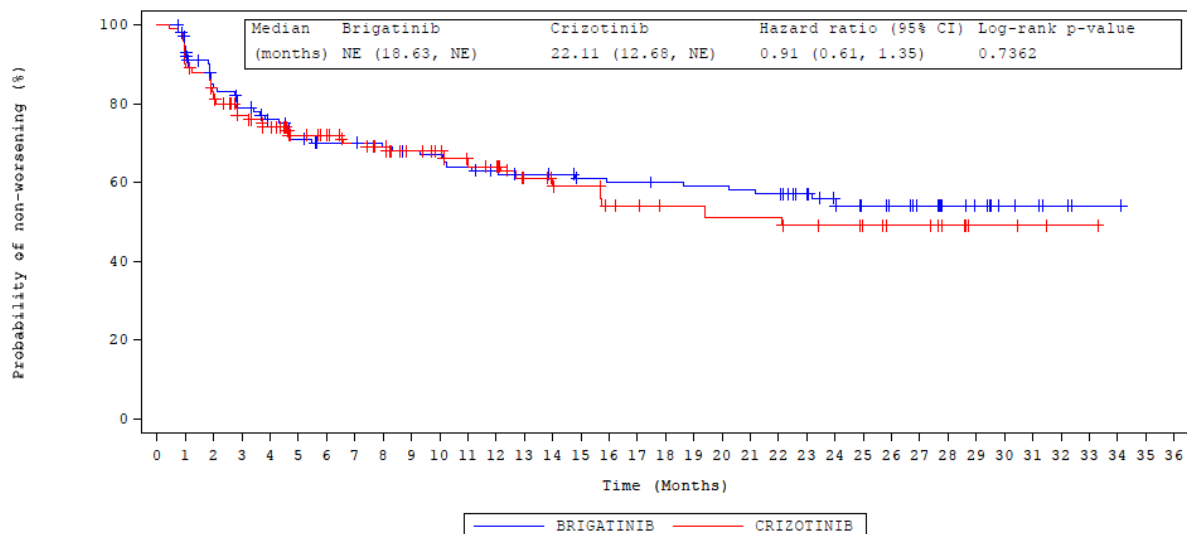
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Männer (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)



**Nat Risk**

BRIGATINIB 131111494 87 84 79 71 70 67 64 62 61 57 55 53 52 52 51 50 50 50 50 48 44 40 31 26 21 13 10 5 4 3 1 0  
 CRIZOTINIB 1311124107 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

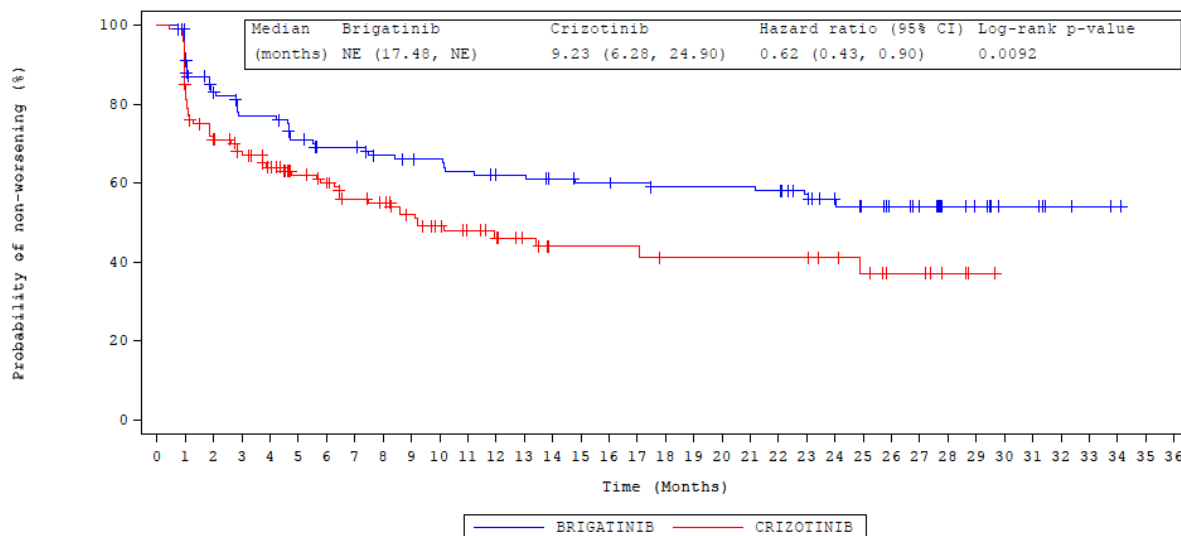
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)



**Nat Risk**

BRIGATINIB 1311119104 96 89 81 75 75 73 71 70 67 64 62 61 58 57 57 56 55 55 54 53 47 42 35 31 27 19 15 6 5 3 1 1 0  
 CRIZOTINIB 1311118105 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 2 1 1 0

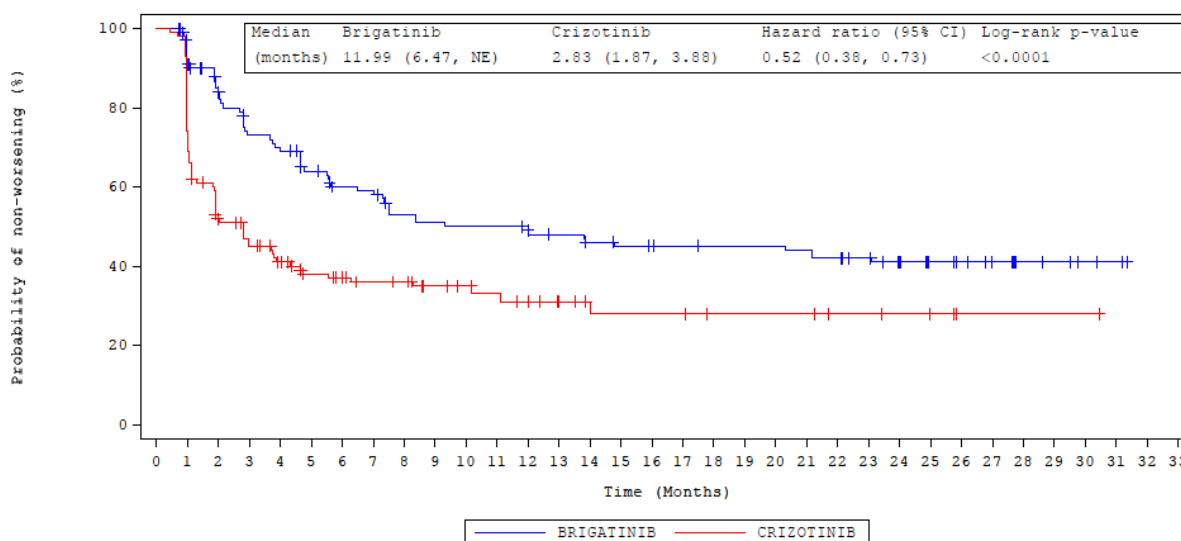
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)



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

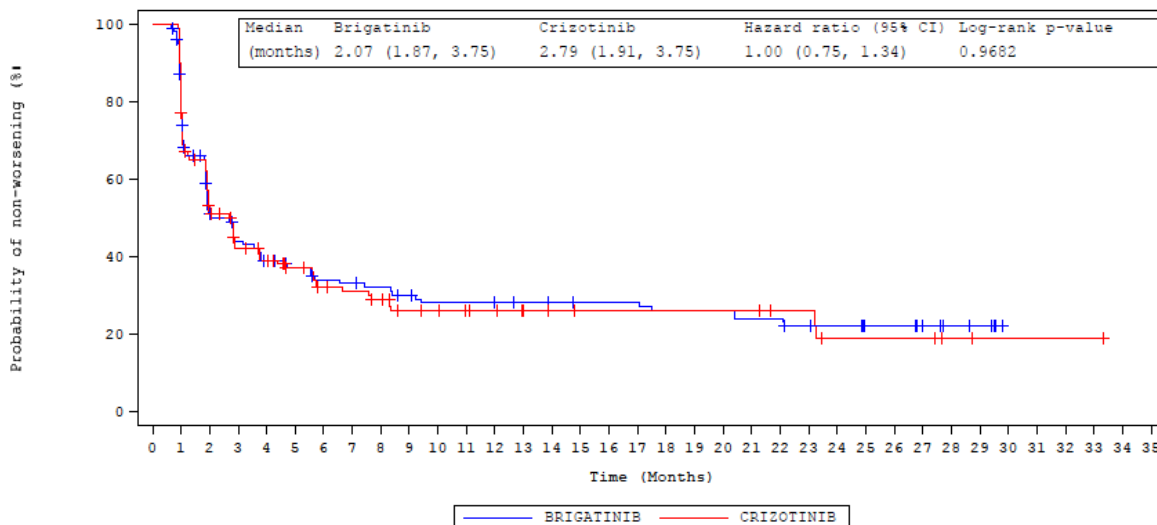
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)



Nat Risk

BRIGATINIB 131116100 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 0

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)

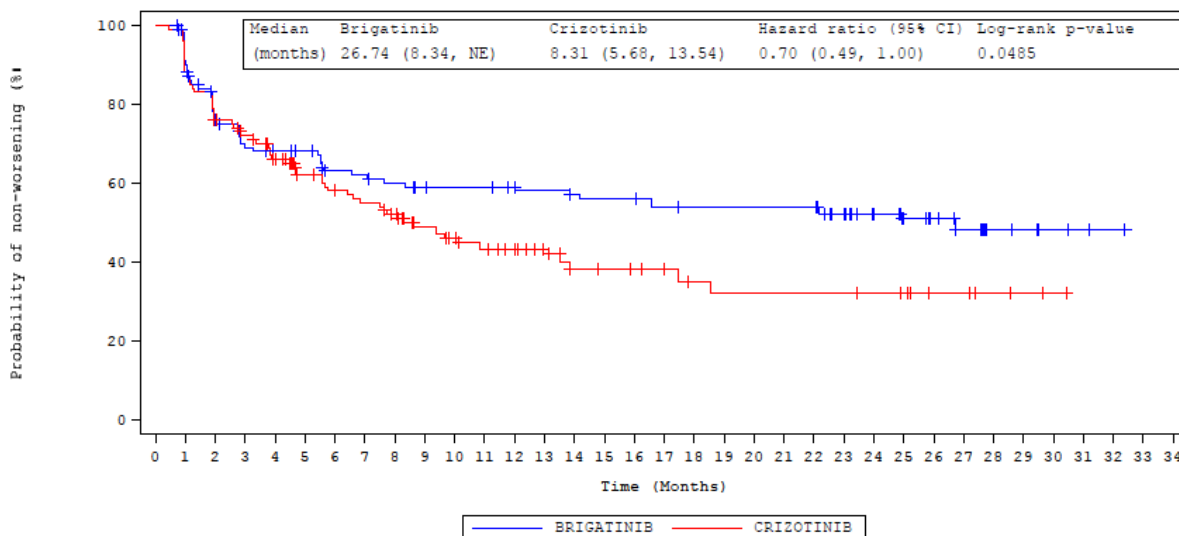


**N at Risk**

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 7 7 4 4 4 4 2 1 1 1 1 0

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)

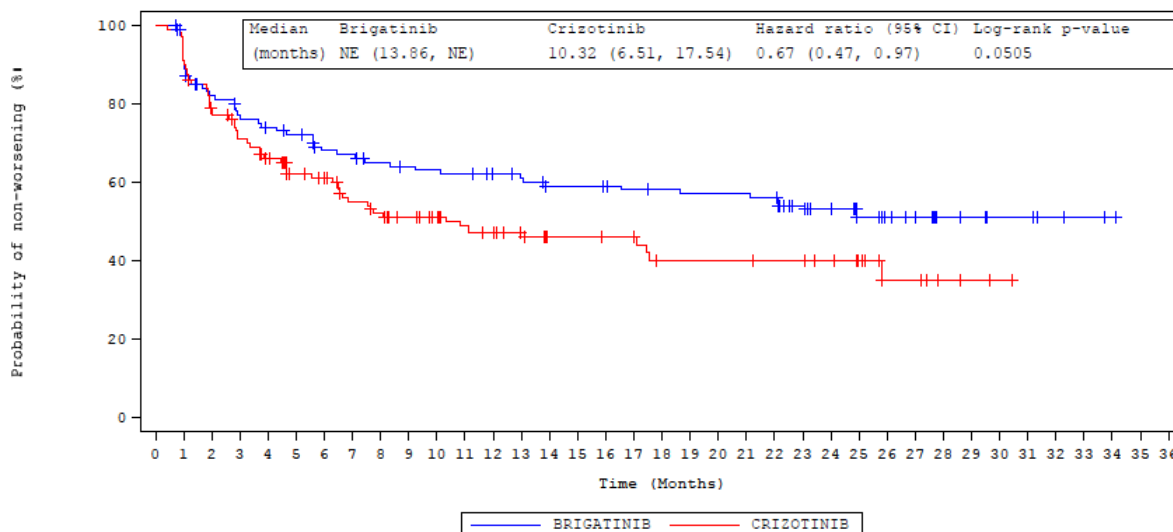
**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)**



**N at Risk**

BRIGATINIB 131 115 94 82 79 75 66 65 62 59 58 58 55 54 52 51 51 49 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 10 9 6 6 4 2 1 0

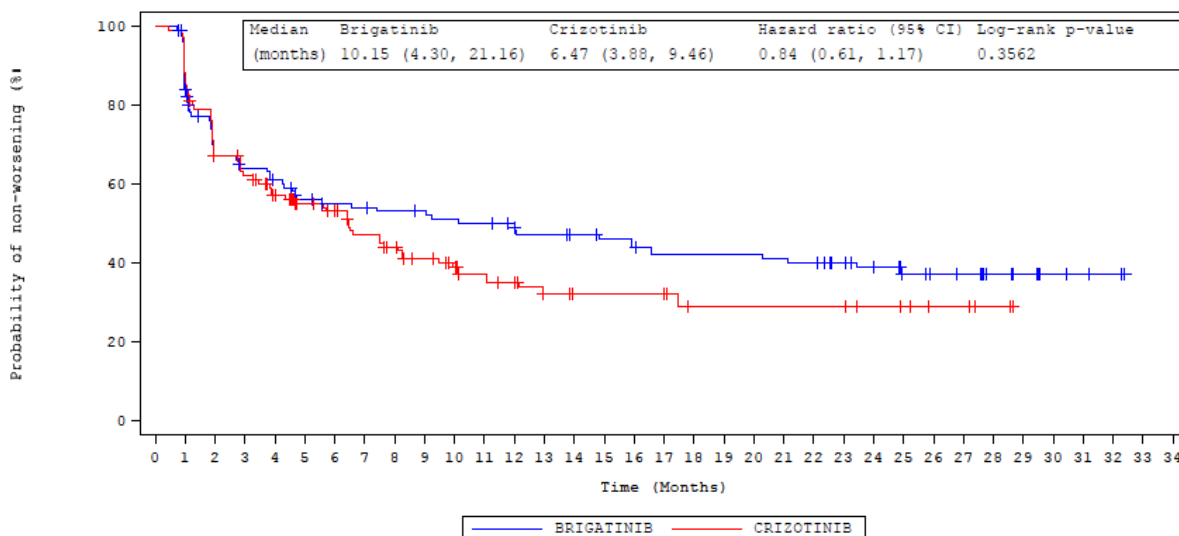
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)



N at Risk

BRIGATINIB 131115100 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 131119101 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

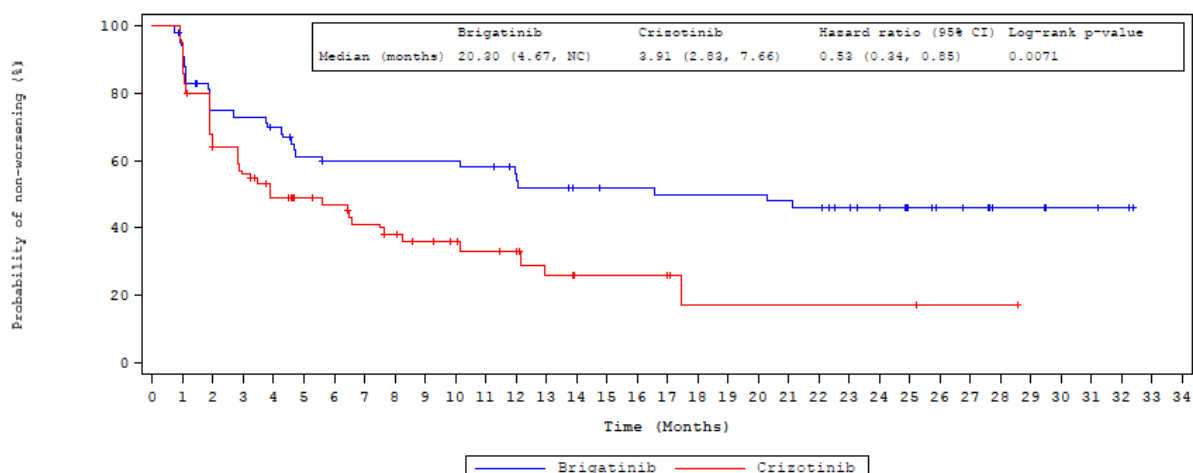
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORT QLQ-C30), Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)



N at Risk

BRIGATINIB 1311107 81 76 71 64 60 59 57 55 53 52 48 46 44 42 41 38 38 38 38 37 36 32 28 22 20 19 13 10 4 3 2 0  
 CRIZOTINIB 131115 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

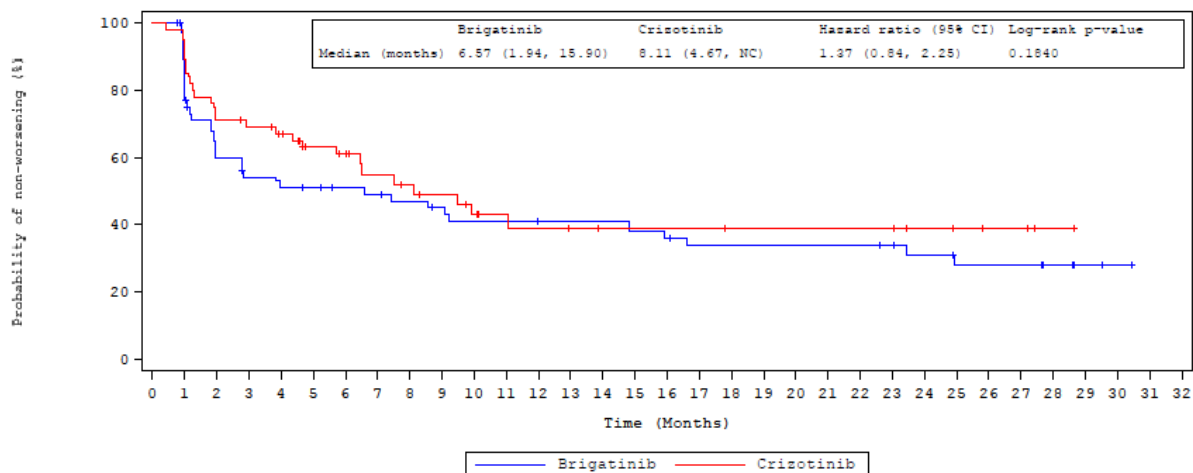
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)



**Nat Risk**

Brigatinib 65 58 46 45 42 36 34 34 34 34 34 33 30 28 26 25 25 24 24 24 24 23 22 19 17 13 11 10 6 6 3 3 2 0  
 Crizotinib 76 66 47 41 33 28 26 22 19 16 14 12 11 7 5 5 5 5 2 2 2 2 2 2 2 2 1 1 1 1 0

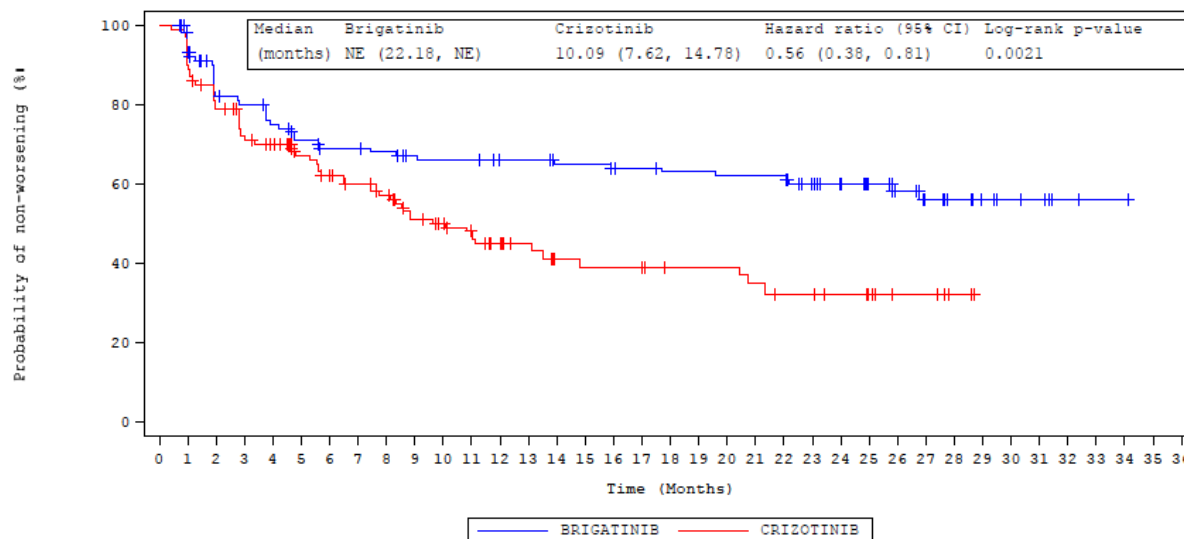
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Frauen (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)



**Nat Risk**

Brigatinib 66 49 35 31 29 28 26 25 23 21 19 19 18 18 18 17 16 14 14 14 14 14 14 14 13 11 9 9 9 7 4 1 0  
 Crizotinib 55 49 39 37 34 26 24 20 18 16 13 11 10 9 8 8 8 8 7 7 7 7 7 7 7 5 4 3 3 1 0

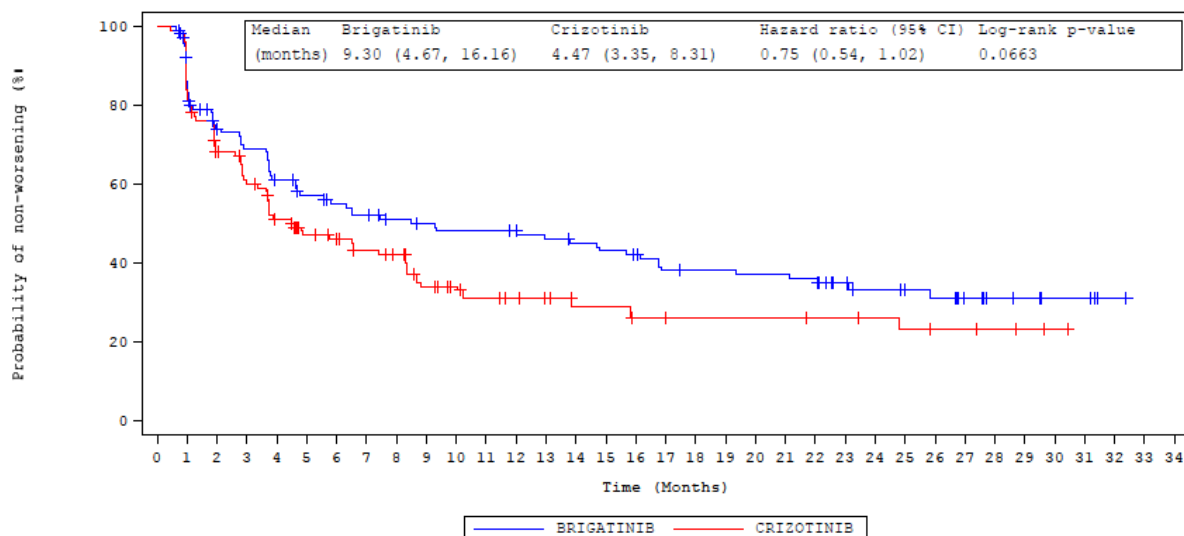
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Männer (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)



N at Risk

BRIGATINIB 13111898 95 88 80 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 131118102 90 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

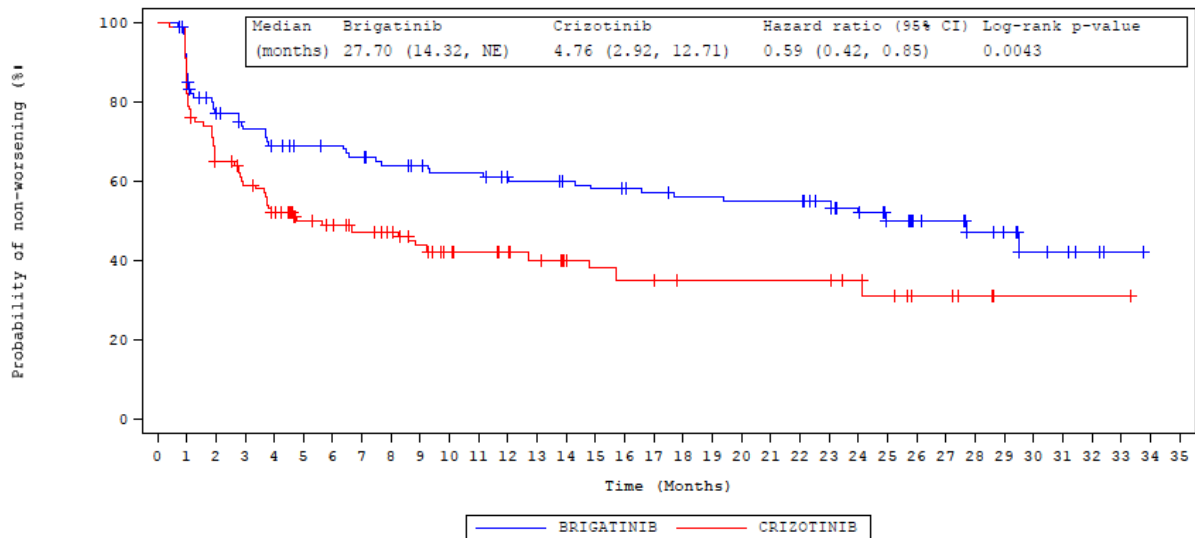
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORT QLQ-C30), Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)



N at Risk

BRIGATINIB 1311109 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 131110 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

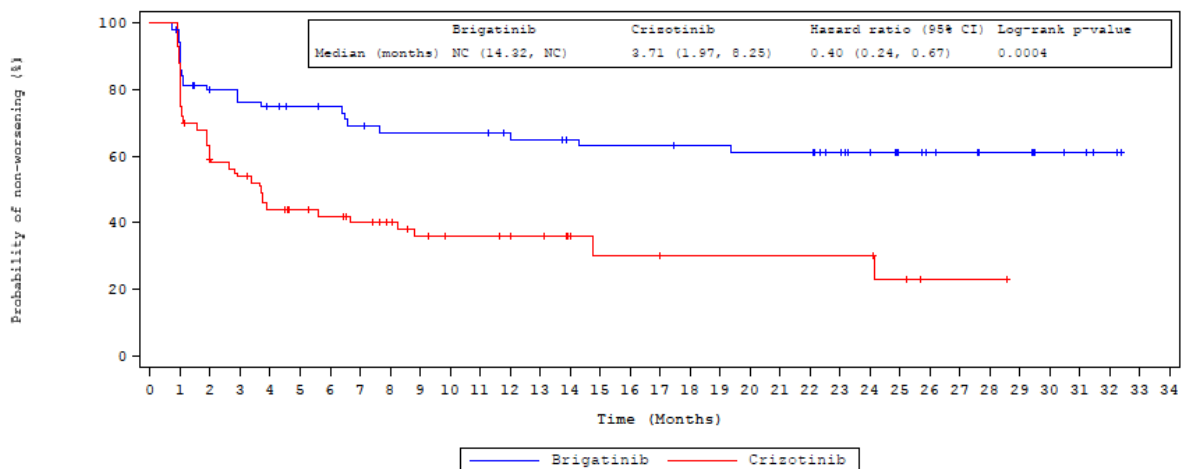
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)



N at Risk

BRIGATINIB 131111 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 131107 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 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)



N at Risk

Brigatinib 65 55 49 46 44 42 41 38 36 36 36 36 34 33 31 30 30 29 29 28 28 28 24 21 16 13 12 9 9 5 4 2 0  
 Crizotinib 76 58 43 39 31 27 25 22 19 15 13 13 12 11 8 6 6 6 5 5 5 5 5 5 5 5 3 1 1 1 1 0

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Frauen (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)



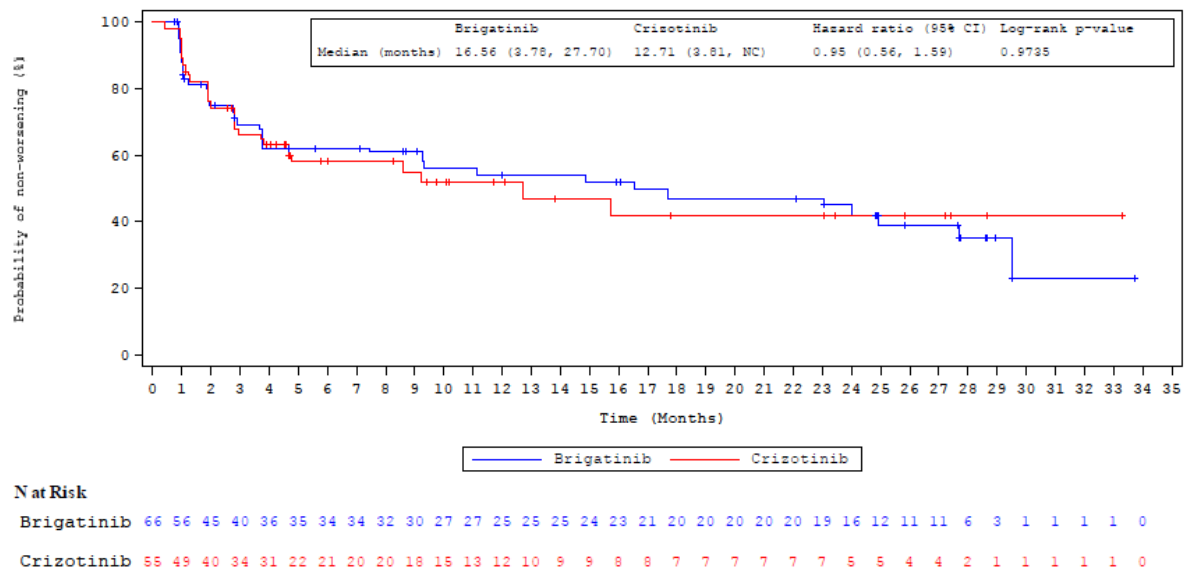


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Männer (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)

### Nebenwirkungen

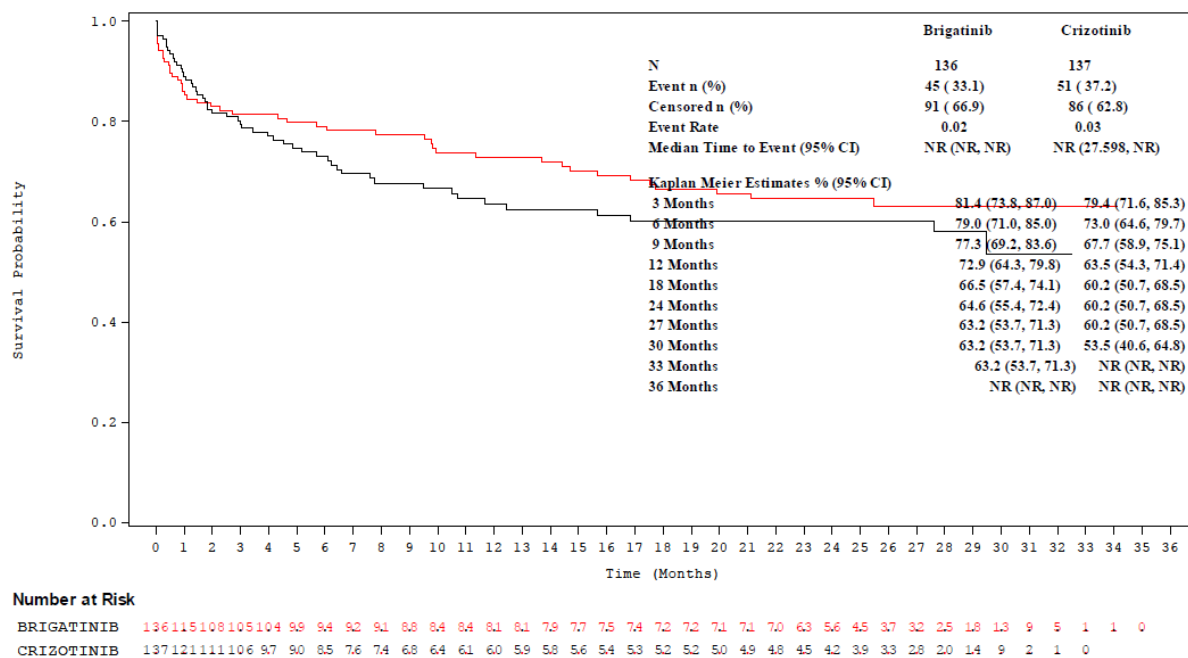


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)

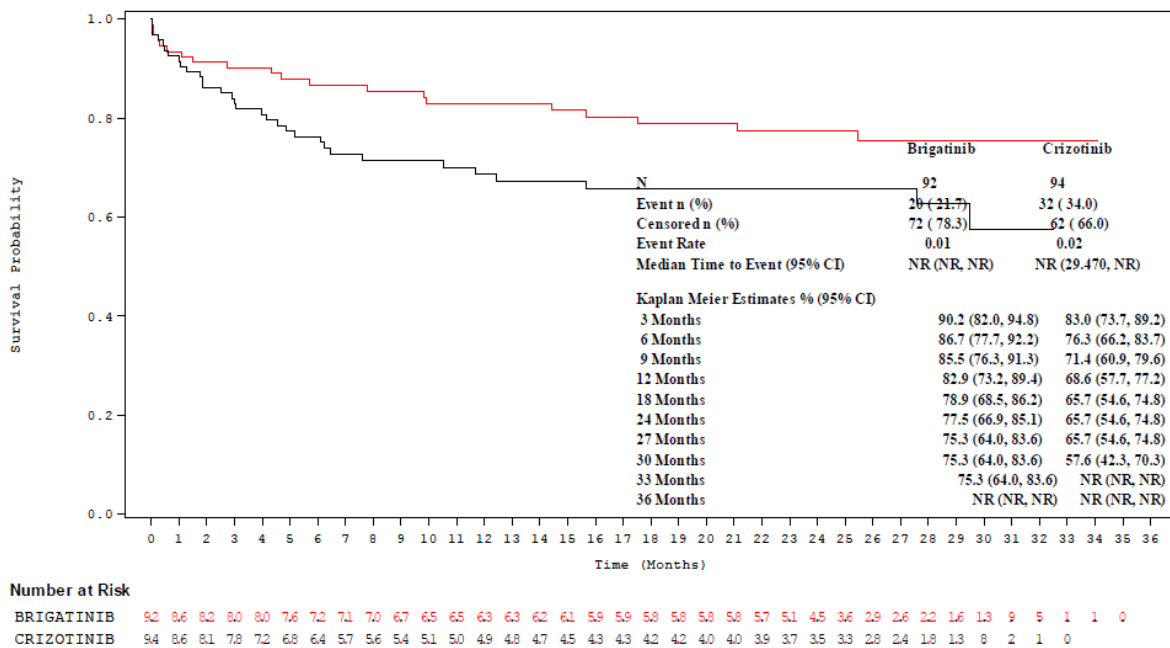


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Alter < 65 Jahre (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)

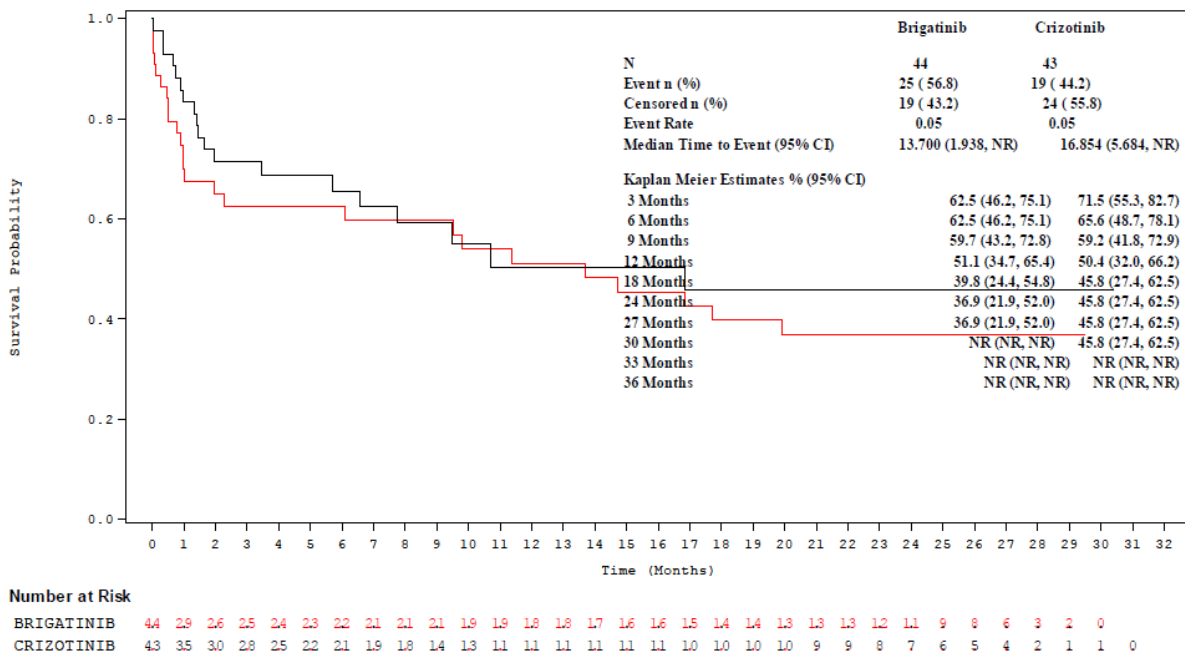


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Alter ≥ 65 Jahre (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)

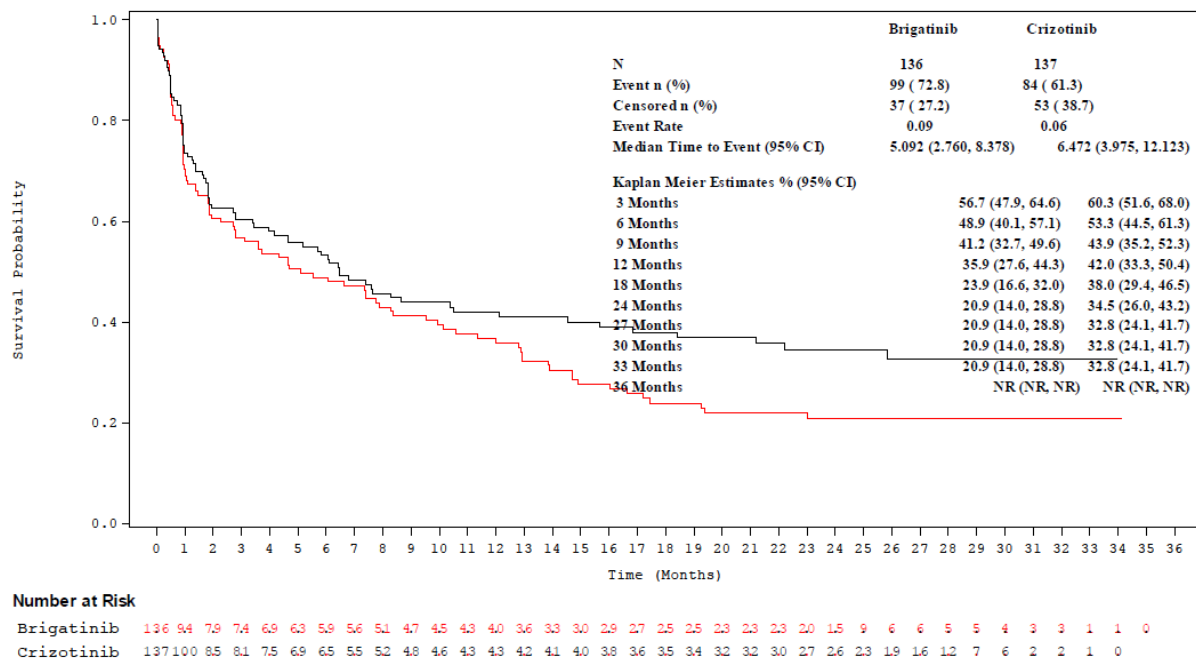


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)

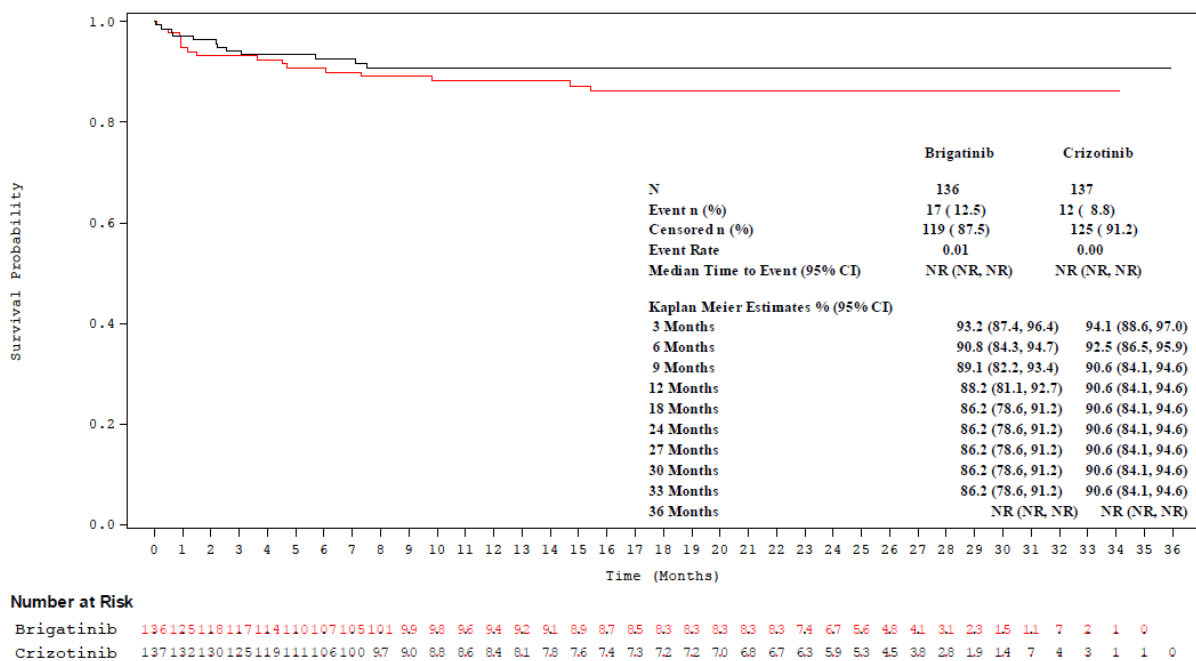


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)

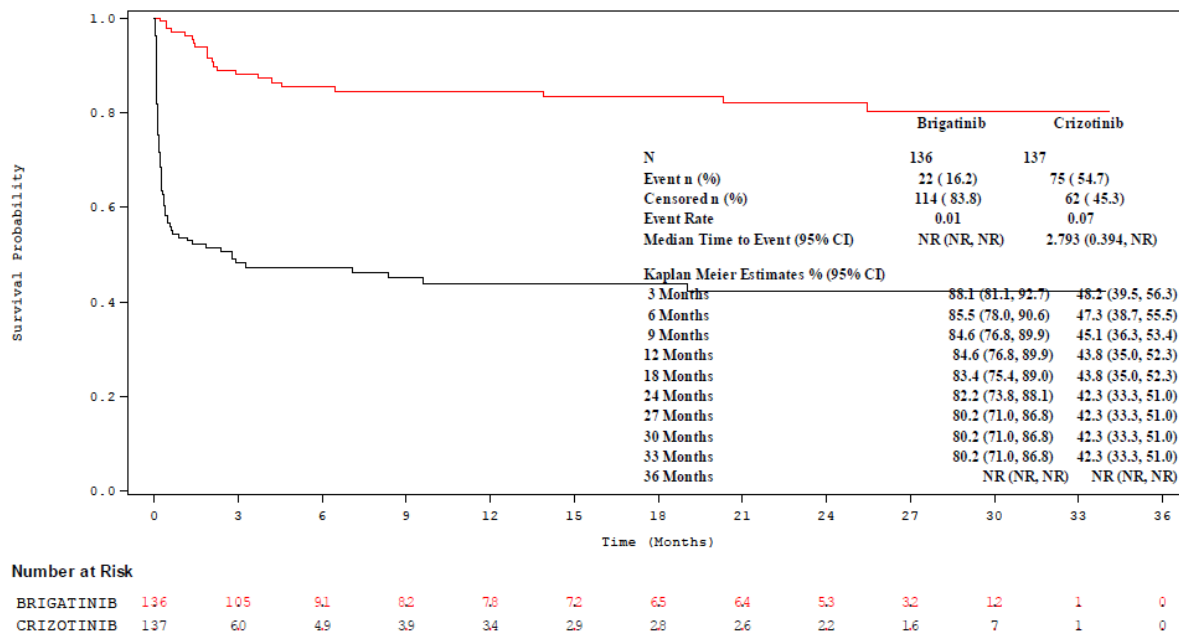


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs), Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)

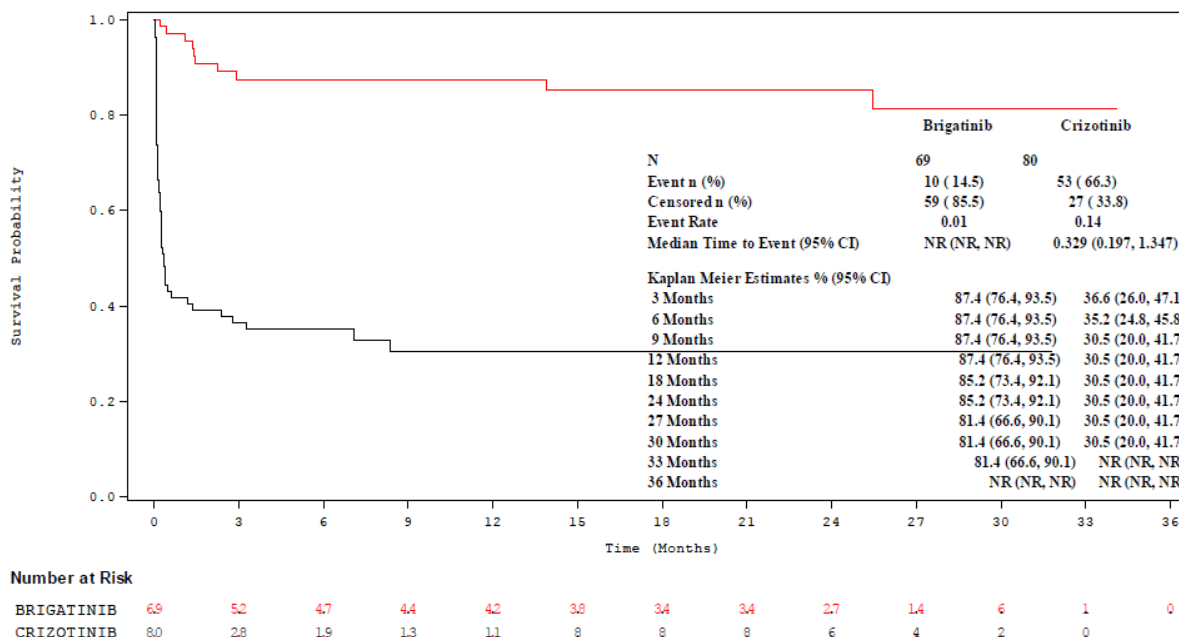


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs), Frauen (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)

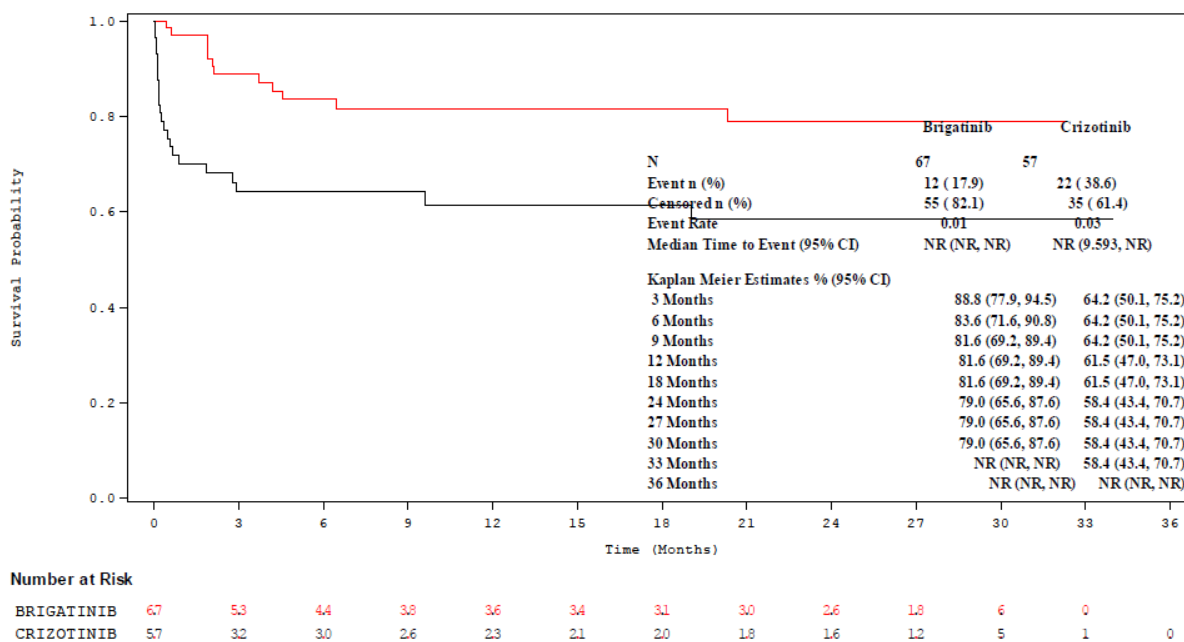


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs), Männer (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)

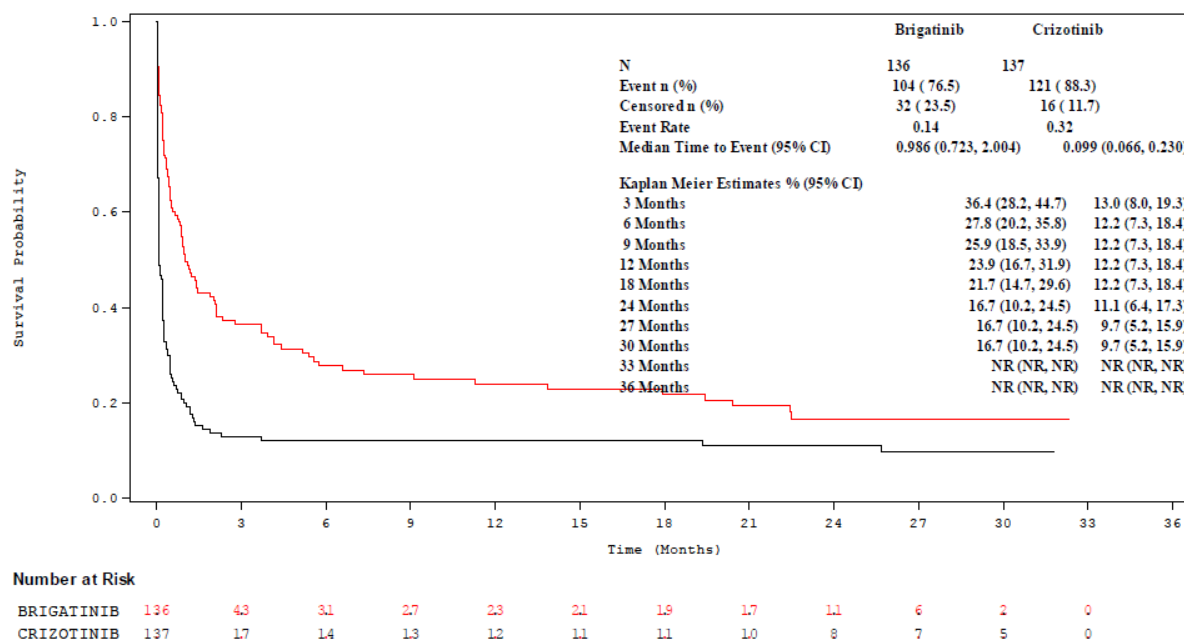


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)

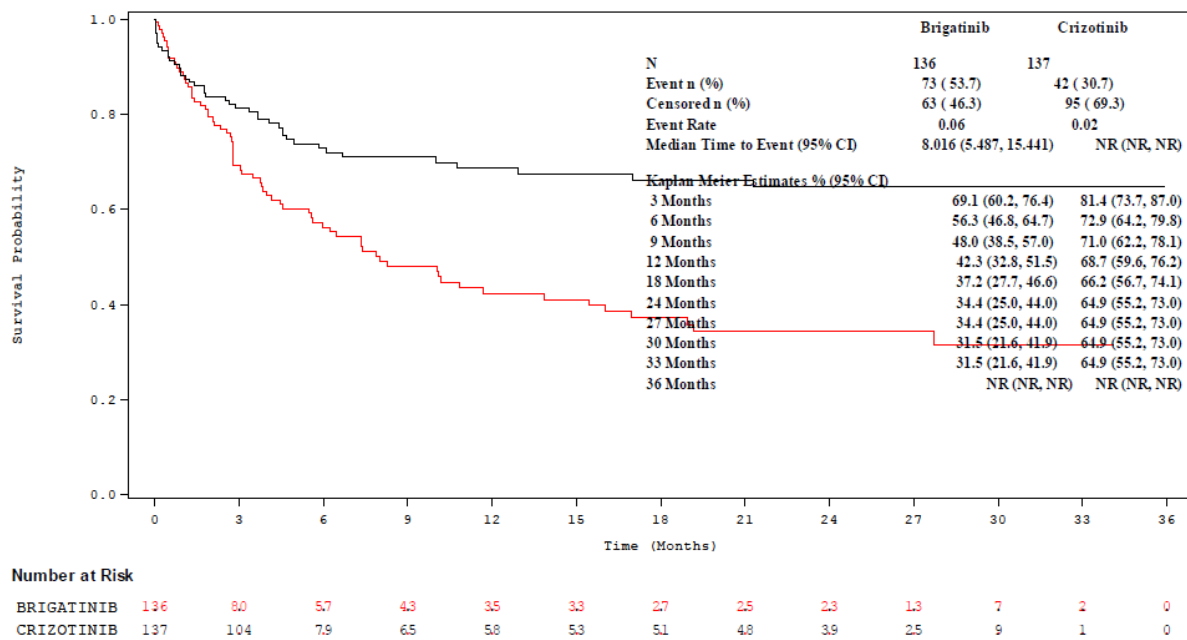


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)

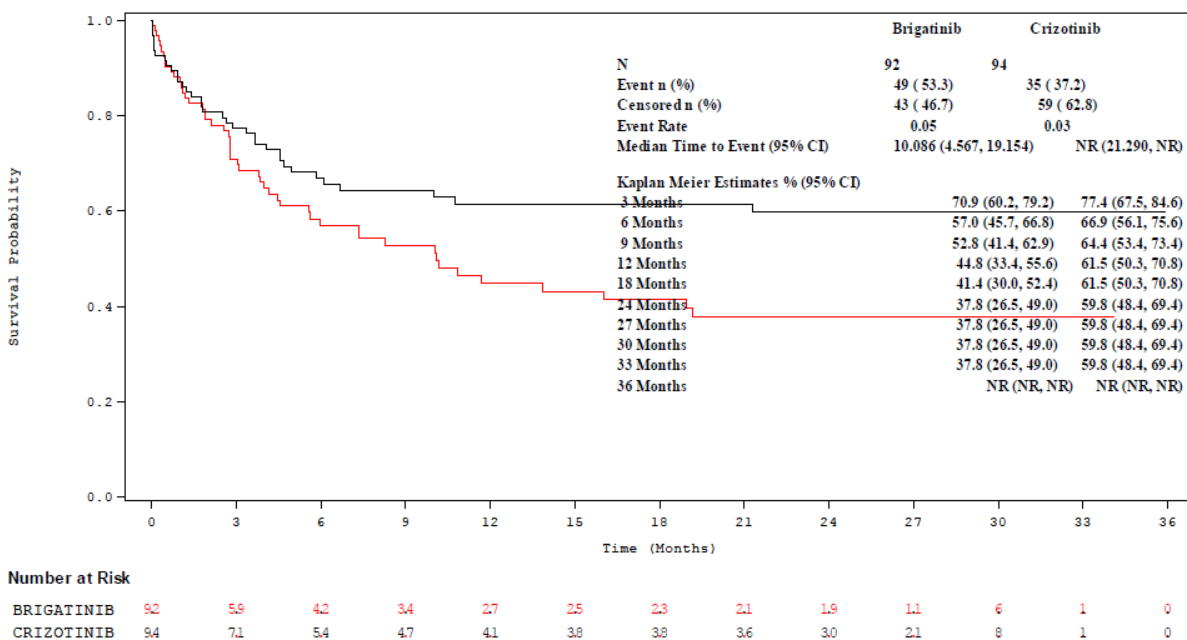


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Alter < 65 Jahre (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)

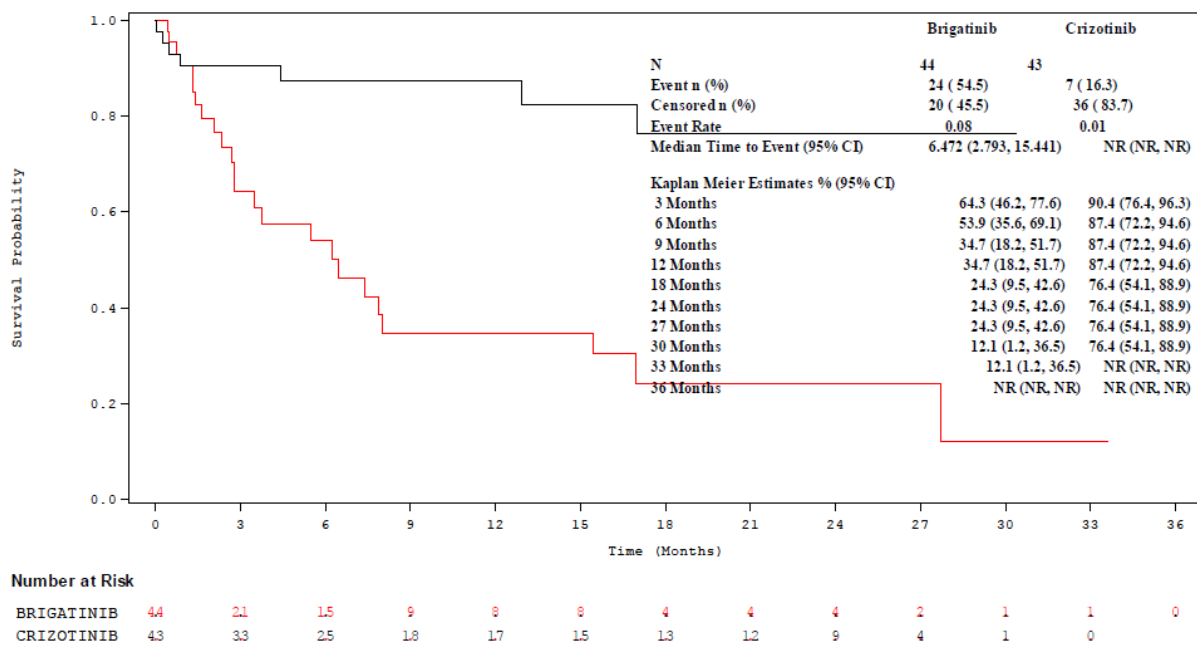


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Alter  $\geq 65$  Jahre (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)

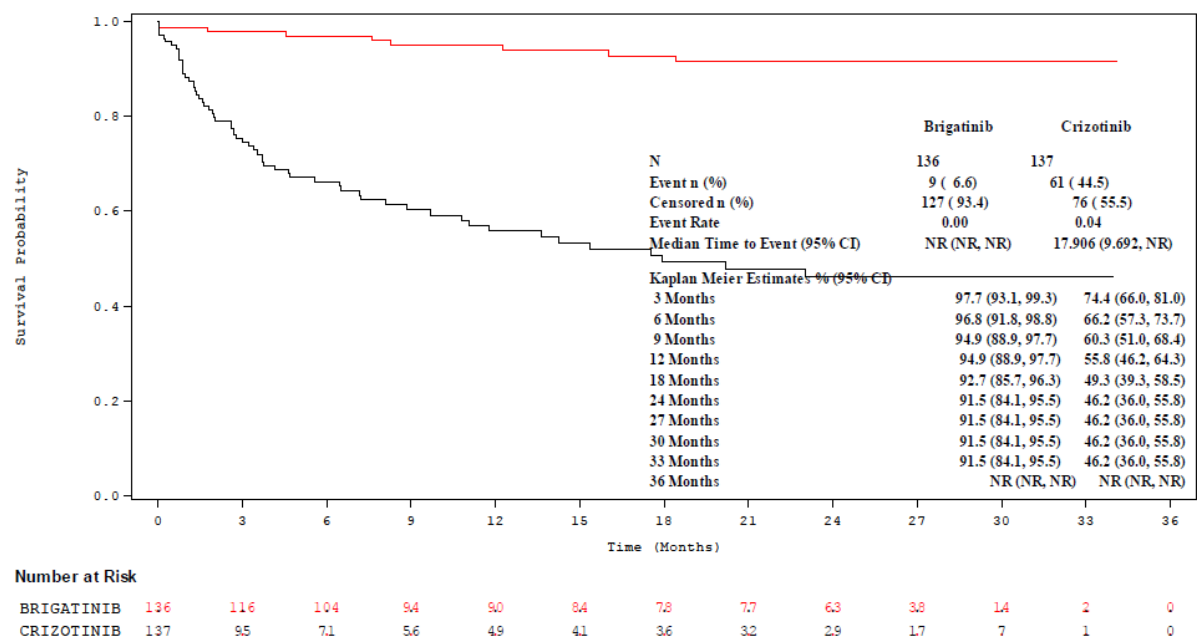


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Peripheres Ödem (PT, UEs), Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)

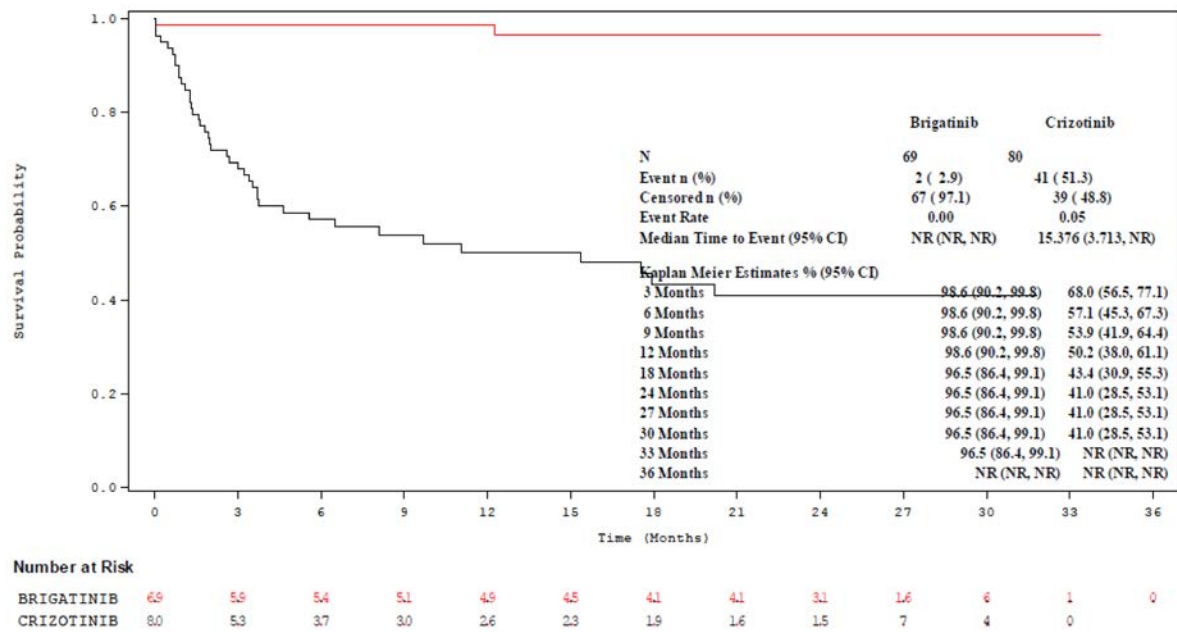


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Peripheres Ödem (PT, UEs), Frauen (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)

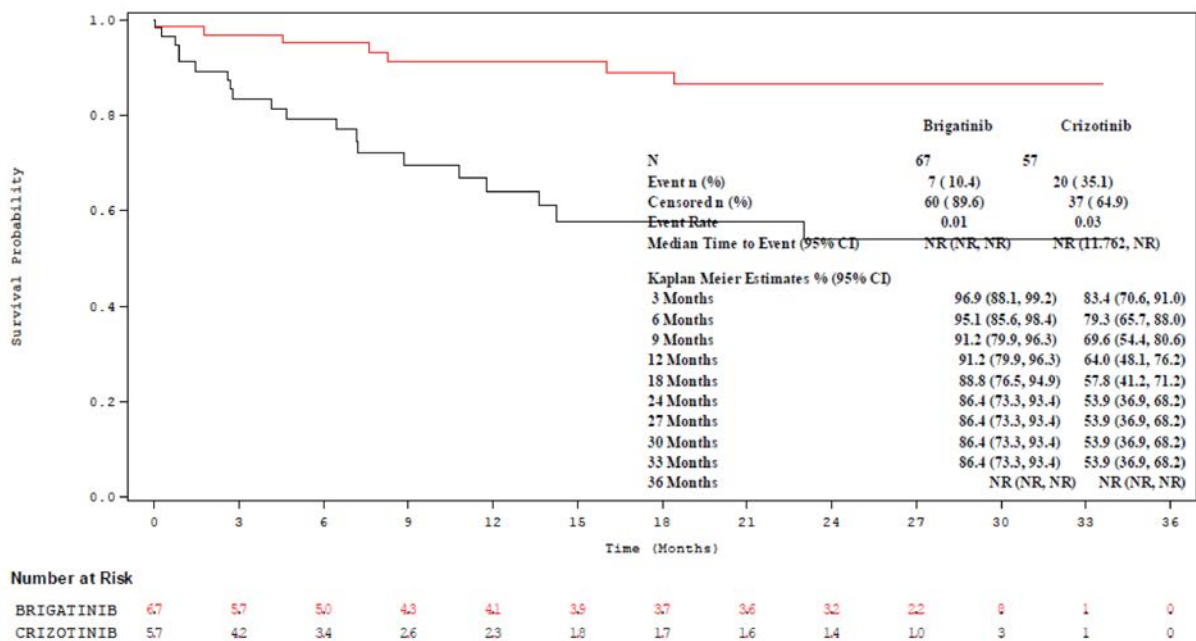


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Peripheres Ödem (PT, UEs), Männer (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)



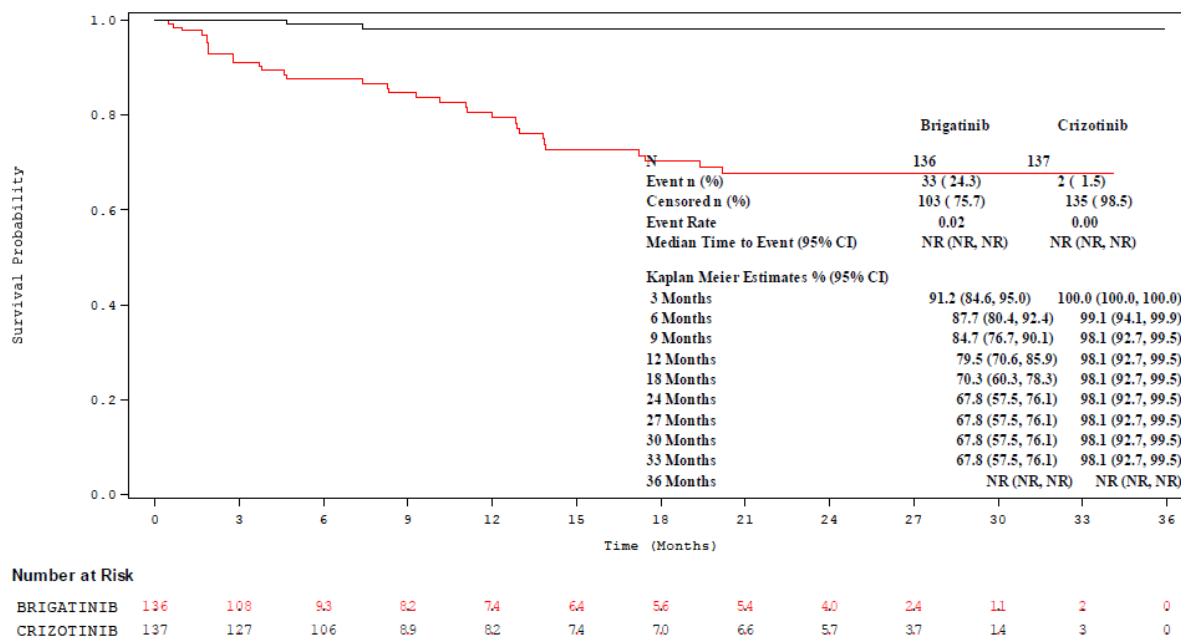


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kreatinphosphokinase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]), Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)

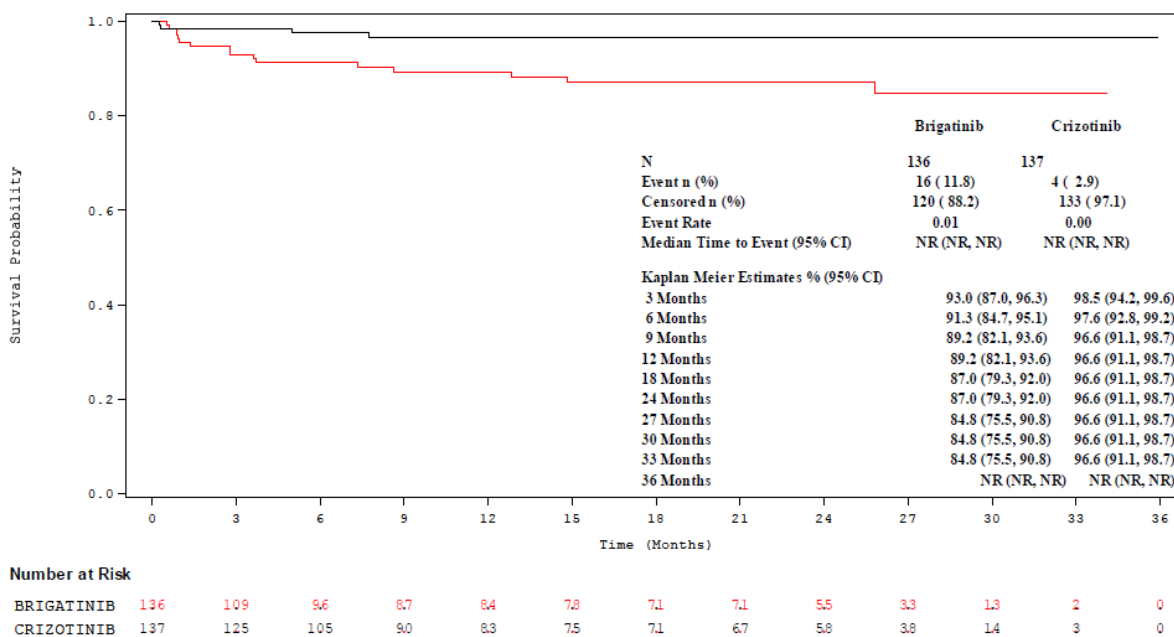


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Bluthochdruck (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]), Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)

## **Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 23: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Brigatinib N = 136	Crizotinib N = 137
<b>ALTA-1L</b>		
<b>Gesamtrate UEs<sup>c</sup></b>	135 (99,3)	137 (100)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (10,3)	18 (13,1)
Anämie	10 (7,4)	9 (6,6)
Herzerkrankungen	30 (22,1)	44 (32,1)
Bradykardie	11 (8,1)	21 (15,3)
Sinusbradykardie	8 (5,9)	11 (8,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	6 (4,4)	12 (8,8)
Augenerkrankungen	22 (16,2)	75 (54,7)
Photopsie	1 (0,7)	28 (20,4)
Verschwommenes Sehen	7 (5,1)	13 (9,5)
Sehschwäche	0 (0)	23 (16,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	104 (76,5)	121 (88,3)
Bauchschmerzen	18 (13,2)	20 (14,6)
Oberbauchschmerzen	8 (5,9)	24 (17,5)
Verstopfung	25 (18,4)	57 (41,6)
Diarrhoe	71 (52,2)	77 (56,2)
Dyspepsie	11 (8,1)	22 (16,1)
Dysphagie	3 (2,2)	12 (8,8)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	1 (0,7)	15 (10,9)
Übelkeit	41 (30,1)	80 (58,4)
Stomatitis	11 (8,1)	9 (6,6)
Erbrechen	28 (20,6)	60 (43,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	78 (57,4)	104 (75,9)
Schwäche/Kraftlosigkeit	21 (15,4)	26 (19,0)
Fatigue	26 (19,1)	31 (22,6)
Brustschmerzen (nicht kardial bedingt)	10 (7,4)	11 (8,0)
Peripheres Ödem	9 (6,6)	61 (44,5)
Fieber	20 (14,7)	21 (15,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	68 (50,0)	69 (50,4)
Infektion der oberen Atemwege	16 (11,8)	13 (9,5)
Nasopharyngitis	11 (8,1)	15 (10,9)
Lungenentzündung	10 (7,4)	7 (5,1)
Harnwegsinfektion	8 (5,9)	12 (8,8)

Tabelle 23: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Brigatinib N = 136	Crizotinib N = 137
Untersuchungen	96 (70,6)	89 (65,0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	29 (21,3)	48 (35,0)
Amylase erhöht	24 (17,6)	12 (8,8)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	35 (25,7)	36 (26,3)
Kreatinphosphokinase erhöht	63 (46,3)	23 (16,8)
Alkalische Phosphatase erhöht	16 (11,8)	17 (12,4)
Kreatinin erhöht	5 (3,7)	20 (14,6)
Lipase erhöht	31 (22,8)	21 (15,3)
Verringerte Neutrophilenzahl	2 (1,5)	14 (10,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	51 (37,5)	48 (35,0)
Verringerter Appetit	12 (8,8)	26 (19,0)
Hypokalzämie	2 (1,5)	10 (7,3)
Hypoalbuminämie	1 (0,7)	10 (7,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	80 (58,8)	70 (51,1)
Gelenkschmerzen	19 (14,0)	17 (12,4)
Rückenschmerzen	29 (21,3)	23 (16,8)
Muskelkrämpfe	19 (14,0)	14 (10,2)
Schmerzen in den Extremitäten	7 (5,1)	20 (14,6)
Muskuloskeletale Brustschmerzen	11 (8,1)	11 (8,0)
Myalgie	13 (9,6)	10 (7,3)
Schmerzen des Bewegungsapparates	13 (9,6)	11 (8,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten und Polypen)	17 (12,5)	11 (8,0)
Erkrankungen des Nervensystems	65 (47,8)	70 (51,1)
Schwindelgefühl	20 (14,7)	28 (20,4)
Geschmacksstörung	4 (2,9)	19 (13,9)
Kopfschmerzen	29 (21,3)	23 (16,8)
Parästhesie	11 (8,1)	9 (6,6)
Psychiatrische Erkrankungen	19 (14,0)	23 (16,8)
Schlafstörungen	11 (8,1)	12 (8,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (7,4)	11 (8,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	88 (64,7)	70 (51,1)
Husten	47 (34,6)	27 (19,7)
Dyspnoe	28 (20,6)	28 (20,4)
Produktiver Husten	12 (8,8)	11 (8,0)
Oropharyngeale Schmerzen	13 (9,6)	7 (5,1)
Pleuraerguss	3 (2,2)	11 (8,0)

Tabelle 23: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Brigatinib N = 136	Crizotinib N = 137
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	73 (53,7)	42 (30,7)
Juckreiz	25 (18,4)	7 (5,1)
Exanthem	20 (14,7)	4 (2,9)
Akneiforme Dermatitis	12 (8,8)	3 (2,2)
Gefäßerkrankungen	48 (35,3)	35 (25,5)
Bluthochdruck	43 (31,6)	11 (8,0)
Hypotonie	1 (0,7)	10 (7,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	24 (17,6)	18 (13,1)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei  $\geq 10$  Patientinnen und Patienten aufgetreten sind  
 b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise aus Modul 4 B übernommen.  
 c. Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst  
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;  
 PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;  
 UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 24: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Brigatinib N = 136	Crizotinib N = 137
<b>ALTA-1L</b>		
<b>Gesamtrate SUEs<sup>c</sup></b>	45 (33,1)	51 (37,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (5,9)	9 (6,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (6,6)	5 (3,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (6,6)	17 (12,4)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten und Polypen)	9 (6,6)	8 (5,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (11,0)	13 (9,5)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (5,9)	6 (4,4)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei  $\geq 5$  % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind  
 b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise aus Modul 4 B übernommen.  
 c. Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst.  
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;  
 PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;  
 SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Brigatinib N = 136	Crizotinib N = 137
<b>ALTA-1L</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)<sup>c</sup></b>	99 (72,8)	84 (61,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (8,8)	21 (15,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (4,4)	8 (5,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (8,1)	12 (8,8)
Untersuchungen	62 (45,6)	39 (28,5)
Alanin-Aminotransferase erhöht	5 (3,7)	14 (10,2)
Amylase erhöht	8 (5,9)	2 (1,5)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	5 (3,7)	9 (6,6)
Kreatinphosphokinase erhöht	33 (24,3)	2 (1,5)
Lipase erhöht	19 (14,0)	9 (6,6)
Verringerte Neutrophilenzahl	0 (0)	7 (5,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (8,1)	10 (7,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten und Polypen)	8 (5,9)	6 (4,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (10,3)	12 (8,8)
Gefäßerkrankungen	18 (13,2)	5 (3,6)
Bluthochdruck	16 (11,8)	4 (2,9)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (7,4)	7 (5,1)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5$ % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise aus Modul 4 B übernommen. c. Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Brigatinib N = 136	Crizotinib N = 137
<b>ALTA-1L</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs<sup>b</sup></b>	17 (12,5)	12 (8,8)
Herzerkrankungen	2 (1,5)	0 (0)
Bradykardie	2 (1,5)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,7)	2 (1,5)
Diarrhö	0 (0)	1 (0,7)
Dysphagie	1 (0,7)	0 (0)
Übelkeit	0 (0)	1 (0,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (2,2)	0 (0)
Pneumonie	3 (2,2)	0 (0)
Untersuchungen	1 (0,7)	3 (2,2)
Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (0,7)	3 (2,2)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	1 (0,7)	1 (0,7)
Alkalische Phosphatase erhöht	1 (0,7)	0 (0)
Bilirubin erhöht	0 (0)	1 (0,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten und Polypen)	2 (1,5)	3 (2,2)
Neoplastischer Progress	0 (0)	2 (1,5)
Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom	1 (0,7)	0 (0)
ZNS-Metastasen	1 (0,7)	0 (0)
Hodgkin-Lymphom	0 (0)	1 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,7)	2 (1,5)
Schlaganfall	1 (0,7)	0 (0)
Ischämischer Schlaganfall	0 (0)	1 (0,7)
Anfall	0 (0)	1 (0,7)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,7)	1 (0,7)
Delirium	1 (0,7)	0 (0)
Schizophrenie	0 (0)	1 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (3,7)	2 (1,5)
Respiratorische Insuffizienz	0 (0)	1 (0,7)
Interstitielle Lungenerkrankung	2 (1,5)	0 (0)
Pneumonitis	3 (2,2)	1 (0,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,7)	0 (0)
Juckender Ausschlag	1 (0,7)	0 (0)
a. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise aus Modul 4 B übernommen. b. Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

## Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

### Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Deutsche Patientenliga Atemwegserkrankungen e. V. – DPLA	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein



Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?