Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lorlatinib (Lorviqua®)

PFIZER PHARMA GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Europe MA EEIG

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 23.02.2022

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 10
Abkürzungsverzeichnis ... 20
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 25
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 26
4.2 Methodik ... 45
4.2.1 Fragestellung ... 45
4.2.2 Informationsbeschaffung ... 47
4.2.2.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 48
4.2.2.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 48
4.2.2.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 49
4.2.2.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 51
4.2.2.5 Selektion relevanter Studien ... 52
4.2.3 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 53
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 57
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 58
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 58
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 59
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 80
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 81
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 82
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 85
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 89
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 89
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 89
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 89
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 90
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 93
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 94
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 94
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 95
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 95
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 98
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 99
4.3.1.3.1 Endpunkt xxx> – RCT ... 99
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 104
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 107

4.3.2 Weitere Unterlagen ... 107
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 107
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 107
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 107
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 108
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 112
4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 112
4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT für den indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 114
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 115
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulation ... 115
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial der Studienebene ... 133
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 134
4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT ... 136
4.3.2.1.3.2 Sensitivitätsanalyse ... 349
4.3.2.1.3.3 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 364
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 372
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 374
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 374
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 374
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 375
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 375
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 377
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 377
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 377
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 377
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 378
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 378
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 378
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 379
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 379
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 379
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 379
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 381
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 397
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 397
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 397
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 398
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 398
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 398

4.6 Referenzliste ... 400
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 408
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 417
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 420
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 424
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 460
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 500
Anhang 4-G : Zusatzanalysen ... 537

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 26
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lorlatinib ... 28
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich – Studien mit der zVT Brigatinib ... 29
Tabelle 4-4: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ... 46
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 53
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lorlatinib ... 55
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich – Studien mit der zVT Brigatinib ... 56
Tabelle 4-8: Patientencharakteristika ... 60
Tabelle 4-9: Übersicht der im vorliegenden Modul 4A dargestellten patientenrelevanten Endpunkte ... 62
Tabelle 4-10: Definition der UESI ... 74
Tabelle 4-11: Übersicht der Analysen für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ... 78
Tabelle 4-12: Erhebung von Subgruppen für den indirekten Vergleich ... 84
Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 90
Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 90
Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 93
Tabelle 4-16: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 94
Tabelle 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 95
Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 97
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 98
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 98

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 102
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-26: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 105
Tabelle 4-27: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 106
Tabelle 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Für einen indirekten Vergleich geeignete RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – indirekter Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
Tabelle 4-30: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – indirekter Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113
Tabelle 4-31: Resultierender Studienpool: RCT für den indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114
Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien für indirekte Vergleiche 116
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen für indirekte Vergleiche 119
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Ziel-/ Studienpopulationen für indirekte Vergleiche 121
Tabelle 4-35: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an den Studien CROWN und ALTA-1L 125
Tabelle 4-36: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für den indirekten Vergleich 133
Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 135
Tabelle 4-38: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 136
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Mortalität - Gesamtüberleben (OS) 137
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in RCT für indirekte Vergleiche 138
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CROWN – RCT für indirekte Vergleiche 139
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ALTA-1L – RCT für indirekte Vergleiche 140
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – Indirekter Vergleich. 143

Tabelle 4-44: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 144
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Morbidität - progressionsfreies Überleben (PFS) 144
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT für indirekte Vergleiche 147
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) – CROWN - RCT für indirekte Vergleiche 148
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) – ALTA 1L - RCT für indirekte Vergleiche 149
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) –indirekte Vergleiche 152
Tabelle 4-50: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt intrakranielles Tumoransprechen, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .. 153
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Morbidität – intrakranielles Tumoransprechen 153
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt intrakranielles Tumoransprechen in RCT für indirekte Vergleiche 155
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt intrakranielles Tumoransprechen- CROWN - RCT für indirekte Vergleiche 156
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt intrakranielles Tumoransprechen- ALTA-1L - RCT für indirekte Vergleiche 157
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt intrakranielles Tumoransprechen- Indirekter Vergleich 158
Tabelle 4-56: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TPP), die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 159
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP) 159
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP) in RCT für indirekte Vergleiche 162
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP) - CROWN - RCT für indirekte Vergleiche 163
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP) – ALTA-1L - RCT für indirekte Vergleiche 163
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP) - Indirekter Vergleich 167
Tabelle 4-62: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 169
Tabelle 4-63: Operationalisierung von Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 169

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT für indirekte Vergleiche 172
Tabelle 4-65: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CROWN – RCT für indirekte 173
Tabelle 4-66: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CROWN – RCT für indirekte Vergleiche 175
Tabelle 4-67: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in ALTA-1L – RCT für indirekte Vergleiche 177
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CROWN – RCT für indirekte Vergleiche 179
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus ALTA-1L – RCT für indirekte Vergleiche 181
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 - indirekter Vergleich 191
Tabelle 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt lungenkrebsspezifische Symptomatik EORTC QLQ-LC13 in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 192
Tabelle 4-72: Operationalisierung von lungenkrebssepzifische Symptomatik EORTC QLQ-LC13 192
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität - lungenkrebsspezifische Symptomatik EORTC QLQ-LC13 – indirekte Vergleiche aus RCT 194
Tabelle 4-74: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-LC13-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CROWN – RCT für indirekte Vergleiche 195
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung für den Endpunkt lungenkrebsspezifische Symptomatik EORTC QLQ-LC13 aus CROWN – RCT für indirekte Vergleiche 198
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung für den Endpunkt lungenkrebsspezifische Symptomatik EORTC QLQ-LC13 aus ALTA-1L – RCT für indirekte Vergleiche 199
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-LC13 - indirekter Vergleich 204
Tabelle 4-78: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 205
Tabelle 4-79: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 206
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30– indirekte Vergleiche aus RCT 208

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CROWN – RCT für indirkete Vergleiche 210
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus ALTA-1L – RCT für indirkete Vergleiche..... 211
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Indirekter Vergleich 216
Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Verträglichkeit in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 217
Tabelle 4-85: Operationalisierung von Verträglichkeit (UE) 217
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in RCT für indirekte Vergleiche..... 222
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CROWN (Safety-Population) - Zeit bis zum ersten Auftreten des UE - RCT für indirekte Vergleiche..... 224
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus ALTA-1L (Safety-Population) - Zeit bis zum ersten Auftreten des UE - RCT für indirekte Vergleiche..... 225
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Safety-Population) – indirekter Vergleich 234
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT aus CROWN (Safety-Analyseset) – RCT für indirekte Vergleiche 236
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm einer Studie) nach SOC und PT aus ALTA-1L (Safety-Analyseset) – RCT für indirekte Vergleiche 246
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT aus RCT – indirekten Vergleich (Safety-Analyseset) 296
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Häufige SUE (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm in einer Studie) nach SOC und PT aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)... 313
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Häufige SUE (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset)..... 314
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Häufige SUE (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT aus RCT – Indirekter Vergleich (Safety-Analyseset)..... 317
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm einer Studie) nach SOC und PT aus RCT- CROWN (Safety Analyseset) 320
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT aus RCT - ALTA-1L (Safety Analyseset) 323
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT indirekter Vergleich (Safety Analyseset) 336
Tabelle 4-99: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT – CROWN 341

Tabelle 4-100: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT – ALTA-1L 345
Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schlafstörungen – CROWN 350
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schlafstörungen – ALTA-1L 350
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alaninaminotransferase erhöht – CROWN 352
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alaninaminotransferase erhöht – ALTA-1L 352
Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – CROWN 354
Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – ALTA-1L 354
Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren UE (NCI CTCAE Grad ≥ 3) – CROWN 356
Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren UE (NCI CTCAE Grad ≥ 3) – ALTA-1L 356
Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Untersuchungen (NCI CTCAE Grad ≥ 3) – CROWN 358
Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Untersuchungen (NCI CTCAE Grad ≥ 3) – ALTA-1L 358
Tabelle 4-111: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse – indirekter Vergleich aus RCT 360
Tabelle 4-112: Vergleich der Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse und Hauptanalyse 362
Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse für die Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit, für die kongruenten Subgruppenergebnisse der CROWN-Studie und ALTA-1L-Studie – indirekter Vergleich 365
Tabelle 4-114: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 397
Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CROWN 461
Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für ALTA-1L-Studie (AP26113-13-301) 482
Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für CROWN-Studie 501
Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALTA-1L 520

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs 31
Abbildung 4-2: Forest Plot Wahrscheinlichkeit und Ausmaß Zusatznutzen der Wirksamkeit – Ergebnisse aus indirektem Vergleich 32
Abbildung 4-3: Forest Plot Wahrscheinlichkeit und Ausmaß Zusatznutzen UE allgemeine Raten – Ergebnisse aus indirektem Vergleich 32
Abbildung 4-4: Forest Plot Zusatznutzen auf UE auf SOC/ PT Ebene – Ergebnisse aus indirektem Vergleich 35
Abbildung 4-5: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs 87
Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff Lorlatinib für indirekte Vergleiche 109
Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT Brigatinib für indirekte Vergleiche 111
Abbildung 4-9: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs 136
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot zum Gesamtüberleben (OS) aus CROWN 141
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier- Plot zum Gesamtüberleben (OS) aus ALTA-1L 141
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier- Plot zum progressionsfreien Überleben (PFS) aus CROWN 150
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier- Plot zum progressionsfreien Überleben (PFS) aus ALTA-1L 150
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier- Plot für Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP) aus CROWN 165
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier- Plot für Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP) aus ALTA-1L 165
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit/ Erbrechen aus CROWN 182
Abbildung 4-17: Verlauf der Domäne Übelkeit/ Erbrechen in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 38 gegenüber *Baseline* aus CROWN 183
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung von Appetitlosigkeit aus CROWN 183
Abbildung 4-19: Verlauf der Domäne Appetitlosigkeit in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 38 gegenüber *Baseline* aus CROWN 184
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung von Obstipation aus CROWN 184

Abbildung 4-21: Verlauf der Domäne Obstipation in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 38 gegenüber *Baseline* aus CROWN 185
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Plot Zeit bis zur Verschlechterung von Diarrhoe aus CROWN 185
Abbildung 4-23: Verlauf der Domäne Diarrhoe in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 38 gegenüber *Baseline* aus CROWN 186
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung von Fatigue aus ALTA-1L 186
Abbildung 4-25: Verlauf der Domäne Fatigue in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber *Baseline* aus ALTA-1L 187
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit aus ALTA-1L 187
Abbildung 4-27: Verlauf der Domäne Übelkeit und Erbrechen in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber *Baseline* aus ALTA-1L 188
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung von Appetitverlust aus ALTA-1L 188
Abbildung 4-29: Verlauf der Domäne Appetitverlust in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber *Baseline* aus ALTA-1L 189
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung von Obstipation aus ALTA-1L 189
Abbildung 4-31: Verlauf der Domäne Obstipation in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber *Baseline* aus ALTA-1L 190
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung von Dysphagie aus CROWN 201
Abbildung 4-33: Verlauf der Domäne Dysphagie in beiden Behandlungsarmen zwischen Zyklen 2 und 38 gegenüber *Baseline* aus CROWN 202
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen (Arm/ Schulter) aus ALTA-1L 202
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung von peripherer Neuropathie aus ALTA-1L 203
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung von globaler Gesundheitszustand aus ALTA-1L 212
Abbildung 4-37: Verlauf der Domäne globaler Gesundheitszustand in beiden Behandlungsarmen zwischen Zyklen 2 und 32 gegenüber der *Baseline* aus ALTA-1L 213
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung von emotionaler Funktion aus ALTA-1L 213
Abbildung 4-39: Verlauf der Domäne Emotionale Funktion in beiden Behandlungsarmen zwischen Zyklen 2 und 32 gegenüber der *Baseline* aus ALTA-1L 214
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion aus ALTA-1L 214

Abbildung 4-41: Verlauf der Domäne Soziale Funktion in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber *Baseline* aus ALTA-1L 215
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Plot für UE aus CROWN 227
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus CROWN 227
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE < 3 aus CROWN 228
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE ≥ 3 aus CROWN 228
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führten, aus CROWN 229
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Plot für UE aus ALTA-1L 229
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus ALTA-1L 230
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE < 3 aus ALTA-1L 230
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE ≥ 3 aus ALTA-1L 231
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führten, aus ALTA-1L 231
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Anämie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 255
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Neutropenie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 256
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Herzerkrankungen (SOC) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 256
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Bradykardie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 257
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Sinusbradykardie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 257
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 258
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Augenerkrankungen (SOC) aus RCT - CROWN (Safety-Analyseset) 258
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Photopsie (PT) aus RCT - CROWN (Safety-Analyseset) 259
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Gastrointestinale Erkrankungen (SOC) aus RCT - CROWN (Safety-Analyseset) 259

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Obstipation (PT) aus RCT - CROWN (Safety-Analyseset) 260
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Diarrhoe (PT) aus RCT - CROWN (Safety-Analyseset) 260
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Dysphagie (PT) aus RCT - CROWN (Safety-Analyseset) 261
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Übelkeit (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 261
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Erbrechen (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 262
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Asthenie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 262
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Ermüdung (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 263
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Alanineaminotransferase erhöht (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 263
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Aspartataminotransferase erhöht (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 264
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 264
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Cholesterin im Blut erhöht (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 265
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Kreatininphosphokinase im Blut erhöht (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 265
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Kreatinin im Blut erhöht (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 266
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Laktatdehydrogenase im Blut erhöht (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 266

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Triglyzeride im Blut erhöht (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 267

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 267

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Gewicht erniedrigt (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 268

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Gewicht erhöht (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 268

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Leukozytenzahl erniedrigt (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 269

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 269

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Appetit vermindert (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 270

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Hypercholesterinämie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 270

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Hyperlipidämie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 271

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Hypertriglyzeridämie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 271

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Hypoalbuminämie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 272

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 272

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Dysgeusie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) Quelle: (87) 273

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 273

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Periphere Neuropathie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 274
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Parästhesie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 274
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Periphere sensorische Neuropathie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 275
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 275
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 276
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Hypertonie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 276
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Hypotonie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) 277
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Herzerkrankungen (SOC) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset) 278
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Bradykardie (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset) 278
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Augenerkrankungen (SOC) aus RCT - ALTA-1L (Safety-Analyseset) 279
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Photopsie (PT) aus RCT - ALTA-1L (Safety-Analyseset) 279
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Sehverschlechterung (PT) aus RCT - ALTA-1L (Safety-Analyseset) 280
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT - ALTA-1L (Safety-Analyseset) 280
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Abdominalschmerz (PT) aus RCT - ALTA-1L (Safety-Analyseset) 281

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Schmerzen Oberbauch (PT) aus RCT - ALTA-1L (Safety-Analyseset) 281
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Obstipation (PT) aus RCT - ALTA-1L (Safety-Analyseset) 282
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Diarrhoe (PT) aus RCT - ALTA-1L (Safety-Analyseset) 282
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Dyspepsie (PT) aus RCT - ALTA-1L (Safety-Analyseset) 283
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Gastroösophageale Refluxkrankheit (PT) aus RCT - ALTA-1L (Safety-Analyseset) 283
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Übelkeit (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset) 284
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Erbrechen (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset) 284
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset) 285
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Peripheres Ödem (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset) 285
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Alaninaminotransferase erhöht (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset) 286
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Amylase erhöht (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset) 286
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Kreatininphosphokinase im Blut erhöht (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset) 287
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Kreatinin im Blut erhöht (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset) 287
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset) 288

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Appetit vermindert (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset) ... 288
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Hypoalbuminämie (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset) ... 289
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Hypokalzämie (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset) ... 289
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Schmerz in den Extremitäten (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset) ... 290
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Dysgeusie (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset) ... 290
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Husten (PT) aus RCT –ALTA-1L (Safety-Analyseset) ... 291
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Pleuraerguss (PT) aus RCT –ALTA-1L (Safety-Analyseset) ... 291
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) aus RCT –ALTA-1L (Safety-Analyseset) ... 292
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Pruritus (PT) aus RCT –ALTA-1L (Safety-Analyseset) ... 292
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Exanthem (PT) aus RCT –ALTA-1L (Safety-Analyseset) ... 293
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Dermatitis acneiform (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset) ... 293
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Hypertetonie (PT) aus RCT –ALTA-1L (Safety-Analyseset) ... 294
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Hypotonie (PT) aus RCT –ALTA-1L (Safety-Analyseset) ... 294
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) aus CROWN (Safety-Analyseset) ... 326

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Neutropenie (PT) aus CROWN (Safety-Analyseset) 327
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Cholesterin im Blut erhöht (PT) aus CROWN (Safety-Analyseset) 327
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT– Neutrophilenzahl erniedrigt (PT) aus CROWN (Safety-Analyseset) 328
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Gewicht erhöht (PT) aus CROWN (Safety-Analyseset) 328
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC) aus CROWN (Safety-Analyseset) 329
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Hypercholesterinämie (PT) aus CROWN (Safety-Analyseset) 329
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Hypertriglyzeridämie (PT) aus CROWN (Safety-Analyseset) 330
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Gefäßerkrankungen (SOC) aus CROWN (Safety-Analyseset) 330
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Hypertonie (PT) aus CROWN (Safety-Analyseset) 331
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Untersuchungen (SOC) aus ALTA-1L (Safety-Analyseset) 332
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT) aus ALTA-1L (Safety-Analyseset) 333
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Alaninaminotransferase erhöht (PT) aus ALTA-1L (Safety-Analyseset) 333
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Kreatinphosphokinase erhöht (PT) aus ALTA-1L (Safety-Analyseset) 334
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Gefäßerkrankungen (SOC) aus ALTA-1L (Safety-Analyseset) 334

Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT– Hypertonie (PT) aus ALTA-1L (Safety-Analyseset) 335
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier- Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schlafstörungen – CROWN 351
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier- Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schlafstörungen – Patienten ohne vorherige Chemotherapie – ALTA-1L 351
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alaninaminotransferase erhöht – CROWN 353
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier- Plot für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alaninaminotransferase erhöht – Patienten ohne vorherige Chemotherapie – ALTA-1L 353
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier- Plot für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – CROWN 355
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier- Plot für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Patienten ohne vorherige Chemotherapie – ALTA-1L 355
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren UE (NCI CTCAE Grad ≥ 3) – CROWN 357
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier- Plot für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren UE (NCI CTCAE Grad ≥ 3) – Patienten ohne vorheriger Chemotherapie – ALTA-1L 357
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier- Plot für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von UE der SOC Untersuchungen (NCI CTCAE Grad ≥ 3) – CROWN 359
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier- Plot für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von UE der SOC Untersuchungen (NCI CTCAE Grad ≥ 3) – Patienten ohne vorherige Chemotherapie – ALTA-1L 359
Abbildung 4-156: Forest Plot Wahrscheinlichkeit und Ausmaß Zusatznutzen der Wirksamkeit – Ergebnisse aus indirektem Vergleich 382
Abbildung 4-157: Forest Plot Wahrscheinlichkeit und Ausmaß Zusatznutzen UE allgemeine Raten – Ergebnisse aus indirektem Vergleich 383
Abbildung 4-158: Forest Plot Zusatznutzen UE auf SOC/ PT Ebene – Ergebnisse aus indirektem Vergleich 386
Abbildung 4-156: Patientenfluss der ALTA-1L-Studie zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts vom 28. Juni 2019 499

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	*American Joint Committee on Cancer*
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
BICR	Verblindetes unabhängiges Review-Komitee (*Blinded Independent Central Review*)
bid	Bis in die (zweimal täglich)
Bzw.	Beziehungsweise
C1D1	Tag 1 des ersten Zyklus der Studienmedikation
ca.	circa
CENTRAL	*Cochrane Central Register of Controlled Trials*
CINAHL	*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*
eCRF	Elektronischer Erhebungsbogen (*Case Report Form*)
CRF	Erhebungsbogen (*Case Report Form*)
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CR	Vollständiges Ansprechen (*Complete Response*)
CRISP	*Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome onf (non-) Small cell lung carcinoma Patients*
CT	Computertomografie
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
CTCAE Grad <3	Leichte bis moderate UE
CTCAE Grad ≥ 3	Schwere UE
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOR	Dauer des Ansprechens (*Duration Of Response*)
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
ECOG-PS	*Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*)

Abkürzung	**Bedeutung**
EMBASE	*Excerpta Medica Database*
EORTC	*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*
EQ-5D-5L	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (*European Quality of Life-5 Dimensions – 5 Levels*)
EQ-VAS	EQ-Visuelle Analogskala
ESMO	*European Society for Medical Oncology*
etc.	et cetera
EU-CTR	Europäische Union-*Clinical Trials Register*
FA	*Full-Analyses*
FDA	*Food and Drug Administration*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (*Good Clinical Practice*)
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde(n) (*Hours*)
HLGT	Begriffe für die Gruppe hoher Ebenen (*High Level Group Terms*)
HLT	Begriffe hoher Ebene (*High Level Terms*)
HR	*Hazard Ratio*
IA	Interimsanalyse
IC-ORR	Intrakranielle objektive Ansprechrate (*Intracranial Objective Response Rate*)
ICH	*International Council of Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*
IC-TTP	Zeit bis zur intrakraniellen Progression (*Intracranial Time To Progression*)
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform*
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	*Interactive Response Technology*
ITT	*Intention To Treat*
KI	Konfidenzintervall
LLT	Begriffe für die niedrigste Ebene *(Lowest Level Terms)*
max	Maximum
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

Abkürzung	**Bedeutung**
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
mg	Milligramm
MID	*Minimal Important Difference*
min	Minimium
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte (*Mixed Model Repeated Measures*)
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
NA	nicht zutreffend (*Not Applicable*)
NB	nicht berechnet
NCI	*National Cancer Institute*
NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*Non-Small Cell Lung Cancer*)
ORR	Objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*)
OR	*Odds Ratio*
OS	Gesamtüberleben (*Overall Survival*)
PD	Krankheitsprogression (*Disease Progression*)
PFS	Progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival*)
PR	Partielles Ansprechen (*Partial Response*)
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (*Patient Reported Outcome*)
PsycINFO	Bibliographische Datenbank mit Texten aus der Psychologie
PT	*Preferred Term*
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
qd	quaque die (einmal täglich)
QLG	*Quality of Life Group*
QLQ-C30	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire C-30*)
QLQ-LC13	Standardisiertes Instrument zur Messung der lungenkrebsspezifischen Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire Lungencancer 13*)
QoL	Lebensqualität (*Quality of Life*)
OS	Gesamtüberleben (*Overall Survival*)

Abkürzung	**Bedeutung**
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*)
RECIST	*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (*Standard Deviation*)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfrage (*Standardized MedDRA Query*)
SOC	Systemorganklasse (*System Organ Class*)
SRS	Stereotaktische Radiochirurgie
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
TTD	Zeit bis zur Verschlechterung (*Time To Deterioration*)
u. a.	unter anderem
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UESI	UE von besonderem Interesse (*Adverse Events of Special Interest*)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
u.a.	unter anderem
ULN	Oberer Wert des Normalbereichs (*Upper Limit of Normal*)
v.	Version
vgl.	vergleiche
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
w	Woche(n)
WHO	*World Health Organization*
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
z. T.	zum Teil

Abkürzung	**Bedeutung**
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Lorlatinib (Lorviqua®) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer [NSCLC]), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden (1).

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Brigatinib hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien und Publikationen zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lorlatinib wurden verschiedene Datenquellen zur Informationsbeschaffung herangezogen. Die systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) und EMBASE (Excerpta Medica database) durchgeführt. Zudem erfolgte eine Suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in den Studienregistern ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU-CTR (Europäische Union-Clinical Trials Register) (http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search), und dem Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization [WHO]) (International Clinical Trials Registry Platform [ICTRP] Search Portal; https://trialsearch.who.int/). Des Weiteren wurde das Suchportal der Europäische Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency [EMA]) (https://clincialdata.ema.europa.eu) und die Internetseite des Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (www.g-ba.de) durchsucht. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A und Anhang 4-B beschrieben.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.	Studienpopulation nicht dem Label entsprechend.	Konsistenz mit Fachinformation.
2	Intervention	Therapie mit Lorlatinib gemäß Zulassung.	Keine Therapie mit Lorlatinib gemäß Zulassung.	Gegenstand der Nutzenbewertung.
3	Vergleichstherapie	- Alectinib oder	Keine Therapie mit	Niederschrift

#	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		- Brigatinib.	Alectinib oder Brigatinib gemäß Zulassung.	Beratungsgespräch (2)
4	Endpunkte[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit.	Nicht patientenrelevante Endpunkte.	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2 VerfO Verträglichkeit zur Schadensabwägung.
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Prüfungen	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind.	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit.
6	Studiendauer	Keine Einschränkung.	Keine Einschränkung.	-
7	Publikationstyp[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet.

b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled Trial); VerfO: Verfahrensordnung; z. B.: zum Beispiel; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und der systematischen Registerrecherche konnte keine direkt vergleichende Studie für Lorlatinib gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Alectinib oder Brigatinib identifiziert werden. Aus diesem Grund wurde ein indirekter Vergleich für Lorlatinib vs. Brigatinib mit Crizotinib als Brückenkomparator durchgeführt.

Im ersten Schritt wurde nach randomisierten, kontrollierten Studien für das zu bewertende Arzneimittel Lorlatinib im zugelassenen Anwendungsgebiet gesucht. Dabei wurde im Wesentlichen entsprechend der oben für die Suche nach direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studienen (Randomized Controlled Trial [RCT]) dargestellten Methodik vorgegangen. Der Unterschied zu den oben dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien betraf die Wahl der Vergleichstherapie: hier erfolgte keine Einschränkung. Die Ein- und Ausschlusskriterien für das zu bewertende Arzneimittel für den indirekten Vergleich sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lorlatinib

#	**Kriterium**	**Einschlusskriterium**	**Ausschlusskriterium**	**Begründung**
1	Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.	Studienpopulation nicht dem Label entsprechend.	Konsistenz mit Fachinformation.
2	Intervention	Therapie mit Lorlatinib gemäß Zulassung.	Keine Therapie mit Lorlatinib gemäß Zulassung.	Gegenstand der Nutzenbewertung.
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung.	Keine Einschränkung.	-
4	Endpunkte[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit.	Nicht patientenrelevante Endpunkte.	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2 VerfO Verträglichkeit zur Schadensabwägung.
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Prüfungen	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind.	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit.
6	Studiendauer	Keine Einschränkung.	Keine Einschränkung.	-
7	Publikationstyp[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

#	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
			Informationen dargestellt werden	

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit werden in den Tabellen im Abschnitt 4.3.2.1.3 operationalisiert.

b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled Trial); VerfO: Verfahrensordnung; z. B.: zum Beispiel; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Ein- und Ausschlusskriterien für relevante Studien für die vom G-BA festgelegte zVT Brigatinib sind in Tabelle 4-3 dargestellt. Crizotinib wurde in der Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lorlatinib als einzig möglicher Brückenkomparator identifiziert. Entsprechend wurde als Vergleichstherapie für die zVT der Brückenkomparator Crizotinib gewählt.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich – Studien mit der zVT Brigatinib

#	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.	Studienpopulation nicht dem Label entsprechend.	Konsistenz mit Fachinformation.
2	Intervention	Therapie mit Brigatinib gemäß Zulassung.	Keine Therapie mit Brigatinib gemäß Zulassung.	Vom G-BA festgelegte zVT
3	Vergleichstherapie	Therapie mit Crizotinib gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Crizotinib gemäß Zulassung.	Brückenkomparator
4	Endpunkte[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit.	Nicht patientenrelevante Endpunkte.	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2 VerfO Verträglichkeit zur Schadensabwägung.
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Prüfungen	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind.	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit.
6	Studiendauer	Keine Einschränkung.	Keine Einschränkung.	-
7	Publikationstyp[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von

#	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer *Review*, *Letter*, *Editorial*, *Errata*, *Note*, Konferenz-*Abstract* oder -*Paper*, *Short Survey*, *Case Report*oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit werden in den Tabellen im Abschnitt 4.3.2.1.3 operationalisiert.

b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); VerfO: Verfahrensordnung; z. B.: zum Beispiel; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen.

Im vorliegenden Modul 4A (Abschnitt 4.3.2.1.3.1.1 bis 4.3.2.1.3.1.8) werden die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F untersucht. Die Bewertung von Verzerrungsaspekten erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studienprotokollen und Studienberichten.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen von Lorlatinib gegenüber Brigatinib wird in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend beschrieben.

Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich gemäß der Methode nach Bucher durchgeführt (3). Dieser beruht auf einem einfachen Netzwerk (siehe Abbildung 4-1) und wurde für Lorlatinib vs. Brigatinib mit Crizotinib als Brückenkomparator durchgeführt. Die verwendete Formel sowie das Vorgehen werden in Abschnitt 4.2.5.6 detailliert beschrieben.

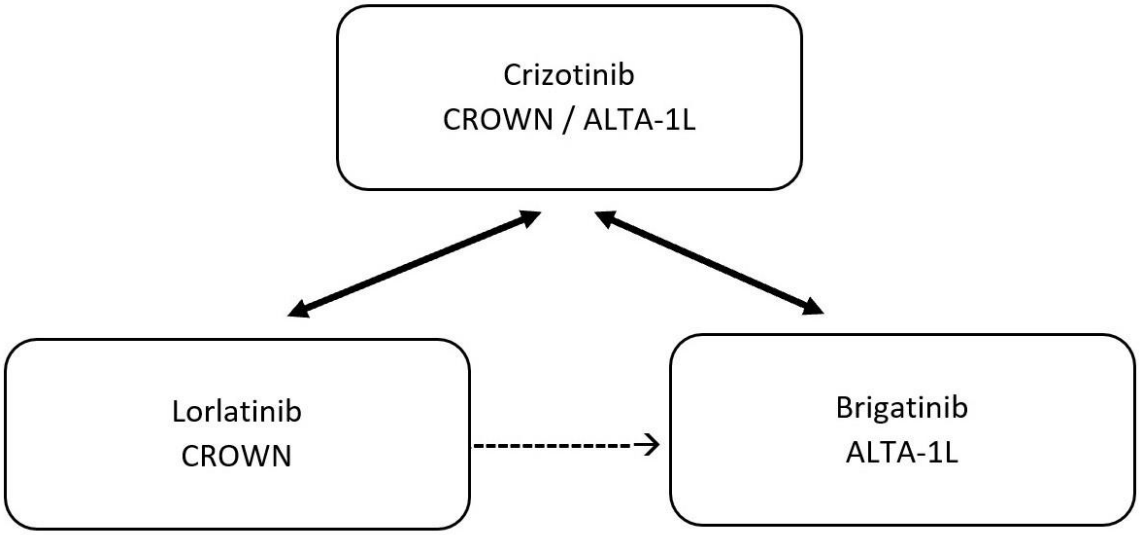


Abbildung 4-1: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

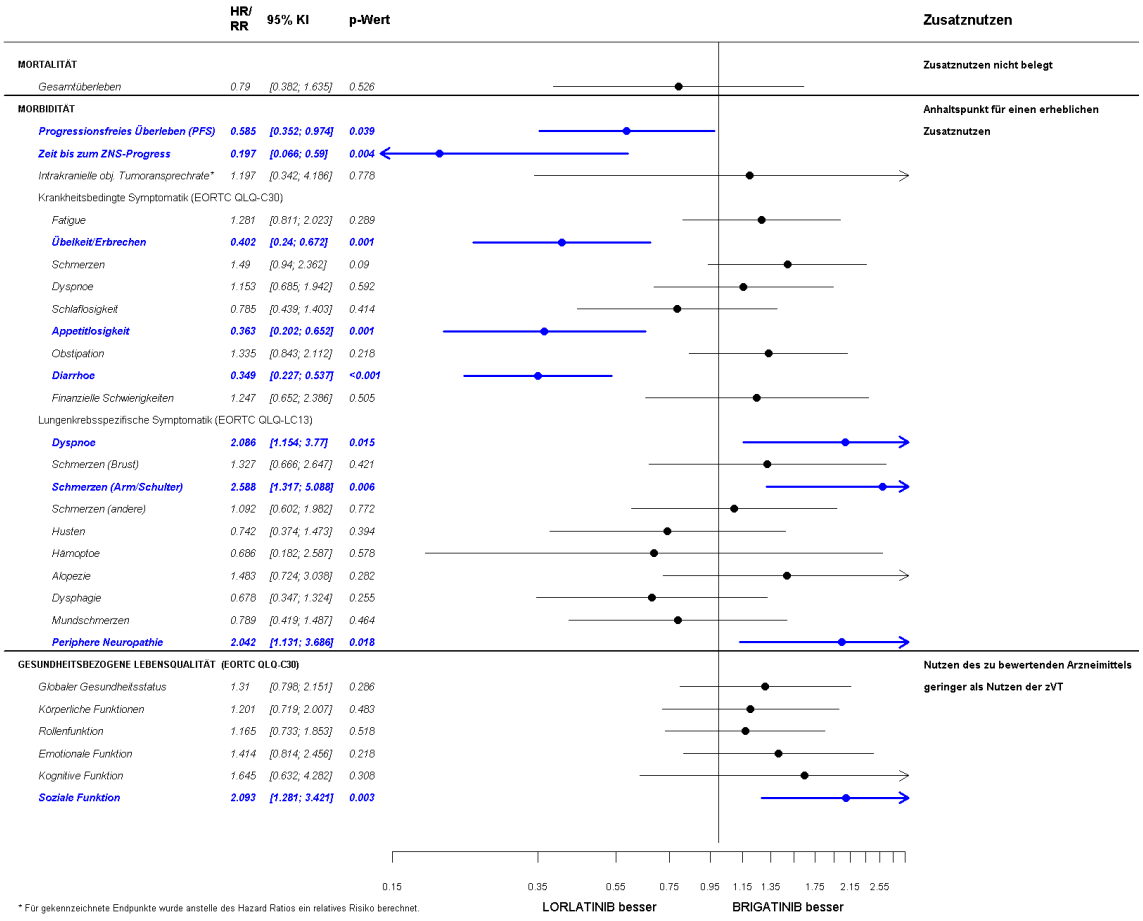


Abbildung 4-2: Forest Plot Wahrscheinlichkeit und Ausmaß Zusatznutzen der Wirksamkeit – Ergebnisse aus indirektem Vergleich

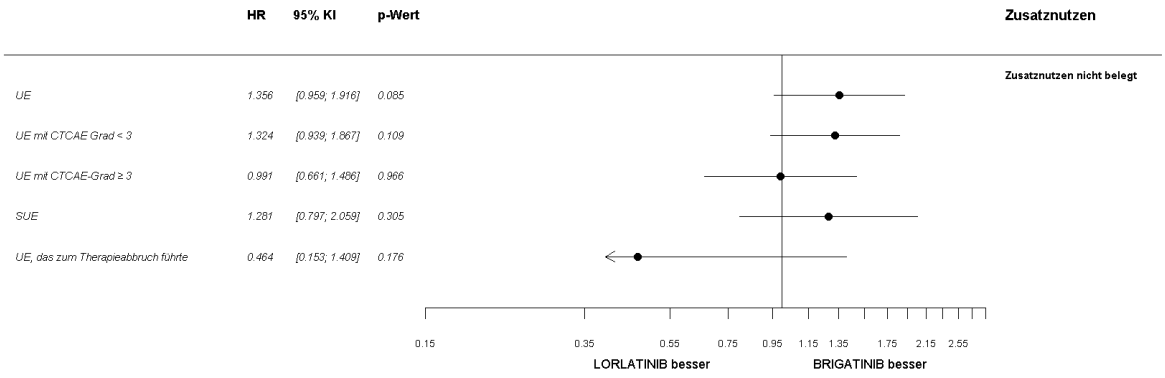
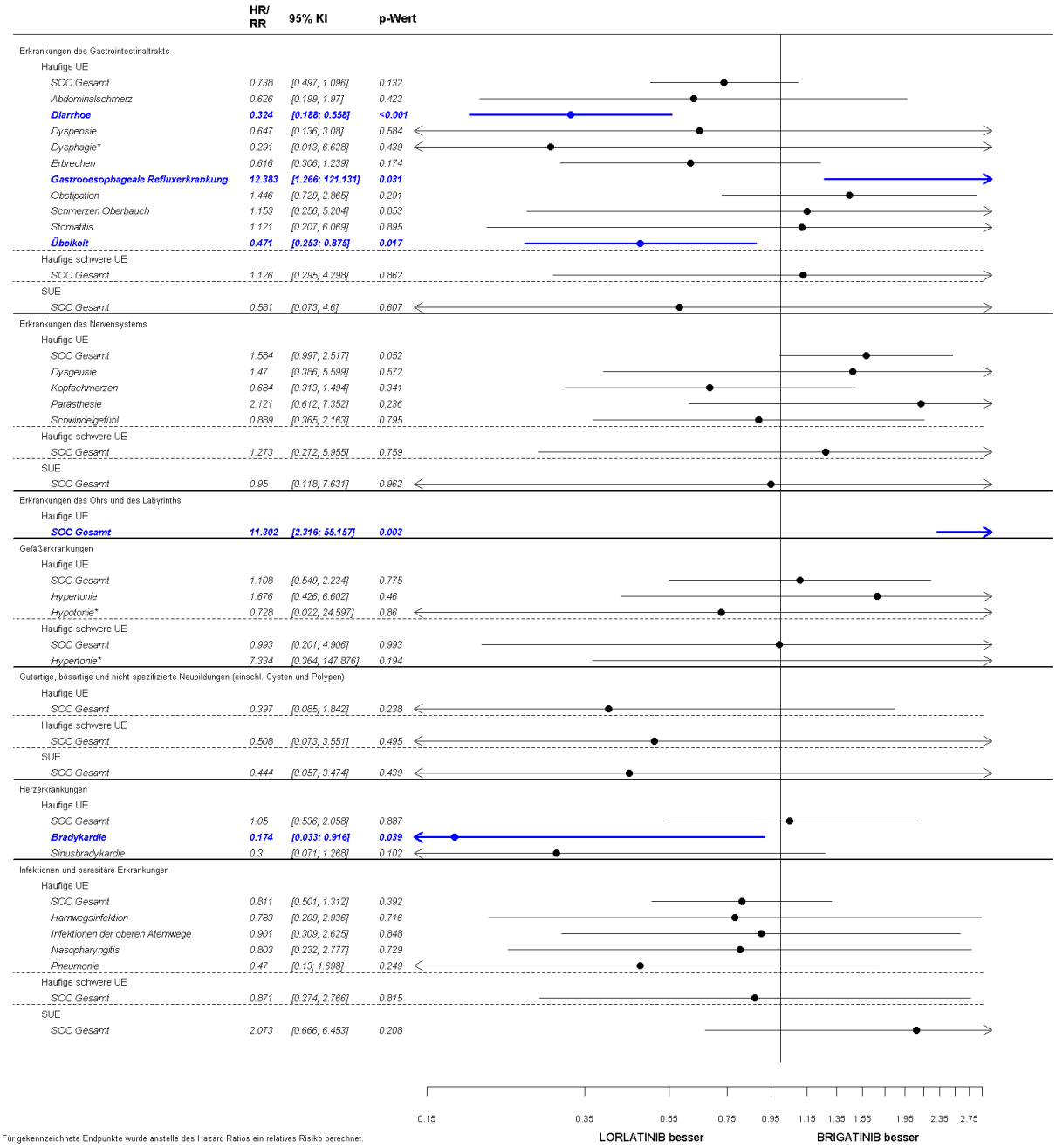
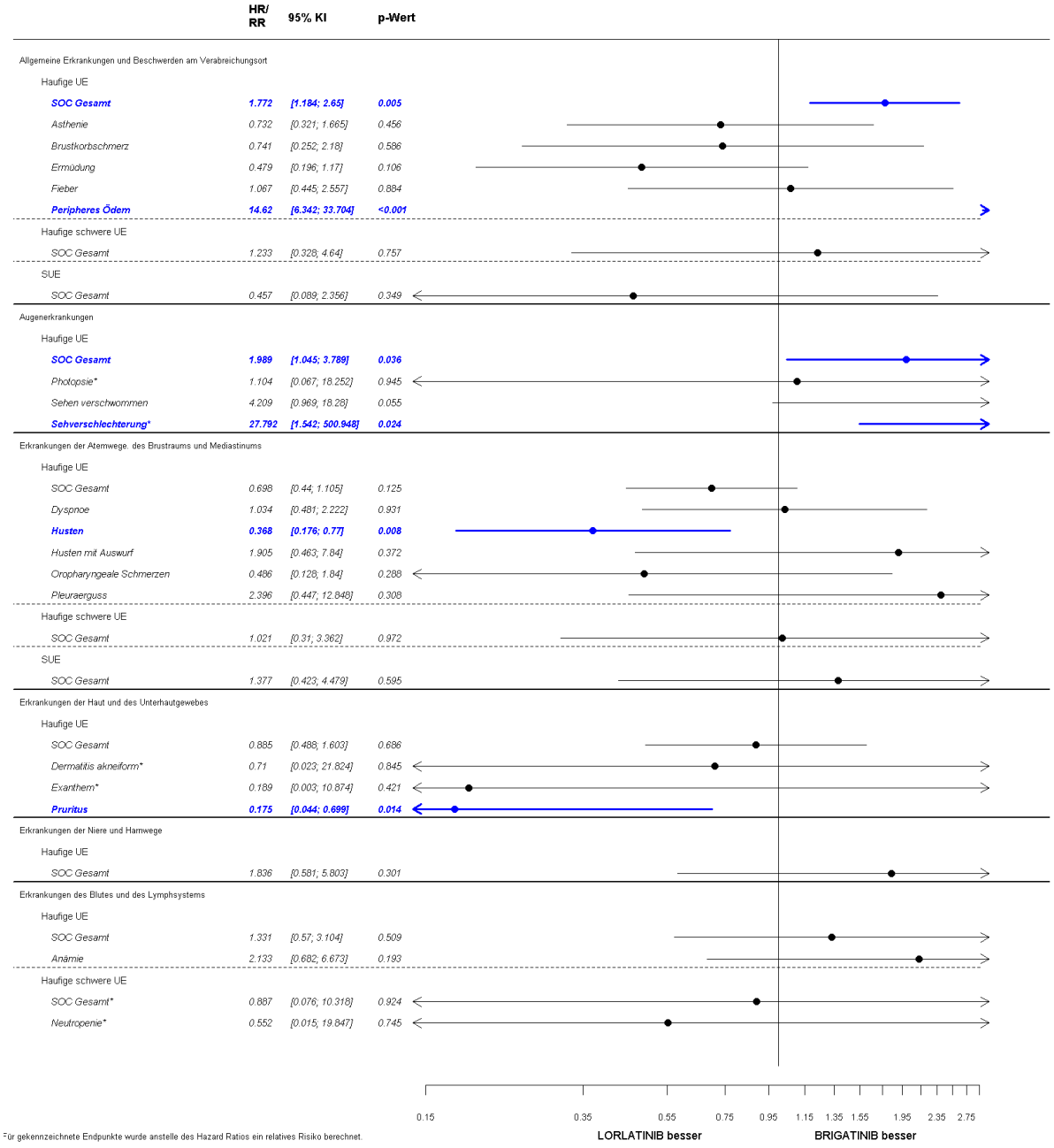


Abbildung 4-3: Forest Plot Wahrscheinlichkeit und Ausmaß Zusatznutzen UE allgemeine Raten – Ergebnisse aus indirektem Vergleich



*Für gekennzeichnete Endpunkte wurde anstelle des Hazard Ratios ein relatives Risiko berechnet.



*Für gekennzeichnete Endpunkte wurde anstelle des Hazard Ratios ein relatives Risiko berechnet.

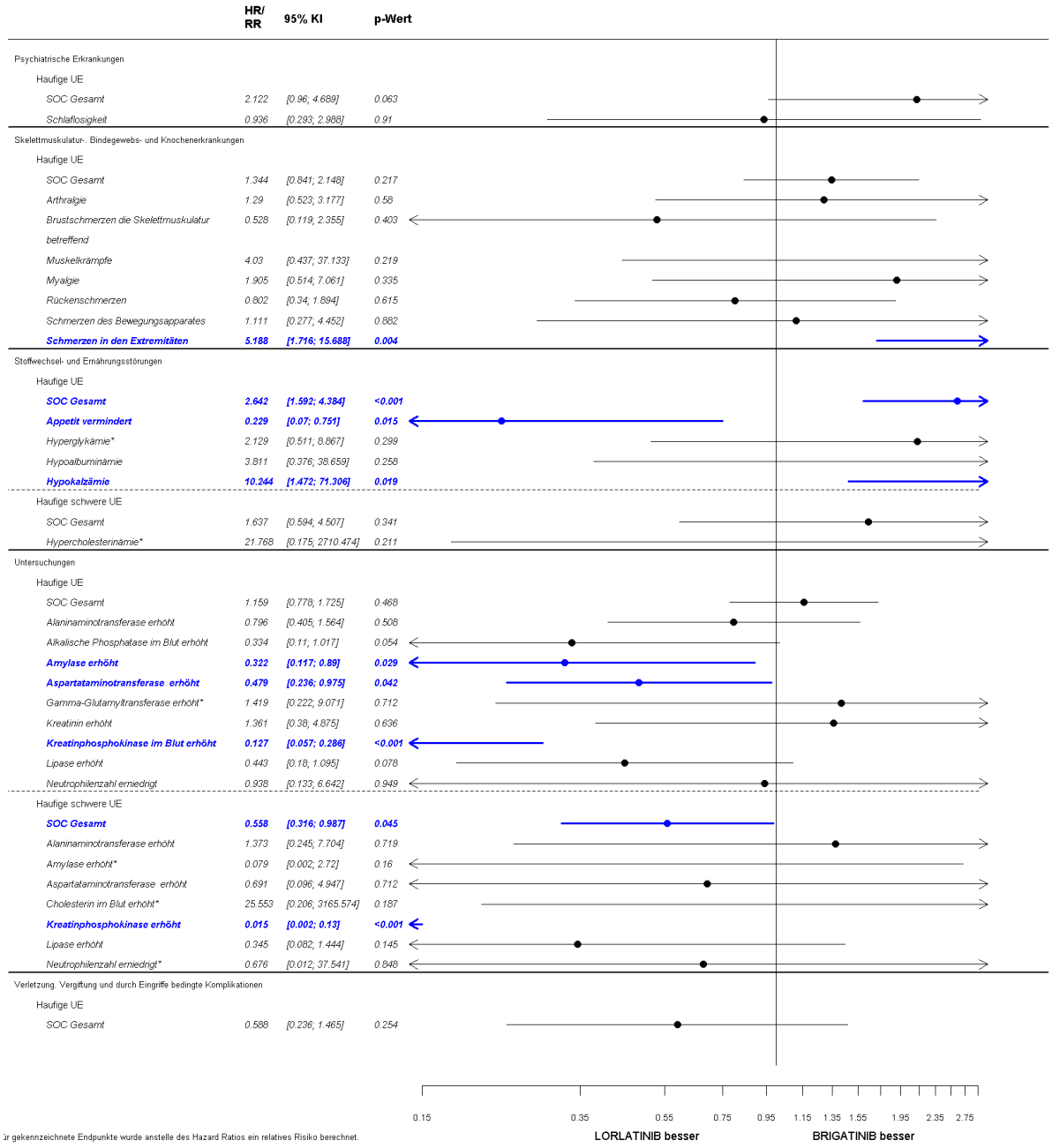


Abbildung 4-4: Forest Plot Zusatznutzen auf UE auf SOC/ PT Ebene – Ergebnisse aus indirektem Vergleich

Mortalität

<u>Gesamtüberleben</u>

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib zeigen, dass kein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt Gesamtüberleben vorlag.

Die Auswertung des Gesamtüberlebens (*Overall Survival* [OS]) in der CROWN-Studie erfolgte auf der Basis von 51 Todesfällen bei insgesamt 296 Patienten in der Gesamtpopulation. Das mediane Überleben wurde in keinem der beiden Studienarme erreicht. Das *Hazard Ratio* (HR) zeigt einen numerischen, jedoch statistisch nicht signifikanten Vorteil für Lorlatinib gegenüber Crizotinib.

In der ALTA-1L-Studie verstarben im Brigatinib-Arm 33 Patienten (24,1 %), im Crizotinib-Arm waren es 37 Patienten (26,8 %), wobei das mediane Gesamtüberleben jeweils nicht erreicht wurde. Der Unterschied war nicht signifikant.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib zeigen, dass das progressionsfreie Überleben (*Progression Free Survial* [PFS]) mit Lorlatinib statistisch signifikant verlängert wurde (HR [95%-KI]: 0,585 [0,352; 0,974]).

In der CROWN-Studie wurde insgesamt bei n = 127 Patienten ab dem Zeitpunkt der Randomisierung eine Progression der Tumorerkrankung oder der Tod beobachtet. Es ergab sich ein signifikanter Vorteil von Lorlatinib gegenüber Crizotinib (HR [95 %-KI]: 0,281 [0,191;0,41]). Das mediane PFS war bei Patienten im Lorlatinib-Arm noch nicht erreicht, während es bei Patienten im Crizotinib-Arm 9,3 Monate betrug.

In der ALTA-1L-Studie zeigte Brigatinib hinsichtlich PFS statistisch signifikante Vorteile im Vergleich zu Crizotinib. Nach Beurteilung durch das verblindetes unabhängiges Review-Komitee (blinded independent central review [BICR]) betrug das mediane PFS 23,98 m im Brigatinib-Arm und 11,0 m im Crizotinib-Arm. Dies entspricht einer klinisch relevanten Differenz von ca. 13 m. Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, konnte unter der Behandlung mit Brigatinib um 52 % gesenkt werden.

Intrakranielles Tumoransprechen: Intrakranielle objektive Ansprechrate

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Lorlatinib und Brigatinib. Beide weisen eine sehr gute intrakranielle Tumoransprechrate gegenüber Crizotinib auf, wobei unter Lorlatinib mehr Patienten (70,6 %) ein vollständiges Ansprechen (*Complete Response* [CR]) erreichen als unter Brigatinib (27,8 %).

Insgesamt 30 Patienten aus der Gesamtpopulation der CROWN-Studie mit mindestens einer Metastase im Zentralnervensystem (ZNS) wurden in die Analyse eingeschlossen. Der Anteil Patienten mit intrakraniellem Ansprechen lag im Lorlatinib-Arm (82,4 %) deutlich über dem

im Crizotinib-Arm (23,1 %). Das relative Risiko (RR) zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Lorlatinib gegenüber Crizotinib. Von den 14 Patienten, bei denen unter Lorlatinib ein intrakranielles Ansprechen zu verzeichnen war, lag bei 12 Patienten (70,6 %) ein CR vor.

In der ALTA-1L-Studie war die bestätigte intrakranielle objektive Ansprechrate (*Intracranial Objective Response Rate* [IC-ORR]) unter Brigatinib statistisch signifkant höher als unter der Behandlung mit Crizotinib. In der Brigatinib-Gruppe hatten 77,8 % der Patienten mit einer messbaren intrakraniellen Läsion zu *Baseline* ein bestätigtes IC-ORR, mit Crizotinib waren es 26,1 % der Patienten. Von den 14 Patienten, bei denen unter Brigatinib ein intrakranielles Ansprechen zu verzeichnen war, hatten 5 Patienten ein vollständiges Ansprechen (27,8 %) und 9 Patienten ein partielles Ansprechen (50,0 %).

Zeit bis zur intrakraniellen Progression

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib zeigen, dass die Zeit bis zum intrakraniellen Progress mit Lorlatinib statistisch signifikant verlängert wurde (HR [95 %-KI]: 0,197[0,066; 0,590]).

In der CROWN-Studie wurde bei insgesamt n = 50 Patienten ab dem Zeitpunkt der Randomisierung eine intrakranielle Progression beobachtet. Es ergab sich ein signifikanter Vorteil von Lorlatinib gegenüber Crizotinib. Die mediane Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TPP) war bei Patienten im Lorlatinib-Arm noch nicht erreicht, während sie bei Patienten im Crizotinib-Arm 16,6 Monate betrug. Mit Lorlatinib konnte somit die Progression bestehender Hirnmetastasen als auch die Entstehung neuer Hirnmetastasen vermieden bzw. hinausgezögert werden.

In der ALTA-1L-Studie wurde in Bezug auf die *Intention To Treat* (ITT)-Population bei 22 der 137 Patienten (16,1 %) im Brigatinib-Arm und 36 der 138 Patienten (26,1 %) im Crizotinib-Arm ein ZNS-Progress beobachtet. Das Risiko eines ZNS-Progresses war unter Brigatinib gegenüber der Behandlung mit Crizotinib statistisch signifikant um 70 % reduziert. Mit Brigatinib konnte somit ebenfalls die Progression bestehender Hirnmetastasen als auch die Entstehung neuer Hirnmetastasen vermieden bzw. hinausgezögert werden.

Krankheitsbezogene Symptomatik gemäß QLQ-C30

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib zeigen, dass die Zeit bis zur Verschlechterung (mindestens 10 Einheiten als validierte Minimal Important Difference [MID] zur Beurteilung der klinischen Relevanz) in 3 der 9 Symptome statistisch signifikant zugunsten von Lorlatinib gegenüber Brigatinib ist. Diese sind Übelkeit/ Erbrechen, Appetitlosigkeit und Diarrhoe.

Für die Symptome Fatigue, Schmerzen, Dsypnoe, Schlaflosigkeit, Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten zeigte der indirekte Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Lorlatinib und Brigatinib.

Für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemessen mittels des EORTC QLQ-C30 (*Quality of Life Questionnaire C-30* [QLQ-C30]), einem standardisierten Instrument zur Messung der Lebensqualität zeigte sich für die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome um ≥ 10 Punkte in der CROWN-Studie für 4 der 9 Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lorlatinib gegenüber Crizotinib: Übelkeit/ Erbrechen; Appetitlosigkeit; Obstipation sowie Diarrhoe. Für die Symptome Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und finanzielle Schwierigkeiten war die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome in der ALTA-1L-Studie für 4 der 9 Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Brigatinib gegenüber Crizotinib: Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit, sowie Obstipation. Für die Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten war die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Lungenkrebsspezifische Symptomatik gemäß QLQ-LC13

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib zeigen, dass für den Endpunkt Symptomatik gemessen anhand des QLQ-LC13 in 3 Skalen ein statistisch signifikanter Nachteil von Lorlatinib gegenüber der zVT Brigatinib vorliegt. Diese 3 Skalen sind Dyspnoe, Schmerzen (Arm/ Schulter) sowie periphere Neuropathie. Die Analysen der anderen Skalen ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für den Endpunkt lungenkrebsspezifische Symptomatik gemessen mittels des EORTC LC13 (*Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13* [QLQ-LC13]), einem standardisierten Instrument zur Messung der lungenkrebsspezifischen Lebensqualität zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome in der CROWN-Studie für das Symptom Dysphagie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lorlatinib gegenüber Crizotinib. Für die Symptome Alopezie, Husten, Dyspnoe, Hämoptoe, Schmerzen (Arm oder Schulter), Brustschmerzen, Schmerzen in anderen Regionen, periphere Neuropathie und Mundschmerzen war die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome zwischen dem zu bewertenden Medikament Lorlatinib und Crizotinib nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

In der ALTA-1L-Studie zeigte sich für die Skalen Schmerzen (Arm/ Schulter) und periphere Neuropathie jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Für die Skalen Dyspnoe, Schmerzen (Brust), Schmerzen (andere),

Husten, Hämoptoe, Alopezie, Dysphagie und Mundschmerzen zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der ALTA-1L-Studie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß QLQ-C30

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib zeigen, dass für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mindestens 10 Einheiten validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz) in der Skala Soziale Funktion ein statistisch signifikanter Nachteil von Lorlatinib vorliegt. In den anderen Skalen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in der CROWN-Studie zeigte sich in allen Domänen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Lorlatinib und Crizotinib.

In Bezug auf die Operationalisierung Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung zeigte sich für Brigatinib in der Domäne globaler Gesundheitsstatus, sowie den Funktionsskalen emotionale Funktion und soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Brigatinib. Für die Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Brigatinib und Crizotinib.

Verträglichkeit

Gesamtraten

Der indirekte Vergleich für die Verträglichkeitsendpunkte UE, SUE, UE mit CTCAE-Grad < 3, UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 sowie UE die zum Therapieabbruch führten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib.

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (UE) zeigten sich in der CROWN-Studie gegenüber Crizotinib für alle 5 UE Gesamtraten-Kategorien keine signifikanten Unterschiede.

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE zeigte sich in der ALTA-1L-Studie gegenüber Crizotinib für 2 von 5 UE Kategorien ein signifikanter Unterschied zugunsten von Brigatinib. Diese Kategorien umfassten jegliches UE sowie leichte bis moderate UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE Grad] < 3).

Im Verlauf der CROWN-Studie traten UE bei allen Patienten im Lorlatinib-Arm und bei 98,6 % der Patienten im Crizotinib-Vergleichsarm auf. Im Verlauf der ALTA-1L-Studie traten bei 99,3 % der Patienten im Brigatinib-Arm und bei allen Patienten im Crizotinib-Arm UE auf.

UE mit CTCAE-Grad < 3 wurden in der CROWN-Studie bei 99,3 % der Patienten unter Behandlung mit Lorlatinib und bei 97,9 % der Patienten im Crizotinib-Vergleichsarm beobachtet. In der ALTA-1L-Studie traten bei 97,8 % der Patienten im Brigatinib-Arm und bei 99,3 % der Patienten im Crizotinib-Arm UE mit CTCAE-Grad < 3 auf.

Bei 34,3 % der Patienten in der CROWN-Studie im Lorlatinib-Arm und bei 27,5 % der Patienten im Crizotinib-Vergleichsarm ist mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) aufgetreten. In der ALTA-1L-Studie trat bei 33,1 % der Patienten im Brigatinib-Arm und bei 37,2 % der Patienten im Crizotinib-Arm ein SUE auf.

Bei 77,2 % der Patienten der CROWN-Studie im Lorlatinib-Arm und bei 60,6 % der Patienten im Crizotinib-Vergleichsarm ist mindestens ein UE mit schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aufgetreten.

In der ALTA-1L-Studie trat bei 72,8 % der Patienten im Brigatinib-Arm und bei 61,3 % der Patienten im Crizotinib-Arm ein UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf.

UE, die zum Therapieabbruch führten, traten in der CROWN-Studie bei 6,7 % der Patienten im Lorlatinib-Arm und bei 9,2 % der Patienten im Crizotinib-Vergleichsarm auf. In der Ereigniszeitanalyse ergab sich ein nicht statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lorlatinib. In der ALTA-1L-Studie traten UE, die zum Therapieabbruch führten, im Brigatinib-Arm bei 12,5 % der Patienten und im Crizotinib-Arm bei 8,8 % aller Patienten auf.

Häufige UE

Beim indirekten Vergleich der häufigen UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) konnten einige der UE nicht analysiert werden, da für die ALTA-1L-Studie nur Daten aus dem eingereichten Dossier sowie aus Publikationen vorliegen. Das bedeutet, dass für Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) der CROWN-Studie, die in ≥ 10 Patienten in einem Studienarm auftraten, die aber in der ALTA-1L-Studie seltener waren, häufig keine Vergleichszahlen aus ALTA-1L vorliegen. Im gegenteiligen Fall konnte ein indirekter Vergleich berechnet werden, da für CROWN patientenindividuelle Zahlen vorliegen.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib zeigen, dass für die häufigen UE bei 9 Ereignissen ein statistisch signifikanter Vorteil von Lorlatinib gegenüber der zVT Brigatinib vorliegt. Darunter fällt die PT Bradykardie der SOC Herzerkrankungen, in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes die PTs Diarrhoe und Übelkeit, in der SOC Untersuchungen die PT Amylase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht und Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, in der SOC die PT Appetit vermindert und in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums die PT Husten und in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes die PT Pruritus.

Demgegenüber stehen 8 Ereignisse, bei denen ein statistisch signifikanter Nachteil von Lorlatinib gegenüber Brigatinib vorliegt. Darunter ist die SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts die PT Gastrooesophageale Refluxerkrankung, die SOC Augenerkrankungen, die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie das untergeordnete PT Ödem peripher, die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen mit dem dazugehörigen PT Hypokalzämie sowie die PT Schmerz in den Extremitäten der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen.

Die Analysen der anderen Ereignisse ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Wie oben bereits beschrieben, konnte nicht für sämtliche UE nach SOC und PT ein indirekter Vergleich zwischen Lorlatinib und Brigatinib berechnet werden. Für bekannte Nebenwirkungen von Lorlatinib wie bspw. erhöhtes Cholesterin im Blut und erhöhte Triglyzeride im Blut liegen keine Vergleichszahlen aus der ALTA-1L-Studie vor und es ist nicht ausgeschlossen, dass ein Nachteil von Lorlatinib gegenüber Brigatinib vorliegt. Diese Nebenwirkungen können jedoch gut behandelt und in den Griff bekommen werden.

Zusammenfassend kann demnach festgehalten werden, dass im Vergleich zu Lorlatinib bei der Therapie mit Brigatinib mehr Bradykardien entstanden, mehr gastrointestinale Probleme berichtet wurden und häufiger Husten auftrat. Demgegenüber wurden bei einer Therapie mit Lorlatinib mehr Fettstoffwechselstörungen als bei der Therapie mit Brigatinib berichtet. Außerdem wurden mehr Ödeme beobachtet und eine vermehrte Gewichtszunahme der mit Lorlatinib behandelten Patienten.

Häufige SUE (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT

Beim indirekten Vergleich der häufigen SUE (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm in einer Studie) konnten einige der SUE nicht analysiert werden, da für die ALTA-1L-Studie nur Daten aus dem eingereichten Dossier sowie aus Publikationen vorliegen. Das bedeutet, dass für SOC und PT der CROWN-Studie, die in ≥ 5 % in einem Studienarm vorliegen, die aber in der ALTA-1L-Studie seltener waren, keine Vergleichszahlen aus ALTA-1L vorliegen. Im gegenteiligen Fall konnte ein indirekter Vergleich berechnet werden, da für CROWN patientenindividuelle Zahlen vorliegen.

Für diejenigen Ereignisse, für die ein indirekter Vergleich berechnet werden konnte, zeigen die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den häufigen SUE der beiden Studien.

Für die SOC in der CROWN-Studie, in denen SUE bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm in einer Studie aufgetreten sind, ergab die Ereigniszeitanalyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich des mittleren Risikos für das erstmalige Auftreten eines SUEs über die Zeit bestand in der ALTA-1L-Studie zwischen Brigatinib und Crizotinib kein statistisch signifikanter Unterschied. Auf SOC- und PT-Ebene wurde für keines der SUE, das bei mindestens 5 % Studienteilnehmern pro Arm auftrat, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt.

Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT

Beim indirekten Vergleich der häufigen UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm, in einer Studie) nach SOC und PT konnten einige der UE nicht analysiert werden, da für die ALTA-1L-Studie nur Daten aus dem eingereichten Dossier sowie Publikationen vorliegen. Das bedeutet, dass für SOC und PT der CROWN-Studie, die in ≥ 5 % in einem Studienarm vorliegen, die aber in der ALTA-1L-Studie seltener waren, keine Vergleichszahlen aus ALTA-1L vorliegen. Im gegenteiligen Fall konnte ein indirekter Vergleich berechnet werden, da für CROWN patientenindividuelle Zahlen vorliegen.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib zeigen, dass für häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) für die SOC Untersuchungen ein statistisch signifikanter Vorteil von Lorlatinib gegenüber der zVT Brigatinib vorliegt, sowie das untergeordnete PT Kreatinphosphokinase erhöht.

Für die anderen Ereignisse lag entweder kein statistisch signifikantes Ergebnis vor oder es konnte kein indirekter Vergleich durchgeführt werden. Auch hier wurden für die unter Lorlatinib gehäuft auftretenden Ereignisse ein Best/Worst-Case-Szenario wie oben beschrieben berechnet. Diese zeigen, dass für die UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 Gewicht erhöht und Hypercholesterinämie jeweils sowohl ein statistisch signifikanter Nachteil für Lorlatinib als auch ein nicht signifikanter Unterschied im Bereich des Möglichen ist.

UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT

In der CROWN-Studie bestand zwischen Lorlatinib und Crizotinib kein statistisch signifikanter Unterschied, hinsichtlich des mittleren Risikos, über die Zeit für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten.

Insgesamt war die Therapieabbruchrate in der CROWN-Studie aufgrund von UE im Lorlatinib-Arm niedriger als im Crizotinib-Arm (6,7 % vs. 9,2 %). Bei der Analyse von UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT, wurden insgesamt 39 Ereignisse erfasst. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen liegt bei zwischen 0,7 % und maximal 2,8 %.

In der ALTA-1L-Studie bestand hinsichtlich des mittleren Risikos über die Zeit für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zwischen Brigatinib und Crizotinib kein statistisch signifikanter Unterschied.

Es lässt sich festhalten, dass die Therapieabbruchrate in der CROWN-Studie im Crizotinib-Arm (9,2 %) höher war als im Lorlatinib-Arm (6,7 %). In der ALTA-1L-Studie wurden im Brigatinib-Arm mit 12,5 % mehr Ereignisse festgestellt als im Crizotinib-Arm mit 8,8 %.

Subgruppenanalysen

Die Subgruppen, für die sowohl aus der CROWN-Studie als auch aus der ALTA-1L-Studie geeignete Informationen vorlagen, wurden im Rahmen des indirekten Vergleichs auf Interaktionen untersucht.

Alle berichteten patientenrelevanten Endpunkte wurden anhand von Subgruppenanalysen näher betrachtet und mögliche Effektmodifikatoren dazu mittels Interaktionstests bewertet. Beim Vorliegen einer Effektmodifikation ($p \leq 0,05$) erfolgte eine Detaildarstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.3).

Basierend auf den Ergebnissen der Subgruppenanalysen lassen sich für keine Subgruppe systematische Subgruppeneffekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg feststellen, sodass von einem konsistenten Behandlungseffekt zwischen den Ergebnissen der Gesamtpopulation und den Subgruppenanalysen ausgegangen werden kann.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher von Lorlatinib mit der zVT Brigatinib über den Brückenkomparator Crizotinib. Dafür werden die Ergebnisse der CROWN-Studie (Lorlatinib vs. Crizotinib) und die der ALTA-1L-Studie (Brigatinib vs. Crizotinib) verwendet.

Die Behandlung der Patienten mit Lorlatinib erzielte nachhaltige und gegenüber der zVT große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA durch eine **Verlängerung des PFS und der Zeit bis zu einer intrakraniellen Progression**. Insbesondere letzteres unterstreicht die durch Lorlatinib im Vergleich zu anderen ALK-Inhibitoren verbesserte Durchdringung der Blut-Hirn-Schranke und die damit einhergehende erhöhte Wirksamkeit bezogen auf die Behandlung von Hirnmetastasen. Es bestehen erkennbare Vorteile bezogen auf die erkrankungsbezogenen Symptome, sowie Nachteile im Hinblick auf die lungenkrebsspezifische Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das Sicherheitsprofil von Lorlatinib unterscheidet sich deutlich von dem der zVT. Bei gastrointestinalen UE, Husten und Juckreiz sind Vorteile gegenüber der zVT sichtbar, während bei Ödemen und leichten Erkrankungen der Augen und

des Labyrinths ein Nachteil beobachtet wurde. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass Nachteile bezüglich Gewichtszunahme, Neuropathie und bei Gedächtnisstörungen bestehen. Im Hinblick auf die Gesamtraten schwerer und schwerwiegender UE besteht kein signifikanter Unterschied zur zVT, während die Rate an UE, die zum Therapieabbruch führten, unter Lorlatinib etwas geringer war. In der Summe zeigte sich ein zwar deutlich unterschiedliches, jedoch nicht eindeutig besseres oder schlechteres Sicherheitsprofil von Lorlatinib im Vergleich zur zVT.

In der Gesamtabwägung ergibt sich für Lorlatinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Unter Behandlung mit Lorlatinib erfuhren die Patienten insbesondere eine deutliche Verlängerung der Zeit bis zu einer intrakraniellen Progression und somit einer Verzögerung langfristiger, irreversibler Einschränkungen der Lebensqualität.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4A ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, mit Lorlatinib im Vergleich zu Brigatinib.

Patientenpopulation

Lorlatinib ist indiziert für erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

Intervention

Die Intervention besteht aus der Verabreichung von Lorlatinib entsprechend der Fachinformation, d. h. in Form von 100 Milligramm (mg) Lorlatinib oral 1-mal täglich.

Vergleichstherapie

Dem Ergebnis des Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2021-B-135) (2) mit dem G-BA entsprechend wird im vorliegenden Modul 4A der Zusatznutzen gegenüber der folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt:

Brigatinib, entsprechend der Fachinformation, d. h. in den ersten 7 d 90 mg 1-maltäglich, danach 180 mg 1-mal täglich, jeweils oral.

Diese zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dabei der Auswahl aus mehreren Therapieoptionen, die der G-BA zur Auswahl gestellt hat.

Endpunkte

Unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erfolgt die Ableitung des medizinischen Nutzens und die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens anhand von patientenrelevanten Endpunkten (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung betrachteten patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	• Gesamtmortalität
Morbidität	• Progressionsfreies Überleben (PFS) • Intrakranielles Tumoransprechen: Intrakranielle objektive Ansprechrate (IC-ORR) • Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP) • Bewertung der krankheitsbedingten Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 • Bewertung der lungenkrebsspezifischen Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• Bewertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität anhand der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30
Verträglichkeit	• Unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrads ◦ Gesamtrate ◦ Häufige UE nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT), die bei mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • Leichte bis moderate UE (CTCAE Grad < 3) ◦ Gesamtrate • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ◦ Gesamtrate ◦ Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • Schwerwiegende UE (SUE) ◦ Gesamtrate

Nutzendimension	Endpunkte
	• Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • UE, die zum Therapieabbruch führten • Gesamtrate • Darstellung nach SOC und PT • UESI, jeweils als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (leicht bis moderat, schwer, schwerwiegend), siehe auch Tabelle 4-10: • Hypercholesterinämie (PT) • Hypertriglyceridämie (PT) • Ödem (LLT) • Periphere Neuropathie (SMQ) • Stimmungseffekte • Kognitive Effekte • Psychotische Effekte • Spracheffekte • Sehstörungen • Gewichtszunahme (PT) • Erhöhung der Leberwerte • QT-Zeit Verlängerung (SMQ) • Pneumonitis (SMQ) • AV-Block • Ermüdung • Pankreatitis (SMQ) • Schlafeffekte

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE Grad < 3: Leichte bis moderate UE; CTCAE Grad ≥ 3: Schwere UE; HLGT: Begriffe für die Gruppe hoher Ebene (*High Level Group Terms*); HLT: Begriffe hoher Ebene (High Level Terms); LLT: Begriffe für die niedrigste Ebene (*Lowest Level Terms*); PT: Preferred Term; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (*Standardized MedDRA Query*); SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE:Unerwünschte Ereignisse; UESI: UE von besonderem Interesse (*Adverse Events of Special Interest*)

Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellung wird nach RCT gesucht, da dieser Studientyp die größte Ergebnissicherheit liefert. Für den Fall, dass keine RCT für einen direkten Vergleich von Lorlatinib mit der jeweiligen zVT identifiziert werden können, wird nach RCT für indirekte Vergleiche gesucht.

4.2.2 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die

Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.3 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.2.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.2.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde eine umfassende, systematische bibliographische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Lorlatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt.

Die Suche nach relevanten Publikationen zu Lorlatinib im Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, erfolgte am 10. Januar 2022 in den folgenden Literaturdatenbanken:

- MEDLINE
- CENTRAL
- EMBASE

Die Suchstrategie wurde nach Intervention und Studientypen an die technischen Vorgaben der jeweiligen Datenbank angepasst. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE der validierte und in den Allgemeinen Methoden des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (4) empfohlene Wong-Filter verwendet (5). Eine zeitliche Einschränkung erfolgte nicht. Für die Identifikation der relevanten Publikationen wurden die in Abschnitt 4.2.3 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. In die Suche wurde englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschlossen.

Eine detaillierte Auflistung aller Suchstrategien bzw. Suchbegriffe samt Trefferzahlen findet sich in Anhang 4-A. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Sollten über die bibliographische Literaturrecherche keine direkt vergleichenden Studien zur Beantwortung der Fragestellung(en) identifiziert werden, wird nach Studien für adjustierte indirekte Vergleiche gesucht. Hierzu werden die Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Literaturrecherche entsprechend angepasst. Für die Suche nach Studien mit dem Wirkstoff Lorlatinib erfolgt keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie. Zudem werden Studien zur zVT Brigatinib mit dem Brückenkomparator Crizotinib gesucht. Alle anderen in Abschnitt 4.2.3 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien werden unverändert übernommen.

4.2.2.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern /

Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

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

Die Suche in Studienregistern nach Studien des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte am 10. Januar 2022 in folgenden Registern:

- ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov)
- ICTRP Search Portal der WHO(https://trialsearch.who.int/)
- EU-CTR (http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search)

Die Suchstrategien wurden entsprechend den Eingabemöglichkeiten der durchsuchten Plattformen angepasst. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Für die Identifikation der relevanten Studien wurden die in Abschnitt 4.2.3 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Darüber hinaus erfolgte am 10. Januar 2022 in folgenden Datenbanken eine Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu dem zu bewertenden Wirkstoff Lorlatinib:

- Clinical Data Suchportal der EMA (https://clinicaldata.ema.europa.eu/
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/)

4.2.2.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu

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

Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Beschlüssen und Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wurde die Internetseite des G-BA mittels der Suchbegriffe Wirkstoffname Lorlatinib, Handelsname Lorviqua® sowie der Synonyme PF-6463922, PF 6463922, PF6463922 sowie 1454846-35-5 durchsucht (Suchzeitpunkte: 01.08.2021 sowie 10.01.2022). Darüber hinaus wurde im Rahmen des indirekten Vergleichs eine weitere Suche auf der Internetseite des G-BA mit der identifizierten relevanten Studie der zVT durchgeführt (Suchzeitpunkt: 01.08.2021 sowie 10.01.2022). Die Ergebnisse wurden hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung auf ihre Relevanz überprüft.

4.2.2.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.2.2, 4.2.2.3 und 4.2.2.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die in der bibliografischen Literaturrecherche, der Studienregistersuche und auf der Internetseite des G-BA identifizierten Publikationen bzw. Studien wurden zunächst auf Titel-/ Abstract-Ebene anhand der in Abschnitt 4.2.3 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-5) bewertet. Die identifizierten potenziell relevanten Publikationen wurden anschließend auf Volltext-Ebene beurteilt. Die Bewertung wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Suche in Studienregistern werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

4.2.3 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Ziel der nachfolgend beschriebenen Informationsbeschaffung war die Identifikation der bestverfügbaren Evidenz zum Zusatznutzen von Lorlatinib im relevanten Anwendungsgebiet.

Hierzu wurde in zwei Schritten vorgegangen:

(1) Zusatznutzennachweis durch einen direkten Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien von Lorlatinib mit der vom G-BA benannten zVT Alectinib oder Brigatinib

(2) Zusatznutzennachweis durch einen indirekten Vergleich von Lorlatinib mit der vom G-BA benannten zVT auf Basis von RCTs

Zunächst erfolgte die Suche nach RCTs für einen direkten Vergleich mit den in Tabelle 4-5 beschrieben Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.	Studienpopulation nicht dem Label entsprechend.	Konsistenz mit Fachinformation.
2	Intervention	Therapie mit Lorlatinib gemäß Zulassung.	Keine Therapie mit Lorlatinib gemäß Zulassung.	Gegenstand der Nutzenbewertung.
3	Vergleichstherapie	- Alectinib oder	Keine Therapie mit	Niederschrift

		- Brigatinib.	Alectinib oder Brigatinib gemäß Zulassung.	Beratungsgespräch (2)
4	Endpunkte[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit.	Nicht patientenrelevante Endpunkte.	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2 VerfO Verträglichkeit zur Schadensabwägung.
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Prüfungen	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind.	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit.
6	Studiendauer	Keine Einschränkung.	Keine Einschränkung.	-
7	Publikationstyp[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet.

b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); VerfO: Verfahrensordnung; z. B.: zum Beispiel; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und der systematischen Registerrecherche konnte keine direkt vergleichende Studie für Lorlatinib gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Alectinib oder Brigatinib identifiziert werden. Aus diesem Grund wurde ein indirekter Vergleich für Lorlatinib vs. Brigatinib mit Crizotinib als Brückenkomparator durchgeführt.

Im ersten Schritt wurde nach randomisierten, kontrollierten Studien für das zu bewertende Arzneimittel Lorlatinib im zugelassenen Anwendungsgebiet gesucht. Dabei wurde im Wesentlichen entsprechend der oben für die Suche nach direkt vergleichenden RCTs dargestellten Methodik vorgegangen. Der Unterschied zu den oben dargestellten Ein- und

Ausschlusskriterien betraf die Wahl der Vergleichstherapie, hier erfolgte keine Einschränkung. Die Ein- und Ausschlusskriterien für das zu bewertende Arzneimittel für den indirekten Vergleich sind in Tabelle 4-6 dargestellt.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lorlatinib

#	**Kriterium**	**Einschlusskriterium**	**Ausschlusskriterium**	**Begründung**
1	Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.	Studienpopulation nicht dem Label entsprechend.	Konsistenz mit Fachinformation.
2	Intervention	Therapie mit Lorlatinib gemäß Zulassung.	Keine Therapie mit Lorlatinib gemäß Zulassung.	Gegenstand der Nutzenbewertung.
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung	-
4	Endpunkte[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit.	Nicht patientenrelevante Endpunkte.	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2 VerfO Verträglichkeit zur Schadensabwägung.
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Prüfungen	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind.	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit.
6	Studiendauer	Keine Einschränkung.	Keine Einschränkung.	-
7	Publikationstyp[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit werden in den Tabellen im Abschnitt 4.3.2.1.3 operationalisiert.

b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B.

#	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.				
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*Non-Small Cell Lung Cancer*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); VerfO: Verfahrensordnung; z. B.: zum Beispiel; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

Die Ein- und Ausschlusskriterien für relevante Studien für die vom G-BA festgelegte zVT Brigatinib sind in Tabelle 4-7 dargestellt. Crizotinib wurde in der Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lorlatinib als einzig möglicher Brückenkomparator identifiziert. Entsprechend wurde als Vergleichstherapie für die zVT der Brückenkomparator Crizotinib gewählt.

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich – Studien mit der zVT Brigatinib

#	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.	Studienpopulation nicht dem Label entsprechend.	Konsistenz mit Fachinformation.
2	Intervention	Therapie mit Brigatinib gemäß Zulassung.	Keine Therapie mit Brigatinib gemäß Zulassung.	Vom G-BA festgelegte zVT
3	Vergleichstherapie	Therapie mit Crizotinib gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Crizotinib gemäß Zulassung.	Brückenkomparator
4	Endpunkte[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit.	Nicht patientenrelevante Endpunkte.	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2 VerfO Verträglichkeit zur Schadensabwägung.
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Prüfungen	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind.	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit.
6	Studiendauer	Keine Einschränkung.	Keine Einschränkung.	-
7	Publikationstyp[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

#	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
			unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit werden in den Tabellen im Abschnitt 4.3.2.1.3 operationalisiert.

b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*Non-Small Cell Lung Cancer*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); VerfO: Verfahrensordnung; z. B.: zum Beispiel; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Im vorliegenden Modul 4A (Abschnitt 4.3.2.1.3.1.1 bis 4.3.2.1.3.1.8) werden die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F untersucht. Die Bewertung von Verzerrungsaspekten erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studienprotokollen und Studienberichten.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen von Lorlatinib gegenüber Brigatinib wird in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend beschrieben.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgt anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements. Es wird gemäß Dossiervorlage das CONSORT-Statement in Anhang 4-E ausgefüllt und ein Flow-Chart erstellt. Darüber hinaus werden wichtige Studiencharakteristika in Abschnitt 4.3.2.1.2 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

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

Gegenstand der Bewertung ist der indirekte Vergleich von Lorlatinib gegenüber der zVT Brigatinib. Grundlage des Vergleichs sind die CROWN-Studie mit dem zu bewertenden Wirkstoff Lorlatinib und die ALTA-1L-Studie mit der zVT Brigatinib jeweils im Vergleich zum Brückenkomparator Crizotinib.

Patientencharakteristika

Anhand folgender demographischer und krankheitsspezifischer Charakteristika, die zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, werden die Patienten in den Studien beschrieben (Tabelle 4-8)

Tabelle 4-8: Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	**Statistische Maße und Strata**
Demografische Charakteristika	
Alter (Jahre)	MW (SD); Median (Spannweite)
Alterskategorien	n (%) 18-64 a ≥ 65 a
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich
Ethnie	n (%) Kaukasisch Afroamerikanisch Asiatisch Andere/unbekannt
Raucherstatus	n (%) Raucher (Ehemaliger) Raucher Nicht-Raucher Unbekannt
ECOG Performance Status	n (%) 0 1 2
Geografische Region	n (%) Europa Andere Regionen

Krankheitsspezifische Charakteristika	
Krankheitslokalisation	n (%) Lunge Lymphknoten Pleura Knochen Leber Gehirn Nebenniere Andere
Dauer der Behandlung (Monate)	Median (Spannweite)
Therapieabbrecher	n (%) Gesamt Grund: • Entscheidung des Patienten • Entscheidung des Prüfarztes • Krankheitsprogression • Verschlechterung des Allgemeinzustands • Andere
Mindestens eine vorherige systemische Antitumorbehandlung	n (%) Ja Nein
Mindestens eine vorherige Antitumor-Radiotherapie	n (%) Ja Nein
n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis BICR: Verblindetes unabhängiges Review Komitee (*Blinded Independent Central Review*); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IRT: Interactive response technology; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*)	

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen.

Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-9 dargestellt. Die Argumentation zur Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung dieser Endpunkte im Anwendungsgebiet erfolgt im Anschluss.

Tabelle 4-9: Übersicht der im vorliegenden Modul 4A dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension	**Endpunkte**
Mortalität	• Gesamtüberleben
Morbidität	• Progressionsfreies Überleben (PFS) • Intrakranielles Tumoransprechen: Intrakranielle objektive Ansprechrate (IC-ORR) • Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP) • Bewertung der krankheitsbedingten Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 • Bewertung der lungenkrebsspezifischen Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30
Verträglichkeit	• Unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrads • Gesamtrate • Häufige UE nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT), die bei mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • Leichte bis moderate UE (CTCAE Grad < 3) • Gesamtrate • schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) • Gesamtrate • Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • schwerwiegende UE (SUE) • Gesamtrate • Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • UE, die zum Therapieabbruch führten • Gesamtrate • Darstellung nach SOC und PT • UESI, jeweils als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (leicht bis moderat, schwer, schwerwiegend): • Hypercholesterinämie (PT) • Hypertriglyceridämie (PT) • Ödem (LLT) • Periphere Neuropathie (SMQ) • Stimmungseffekte • Kognitive Effekte • Psychotische Effekte • Spracheffekte

Nutzendimension	Endpunkte
	• Sehstörungen • Gewichtszunahme (PT) • Erhöhung der Leberwerte • QT-Zeit Verlängerung (SMQ) • Pneumonitis (SMQ) • AV-Block • Ermüdung • Pankreatitis (SMQ) • Schlafeffekte
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events KI: Konfidenzintervall; CTCAE Grad < 3: Leichte bis moderate UE; CTCAE Grad ≥ 3: Schwere UE; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; IC-ORR: Intrakanielle objektive Ansprechrate; LLT: Begriffe für die niedrigste Ebene (*Lowest Level Terms*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival*);PT: Preferred Term, SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage *(Standardized MedDRA Query*); SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*), SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); UESI: UE von besonderem Interesse (*Adverse Events of Special Interest*)	

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung

CROWN-Studie: Das OS war definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Datum des Todes aus jeglichem Grund. Bei unklarem Todesdatum und bei Lost to follow-up wurde zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Die Dauer des OS war der Zeitpunkt des Todes oder der Zensierung minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate.

ALTA-1L-Studie: Das Gesamtüberleben wurde in der Studie als sekundärer Endpunkt erhoben und war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben waren, wurden am Tag des letzten Kontakts zensiert.

Validität

Das OS gilt in Bezug auf die Demonstration eines klinischen Nutzens als „Goldstandard“ (6, 7). Die Validität des Endpunktes OS ist durch die eindeutige und objektive Definition gegeben. Das Ereignis, das dem Endpunkt zugrunde liegt (das Versterben des Patienten) ist eindeutig feststellbar und nicht durch die Interpretation eines Endpunkterhebers subjektiv beeinflussbar.

Die Erhebung des OS als Studienendpunkt kann allerdings mit Problemen methodischer Art verbunden sein. Überlebenszeitanalysen erfordern in der Regel eine vergleichsweise große Stichprobengröße sowie unter Umständen sehr lange Nachbeobachtungszeiten (6, 7). Gemäß der EMA-Leitlinie zur Untersuchung von Tumortherapien kann es Situationen geben, in denen

weitere Therapielinien mit einem Effekt auf das OS die Feststellung von relevanten Effekten auf das OS entscheidend behindern können (8).

Dennoch empfehlen sowohl das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA als auch die Zulassungsbehörde der USA (Food and Drug Administration[FDA]) die Erhebung des OS als primären oder sekundären Wirksamkeitsendpunkt in onkologischen Studien (9, 10).

Patientenrelevanz

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend des § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als patientenrelevanter Endpunkt (11). Eine Verlängerung des Überlebens ist für den erkrankten Patienten von direktem Nutzen.

Morbidität

Intrakranielles Tumoransprechen: Intrakranielle objektive Ansprechrate

Operationalisierung

CROWN-Studie: Das intrakranielle Ansprechen war definiert als CR oder partielles Ansprechen (*Partial Response* [PR]) bewertet durch eine modifizierte Version der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien v1.1 durch das BICR vom Tag der Randomisierung bis zu einer dokumentierten Krankheitsprogression (*Disease Progression* [PD]) oder dem Beginn einer neuen Antitumor-Behandlung unter ausschließlicher Berücksichtigung der intrakraniellen Läsionen in dem Teil der Gesamtpopulation mit mindestens eine Metastase im Zentralnervensystem bei Studieneintritt. CR und PR mussten urch eine erneute Bewertung mindestens 4 Wochen nachdem die Kriterien für ein Ansprechen erfüllt wurden, bestätigt werden.

Die IC-ORR war definiert als der Anteil an Patienten mit intrakraniellem Ansprechen.

ALTA-1L-Studie: Die bestätigte intrakranielle objektive Ansprechrate war definiert als Anteil der randomisierten Patienten mit bestätigtem vollständigen oder partiellen Ansprechen nach Beginn der Studienmedikation gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) an allen Patienten mit intrakraniellen Metastasen bei *Baseline*. CR war demnach definiert als das Verschwinden aller extranodalen Zielläsionen sowie einer Verkleinerung aller pathologischen Lymphknoten auf weniger als 10 mm in der kurzen Achse. PR bedeutete eine Verringerung der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 30 % gegenüber *Baseline*. Ein Tumoransprechen (CR oder PR) sollte mindestens 4 Wochen nach dem initialen Ansprechen bestätigt werden.

Validität

Das Tumoransprechen wird von der EMA als adäquater Endpunkt für explorative onkologische Studien anerkannt (10), womit auch das intrakranielle Tumoransprechen bei einer Erkrankung

mit dem ZNS als primärem Ort der Progression als adäquater Endpunkt zu betrachten ist. Die Validität ist durch die standardisierte Erfassung gemäß RECIST Version 1.1 gegeben.

Patientenrelevanz

Klinische Studien bei ALK-positiven Patienten zeigen, dass bereits vor Beginn einer Erstlinientherapie etwa ein Viertel bis ein Drittel der Patienten ZNS-Metastasen aufweisen und die Inzidenzen im Laufe der Erkrankung ständig ansteigen, bis zu 70 % der Patienten mit ALK-positivem NSCLC entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung ZNS-Metastasen (12–17). Vermutlich liegt die tatsächliche Häufigkeit sogar noch höher, da es Hinweise aus Autopsieserien gibt, dass Patienten pathologisch Hirnmetastasen aufweisen können, die klinisch nicht detektiert werden konnten (18). Durch die bisher erzielten längeren Überlebenszeiten und durch die z. T. auch schlechte Liquorgängigkeit oder das unzureichende intrakranielle Ansprechen der zuvor verwendeten Wirkstoffe steigt auch das Risiko für ZNS-Metastasen (19–21).

ZNS-Metastasen sind ein häufiger und relevanter Ort des Progresses bei NSCLC-Patienten allgemein und bei ALK-positiven NSCLC im speziellen und verschlechtern neben der Prognose die Lebensqualität (14, 22–24). ZNS-Metastasen können in Abhängigkeit von ihrer Lage und Größe schwerwiegende und sehr belastende Symptome verursachen. Zu diesen Symptomen gehören Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, kognitive Störungen, Sprachstörungen, Sehstörungen, Gangstörungen und epileptische Anfälle bis hin zum Delir (25, 26). All diese Symptome stellen einen massiven Eingriff in das alltägliche Leben dar und sind für die Patienten selbst wie für das Umfeld der Patienten sehr belastend.

Sprechen die ZNS-Metastasen nicht ausreichend auf eine Therapie an, kann es auch den Therapiewechsel zu einer Ganzhirnbestrahlung zur Folge haben, was langfristig mit irreversiblen Einschränkungen der Lebensqualität verbunden sein kann. Gerade für das beim ALK-positiven NSCLC durchschnittlich jüngere Patientenkollektiv gilt es die meist irreversiblen und z. T. tödlich verlaufenden Spätfolgen zu vermeiden (27–30).

Das zeitnahe Ansprechen auf eine Therapie und damit die Kontrolle über den Tumor ermöglicht es, die Progression der Krankheit und das Auftreten von Krankheitssymptomen zu verzögern (31). Durch das Ansprechen der intrakraniellen Tumore auf eine Therapie, kann davon ausgegangen werden, dass sich die Wahrscheinlichkeit verringert, dass bestehende Hirnmetastasen Symptome hervorrufen und es kann eine für die z. T. noch sehr jungen Patienten stark belastende Ganzhirnbestrahlung verhindert oder zumindest hinausgezögert werden. Dieser Endpunkt ist daher patientenrelevant (32).

<u>Progressionsfreies Überleben</u>

Operationalisierung

CROWN-Studie: Das PFS war definiert als die Zeit ab Tag 1 des ersten Zyklus der Studienmedikation (C1D1) bis zur ersten dokumentierten, objektiven, durch das BICR beurteilten Krankheitsprogression oder Tod während der Studie jeglicher Ursache, je nachdem,

was sich zuerst ereignete. Falls für die Tumorprogression mehr als ein Datum angegeben wurde, so wurde das erste Datum verwendet.

ALTA-1L-Studie: Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie als primärer Endpunkt erhoben und war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur objektiven Dokumentation der Krankheitsprogression entsprechend RECIST Version 1.1 gemäß Beurteilung durch ein BICR oder bis zum Tod jeder Ursache. Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert.

Validität

Das PFS ist in Studien onkologischer Wirkstoffe zur Therapie fortgeschrittener Erkrankungsstadien in zunehmendem Maße ein gebräuchlicher Wirksamkeitsendpunkt (33). Dies gilt auch für Studien im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen NSCLC (34). Das PFS wird schneller erreicht als OS und kann zudem nicht durch die Effekte von Folgetherapien beeinflusst werden (7, 34). Um aussagekräftige Resultate zum Studienabschluss zu erhalten, wird das PFS heute in einem Großteil der klinischen Zulassungsstudien als primärer Endpunkt in Kombination mit OS als sekundärem Endpunkt erhoben und sowohl von der EMA als auch im Rahmen der European Society for Medical Oncology (ESMO)-Magnitude of Clinical Benefit Scale in dieser Form anerkannt (10, 35).

Darüber hinaus wird das PFS von weiteren Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften bei der Zulassung und Bewertung von onkologischen Arzneimitteln berücksichtigt (9, 36–38). Die standardisierte bildgebende Endpunkterhebung anhand der RECIST-Kriterien (v 1.1) und die Beurteilung von einem BICR gewährleisten in der vorliegenden Studie die Validität des Endpunktes.

Patientenrelevanz

Eine Verlängerung des PFS bedeutet für Patienten mit metastasiertem NSCLC in der Regel mindestens die Verzögerung einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes

Die Behandlung des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms – sowohl in der Erstlinientherapie als auch bei vorbehandelten Patienten – dient gemäß der S3-Leitlinie ausdrücklich nicht nur dem Ziel der Lebensverlängerung, sondern auch der Kontrolle bzw. Verbesserung der tumorbedingten Symptomatik (37). Wenn durch die Therapie das Auftreten von progressionsassoziierten Symptomen, wie beispielsweise das Wachstum von schmerzhaften Knochenmetastasen, verzögert wird, so ist dies für den Patienten unmittelbar relevant (39, 40). Eine Verzögerung des Tumorprogresses kann die tumorassoziierte Symptomatik vermindern oder herauszögern und die Patientenautonomie sichern (41). Es erscheint also naheliegend, dass es in Bezug auf die Verbesserung oder Verzögerung einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes für die Patienten von Vorteil ist, wenn das PFS verlängert wird oder sogar eine Verkleinerung des Tumors erreicht werden kann. Patienten mit Lungenkarzinom erleiden im Vergleich zu anderen Krebspatienten die höchste Belastung durch Symptome und sind in ihrer Lebensqualität eingeschränkt (42, 43). Auch die S3-Leitlinie konstatiert, dass bei

Lungenkarzinompatienten mit Fernmetastasen oder einer nicht kurativen Behandlung neben dem Erhalt einer bestmöglichen Lebensqualität die Symptomfreiheit im Vordergrund steht und ein symptomatischer Progress zu vermeiden ist (37). Bei dieser Tumorerkrankung ist dies nur durch regelmäßige Kontrolle des Progresses durch bildgebende Verfahren erreichbar.

Das PFS ist für Patienten mit Lungenkarzinom per se auch dann relevant, wenn es nicht mit einem Vorteil für das OS verbunden ist, besonders dann, wenn die Therapie nicht mit starken Nebenwirkungen verbunden ist. Dies haben 2 Patientenpräferenzstudien mit Lungenkarzinom Patienten ergeben. Untersuchungen bei Patienten mit NSCLC zeigten, dass eine Verlängerung des PFS neben der Verbesserung der Symptomatik als besonders wichtig von den Patienten bewertet wurde (44–46). Auch eine weitere Patientenpräferenzstudie mit 211 deutschen NSCLC-Patienten in Stadium IIIB/IV kommt zu dem Ergebnis, dass unabhängig voneinander die Verlängerung des PFS und die Reduktion von tumorassoziierten Symptomen die beiden wichtigsten Faktoren für die Präferenz der Patienten bei einer Therapieentscheidung sind (47).

Aufgrund der angeführten Argumentation ist das PFS per se für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Lungenkarzinom als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen.

Zeit bis zur intrakraniellen Progression

Operationalisierung

CROWN-Studie: Die IC-TTP war definiert als die Zeit ab C1D1 bis zum Datum der ersten dokumentierten objektiven Progression der intrakraniellen Erkrankung beurteilt durch das BICR, die auf dem Auftreten neuer ZNS-Metastasen oder der Progression existierender ZNS-Metastasen beruhte.

ALTA-1L-Studie: Die Zeit bis zum ZNS-Progress war definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Datum des ersten radiologischen Nachweises eines Krankheitsprogresses im ZNS, gemäß BICR-Bewertung nach den RECIST-Kriterien (Version 1.1). Der ZNS-Progress war definiert als eine Progression bereits zu Studienbeginn vorhandener und/oder die Entwicklung neuer Hirnmetastasen.

Validität

Der Endpunkt Zeit bis zur intrakraniellen Progression wurde anhand der bildgebenden RECIST-Kriterien (Version (v.)1.1) erhoben und von einem BICR beurteilt. Somit ist in der vorliegenden Studie die Validität des Endpunktes gewährleistet.

Patientenrelevanz

Wie beim intrakraniellen Tumoransprechen bereits aufgeführt, treten ZNS-Metastasen besonders häufig beim ALK-positiven NSCLC auf und sind eine häufige Lokalisation eines Progresses (12–14, 19–21). Neben einer verschlechterten Prognose gehen sie auch mit die Lebensqualität vermindernden und z. T. stark belastenden Symptomen einher. Diese reichen

von Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Koordinationsverlust, sensorischen Störungen bis hin zu einer veränderten Wahrnehmung und Kognition, Angst oder depressiven Verstimmungen (22–24, 48–51).

Sprechen intrakranielle Metastasen nicht oder, infolge von Resistenzentwicklungen, nicht mehr richtig auf die Therapie an, hat dies unmittelbar Folgen für die Patienten: Ein weiterer Progress der ZNS-Metastasen verschlechtert den Allgemeinzustand, führt zu einer Verschlimmerung der oben genannten Symptome und kann einen Therapiewechsel bis hin zur Ganzhirnbestrahlung mit ihren meist langfristigen, irreversiblen Einschränkungen der Lebensqualität nach sich ziehen (37, 48). Es gilt daher, durch geeignete Therapien einen Progress im ZNS zu verzögern bzw. zu verhindern.

Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)

Operationalisierung

CROWN-Studie: In der dem vorliegenden Dossier zugrundeliegenden Studie wurde die Symptomatik anhand der relevanten Skalen der Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 dokumentiert. Der jeweilige Fragebogen wurde von den Patienten selbst zur *Baseline*-Visite sowie am ersten Tag eines jeden Behandlungszyklus vor der Behandlung sowie zur Abschlussvisite ausgefüllt.

Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die eine onkologische Therapie erhalten. Der Fragebogen umfasst insgesamt 30 Fragen, welche in 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), 3 Symptomskalen (Müdigkeit/ Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen), einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus/ zur globalen Lebensqualität und 6 Einzel-Skalen zu zusätzlichen Symptomen (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhoe und die vom Patienten wahrgenommenen finanziellen Schwierigkeiten durch die Behandlung) gruppiert werden. Der Fragebogen beinhaltet eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ für die funktionalen und die symptomorientierten Skalen und eine 7-Punkt-Skala für die Skalen für die globale Gesundheit und globale Lebensqualität. Für die funktionalen und die globalen Lebensqualitätsskalen repräsentieren höhere Werte höhere Level an Funktionen/ Lebensqualität, für symptomorientierte Skalen repräsentieren höhere Werte einen höheren Schweregrad der Symptome. Eine negative Veränderung vom Ausgangswert bei symptomorienterierten Skalen zeigt dementsprechend eine Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik an. Die folgenden Symptomskalen werden hier unter der Endpunktkategorie „Krankheitsspezifische Symptomatik“ dargestellt:

- Fatigue
- Übelkeit und Erbrechen
- Schmerz

- Dyspnoe
- Schlaflosigkeit
- Appetitlosigkeit
- Verstopfung
- Diarrhoe
- Finanzielle Schwierigkeiten

Für jeden Patienten wurde über alle Zyklen hinweg ein Durchschnittswert der mittleren Veränderung gegenüber *Baseline* auf den Symptomskalen berechnet. Eine Verbesserung auf den Symptomskalen ist definiert als mittlere Abnahme von mindestens 10 Punkten gegenüber *Baseline*. Bei den Symptomskalen ist eine Verschlechterung definiert als eine mittlere Zunahme von mindestens 10 Punkten gegenüber *Baseline*. Symptomskalen, die sich weder verbesserten noch verschlechterten, wurden als stabil angesehen (52, 53).

Der EORTC QLQ-LC13 ist ein Fragebogen zur Erhebung der für das Lungenkarzinom spezifischen Symptomatik. Der EORTC QLQ-LC13 besteht aus einer Multi-Item-Skala und 9 einzelnen Items, symptombezogenen Items (Dyspnoe, Husten, Bluthusten und verschiedene lokale Schmerzen), Nebenwirkungen (Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, Neuropathie und Haarausfall) und den Gebrauch von Schmerzmitteln durch Lungenkrebs-Patienten unter Chemotherapie. Die Werte der einzelnen Skalen liegen jeweils zwischen 0 und 100: je höher der Wert, desto höher die Belastung des Patienten durch die Symptome (52, 53).

ALTA-1L-Studie: In der ALTA-1L-Studie wurde der EORTC QLQ-C30 beim Screening, an Tag 1 des ersten Zyklus und im Folgenden alle 4 Wochen bis zur Behandlungsabschlussvisite 4 Wochen nach Behandlungsende ausgefüllt. Die Patienten dokumentierten ihre Symptomatik in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen. Ereigniszeitanalysen wurden für alle Symptomskalen jeweils für das Ereignis „Erstmalige klinisch relevante Verschlechterung des Symptoms“ durchgeführt. Eine erstmalige klinisch relevante Verschlechterung war definiert als eine Zunahme des Subscores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert. Die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten des Ereignisses.

Validität

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurde durch die EORTC Quality of Life Group (QLG) speziell zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt (https://qol.eortc.org/questionnaires/). Er bildet mit seinen 30 Fragen, in denen neben allgemeinen Gesundheitsaspekten auch generelle Symptome einer Krebserkrankung abgefragt werden, das Kernmodul des modularen EORTC-Fragebogensystems, das üblicherweise durch zusätzliche krankheits- und/ oder

behandlungsspezifische Fragebögen komplettiert wird. Auch wurden bereits frühzeitig umfangreiche Evaluierungen zur Interpretation durchgeführt, die eine Änderung von 10 Punkten gegenüber dem *Baseline*-Wert für alle Skalen als klinisch relevant etablieren konnten (53) und bereits mehrfach durch den G-BA zur Bewertung der krankheitsbedingten Symptomatik von NSCLC-Patienten akzeptiert wurden (54–56).

Für die Krebserkrankung Lungenkrebs bildet der Fragebogen EORTC QLQ-LC13 das spezifische Modul. Der EORTC QLQ-LC13 ist wie der EORTC QLQ-C30 ein validierter krankheitsspezifischer Fragebogen. Beide sind zudem die am häufigsten verwendeten patientenberichteten Zielgrößen in klinischen Lungenkrebsstudien. Wie der EORTC QLQ-C30 wurde der EORTC QLQ-LC13 als indikationsspezifisch validiertes Messinstrument bereits mehrfach durch den G-BA zur Bewertung der Symptomatik von NSCLC-Patienten als valide eingestuft (54–56). Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gegenüber dem *Baseline*-Wert gilt analog zur Vorgehensweise beim EORTC QLQ-C30 als Schwellenwert für die klinische Relevanz und wurde in der Indikation bereits mehrfach vom G-BA akzeptiert (53–56).

Patientenrelevanz

Symptome sind in der Regel durch den Patienten selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen einer Erkrankung, die zum einen durch die Erkrankung selbst, zum anderen aber auch durch die zur Behandlung eingesetzte Therapie verursacht werden können. Die Symptomatik kann daher teilweise der Endpunktkategorie „Morbidität“ (falls durch die Erkrankung verursacht), teilweise aber auch der Endpunktkategorie „Sicherheit“ (falls durch die Therapie verursacht) zugeordnet werden. Während die exakte Kategorisierung in manchen Fällen nicht eindeutig möglich ist, besteht jedoch kein Zweifel an der Patientenrelevanz, da es sich um durch den Patienten selbst erfahrbare Faktoren handelt. Patienten mit NSCLC leiden erheblich unter der krankheitsbedingten Symptomatik und sind massiv in ihrer Lebensqualität eingeschränkt (32). Die Verbesserung der Symptomatik der schwerkranken NSCLC-Patienten, gemessen anhand der Angaben des EORTC QLQ-C30, sind entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen (11, 55, 56).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30

Operationalisierung

CROWN-Studie: Der Aufbau des EORT QLQ-C30 Fragebogens wurde bereits zuvor unter dem Endpunkt krankheitsspezifische Symptomatik detailliert beschrieben. Der Fragebogen wurde von den Patienten selbst zur *Baseline*-Visite sowie am ersten Tag eines jeden Behandlungszyklus vor der Behandlung sowie zur Abschlussvisite ausgefüllt. Die folgenden Funktionsskalen (einschließlich der Skala zum globalen Gesundheitsstatus) werden hier unter der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt:

- Globaler Gesundheitsstatus

- Rollenfunktion
- Körperliche Funktion
- Emotionale Funktion
- Kognitive Funktion
- Soziale Funktion

Zudem wird der Einfluss der Erkrankung auf finanzielle Schwierigkeiten des Patienten bewertet. Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1-4 (bzw. 1-7 für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus) bewertet, die zur Auswertung in eine Skala von 0-100 transformiert wird. Höhere Werte auf den Skalen geben eine höhere Lebensqualität an, bei den Funktionsskalen implizieren sie eine bessere Funktion (52, 53).

Für jeden Patienten wurde über alle Zyklen hinweg ein Durchschnittswert der mittleren Veränderung gegenüber *Baseline* auf den Funktionsskalen sowie auf der globalen QoL-Skala berechnet. Eine Verbesserung auf den Funktionsskalen- und der globalen QoL-Skala ist definiert als eine mittlere Zunahme von mindestens 10 Punkten gegenüber *Baseline*. Bei den Funktionsskalen- und der globalen QoL-Skala ist eine Verschlechterung definiert als mittlere Abnahme um mindestens 10 Punkten gegenüber *Baseline*. Globale Lebensqualität (*Quality f Life* [QoL]), Funktions- und Symptomskalen, die sich weder verbesserten noch verschlechterten, wurden als stabil angesehen (52, 53).

ALTA-1L-Studie: In der ALTA-1L-Studie wurde der EORTC QLQ-C30 beim Screening, an Tag 1 des ersten Zyklus und im Folgenden alle 4 Wochen bis zur Behandlungsabschlussvisite 4 Wochen nach Behandlungsende ausgefüllt. Die Patienten dokumentierten ihre Symptomatik in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen. Ereigniszeitanalysen wurden für alle Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils für das Ereignis „Erstmalige klinisch relevante Verschlechterung der Domäne“ durchgeführt. Eine erstmalige klinisch relevante Verschlechterung war definiert als eine Abnahme des Subscores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert. Die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten des Ereignisses.

Validität

Die Validität des EORTC QLQ-C30 wurde bereits unter dem Endpunkt krankheitsspezifische Symptomatik detailliert beschrieben.

Patientenrelevanz

Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC sind aufgrund der physischen sowie psychischen Aspekte der Erkrankung in ihrer Lebensqualität eingeschränkt

(32). Die Belastungen der Patienten können körperlicher, psychosozialer oder spiritueller existentieller Art sein (37). Der möglichst lange Erhalt einer möglichst hohen Lebensqualität ist von entscheidender Patientenrelevanz und zählt zu den grundlegenden Therapiezielen bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (37). Ergänzend hierzu gilt die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als auch nach Ansicht des IQWiG zu den unbestreitbar patientenrelevanten Endpunkten einer klinischen Untersuchung und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden (11, 55, 56).

Verträglichkeit

Im Rahmen der Zulassung eines Arzneimittels muss dessen Unbedenklichkeit und Verträglichkeit anhand der Dokumentation von UE nachgewiesen werden.

UE

Der Begriff Nebenwirkung bezeichnet eine zusätzliche, schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf den Wirkstoff neben der intendierten Hauptwirkung (57). Dagegen versteht man unter dem Begriff UE jegliche unerwünschte Reaktion bzw. unerwünschte Effekte, die innerhalb einer interventionellen Studie auftreten, auch unabhängig vom untersuchten Arzneimittel.

Zur Evaluierung der für die Bewertung relevanten Aspekte werden die folgenden in der Studie CROWN unter UE erhobenen Endpunkte dargestellt:

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad < 3
- Gesamtrate SUE
- Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad ≥ 3
- Gesamtrate Therapieabbruch aufgrund UE
- UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patientenin einem Studienarm aufgetreten sind
- SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT

- UESI, jeweils als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (CTCAE-Grad ≥ 3, CTCAE-Grad < 3, schwerwiegend):
    - Hypercholesterinämie
    - Hypertriglyceridämie
    - Ödem
    - Periphere Neuropathie
    - Stimmungseffekte
    - Kognitive Effekte
    - Psychotische Effekte
    - Spracheffekte
    - Sehstörungen
    - Gewichtszunahme
    - Erhöhung der Leberwerte
    - QT-Zeit Verlängerung
    - Pneumonitis
    - AV-Block
    - Ermüdung
    - Pankreatitis
    - Schlafeffekte

Operationalisierung

CROWN-Studie

UE

Als UE waren Ereignisse definiert, die nach der ersten Gabe der Studienmedikation und nicht später als 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie auftraten (je nachdem welcher Zeitpunkt früher war). Ein UE umfasste jedes neu auftretende UE oder jeden früheren Zustand, deren Schweregrad oder Frequenz seit Applikation der Studienmedikation zugenommen hatte.

SUE

Als SUE wurde jedes UE ab Einwilligung zur Studienteilnahe bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation vor dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie klassifiziert, das fatal oder lebensbedrohlich war, in einer Krankenhauseinweisung oder der Verlängerung einer Krankenhausbehandlung resultierte, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/ Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie/ Geburtsfehler zur Folge hatte oder medizinisch signifikant war.

UE, welche bei einem Studienteilnehmer mehrfach aufgetreten sind, werden einmalig mit dem jeweils höchsten Schweregrad gezählt.

UESI

Die Auswahl der genannten UE von besonderem Interesse erfolgte basierend auf präklinischen Ergebnissen, klinischer Relevanz und Beobachtungen aus den Phasen I und II der vorliegenden Studie: Hyperlipidämie (Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie), Ödem, Periphere Neuropathie, ZNS-Effekte (kognitive Effekte, Stimmungseffekte, psychotische Effekte, Spracheffekte), Gewichtszunahme, Sehstörungen, Erhöhung der Leberwerte, QT-Zeit Verlängerung, Pneumonitis, AV-Block, Schlafeffekte, Ermüdung sowie Pankreatitis.

Die UESI wurden wie folgt definiert:

Tabelle 4-10: Definition der UESI

UESI	Definition/PT (Original-PT auf Englisch)
Hyperlipidämiea	
Hypercholesterinämie	Blood cholesterol increased, Hypercholesterolaemia
Hypertriglyceridämie	Blood triglycerides increased, Hypertriglyceridaemia
Periphere Neuropathie	SMQ broad (Peripheral Neuropathy) Acute painful neuropathy of rapid glycaemic control, Acute polyneuropathy, Amyotrophy, Autoimmune neuropathy, Axonal neuropathy, Biopsy peripheral nerve abnormal, Decreased vibratory sense, Demyelinating polyneuropathy, Guillain-Barre syndrome, Ischaemic neuropathy, Loss of proprioception, Miller Fisher syndrome, Multifocal motor neuropathy, Myelopathy, Nerve conduction studies abnormal, Neuralgia, Neuritis, Neuronal neuropathy, Neuropathic muscular atrophy, Neuropathy peripheral, Notalgia paraesthetica, Peripheral motor neuropathy, Peripheral nervous system function test abnormal, Peripheral sensorimotor neuropathy, Peripheral sensory neuropathy, Polyneuropathy, Polyneuropathy chronic, Polyneuropathy idiopathic progressive, Radiation neuropathy, Sensorimotor disorder, Sensory disturbance, Sensory loss, Small fibre neuropathy, Toxic neuropathy, Anti-ganglioside antibody positive, Areflexia, Autonomic failure syndrome, Autonomic neuropathy, Burning feet syndrome, Burning sensation, Dysaesthesia, Electromyogram abnormal, Formication, Gait disturbance, Genital hypoaesthesia, Hypoaesthesia, Hyporeflexia, Hypotonia, Mononeuritis, Mononeuropathy,

UESI	Definition/PT (Original-PT auf Englisch)
	Mononeuropathy multiplex, Motor dysfunction, Muscle atrophy, Muscular weakness, Nerve degeneration, Neuromuscular pain, Neuromuscular toxicity, Neuromyopathy, Neuropathy vitamin B6 deficiency, Neurotoxicity, Paraesthesia, Peripheral nerve lesion, Peripheral nerve palsy, Peripheral nerve paresis, Peroneal muscular atrophy, Peroneal nerve palsy, Phrenic nerve paralysis, Skin burning sensation, Temperature perception test decreased, Tinel's sign, Ulnar neuritis, Vulvovaginal hypoaesthesia, Carpal tunnel syndrome)
ZNS-Effekte	
Stimmungseffekte	All PTs under MedDRA HGLTs of Mood disorders and disturbances NEC, Anxiety disorders and symptoms, Depressed mood disorders and disturbances, Personality disorders and disturbances in behaviour, Manic and bipolar mood disorders and disturbances
Kognitive Effekte	All PTs under the MedDRA HGLTs of Mental impairment disorders, Cognitive and attention disorders and disturbances, Deliria (including confusion)
Psychotische Effekte	All PTs under the Narrow terms of Psychosis and psychotic disorders (SMQ) and Preferred Term of Psychotic symptom
Spracheffekte	All PTs under the MedDRA HLTs Speech and language abnormalities
Sehstörungen	Diplopia, Photopsia, Vision blurred, Visual impairment, Vitreous floaters, Visual acuity reduced, Visual brightness, Photophobia, Halo vision, Chromatopsia, Visual perseveration
Ödem	Oedema peripheral, Peripheral swelling, Oedema, Swelling, Generalised Oedema
Gewichtszunahme	Weight increased
QT-Zeit Verlängerung	Torsade de pointes SMQ, narrow and broad PTs
AV-Block	Atrial conduction time prolongation, Atrioventricular block, Atrioventricular block complete, Atrioventricular block first degree, Atrioventricular block second degree, Electrocardiogram PR prolongation, Paroxysmal atrioventricular block
Pneumonitis	SMQ Interstitial lung disease
Ermüdung	Asthenia, Fatigue
Erhöhung der Leberwerte	Acute hepatic failure, Alanine aminotransferase abnormal, Alanine aminotransferase increased Aspartate aminotransferase abnormal, Aspartate aminotransferase increased, Bilirubin conjugated abnormal, Bilirubin conjugated increased,

UESI	Definition/PT (Original-PT auf Englisch)
	Blood bilirubin abnormal, Blood bilirubin increased, Blood bilirubin unconjugated increased, Hepatic enzyme abnormal, Hepatic enzyme increased, Hepatic failure, Hepatitis, Hepatitis acute, Hepatotoxicity, Hypertransaminasaemia, Drug-induced liver injury, Jaundice, Jaundice cholestatic, Jaundice hepatocellular, Liver function test abnormal, Total bile acids increased, Transaminases abnormal, Transaminases increased
Pankreatitis	Acute pancreatitis SMQ narrow and broad PTs
Schlafeffekte	Abnormal dreams, insomnia, nightmare, sleep disorder, sleep talking, somnambulism
HLGT: Begriffe für die Gruppe hoher Ebenen (*High LevelGgroup Terms*); HLT: Begriffe hoher Ebene (*High Level Terms*); PT: Preferred Term, SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (*Standardized MedDRA Query*); UESI: UE von besonderem Interesse (A*dverse Events of Special Interest*)	

ALTA-1L-Studie

UE

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

SUE

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

medizinisches Ereignis war. UE, welche bei einem Studienteilnehmer mehrfach aufgetreten sind, werden einmalig mit dem jeweils höchsten Schweregrad gezählt.

Validität

Die Erfassung des Verträglichkeitsprofils ist bei interventionellen, klinischen Prüfungen zwingend erforderlich und wird nach verbindlichen internationalen Standards (Gute klinische Praxis, *Good Clinical Practice* [GCP], *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* [ICH] E6) berichtet (58). Hierfür werden alle vom Patienten spontan berichteten UE in freier Textform („verbatim“) erfasst. Anschließend gewährleistet eine Kodierung in einheitlichem und international verbindlichem Vokabular (*Medical Dictionary for Regulatory Acitvities* [MedDRA]) die wissenschaftliche Auswertung. Die UE in der CROWN-Studie wurden standardmäßig und gemäß GCP erhoben, gemäß den CTCAE Version 4.03 bewertet und gemäß MedDRA Version 20.1 kodiert und in vorherigen Verfahren als valide betrachtet (54–56). Die UE in der ALTA-1L-Studie wurden nach MedDRA Version 22.0 kodiert. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wurde nach NCI CTCAE Version 4.0 klassifiziert.

Patientenrelevanz

Ein Wirkstoff kann im Rahmen einer Therapie neben der erwünschten Wirkung auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die die Patienten neben der eigentlichen Erkrankung zusätzlich physisch und psychisch belasten können und die der Patient unmittelbar erlebt und berichtet. Dies kann unter anderem zu einer reduzierten Therapieadhärenz führen. Eine detaillierte Erfassung der UE erlaubt die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist daher für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Der Nachweis der Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten einer Verbesserung der therapiebedingten Morbidität sowie der Lebensqualität und ist ein durch das IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (4). Die Patientenrelevanz ist als allgemein anerkannt in der Nutzenbewertung zu betrachten. Die VerfO des G-BA § 3 Absatz 1, 5. Kapitel nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten Effekt (59).

Auswertung der Endpunkte in der CROWN-Studie

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte in der CROWN-Studie gemäß dem statistischen Analyseplan (SAP) basierend auf der Full-Analyses (FA)-Population und die Auswertung der UE erfolgte auf Basis der Safety-Population. Die Analysen der patientenberichteten Endpunkte (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden auf Basis der FA-Population durchgeführt.

Im Ergebnisteil des vorliegenden Modul 4A werden die in Tabelle 4-11 angegebenen Analysen für die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt:

Tabelle 4-11: Übersicht der Analysen für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt	Binär	Verlaufsbeobachtungen	Ereigniszeiten
Gesamtüberleben	-	-	●
Progressionsfreies Überleben	-	-	●
Intrakranielles Tumoransprechen	●	-	-
Zeit bis zur intrakaniellen Progression	-	-	●
Bewertung der krankheitsbedingten Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30	●	-	-
Bewertung der lungenkrebsspezifischen Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13	●	-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30	●	-	-
UE jeglichen Schweregrades	-	-	●
Leichte bis moderate UE	-	-	●
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	-	-	●
Schwerwiegende UE (SUE)	-	-	●
UE, die zum Therapieabbruch führten	-	-	●
UE von besonderem Interesse	-	-	●
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; CTCAE Grad < 3: Leichte bis moderate UE; CTCAE Grad ≥ 3: Schwere UE; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; VAS: visuelle Analogskala			

Binäre Endpunkte

Für den Endpunkt intrakranielles Tumoransprechen zeigt die tabellarische Ergebnisdarstellung die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind, sowie die Anzahl und den Anteil der Studienteilnehmer mit mindestens einem Ereignis pro Behandlungsgruppe. Der Behandlungseffekt wird durch das *Odds Ratio* (OR) mit 95 %-KI und dem p-Wert (aus dem

zweiseitigen Cochrane Mantel-Haenszel-Test) dargestellt. Zusätzlich wird das RR und die Absolute Risikoreduktion (ARR) mit dem jeweiligen 95 %-KI dargestellt.

Ereigniszeit-Endpunkte

Für die Endpunkte Mortalität, progressionfreies Überleben, Zeit bis zur intrakraniellen Progression, sowie für sämtliche Endpunkte der Vertärglichkeit werden tabellarisch die Anzahl der Studienteilnehmer unter Risiko, die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit mindestens einem Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis pro Behandlungsgruppe angegeben (Ereigniszeit-Analyse). Der Behandlungseffekt wurde gemäß dem SAP als HR mit 95 %-KI und p-Wert berechnet anhand eines Proportional Hazards Regressionsmodel, stratifiziert nach den Variablen Vorhandensein von ZNS-Metastasen und Ethnie. Sofern die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht wurde, wurde in diesem Fall nicht erreicht (*Not Applicable*, NA) in die entsprechende Zelle eingefügt. Zusätzlich zu der tabellarischen Darstellung wurden Kaplan-Meier-Plots erstellt und stratifiziert nach den Behandlungsarmen, inklusive der Angabe der Patientenzahl, die zu den ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen, dargestellt.

Auswertung der Endpunkte in der ALTA-1L-Studie

Das Gesamtüberleben sowie das PFS wird als Anzahl an Ereignissen sowie Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Hazard Ratio plus 95 %-KI und Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt. Die bestätigte objektive Ansprechrate wird als Anzahl an Ereignissen mit OR und 95 %-KI dargestellt. Die Zeit bis zum ZNS-Progress wurde explorativ auf Basis einer konkurrierenden Risikoanalyse mit extrakraniellem (systemischem) Progress und Tod als konkurrierende Ereignisse berechnet. Die Zeit bis zum ZNS-Progress wird als Kaplan-Meier-Ereigniswahrscheinlichkeit mit 95 %-KI einschließlich Kaplan-Meier-Diagramm und Hazard-Ratio mit 95 %-KI sowie als kumulative Inzidenz mit 95 %-KI einschließlich kumulativer Inzidenzkurve und p-Wert (Gray’s Test) dargestellt.

Für die Ereigniszeitanalysen der Symptomskalen des QLQ-C30 wurden Patienten der ITT-Population berücksichtigt, die bei Baseline sowie bei mindestens einer Visite nach Baseline mindestens einen Subskalenwert aufwiesen. Patienten, bei denen kein Ereignis eintrat, wurden zum Tag der letzten verfügbaren Messung zensiert. Die Ergebnisse zu den jeweiligen Symptomskalen werden als Anzahl an Ereignissen, der medianen Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Hazard Ratio und 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt. In den Skalen zur Lebensqualität des QLQ-C30 wurden die Ergebnisse zu den jeweiligen Domänen als Anzahl an Ereignissen, der medianen Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit Hazard Ratio und 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.

In der Verträglichkeit wurden für die Gesamtraten (Kategorie-Ebene) und für die Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene Time-to-event-Analysen in Bezug auf die Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses dargestellt. Diese wurde mit Median und Hazard

Ratio plus 95 %-KI sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung.

Ableitung des Zusatznutzens

Der Zusatznutzen wird in Abschnitt 4.2.5.6 auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleiches der CROWN-Studie und der ALTA-1L-Studie abgeleitet. Weitere Erläuterungen zu Sensitivitätsanalysen finden sich in den Abschnitten 4.2.5.4 und 4.3.2.1.3.2 sowie zu Subgruppenanalysen im Abschnitt 4.2.5.5 und 4.3.2.1.3.3.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

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

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Bewertung auf der Grundlage eines indirekten Vergleichs erfolgt. Für den indirekten Vergleich liegt jeweils nur eine relevanter klinische Studie vor.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

Sensitivitätsanalysen

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

Sensitivitätsanalyse zum indirekten Vergleich

Wie in Abschnitt 4.2.5.6 dargestellt ist, wurde im vorliegenden Modul 4A ein adjustierter indirekter Vergleich berechnet. Dabei wurde im Zuge des Vergleichs der Patientencharakteristika festgestellt, dass sich die Einschlusskriterien der beiden Studien CROWN und ALTA-1L bezüglich der erlaubten Vorbehandlung unterscheiden (s. Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Deshalb wurden – wo möglich – Sensitivitätsanalysen gerechnet, in denen die Ergebnisse der CROWN-Studie nur mit den Ergebnissen der nicht vorbehandelten Studienpopulation von ALTA-1L verglichen wurden.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die in der CROWN-Studie und der ALTA-1L-Studie untersuchten Subgruppenmerkmale sind in Tabelle 4-12 dargestellt. Einige der Subgruppen wurden in beiden Studien identisch erhoben und untersucht, womit die Berechnung eines indirekten Vergleichs der Ergebnisse in diesen kongruenten Subgruppen prinzipiell möglich ist.

Tabelle 4-12: Erhebung von Subgruppen für den indirekten Vergleich

Subgruppenmerkmal	**CROWN-Studie**	**ALTA-1L-Studie**	**Indirekter Vergleich möglich**
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	x	x	x
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	x	x	x
Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) (0 vs. ≥ 1)	x	x	x
Ethnie (Asiaten vs. Nicht-Asiaten)	x	x	x
Vorhandensein von Hirnmetastasen[a]	x	x	x
Raucher-Status (Nicht-Raucher vs. (ehemalige) Raucher)	x		
Geographische Region (Europa vs. andere Regionen)	x	x	x
vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)		x	
Vorherige ZNS-Strahlentherapie (ja vs. nein)		x	

Quellen: (60, 61)

a: In der ALTA-1L-Studie wurde nicht spezifiziert, wie das Vorhandensein von Hirnmetastasen festgestellt wurde. In der CROWN-Studie wurden die beiden Subgruppenmerkmale „Vorhandensein von Hirnmetastasen (gemessen durch *Interactive Response Technology*)“ und „Vorhandensein von Hirnmetastasen (gemessen durch verblindetes unabhängiges Review-Komitee)“ untersucht. Für den indirekten Vergleich der Subgruppe “Vorhandensein von Hirnmetastasen” wurde aus der CROWN-Studie die Subgruppe „Vorhandensein von Hirnmetastasen (gemessen durch verblindetes unabhängiges Review-Komitee)“ verwendet.

ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*; vs: versus; ZNS: Zentralnervensystem

Gemäß IQWiG-Methodik wurden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.

Die Subgruppenanalyse konnte nur für Endpunkte durchgeführt werden, bei denen Ergebnisse sowohl aus der CROWN-Studie als auch aus der ALTA-1L-Studie vorlagen. Darüber hinaus waren die Analysen auf Subgruppen beschränkt, die in beiden Studien identisch gebildet wurden. Als Interaktionstest wurde basierend auf den Schätzern aus dem indirekten Vergleich ein Cochran‘s Q-Test auf Heterogenität gerechnet (62).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

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

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wird ein adjustierter indirekter Vergleich gemäß der Methode nach Bucher durchgeführt (3). Dieser beruht auf einem einfachen Netzwerk und wird für Lorlatinib im Vergleich zu Brigatinib mit Crizotinib als Brückenkomparator durchgeführt:

[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

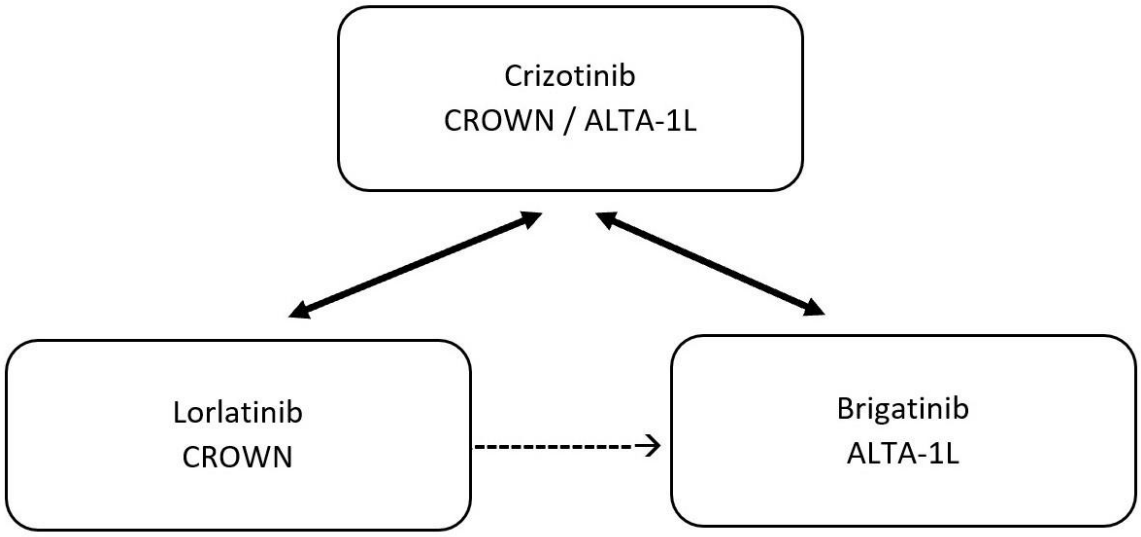


Abbildung 4-5: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs

Grundlage für diesen Vergleich sind folgende Beziehungen der Effektmaße und ihrer Varianz:

$$\ln \theta BC = \ln \theta AB - \ln \theta AC \quad \text{(a)}$$

$$\text{Var}(\ln \theta BC) = \text{Var}(\ln \theta AB) + \text{Var}(\ln \theta AC) \quad \text{(b)}$$

Das 95 %-Konfidenzintervall für ln θBC berechnet sich als:

$$\ln \theta BC \pm 1.96 * \sqrt{\text{Var}(\ln \theta BC)} \quad \text{(c)}$$

Effektmaße, die als θ in den Formeln (a) bis (c) geeignet sind, sind das RR, das OR, sowie das HR. Für kontinuierliche, normalverteilte Variablen entfällt die Log-Transformation vor Berechnung des indirekten Effektschätzers und seiner Streuung.

Grundannahme für die Gültigkeit dieser Zusammenhänge sind die Homogenitäts- und die Konsistenz- Annahmen (63).

Prüfung der Ähnlichkeitsannahme

Die Ähnlichkeitsannahme wird über die Abwesenheit bedeutsamer Heterogenität bezüglich möglicher Effektmodifikatoren zwischen den eingeschlossenen Studien geprüft (64). Diese Annahme kann nicht mit statistischen Methoden untersucht werden, sondern mit einer sorgfältigen Untersuchung der eingehenden Studien. Die eingeschlossenen Studien werden hinsichtlich wichtiger Eigenschaften (Ein- und Ausschlusskriterien; Patientencharakteristika etc.) charakterisiert und auf das Vorliegen von wesentlichen Unterschieden hin untersucht (klinische Heterogenität). Bei substanzieller klinischer Heterogenität zwischen den Studien kann der Vergleich keine verlässlichen Ergebnisse liefern.

Prüfung der Homogenitätsannahme

Eine Untersuchung der Homogenität zwischen Studien zum gleichen Vergleich kommt nicht in Frage, da nur eine Studie für die jeweiligen direkten Vergleiche vorliegt.

Prüfung der Konsistenzannahme

Eine Untersuchung der Konsistenz zwischen direkten und indirekten Vergleichen ist nicht möglich, da keine direkt-vergleichenden Studien vorliegen.

Populationen

Für die betrachteten Populationen wird gemäß IQWiG-Methodik vorgegangen: „Für das Einschlusskriterium bezüglich Population reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium bezüglich Population bei weniger als 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen oder wenn hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen ist, dass die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse auf die Zielpopulation der systematischen Übersicht anwendbar sind“ (4).

Für die dargestellten Studien unterscheiden sich die Populationen bezüglich der Antitumor-Vortherapie: In der CROWN-Studie waren vorherige systemische Therapien der Patienten lediglich erlaubt, sofern diese für ein früheres Stadium des NSCLC gegeben wurden und mehr als 12 Monate vor Randomisierung abgeschlossen wurde. In der ALTA-1L-Studie war eine vorherige systemische Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC erlaubt. Hier ist festzuhalten, dass in der vorgelegten Subgruppenanalyse (systemische Vortherapie: ja/ nein) bei Brigatinib keine Effektmodifikation hinsichtlich dieses Merkmals in einem untersuchten Endpunkt festgestellt wurde. Es wird daher davon ausgegangen, dass sich die Patienten zwischen den Studien zum Zeitpunkt der Randomisierung hinsichtlich ihrer Krankheitsschwere bzw. ihres Risikoprofils nicht maßgeblich voneinander unterscheiden und daher die Anwendbarkeit im Sinne der IQWiG-Methodik gegeben ist.

Endpunkte

Es werden im Zuge eines indirekten Vergleichs nur Endpunkte im vorliegenden Nutzendossier dargestellt, die kongruent bei beiden in Betracht kommenden Studien berichtet werden.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
CROWN	ja	ja	laufend	Datenschnitt: 20. März 2020	Lorlatinib Crizotinib
ggf.: gegebenenfalls					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus bezieht sich auf die RCT im Anwendungsgebiet mit Stand vom 10. Januar 2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
CROWN	Entspricht nicht der vom G-BA festgelegten zVT

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle

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

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.3 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

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

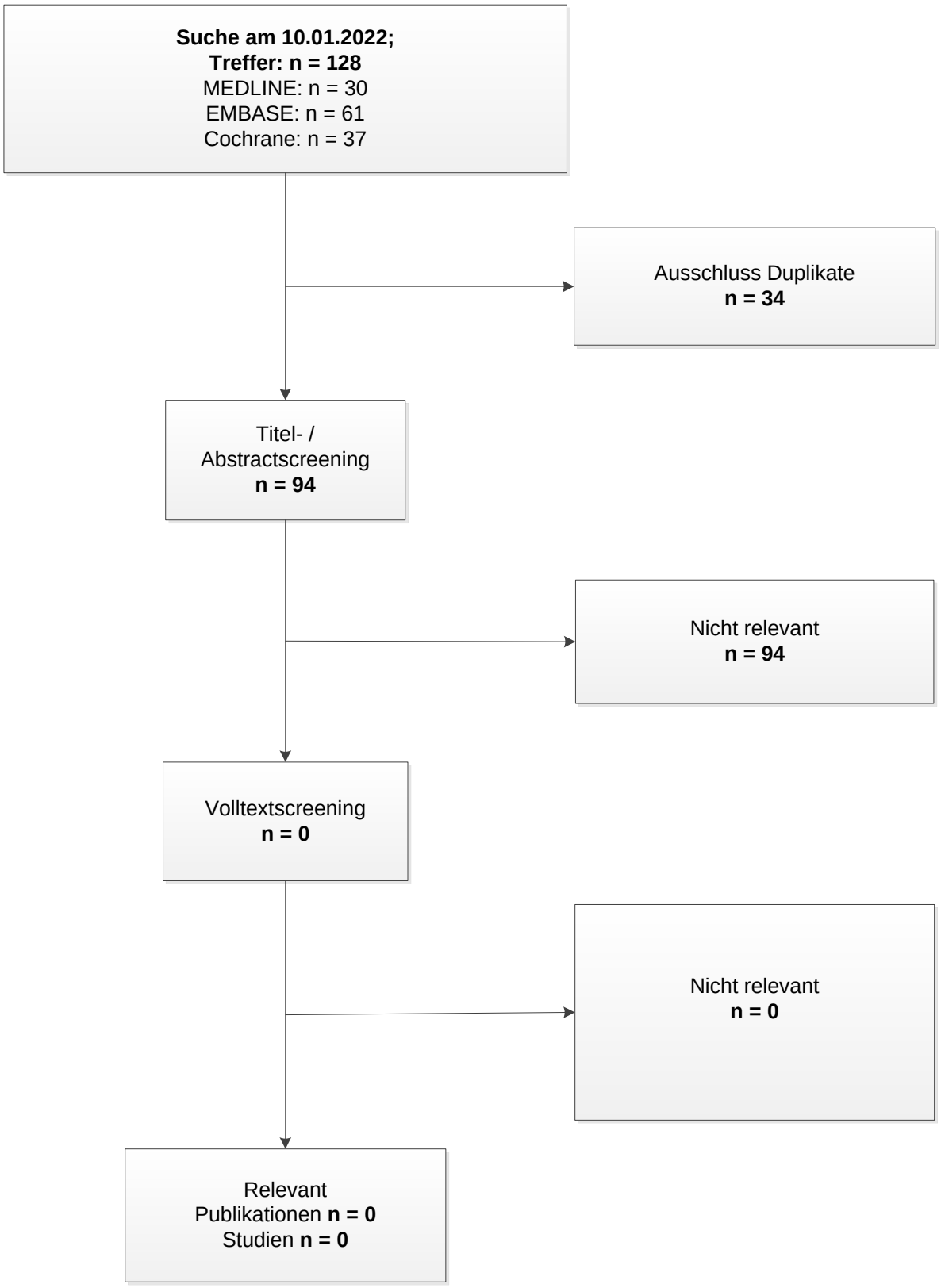


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Lorlatinib wurde am 10. Januar 2022 wie in Abschnitt 4.2.2.2 beschrieben durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A. Die nach der Entfernung von Dublikate verbleibenden 94 Treffer wurden anhand Abstract/ Titel unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.3 spezifizierten Ein-/ Ausschlusskriterien selektiert. Es wurden 0 Publikationen als potenziell relevant identifiziert. Dementsprechend wurde kein Volltext evaluiert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.3 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle 4-15 bilden den Informationsstand vom 10. Januar 2022 ab.

Die Suche in den Studienregistern ergab insgesamt 102 Treffer (siehe Anhang 4-B). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien basierend auf den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-5) wurde keine relevante RCT mit Lorlatinib identifiziert (siehe Anhang 4-D).

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13*) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.3 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Tabelle 4-16: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen[a]**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 *hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die angegebenen Informationen bilden den Stand vom 10. Januar 2022 ab.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien

(exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
Nicht zutreffend.						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

Im Rahmen der systematischen Studiensuche entsprechend Abschnitt 4.2.3 konnte keine direkt vergleichende Studie für das zu bewertende Arzneimittel Lorlatinib gegenüber der zVT identifiziert werden, weshalb ein indirekter Vergleich gerechnet wurde.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch

für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 Endpunkt xxx> – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach

Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

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

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

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 0). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

[16] unbesetzt

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-26: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-27 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-27: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	P=0,345	P=0,321	**P=0,003**	**P=0,041**	P=0,981	P=0,212
<Studie 2>	P=0,634	P=0,212	**P<0,001**	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich" und „männlich") als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig" und „hoch") eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für den indirekten Vergleich wird die CROWN-Studie herangezogen. Die Ergebnisse der Informationsbeschaffung nach RCT zu Lorlatinib sind in den folgenden Abschnitten vollumfänglich dargestellt.

Tabelle 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Für einen indirekten Vergleich geeignete RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearm
CROWN	ja	ja	laufend	Datenschnitt: 20. März 2020	Lorlatinib Crizotinib
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*)					

Die angegebenen Informationen bilden den Stand vom 10.01.2022.

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Um Studien für einen indirekten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Wirkstoff Lorlatinib und der zVT Brigatinib zu identifizieren, wurde am 10.01.2022 eine systematische Literaturrecherche nach den in Abschnitt 4.2.3 genannten Kriterien durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A.

Es wurde getrennt nach dem zu bewertenden Wirkstoff und der zVT gesucht, wobei als Vergleichstherapie für die zVT nur der Brückenkomparator Crizotinib zugelassen wurde.

Literaturrecherche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Wirkstoff Lorlatinib

Die insgesamt 128 Treffer der Literaturrecherche wurden nach Eliminierung von Duplikaten nach den präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien bzw. den oben genannten Anpassungen davon (Tabelle 4-6) zunächst anhand des Abstracts beurteilt. Anschließend wurden potenziell relevante Publikationen im Volltext beschafft und ebenfalls anhand der genannten Ein- und Ausschlusskriterien bzw. den oben genannten Anpassungen davon evaluiert.

Es konnte eine randomisierte, kontrollierte Studie identifiziert werden, in der der Wirkstoff Lorlatinib mit dem Brückenkomparator Crizotinib verglichen wurde:

- CROWN (65)

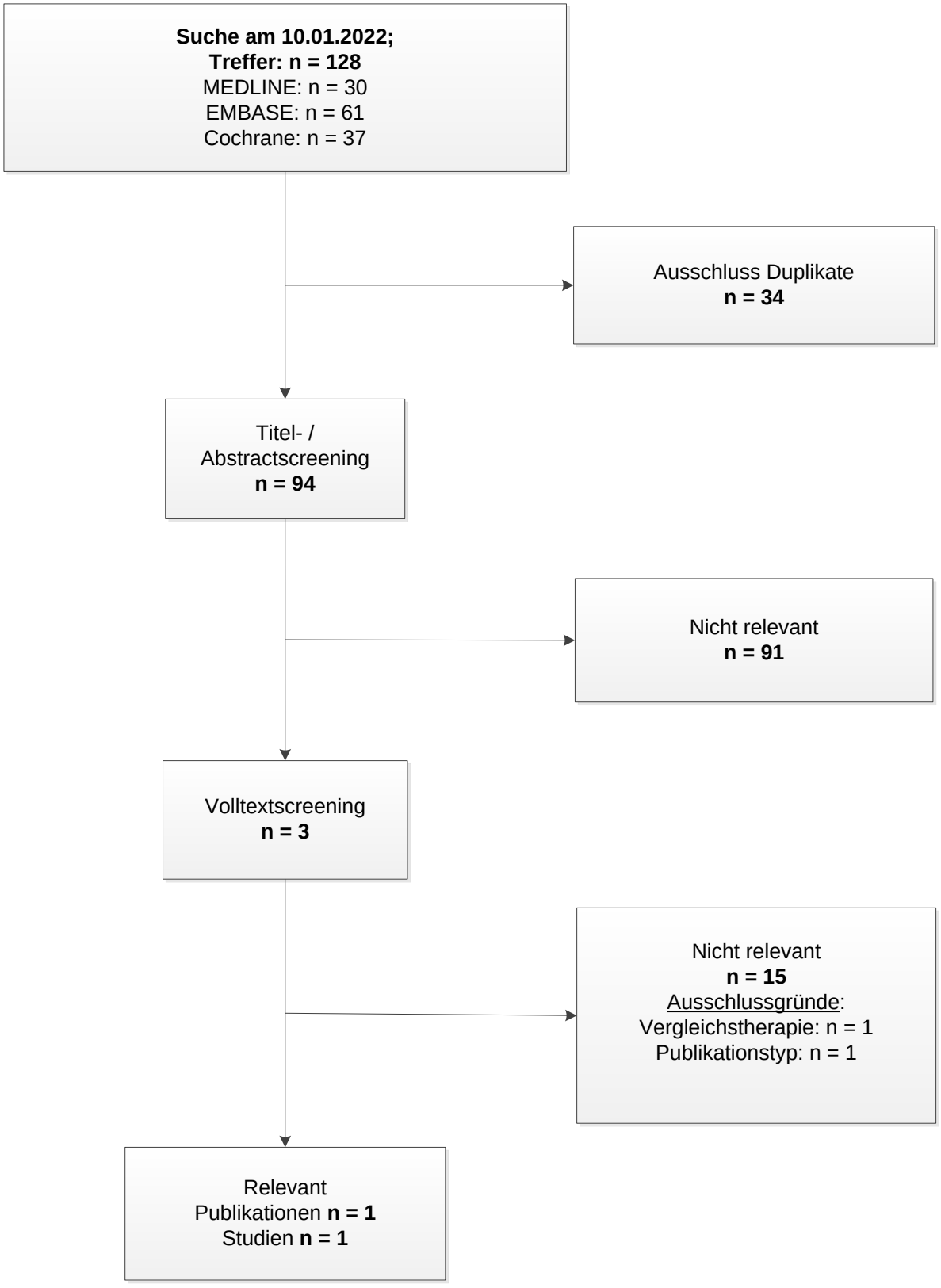


Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff Lorlatinib für indirekte Vergleiche

Literaturrecherche nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT Brigatinib

Die Literaturrecherche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Wirkstoff Lorlatinib ergab eine relevante Studie zu Lorlatinib mit Crizotinib als Komparator (65). Crizotinib ist somit ein zwingender Brückenkomparator in einem möglichen adjustierten indirekten Vergleich. Es wurde daraufhin eine Suche nach RCTs mit Crizotinib und der vom G-BA festgelegten zVT Brigatinib durchgeführt. Die Literaturrecherche nach Studien zu Brigatinib und Crizotinib ergab insgesamt 298 Treffer. Diese wurden anhand der präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-7) bzw. den oben genannten Anpassungen davon zunächst auf Abstract- und dann auf Volltextebene selektiert.

Es wurde eine relevante randomisierte, kontrollierte Studie mit Brigatinib und Crizotinib identifiziert:

- ALTA-1L (66, 67)

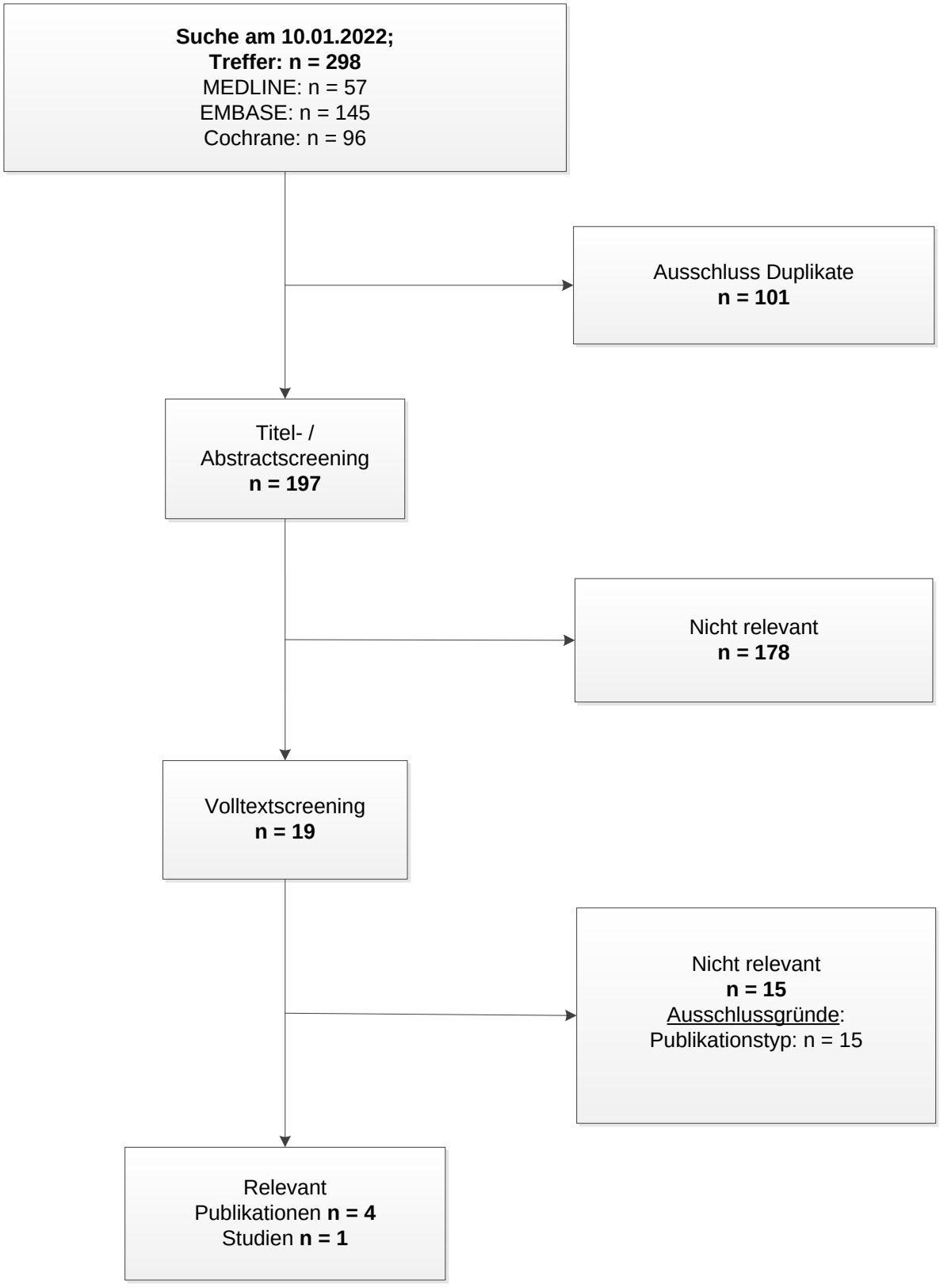


Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT Brigatinib für indirekte Vergleiche

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Tabelle 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – indirekter Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Lorlatinib				
CROWN	ClinicalTrials.gov: NCT03052608 (68) EU-CTR: 2016-003315-35 (69) ICTRP: NCT03052608, 2016-003315-35 (70)	ja	ja	Laufend
RCT mit der zVT Brigatinib				
ALTA-1L	ClinicalTrials.gov: NCT02737501 (66, 71–73) EU-CTR: 2015-003447-19 (74) ICTRP: EUCTR2015-003447-19 (75)	nein	ja	Abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/ oder -ergebnisse.

EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontorllierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Angaben der Tabelle 4-29 bilden den Informationsstand vom 10. Januar 2022 sowohl für den zu bewertenden Wirkstoff Lorlatinib als auch für die zVT Brigatinib ab.

4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-28) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.3 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Tabelle 4-30: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – indirekter Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen[a]**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
ALTA-1L	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2020-05-01-D-542) (60) IQWiG Nutzenbewertungen (A20-42 und A20-85) (76, 77)	Nein	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die angegebenen Informationen bilden den Stand vom 10. Januar 2022 ab.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT für den indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-31: Resultierender Studienpool: RCT für den indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein[Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
aktivkontrolliert, RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Lorlatinib						
CROWN	ja	ja[b]	nein	ja (61)	ja (68–70)	ja (65)
aktivkontrolliert, RCT mit der zVT Brigatinib						
ALTA-1L	nein	nein	ja	nein	ja (72, 74, 75)	ja (60, 66, 67, 71, 73, 76, 77)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA.

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Die systematische Literaturrecherche und Studienregistersuche ergaben, dass sich 2 Studien potenziell für einen indirekten Vergleich eignen:

Auf der Seite des zu bewertenden Arzneimittels konnte eine Studie (CROWN-Studie) identifiziert werden, die sich für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Wirkstoff eignet. In der Studie wird Lorlatinib mit Crizotinib verglichen.

Auf der Seite der zVT Brigatinib wurde ebenfalls eine Studie (ALTA-1L-Studie) gefunden, die sich prinzipiell für einen indirekten Vergleich eignen könnte. Die Studie vergleicht die Behandlung mit Brigatinib gegenüber einer Behandlung mit Crizotinib.

Die *Baseline*charakteristika werden im Folgenden betrachtet, um die Eignung der Studie gemäß IQWiG-Methodik zu untersuchen (4).

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

.

Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie zu Lorlatinib						
CROWN	Phase-III, RCT, offen, parallel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, unbehandelten, fortgeschrittenen NSCLC	Lorlatinib: N=149 Crizotinib: N=147	Behandlung: bis zur Tumorprogression, Verweigerung der Patienten, *Lost to follow-up*, inakzeptable Toxizität Datenschnitt: 20.3.2020 (geplante Interimanalyse)	Weltweit in 23 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Kanada, China, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Hongkong, Indien, Italien, Japan, Korea, Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Singapur, Spanien, Taiwan, Türkei, Großbritannien, USA), Rekrutierung von 5/2017-2/2019, Studie laufend	<u>Primärer Endpunkt</u>: Progressionsfreies Überleben (PFS) <u>Sekundäre Endpunkte</u>: Gesamtüberleben (OS), Intrakranielle objektive Ansprechrate (IC-ORR), Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP) Sicherheit und Verträglichkeit Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität gemessen durch EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L
Studie zu Brigatinib						

ALTA-1L	Randomisierte kontrollierte, offene, parallele, multizentrische, Phase-III-Studie	Erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem (Stadium IIIB oder IV) ALK-positivem NSCLC, die zuvor keinen ALK-Inhibitor erhalten haben.	Brigatinib: N = 137 Crizotinib: N = 138	A priori geplante Studiendauer: mindestens 5 Jahre, inklusive 2 Jahre Rekrutierung und mindestens 3 Behandlungsjahre und *Follow-up* des letzten eingeschlossenen Patienten. Gemäß Studienprotokoll wurden 2 Interimsanalysen (IA) durchgeführt: - IA I nach 99 PFS-Ereignissen mit einem medianen Follow-up von 11,0 Monaten im Brigatinib-Arm und 9,25 Monaten im Crizotinib-Arm (1. Datenschnitt vom 19. Februar 2018)-IA 2 nach 150 PFS-Ereignissen mit einem medianen Follow-up von 24,9 Monaten im Brigatinib-Arm und 15,2 Monaten im Crizotinib-Arm (2. Datenschnitt bzw. „Hauptdatenschnitt“ vom 28. Juni 2019) Die primäre Analyse des primären Endpunkts wird	Die 275 Patienten wurden in insgesamt 92 Studienzentren rekrutiert: 143 Patienten in 55 Zentren in Europa (Spanien, Italien, Frankreich, Deutschland, Großbritannien, Österreich, Niederlande, Schweden, Schweiz, Dänemark, Norwegen und Luxemburg), 107 Patienten in 24 Zentren in der Region Asien-Pazifik (Süd-Korea, Australien, Taiwan, Hong-Kong, Singapur) und 25 Patienten in 13 Zentren in Nord-Amerika (USA und Kanada) Der erste eingeschlossene Patient erhielt die erste Dosis der Studienmedikation im Juni 2016, der letzte eingeschlossene Patient im August 2017.	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS, beurteilt durch BICR <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Tumoransprechen beurteilt durch BICR (ORR, DOR, Zeit bis zum Ansprechen, Krankheitskontrollrate), Intrakranielles Tumoransprechen beurteilt durch BICR, Intrakranielles PFS, beurteilt durch BICR, Gesamtüberleben Sicherheit und Verträglichkeit Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität, gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (v3.0) und Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe, EORTC QLQ-LC13 (v3.0)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				gemäß Studienprotokoll nach dem Eintreten von 198 PFS-Ereignissen durchgeführt.		
Quellen: (60, 61) N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe ALK: Anaplastische Lymphomkinase; BICR: Verblindetes unabhängiges Review Komitee (*Blinded Independent Central Review*); DOR: Dauer des Ansprechens (*Duration Of Response*); EORTC:: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; IA: Interimsanalysen;IC-TTP: Zeit bis zur intrkraniellen Progression (*Intracranial Time To Progression*); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*Non-Small Cell Lung Cancer*); ORR: Objektive Ansprechrate; PFS: Progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival*); QLQ-C13: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire Lungcancer-13*); QLQ C-30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire C-30*), USA: Vereinigte Staaten von Amerika; v.: Version						

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen für indirekte Vergleiche

Studie	Intervention	Komparator	Behandlungscharakteristika
Studie zu Wirkstoff Lorlatinib			
CROWN	Lorlatinib: 100 mg oral qd, eingenommen als 4*25 mg Tabletten	Crizotinib: 250 mg oral bid	Die Behandlung erfolgt kontinuierlich in Zyklen mit einer Dauer von 28 Tagen. Lorlatinib kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden. Crizotinib ist mit 240 ml Wasser einzunehmen, unabhängig von einer Mahlzeit. Vorbehandlung: Es durfte keine Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC stattgefunden haben. Eine frühere Behandlung eines niedriggradigen NSCLC war erlaubt, sofern diese seit mehr als 12 Monate vor Randomisierung abgeschlossen wurde. Begleitmedikation: Begleitmedikation, die für das Wohlbefinden des Patienten notwendig ist, ist nach Beurteilung des Prüfarztes erlaubt. Eine palliative Radiotherapie ist erlaubt sofern medizinisch notwendig.
Studie zu zVT Brigatinib			

ALTA-1L	Brigatinib: 180 mg oral qd nach einer siebentägigen Lead-in-Phase mit 90 mg oral qd	Crizotinib: 250 mg oral bid	Die Behandlung erfolgt kontinuierlich in Zyklen mit einer Dauer von 28 Tagen. Brigatinib und Crizotinib können unabhängig von der Mahlzeit mit einem Glas Wasser (240 ml) eingenommen werden Vorbehandlung Die Patienten durften vor Therapiebeginn maximal eine systemische antineoplastische Therapie (z. B. Chemotherapie) erhalten haben. Begleitbehandlung Eine palliative Therapie und unterstützende Maßnahmen sind während der Studie erlaubt, um Symptome und zugrundeliegende Krankheiten zu behandeln, die im Laufe der Studie auftreten können. Patienten mit ZNS-Läsionen, die eine lokale Radiotherapie wie SRS benötigen, dürfen die Behandlung mit der Studienmedikation nach Ermessen des Prüfarztes und Genehmigung durch den Sponsor nach einer entsprechenden Unterbrechung der Therapie fortführen
Quellen: (60, 61) bid: bis in die (2-mal täglich); qd: quaque die (1-mal täglich); NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*Non-Small Cell Lung Cancer*); mg: Milligramm; ml: Milliliter; SRS: Stereotaktische Radiochirurgie; z. B.: zum Beispiel; ZNS: Zentralnervensystem; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie			

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Ziel-/ Studienpopulationen für indirekte Vergleiche

	Studie: CROWN N = 296		**Studie: ALTA-1L N = 275**	
	Lorlatinib (N = 149)	Crizotinib (N = 147)	Brigatinib (N = 137)	Cirzotinib (N = 138)
Geschlecht n (%)				
Männlich	65 (43,6)	56 (38,1)	68 (49,6)	57 (41,3)
Weiblich	84 (56,4)	91 (61,9)	69 (50,4)	81 (58,7)
Alter (in Jahren)				
MW (SD)	59,1 (13,12)	55,6 (13,52)	57,9 (13,4)	58,6 (11,4)
Median (Min-Max)	61 (30; 90)	56 (26; 84)	58 (27; 86)	60 (29; 89)
Alterskategorien n (%)				
18-64 Jahre	90 (60,4)	103 (70,1)	93 (67,9)	95 (68,8)
≥ 65 Jahre	59 (39,6)	44 (29,9)	44 (32,1)	43 (31,2)
Geografische Region n (%)				
Europa	72 (48,3)	70 (47,6)	69 (50,4)	74 (53,6)
Andere Regionen	77 (51,7)	77 (52,4)	68 (49,6)	64 (46,4)
Ethnie n (%)				
Asiatisch	65 (43,6)	65 (44,2)	59 (43,1)	49 (35,5)
Kaukasisch	72 (48,3)	72 (49,0)	76 (55,5)	86 (62,3)
Afroamerikanisch	0 (0,0)	1 (0,7)	XX	XX
Andere/unbekannt	12 (8,1)	9 (6,1)	2 (1,5)	3 (2,2)
ECOG-PS, n (%)				
0	67 (45,0)	57 (38,8)	54 (39,4)	53 (38,4)
1	79 (53,0)	81 (55,1)	76 (55,5)	78 (56,5)
2	3 (2,0)	9 (6,1)	7 (5,1)	7 (5,1)
Raucherstatus, n (%)				
Raucher	13 (8,7)	9 (6,1)	3 (2,2)	7 (5,1)
(Ehemaliger) Raucher	55 (36,9)	43 (29,3)	50 (36,5)	56 (40,6)
Nicht-Raucher	81 (54,4)	94 (63,9)	84 (61,3)	75 (54,3)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (0,7)		
Krankheitslokalisation, n (%)[a]				
Lunge	144 (96,6)	143 (97,3)	126 (91,9)	127 (92,0)
Lymphknoten	124 (83,2)	130 (88,4)	XX	XX
Lymphknoten regional	XX	XX	92 (67,2)	94 (68,1)

	Studie: CROWN N = 296		**Studie: ALTA-1L N = 275**	
Lymphknoten entfernt	XX	XX	40 (29,2)	30 (21,7)
Pleura	69 (43,0)	87 (59,2)	XX	XX
Pleura solide Läsion	XX	XX	27 (19,7)	28 (20,3)
Pleuraerguss	XX	XX	34 (24,8)	42 (30,4)
Knochen	64 (43,0)	84 (57,1)	36 (26,3)	50 (36,2)
Leber	59 (39,6)	64 (43,5)	31 (22,6)	24 (17,4)
Gehirn	51 (34,2)	55 (37,4)	41 (29,9)	40 (29,0)
Nebenniere	31 (20,8)	21 (14,3)	14 (10,2)	18 (13,0)
Andere	30 (20,1)	42 (28,6)	27 (19,7)	24 (17,4)
Behandlungsdauer (Monate)				
Median (Min-Max)	16,72 (0,1; 34,3)	9,64 (0,2; 32,6)	24,28 (0,1;34,6)	8,38 (0,1;36,0)
Mindestens eine vorherige systemische Antitumorbehandlung, n (%)				
ja	12 (8,1)	9 (6,1)	36 (26,3)	37 (26,8)
nein	137 (91,9)	138 (93,9)	101 (73,7)	101 (73,2)
Mindestens eine vorherige Antitumor-Radiotherapie, n (%)				
Ja	20 (13,4)	20 (13,6)	33 (24,1)	40 (29,9)
nein	129 (86,6)	127 (86,4)	104 (75,9)	98 (71,0)
Therapieabbrecher, n (%)				
Gesamt	46 (30,9)	111 (78,2)	61 (44,5)	114 (82,6)
Entscheidung des Patienten	4 (2,7)	8 (5,6)	4 (2,9)	6 (4,3)
Entscheidung des Prüfarztes	0	0	4 (2,9)	1 (0,7)
Tod	6 (4,0)	4 (2,8)	4 (2,9)	3 (2,2)
UE	10 (6,7)	12 (8,2)	13 (9,5)	10 (7,2)
Krankheits-Progression	26 (17,4)	83 (56,5)	36 (26,2)	94 (68,1)
Verschlechterung des Allgemeinzustands	0	3 (2,0)	XX	XX
Andere	0	1 (0,7)	XX	XX

Quelle: (60, 61)

a:im Brigatinib Dossier wurden die Krankheitslokalisationen anders aufgeteilt; XX: für das jeweilige Medikament nicht berichtet/andere Aufteilung

max: Maximum; min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer

enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studienziele

Primäres Ziel der CROWN-Studie war der Vergleich des PFS gemäß RECIST v1.1 beurteilt durch das BICR, bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, die davor keine Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC erhalten haben. Eine frühere Behandlung eines niedriggradigen NSCLC war erlaubt, sofern diese seit mehr als 12 m vor Randomisierung abgeschlossen wurde.

Primäres Ziel der ALTA-1L-Studie war der Vergleich des PFS gemäß RECIST v1.1 beurteilt durch ein BICR, bei Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, die zuvor keinen ALK-Inhibitor erhalten haben.

Studiendesign

Die CROWN-Studie ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, parallele 2-armige internationale, multizentrische Phase-III-Studie. Sie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Lorlatinib gegenüber Crizotinib bei unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Lorlatinib (Arm A) oder Crizotinib (Arm B). Die Randomisierung wurde dabei stratifiziert nach Vorhandensein von Hirnmetastasen (ja/ nein) und der ethnischen Zugehörigkeit (asiatisch/ nicht-asiatisch) durchgeführt.

Die ALTA-1L-Studie ist eine offene, multizentrische, internationale, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie. Sie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Brigatinib bei Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positiven NSCLC, die zuvor keinen ALK-Inhibitor erhalten haben. Die Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit Brigatinib (Arm A) oder Crizotinib (Arm B) zugeteilt, stratifiziert nach intrakraniellen Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung (ja vs. nein).

Patientenpopulation

In die CROWN-Studie wurden erwachsene Personen eingeschlossen, die ein fortgeschrittenes, ALK-positives NSCLC aufwiesen (Stadium III B + IV nach American Joint Committee on Cancer (AJCC) Version 7). Die Studienteilnehmer durften zuvor keine systemische Therapie erhalten haben und mussten einen ECOG-PS von ≤ 2 aufweisen. Eine Auflistung sämtlicher Ein- und Ausschlusskriterien ist in Anhang 4-E dargestellt, die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-35 zusammengefasst.

In die ALTA-1L-Studie wurden erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen (Stadium III B/ IV), ALK-positiven NSCLC eingeschlossen. Die Studienteilnehmer durften zuvor keinen Tyrosinkinase-Inhibitor und maximal eine systemische antineoplastische Therapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung erhalten haben. Zudem hatten sie einen ECOG-PS von ≤ 2. Eine vollständige Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien der ALTA-1L-Studie findet sich im Anhang 4-E, die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-35 zusammengefasst.

Tabelle 4-35: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an den Studien CROWN und ALTA-1L

	CROWN	**ALTA-1A**
Wesentliche Einschlusskriterien		
Demographie	Alter von ≥ 18 Jahren	Alter von ≥ 18 Jahren
Anwendungsgebiet „fortgeschrittenes ALK-positives NSCLC“	Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines lokal fortgeschrittenen (Stadium IIIB nicht für eine multimodale Behandlung geeignet) oder metastasierten (Stadium IV) ALK-positiven NSCLC Mindestens 1 extrakranielle messbare Zielläsion nach RECIST v. 1.1, die nicht vorher bestrahlt wurde. ZNS-Metastasen sind erlaubt, wenn sie asymptomatisch sind.	Histologisch oder zytologisch bestätigtes NSCLC im Stadium IIIB (lokal fortgeschritten oder wiederkehrend und kein Kandidat für eine definitive multimodale Therapie) oder Stadium IV Dokumentierte ALK-Translokation Mindestens eine messbare Zielläsion gemäß RECIST v1.1
Gesamtzustand	ECOG-PS von 0, 1 oder 2	ECOG-PS ≤ 2
Wesentliche Ausschlusskriterien		
Anwendungsgebiet	Vorangegangene systemische NSCLC Therapie für eine lokal fortgeschrittene (Stadium IIIB nicht für eine multimodale Behandlung geeignet) oder metastasierte (Stadium IV) Erkrankung, einschließlich molekular zielgerichteter Wirkstoffe (z. B. ALK TKI), Angiogenesehemmern, Immuntherapie oder Chemotherapie. Vorangegangene Behandlung eines früheren Stadiums des NSCLCs ist nur erlaubt, wenn diese mehr als 12 Monate vor der Randomisierung abgeschlossen wurde.	Erhalt einer vorherigen Therapie mit einem beliebigen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), einschließlich einem ALK-Inhibitor Erhalt von mehr als einer systemischen antineoplastischen Therapie zur Behandlung von lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; Voraussetzung ist allerdings, dass die Therapie für mindestens einen Zyklus verabreicht wurde. Eine neue antineoplastische Substanz, die als Erhaltungstherapie genutzt wurde, zählt als neues Regime. Eine neoadjuvante oder adjuvante systemische antineoplastische Therapie wird als vorheriges Regime gewertet, sofern die (neo)adjuvante Therapie innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung beendet worden war

Quelle: (78, 79)

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (N*on-Small Cell Lung Cancer*); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; v.: Version; z. B.: zum Beispiel

Intervention

CROWN-Studie: Patienten im Arm A bekamen Lorlatinib in der Dosierung 100 mg einmal täglich. Die Wirkmenge wird erreicht durch die Verabreichung von 4 Tabletten à 25 mg. Crizotinib wird in der Wirkstärke von 250 mg zweimal täglich gegeben. Lorlatinib wird, genauso wie Crizotinib in Arm B, kontinuierlich gegeben entweder bis zum Progress

(festgestellt durch BICR), zur Weigerung der Einnahme durch den Patienten, *Lost to follow-up*, inakzeptable Toxizität, Tod oder Studienterminierung durch den Sponsor (erstes eintretendes Ereignis).

Dosismodifikationen waren aus Gründen von Toxizität nach Ermessen des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll erlaubt und beinhalteten eine Reduktion der täglichen Wirkstoffdosis (bei Lorlatinib: 1. Level: 75 mg qd; 2. Level: 50 mg qd; bei Crizotinib: 1. Level 200 mg bid; 2. Level 250 mg qd). Eine Dosisreduzierung auf unter Level 2 war nicht erlaubt. Bei einer Toxizität durch die Studienmedikation, von denen sich die Patienten nicht innerhalb von 42 Tage erholten oder bei denen nach Meinung des Prüfarztes ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung notwendig war, sollten die Patienten keine weitere Studienmedikation mehr erhalten. Sie sollten dennoch in der Studie eingeschlossen bleiben bis zum BICR-festgestellten Progress des Tumors.

Ein Crossover war in der Studie nicht erlaubt.

ALTA-1L-Studie: Patienten im Interventionsarm (Arm A) erhielten einmal täglich 180 mg oral Brigatinib nach einer siebentägigen Lead-in-Phase mit 90 mg oral einmal täglich, Patienten im Kontrollarm (Arm B) erhielten zweimal täglich 250 mg Crizotinib oral. Beide Therapien wurden kontinuierlich bis zum Progress (beurteilt durch ein BICR), intolerierbarer Toxizität oder einem anderen Abbruchkriterium verabreicht.

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

Studiendauer

CROWN-Studie: Am 27. April 2017 wurde die erste Visite des ersten Patienten registriert, zwischen dem 11. Mai 2017 und 28. Februar 2019 wurden die eingeschlossenen 296 Patienten randomisiert.

Gemäß Studienprotokoll ist eine Interimanalyse geplant und basiert auf dem primären Endpunkt PFS (gemessen durch BICR). Die Interimanalyse war nach Studienprotokoll geplant nach ca. 133 PFS Ereignissen (75 % der erwarteten 177 Ereignisse zu Studienende). Die Interimanalyse wurde mit dem Datenschnitt vom 20. März 2020 durchgeführt, zu diesem Zeitpunkt lagen 127 PFS Ereignisse vor (72 % der erwartete 177 Ereignisse zu Studienende). Bei der Interimanalyse lag ein medianes *Follow-up* für das PFS von 18,3 Monaten im Arm A (Lorlatinib) bzw. 14,8 Monaten im Arm B (Crizotinib) vor.

ALTA-1L-Studie: Der erste eingeschlossene Patient erhielt die erste Dosis der Studienmedikation im Juni 2016, der letzte eingeschlossene Patient im August 2017. Gemäß Studienprotokoll wurden 2 Interimanalysen durchgeführt. Die erste Interimanalyse erfolgte nach insgesamt 99 PFS-Ereignissen mit einem medianen *Follow-up* von 11,0 Monaten im Brigatinib-Arm und 9,25 Monaten im Crizotinib-Arm (1. Datenschnitt vom 19. Februar 2018) sowie einer medianen Behandlungsdauer von 9,22 bzw. 7,43 Monaten. Die zweite

Interimanalyse (nachfolgend auch als Hauptanalyse bezeichnet) erfolgte nach insgesamt 150 PFS-Ereignissen mit einem medianen *Follow-up* von 24,9 Monaten im Brigatinib-Arm und 15,2 Monaten im Crizotinib-Arm (2. Datenschnitt vom 28. Juni 2019). Die mediane Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts betrug mit Brigatinib 24,28 Monate und mit Crizotinib 8,38 Monate. Zudem wird gemäß Studienprotokoll die primäre Analyse des primären Endpunkts nach dem Eintreten von 198 PFS-Ereignissen durchgeführt. Die Primäranalyse des OS soll etwa 3 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten bei einer geschätzten Anzahl von 150 Todesfällen erfolgen. Darüber hinaus liegen Analysen mit einem Datenschnitt zum Studienende vor. Zu diesem Zeitpunkt verstarben 92 Patienten.

Aufgrund der deutlich längeren Nachbeobachtungszeit und damit verbundenen erheblich höheren Aussagekraft werden für das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung von Brigatinib ausschließlich die Ergebnisse der valideren Hauptanalyse vom 28. Juni 2019 herangezogen. Zu diesem Zeitpunkt waren 75 Patienten im Brigatinib-Arm (54,7 %) noch in Behandlung, darunter 20 Patienten (14,6 %), bei denen die Erkrankung unter Brigatinib fortgeschritten war. Im Crizotinib-Arm lag der Anteil an Patienten unter Therapie bei 23 (16,7 %), ein Patient (0,7 %) setzte die Behandlung mit Crizotinib nach Fortschreiten der Erkrankung fort und 61 Patienten (44,2 %) waren zu Brigatinib gewechselt (Treatment-Switching-Population). Der Anteil an Patienten, der die Behandlung zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts abgebrochen hatte, lag im Brigatinib-Arm dementsprechend bei 61 Patienten (44,5 %) und im Crizotinib-Arm bei 114 Patienten (82,6 %). Häufigste primäre Gründe für einen Therapieabbruch waren jeweils dokumentierte Progression und unerwünschtes Ereignis. Ein Studienabbruch wurde für 47 Patienten (34,3 %) bzw. 31 Patienten (22,5 %) dokumentiert.

Patientenrelevante Endpunkte

CROWN-Studie: Primärer Endpunkt der CROWN-Studie ist das PFS gemäß RECIST v1.1, beurteilt durch das BICR. Darüber hinaus wurden folgende patientenrelevanten sekundäre Endpunkte untersucht: Gesamtüberleben, intrakranielles Tumoransprechen, Zeit bis zur intrakraniellen Progression, Bewertung der krankheitsbedingten Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie der lungenkrebsspezifischen Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13, die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30, der allgemeine Gesundheitszustand nach der EQ-5D-5L VAS sowie Sicherheit und Verträglichkeit

ALTA-1L-Studie: Primärer Endpunkt der Studie ist das PFS gemäß RECIST v1.1, beurteilt durch ein BICR. Weiterhin wurden gemäß Studienprotokoll die sekundären Endpunkte Gesamtüberleben, die BICR-beurteilten Endpunkte bestätigte objektive Gesamtansprechrate, bestätigte intrakranielle Gesamtansprechrate, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zum Ansprechen, Krankheitskontrollrate, intrakranielles PFS, die Sicherheit und Verträglichkeit sowie die patientenberichteten Ergebnisse zur Symptomatik und Lebensqualität untersucht.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

CROWN-Studie: Die Resultate der CROWN-Studie lassen sich gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Dies lässt sich anhand der vorstehend dargelegten Studiencharakteristika wie folgt begründen:

Knapp die Hälfte der eingeschlossenen Patienten ist kaukasischer Abstammung, und viele Patienten wurden in europäischen Nachbarländern wie Italien eingeschlossen, wo von einer vergleichbaren Versorgungssituation in Bezug auf das NSCLC ausgegangen werden kann.

Auch von den Charakteristika der eingeschlossenen Patienten in der CROWN-Studie kann auf eine gute Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext geschlossen werden. So ist die Geschlechterverteilung vergleichbar mit anderen publizierten Zahlen deutscher Patienten mit ALK-positivem NSCLC (80). Die Patienten der CROWN-Studie sind jünger als das mittlere Erkrankungsalter von 69 Jahren (Frauen) bzw. 70 Jahren (Männer), wie es das Robert Koch-Institut in seinem aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland“ für das Lungenkarzinom angibt (81). Dies entspricht den Erwartungen, da wie in Abschnitt 3.2 beschrieben Patienten mit ALK-positiven NSCLC deutlich jünger sind als Patienten mit ALK-negativen NSCLC (82). Der mit ALK-positiven NSCLC assoziierte höhere Anteil an Nicht-Rauchern, der in der zugrundeliegenden CROWN-Studie vorliegt, wird durch andere Studien in der Indikation bestätigt. So ist sowohl bei Tufman et al. als auch in der aktuellen Publikation aus dem Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome onf (non-) Small cell lung carcinoma Patients (CRISP)-Register der Anteil von Nicht-Rauchern bzw. ehemaligen Rauchern gegenüber Rauchern deutlich erhöht (CRISP-Register: 70,5 % vs. 23,0 %) (80, 82). Auch der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten, gemessen anhand des ECOG-PS, ist in den beiden auf deutschen Patienten basierenden Publikationen vergleichbar mit dem Gesundheitszustand der Patienten der CROWN-Studie (80, 82).

ALTA-1L-Studie: Die Ergebnisse der ALTA-1L-Studie sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Intervention in der Studie ist Brigatinib 180 mg einmal täglich nach einem 7-tägigen Lead-in mit 90 mg einmal täglich, die Vergleichsintervention ist Crizotinib 250 mg zweimal täglich. Dies entspricht jeweils der im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation eingesetzten Dosierung. Diese Patienten waren von den Einschlusskriterien der Studie umfasst. Zudem war die Mehrheit der Studienteilnehmer kaukasischer Abstammung (58,9 %) bzw. wurde in europäischen Studienzentren eingeschlossen (52,0 %). An der Studie beteiligten sich auch 6 deutsche Zentren mit insgesamt 17 Patienten. Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass die Ergebnisse der ALTA-1L-Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Vergleichbarkeit der Studie CROWN und ALTA-1L

Behandlung (Brückenkomparator)

Die zu untersuchende Fragestellung betrifft den Zusatznutzen von Lorlatinib gegenüber der durch den G-BA bestimmten zVT Brigatinib. Für diese Fragestellung liegen keine direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien vor. Pfizer legt aufgrund dessen einen indirekten Vergleich vor, welcher Lorlatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Brigatinib über den Brückenkomparator Crizotinib vergleicht.

Hierfür zieht Pfizer, nach Durchführung einer systematischen Literaturrecherche, die Studien CROWN (NCT03052608) und ALTA-1L (NCT02737501) heran. Beides sind randomisierte, kontrollierte, multizentrische und internationale klinische Studien der Phase III. In beiden Studien waren ausschließlich erwachsene Teilnehmer randomisiert (siehe Tabelle 4-32 und Tabelle 4-34).

Die beiden klinischen Studien sind in Bezug auf den Brückenkomparator vergleichbar:
Crizotinib wurde jeweils oral in der Dosierung von 250 mg zweimal täglich verabreicht (

Tabelle 4-33).

Patientenpopulation

Das Merkmal „Geschlecht“ war sowohl innerhalb der Studien als auch zwischen den Studien ausgeglichen. Gleiches gilt für das Merkmal „Alter“ bei Betrachtung der Punkt- und Streuungsmaße Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung. Mit einem Anteil von 60,4 % ist die Altersgruppe der Patienten unter 65 Jahren im Behandlungsarm von Lorlatinib in der CROWN-Studie etwas niedriger als in Vergleichsarm Crizotinib sowie in beiden Behandlungsarmen der ALTA-1L-Studie.

Auch für das Merkmal „geografische Region“ liegt eine sehr gute Vergleichbarkeit sowohl innerhalb der Studien als auch zwischen den beiden Studien vor. So kamen 48,3 % der Patienten des Lorlatinib-Arms der CROWN-Studie aus Europa, sowie 47,6 % der Patienten des Crizotinib-Arms. In der ALTA-1L-Studie kamen 50,4 % (Brigatinib-Arm) bzw. 53,6 % (Crizotinib-Arm) aus Europa.

Einen geringen Unterschied zwischen den Studien gibt es beim Merkmal „Ethnie“. Während der Anteil von asiatischen und kaukasischen Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen der CROWN-Studie vergleichbar ist (Anteil kaukasische Patienten in der CROWN-Studie für Lorlatinib: 48,3 %, für Crizotinib: 49,0 %), ist der Anteil an kaukasischen Patienten in der ALTA-1L-Studie vor allem im Crizotinib-Arm etwas höher (62,3 %).

Sehr gut vergleichbar ist indes der Gesamtzustand der Patienten, gemessen anhand des ECOG-PS, sowohl innerhalb der Studien als auch zwischen den Studien CROWN und ALTA-1L. Einen ECOG-PS von 0 wiesen in der CROWN-Studie 45,0 % bzw. 38,8 % der Patienten im Lorlatinib- bzw. Crizotinib-Arm auf, in der ALTA-1A-Studie waren dies 39,4 % bzw. 38,4 % der Patienten im Brigatinib- bzw. Crizotinib-Arm. Der Anteil an Patienten mit einem ECOG-PS von 1 lag zwischen 53,0 % und 56,5 %.

Auch für das Merkmal „Raucherstatus“ liegt eine gute Vergleichbarkeit der beiden Studien vor: Der Anteil an Rauchern liegt in der CROWN-Studie im Lorlatinib-Arm bei 8,7 % und im Crizotinib-Arm bei 6,1 %. In der ALTA-1L-Studie waren 2,2 % (Brigatinib-Arm) bzw. 5,1 % (Crizotinib-Arm) Raucher. Der Anteil an (ehemaligen) Rauchern lag zwischen 29,3 % (Crizotinib-Arm der CROWN-Studie) und 40,6 % (Crizotinib-Arm der ALTA-1L-Studie). Der Anteil der Nicht-Raucher liegt zwischen 54,3 % (Crizotinb-Arm der ALTA-1L-Studie) und 63,9 % (Crizotinib-Arm der CROWN-Studie).

Die Behandlungsdauer mit dem Brückenkomparator Crizonitib ist zwischen den beiden Studien gut vergleichbar. In der CROWN-Studie wiesen die Patienten eine mediane Behandlungsdauer von 9,64 Monaten auf und in der ALTA-1L-Studie von 8,38 Monaten.

Für das Merkmal „Mindestens eine vorherige systemische Antitumorbehandlung“ ist ein Unterschied zwischen beiden Studien festzustellen. In der CROWN-Studie hatten 8,1 % (Lorlatinib-Arm) bzw. 6,1 % (Crizotinib-Arm) der Patienten mindestens eine vorherige systemische Antitumorbehandlung. In der ALTA-1L-Studie waren dies 24,1 % (Brigatinib-

Arm) bzw. 26,8 % (Crizotinib-Arm). Dies ist auf die in diesem Punkt unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien zurückzuführen (Tabelle 4-35). In der CROWN-Studie waren vorherige systemische Therapien der Patienten lediglich erlaubt, sofern diese für ein früheres Stadium des NSCLC gegeben wurden und mehr als 12 Monate vor Randomisierung abgeschlossen wurde. In der ALTA-1L-Studie war eine vorherige systemische Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC erlaubt. Hier ist festzuhalten, dass in der vorgelegten Subgruppenanalyse (systemische Vortherapie: ja/ nein) bei Brigatinib keine Effektmodifikation hinsichtlich dieses Merkmals in einem untersuchten Endpunkt festgestellt wurde. Es wird daher davon ausgegangen, dass sich die Patienten zwischen den Studien zum Zeitpunkt der Randomisierung hinsichtlich ihrer Krankheitsschwere bzw. ihres Risikoprofils nicht maßgeblich voneinander unterscheiden. In beiden Studien war die vorherige Behandlung der Erkrankung mit einem ALK-TKI nicht erlaubt.

In der ALTA-1L-Studie war ein Wechsel von Crizotinib zu Brigatinib bei Progress unter Crizotinib erlaubt. Insgesamt wechselten 44,2 % der Patienten vom Crizotinib-Arm zum Brigatinib-Arm. In der CROWN-Studie war ein Crossover nicht erlaubt, jedoch konnten Patienten nach Progress unter der Studienmedikation auf einen anderen ALK-TKI wechseln. Von den 86 Patienten im Crizotinib-Arm, die nach der Studienmedikation mindestens eine weitere Krebsbehandlung in Anspruch genommen haben, wurde 79 Patienten nach Crizotinib ein weiterer ALK-TKI verabreicht (79/147 = 53,7 %). Der Anteil an Patienten, der nach Absetzen von Crizotinib als Studienmedikation demnach mit einem weiteren ALK-TKI behandelt wurde, ist entsprechend zwischen den Studien vergleichbar.

Versorgungskontext

Beide RCTs sind multizentrische, internationale Studien. Wie oben für die Einzelstudien dargelegt ist von einer guten Übertragbarkeit der einzelnen Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Gründe für die gute Übertragbarkeit liegen in der vergleichbaren Geschlechterverteilung der eingeschlossenen Patienten der Studien mit Zahlen aus dem deutschen Versorgungskontext, der für das ALK-positive NSCLC erwartbare jüngere Alter der Patienten verglichen mit dem mittleren Erkrankungsalter des allgemeinen NSCLC, sowie der jeweils nach Fachinformation verwendeten Dosierung der Wirkstoffe, die dem deutschen Praxisalltag entspricht.

Studienzeitraum und Erhebungszeitpunkte

Die CROWN-Studie rekrutierte zwischen Mai 2017 und Februar 2019 und ist derzeit noch laufend. In der ALTA-1L-Studie erhielt der erste eingeschlossene Patient die erste Studienmedikation im Juni 2016, und der letzte eingeschlossene Patient im August 2017. Die beiden Studien wurden demnach recht kurz hintereinander durchgeführt, mit einer geringen Überlappungsphase der Rekrutierung.

Durch die fast zeitliche Parallelität der Durchführung der Studien kann festgehalten werden, dass sich die Therapieempfehlungen im vorliegenden Anwendungsgebiet zwischen den beiden Zeitpunkten der Studiendurchführung nicht unterschieden haben: zum Studienstart war Crizotinib der Behandlungsstandard für ALK-positive fortgeschrittene NSCLC.

Bezüglich der Erhebungszeitpunkte kann ebenfalls eine gute Vergleichbarkeit festgehalten werden: in der CROWN-Studie wurde die Erkrankung in 8-wöchigen Abständen bewertet, in der ALTA-1L-Studie war dies ebenfalls alle 8 Wochen der Fall. Die Patientenberichtete Endpunkte (*Patient Reported Outcome* [PRO]) wurden in beiden Studien zu *Baseline* und danach im 4-wöchigen Abstand erhoben. Das *Follow-up* am Studienenede beträgt bei der ALTA-1L-Studie ca. 3 Jahre, während in der CROWN-Studie Patienten auch darüber hinaus nachverfolgt werden.

Patientenrelevante Endpunkte

Für folgende in beiden Studien CROWN und ALTA-1L als patientenrelevant identifizierte Endpunkte werden Analysen des indirekten Vergleiches durchgeführt und für die Zusatznutzenableitung herangezogen:

- Gesamtüberleben (OS)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Intrakranielles Tumoransprechen: Intrakranielle objektive Ansprechrate (IC-ORR)
- Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP)
- Krankheitsbedingte Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30
- Lungenkrebsspezifische Symptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30
- Verträglichkeit

Insgesamt zeigt sich über beide Studien ein homogenes Set patientenrelevanter Endpunkte. Das PFS (bewertet nach BICR) war in beiden Studien als primärer Endpunkt definiert und die jeweilige Fallzahlplanung war darauf ausgelegt.

Zusammenfassung

Wie oben dargelegt sind die beiden Studien gut miteinander vergleichbar.

Angesichts der Vergleichbarkeit der Strukturmerkmale der Einzelstudien, der Verfügbarkeit der Studiendaten für den indirekten Vergleich und der durchgeführten Analysen sind die Voraussetzungen für robuste und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Ergebnisse erfüllt.

Um die Robustheit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zu überprüfen wurden Sensitivitätsanlysen durchgeführt. So können aus der ALTA-1L-Studie bestimmte Ergebnisse für die Population der nicht vorbehandelten Patienten entnommen werden. Diese wurden im Rahmen der Nutzenbewertung des Medikamentes präsentiert und umfassen die Endpunkte Morbidität (Domäne Schlafstörungen des EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung) und Verträglichkeit (UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT Alanin-Aminotransferase erhöht, SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes; sowie schwere UE: SOC Untersuchungen) (60). Durch die Sensitivitätsanalyse soll dem Umstand Rechnung getragen werden, dass in der ALTA-1L-Studie Patienten eine vorhergehende systemische Therapie erhalten haben können. Bei einem vergleichbaren Effektschätzer zwischen der Sensitivitätsanalyse und der Hauptanalyse in diesen Endpunkten wird davon ausgegangen, dass auch in den Endpunkten, für die in der ALTA-1L-Studie keine separaten Ergebnisse für vorbehandelte und nicht-vorbehandelte Patienten vorliegen kein Unterschied in den Ergebnissen der beiden Patientengruppen vorliegt.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial der Studienebene

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

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

Tabelle 4-36: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für den indirekten Vergleich

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CROWN	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
ALTA-1L	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*)							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Lorlatinib: Bei der CROWN-Studie handelt es sich um eine offene, multinationale, multizentrische, randomisierte aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Zuordnung der Patienten erfolgte randomisiert mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 in einen der 2 Behandlungsarme. Eine verblindete Behandlung der Studienteilnehmer wäre aufgrund der

unterschiedlichen Behandlungsschemata sowie den unterschiedlichen Dosisreduktions-schemata kaum umsetzbar gewesen. Eine grundsätzliche Herabstufung der Aussagesicherheit im Hinblick auf das Verzerrungspotenzial ist durch das offene Studiendesign nicht gegeben. Auf Studienebene ist daher nicht von einem relevanten Verzerrungspotenzial auszugehen, da sowohl die Randomisierung adäquat erzeugt wurde, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, es keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt und auch sonst keine Punkte gab, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial für die CROWN-Studie wird daher als niedrig eingestuft. Eine genauere Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Studie wird in Anhang 4-F vorgenommen.

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

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Mortalität: Gesamtüberleben (OS)**	**Morbidität: Progressions-freies Überleben (PFS)**	**Morbidität: Intra-kranielles Tumoransprechen**	**Morbidität: Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP)**	**Morbidität: Krankheits-bedingte Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30**	**Morbidität: lungenkrebsspezifische Symptomatik EORTC QLQ-LC13**	**Morbidität: Gesundheits-zustand gemäß EQ-5D-5L**	**Gesundheits-bezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30**	**Verträglichkeit**	**UESI**
CROWN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
ALTA-1L	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	nein
Indirekter Vergleich	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	nein

); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); EQ-5D-5L: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (*European Quality of Life-5 Dimensions – 5 Levels*); IC-TTP: Zeit bis zur intrakraniellen Progression (*Intracranial Time To Progression*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival*);QLQ C-30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire C-30*); QLQ LC-13: Standardisiertes Instrument zur Messung der lungenkrebsspezifischen Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire Lungencancer 13*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); UESI: UE von besonderem Interesse (*Adverse Events Of Special Interest*);

4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-38: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Lorlatinib	Brigatinib	Crizotinib
1	CROWN	●		●
1	ALTA-1L		●	●
OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*)				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

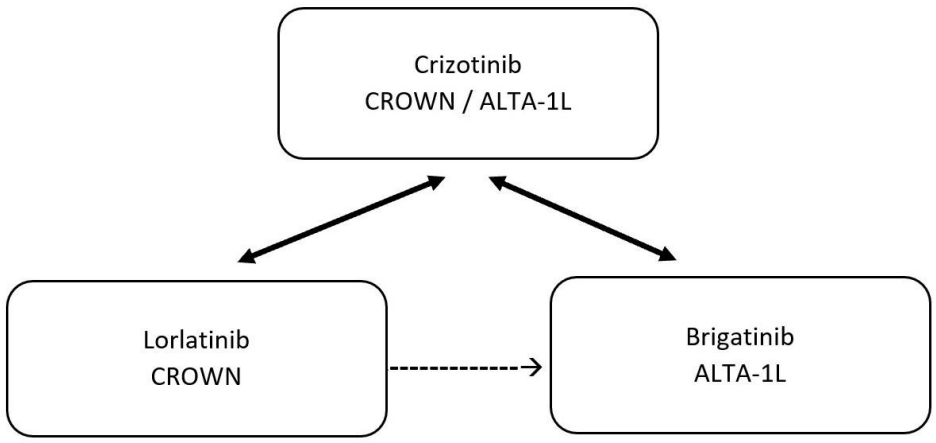


Abbildung 4-9: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

Die Netzwerkstruktur beinhaltete die CROWN-Studie mit der Intervention Lorlatinib, sowie dem Brückenkomparator Crizotinib aus den Studien CROWN und ALTA-1L. Der Vergleich

gegenüber der vom G-BA festgestellten zVT Brigatinib erfolgt mittels der ALTA-1L-Studie. Die Netzwerkstruktur gilt für alle nachfolgenden Endpunkte und wird daher nur in diesem Abschnitt dargestellt.

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Mortalität - Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
CROWN	Definition: Das OS war ein sekundärer Endpunkt zur Wirksamkeit in der Studie und wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Die Dauer des OS war der Zeitpunkt des Todes oder der Zensierung minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate. Datenerhebung Der Überlebensstatus jedes Patienten wurde während der Studienphase sowie nach Behandlungsende im Rahmen des *Follow-up* bis zum Tod erfasst. Datenanalyse: Überlebensdaten wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet. Diese Methode wurde zur Ableitung der medianen Zeit bis zum Ereignis und des 95 %-KI für den Median herangezogen. Als Effektschätzer wurde das *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-Konfidenzintervall) aus einem Proportional Hazards Regressionsmodell nach Cox dargestellt. Darüber hinaus wurde der p- Wert des stratifizierten zweiseitigen Log-Rank Tests präsentiert. Stratifikationsfaktoren waren für beide Auswertungen *Vorhandensein von ZNS-Metastasten* und *Ethnie*. Die 1- und 2-Jahres-OS-Wahrscheinlichkeiten inklusive der 2-seitigen 95 % KI wurden nach der Greenwood-Methode berechnet und für beide Studienarme dargestellt. Folgende Analysepopulationen wurden herangezogen: Gesamtpopulation (ITT). Zensierung: Patienten, die zuletzt als lebend bekannt waren, wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert.
ALTA-1L	Das Gesamtüberleben wurde in der Studie als sekundärer Endpunkt erhoben und war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben waren, wurden am Tag des letzten Kontakts zensiert. Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen. Das Gesamtüberleben wird als Anzahl an Ereignissen sowie Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit *Hazard Ratio* plus 95 %-KI und Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt. Beobachtungszeitraum Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 28. Juni 2019 (Hauptanalyse bzw. zweite Interimsanalyse) mit einem medianen *Follow-up* von 24,9 Monaten im Brigatinib-Arm und 15,2 Monaten im Crizotinib-Arm. Die endpunktspezifische mediane Beobachtungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer lag bei 26,97 Monaten im Brigatinib-Arm und 27,30 Monaten im Crizotinib-Arm.
Quellen: (60, 78, 83) inkl.: Inklusive; ITT: *Intention To Treat*; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); ZNS: Zentralnervensystem	

Indirekter Vergleich

Die Operationalisierungen des Endpunktes waren in beiden Studien identisch. Beide HR wurden mit dem Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodell berechnet, wobei für die jeweiligen Stratifizierungsfaktoren adjustiert wurde.

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CROWN	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ALTA-1L	niedrig	nein	ja	ja	nein	niedrig

OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); ITT: *Intention To Treat*

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verzerrungspotenzial

Lorlatinib: Bei der CROWN-Studie handelt es sich um eine unverblindete, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten in der Analyse des Endpunktes berücksichtigt wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS der CROWN-Studie trotz des offenen Studiendesigns aufgrund der objektiven Messbarkeit des Endpunkts als niedrig eingestuft.

Brigatinib: In der ALTA-1L-Studie gibt es keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Nutzenbewertung von Brigatinib in der vorliegenden Indikation

bewertete sowohl das IQWiG als auch der G-BA das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS in der ALTA-1L-Studie trotz des offenen Studiendesigns als niedrig (76, 84)

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CROWN – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Lorlatinib**		**Crizotinib**		**Behandlungseffekt (Lorlatinib vs. Crizotinib)**	
	Ereignis/N (%)	**Median Monate [95 %-KI]**	**Ereignis/N (%)**	**Median Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Maßgebliche Analyse						
Endpunkt: Gesamtüberleben						
CROWN	23/149 (15,4)	NA [NA; NA]	28/147 (19,0)	NA [NA; NA]	0,719 [0,414; 1,249]	0,2395

Quelle: (85)

Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach Behandlung, Vorhandensein von ZNS-Metastasten und Ethnie analysiert.

Ereignis: Anzahl Patienten mit Tod; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend (*Not Applicable*); OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); vs.: versus

Die Auswertung des Gesamtüberlebens in der CROWN-Studie erfolgte auf der Basis von 51 Todesfällen bei insgesamt 296 Patienten in der Gesamtpopulation. Das mediane Überleben wurde in keinem der beiden Studienarme erreicht. Das *Hazard Ratio* von (HR [95 %-KI]: 0,719 [0,414; 1,249]) zeigt einen numerischen, jedoch statistisch nicht signifikanten Vorteil für Lorlatinib gegenüber Crizotinib.

Die Abbildung 4-10 zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ALTA-1L – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Brigatinib		Crizotinib		Behandlungseffekt (Brigatinib vs. Crizotinib)	
	Ereignis/N (%)	Median Monate [95 %-KI]	Ereignis/N (%)	Median Monate [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Maßgebliche Analyse						
Endpunkt: Gesamtüberleben						
ALTA-1L	33/137 (24,1)	NA [NA; NA]	37/138 (26,8)	NA [NA; NA]	0,91 [0,57; 1,47]	0,7710
Datenschnitt 01.2021						
Endpunkt: Gesamtüberleben						
ALTA-1L	41/137 (30,0)	71 [62; 78]	51/138 (37,0)	68 [59; 75]	0,81 [0,53; 1,22]	0,305

Quelle: (60)

HR [95%KI] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei *Baseline* und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten

Ereignis: Anzahl Patienten mit Tod; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

HR, *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend (*Not Applicable*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); vs.: versus

In der ALTA-1L-Studie verstarben im Brigatinib-Arm 33 Patienten (24,1 %), im Crizotinib-Arm waren es 37 Patienten (26,8 %), wobei das mediane Gesamtüberleben jeweils nicht erreicht wurde. Der Unterschied war nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 0,91 [0,57; 1,47]).

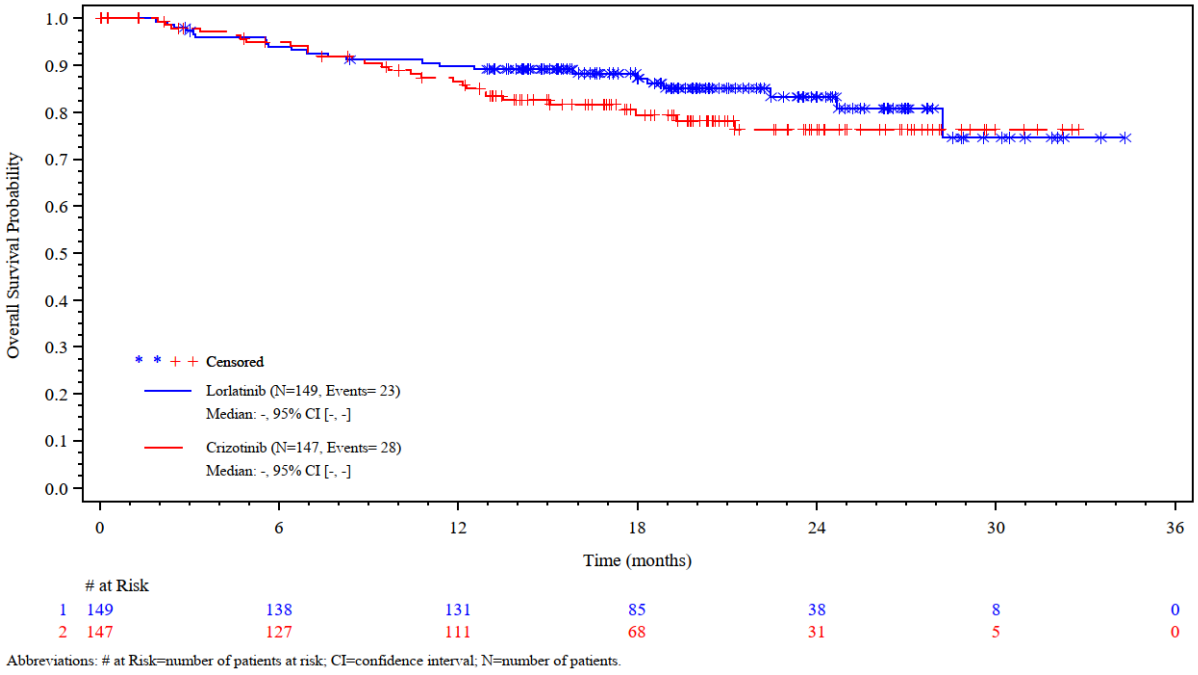


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot zum Gesamtüberleben (OS) aus CROWN
Quelle: (85)

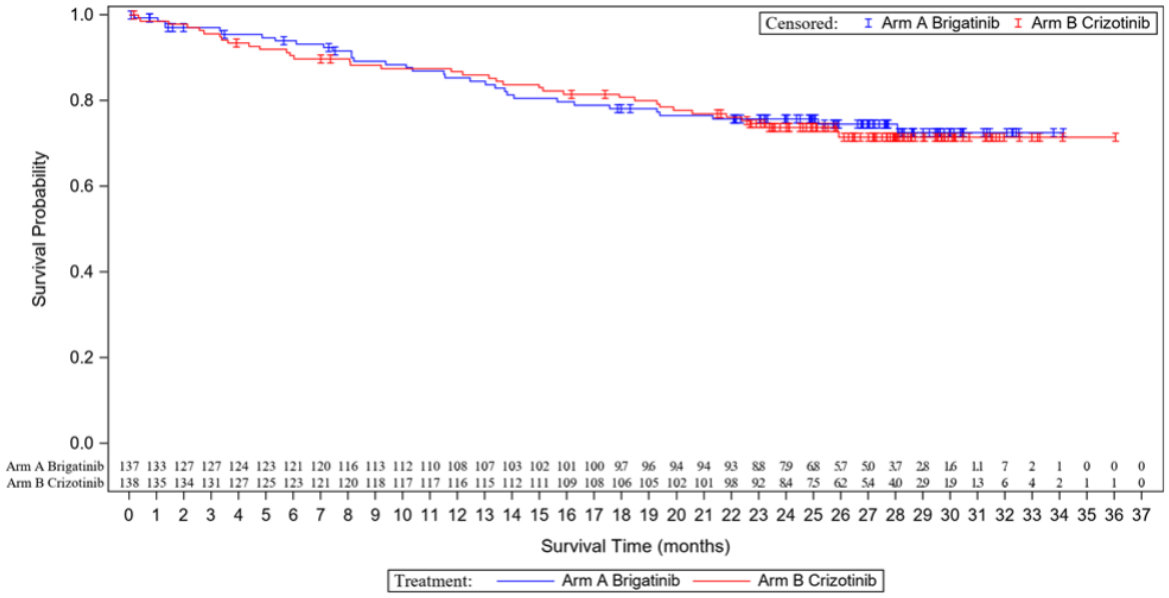


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier- Plot zum Gesamtüberleben (OS) aus ALTA-1L
Quelle: (60)

Die dargestellten Kaplan-Meier-Plots zeigen sowohl in CROWN und ALTA-1L keinen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Lorlatinib und Crizotinib bzw. Brigatinib und Crizotinib.

Sowohl für CROWN als auch ALTA-1L zeigte sich bei den aus den Kaplan-Meier-Plots abgeleiteten Gesamtüberlebensraten kein Unterschied zwischen Lorlatinib und Crizotinib bzw. Brigatinib und Crizotinib

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

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – Indirekter Vergleich

	CROWN				**ALTA-1L**				**Indirekter Vergleich**	
	Lorlatinib		**Crizotinib**		**Brigatinib**		**Crizotinib**		**Lorlatinib vs. Brigatinib**	
	n/N (%)	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**HR[a] [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Maßgebliche Analyse										
Endpunkt: Gesamtüberleben										
ITT-Population	23/149 (15,4)	NA	28/147 (19,0)	NA	33/137 (24,1)	NA	37/138 (26,8)	NA	0,790 [0,382; 1,635]	0,526

Quellen: (60, 85)

a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben, ermittelt.

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention To Treat*; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend (*Not Applicable*); OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); vs.: versus

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib zeigen, dass kein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt Gesamtüberleben vorlag (nach Bucher et al.: (HR [95 %-KI]: 0,790 [0,382; 1,635]).

Da die Studien **CROWN** und **ALTA-1L** die einzigen für den indirekten Vergleich verfügbaren Studien sind, waren für den Endpunkt OS sowie für sämtliche folgende Endpunkte keine Metaanalysen möglich, um Effektschätzer zusammenzufassen, es entfallen dadurch auch die weiteren Analysen zu Konsistenz und Homogenität. Die Vergleichbarkeit der Studien (Studienpopulation, Operationalisierung der Endpunkte etc.) wird in Abschnitt 4.3.2.1.2.1 dargestellt. Weitere indirekte Vergleiche (z. B. Netzwerk-metaanalysen) konnten nicht durchgeführt werden. Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den Versorgungskontext wird auf den Abschnitt 4.3.2.1.2.1 verwiesen.

4.3.2.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität – progressionsfreies Überleben (PFS) – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-44: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Lorlatinib	Brigatinib	Crizotinib
1	CROWN	●		●
1	ALTA-1L		●	●
PFS: Progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival*)				

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Morbidität - progressionsfreies Überleben (PFS)

Studie	Operationalisierung
CROWN	Definition: Das PFS war definiert als die Zeit ab dem Datum der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten, objektiven, durch das BICR beurteilten PD oder Tod während der Studie jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignete.

Studie	Operationalisierung
	Datenerhebung: Die Krankheitsprogression wurde anhand radiologischer Bildgebung durch das zentrale und unabhängige BICR bewertet. Die Beurteilung der Krankheitsprogression wurde anhand modifizierter RECIST v1.1 Kriterien vorgenommen. Die radiologische Untersuchung erfolgte mittels CT oder MRT und wurden alle 8 Wochen ab Randomisierung bis zur radiologisch bestätigten Krankheitsprogression durchgeführt. Datenanalyse: Es wurden Schätzungen der Time-to-Event-Kurven nach der Kaplan-Meier-Methode für das entsprechende Analyseset dargestellt. Diese Methode wurde zur Ableitung der medianen Zeit bis zum Ereignis und des KI für den Median herangezogen und mittels der Normalapproximations-Methode berechnet. Als Effektschätzer wurde das *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-Konfidenzintervall) aus einem Proportional-Hazards-Regressionsmodell nach Cox dargestellt. Darüber hinaus wurde der p-Wert des stratifizierten zweiseitigen Log-Rank-Tests präsentiert. Stratifikationsfaktoren waren für beide Auswertungen *Vorhandensein von ZNS-Metastasten* und *Ethnie*. Folgende Analysepopulationen wurden herangezogen: Gesamtpopulation Zensierung: • Patienten, die eine neue Antitumor-Behandlung vor einem Ereignis begannen, wurden zum Zeitpunkt der letzten hinreichenden Tumorbewertung vor Start der neuen Antitumor-Behandlung zensiert. Falls das Datum der Progression mit dem Datum des Beginns der neuen Antitumor-Behandlung übereinstimmte, wurde die Progression als Ereignis gewertet. Falls der Beginn der neuen Antitumor-Behandlung dem Datum der letzten hinreichenden Tumorbewertung entsprach, wurde diese Tumorbewertung nach wie vor als Zeitpunkt für die Zensierung verwendet. • Patienten mit einer dokumentierten Progression oder Tod nach 2 oder mehr fehlenden Tumorbewertungen wurden zum Datum der letzten hinreichenden Tumorbewertung vor den fehlenden Bewertungen zensiert. Die Beurteilung der Antitumor-Aktivität erfolgte durch radiologische Tumorbewertung, durchgeführt bei Screening und alle 8 Wochen bis Krankheitsprogression unabhängig von einer anschließenden Antitumor-Behandlung. Das zulässige Zeitfenster für die Krankheitsbewertung war ± 1 Woche während der Behandlung und wann immer eine Krankheitsprogression vermutet wurde (z. B. aufgrund von Verschlechterung der Symptome). Dementsprechend wurde die Zeit ohne hinreichende Bewertung als 126 Tage (16 Wochen plus 2 Wochen) definiert. • Patienten mit unzureichender Tumorbewertung bei Studieneintritt oder ohne jegliche Tumorbewertung nach Studieneintritt, wurden zum Datum der Randomisierung zensiert, es sei denn, ihr Tod trat am oder vor dem Datum der zweiten geplanten Tumorbewertung (d. h. an oder vor Tag 126) ein, in diesem Fall wurde der Tod als Ereignis gewertet. Patienten, die ohne jegliche Bewertung nach Studieneintritt verstarben und die Definition von 2 oder mehr fehlenden Tumorbewertungen als Grund für Zensierung erfüllten, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. • Alle anderen lebenden Patienten ohne objektive Progression wurden zum Datum ihrer letzten hinreichenden Tumorbewertung zensiert. Zur Zensierung von Time-to-Event Endpunkten war eine Antitumor-Behandlung definiert als jegliche systemische Antitumor-Behandlung (abweichend von der Studienbehandlung), Bestrahlung mit kurativer Absicht oder wenn die Behandlungsabsicht nicht im Erhebungsbogen zur Auswahl stand, und/oder chirurgische Resektion (Operationsergebnis: entfernt, teilweise entfernt oder fehlt) von Ziel- oder Nicht-Zielläsionen.

Studie	Operationalisierung
ALTA-1L	Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie als primärer Endpunkt erhoben und war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur objektiven Dokumentation der Krankheitsprogression entsprechend RECIST Version 1.1 gemäß Beurteilung durch ein unabhängiges Prüfkomitee (BICR) oder bis zum Tod jeder Ursache. Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert. Zur Tumor-Beurteilung wurden beim Screening und danach alle 8 Wochen (an Tag 28± 3 Tage jedes geradzahligen Zyklus) bis einschließlich Zyklus 14, danach alle 3 Zyklen bis zum Ende der Behandlung (zusätzliche Beurteilung bei Therapieende, falls der letzte Befund mehr als 4 Wochen zurücklag) Kontrast-Computertomografie (CT) oder Kontrast-Magnetresonanztomografien (MRT) von Brust, Abdomen und Gehirn durchgeführt. Weitere CT/MRT-Untersuchungen wurden, falls klinisch indiziert, empfohlen. Zur Bestätigung des klinischen Ansprechens (CR/ PR) konnten ≥ 4 Wochen nach initialem Ansprechen CT- oder MRT-Untersuchungen durchgeführt werden. Nach Therapieende waren alle 3 Monate weitere Nachbeobachtungen geplant. Diese bestanden in der Kontaktierung des Patienten, um Überleben und antineoplastische Folgetherapien zu erfassen. Die Nachbeobachtungen sollen bis zu 3 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten erfolgen. Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen. Das Gesamtüberleben wird als Anzahl an Ereignissen sowie Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit *Hazard Ratio* plus 95 %-KI und Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt. <u>Beobachtungszeitraum</u> Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 28. Juni 2019 (Hauptanalyse bzw. zweite Interimsanalyse) mit einem medianen *Follow-up* von 24,9 Monaten im Brigatinib-Arm und 15,2 Monaten im Crizotinib-Arm. Die endpunktspezifische mediane Beobachtungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer lag bei 26,64 Monaten im Brigatinib-Arm und 23,98 Monaten im Crizotinib-Arm.
Quelle: (60, 61, 78) BICR: verblindetes unabhängiges Review Komitee (*Blinded Independent Central Review*); CR: vollständiges Ansprechen (*Complete Response*); CT: Computertomografie; d. h.: das heißt; inkl.: inklusive; ITT: *Intention To Treat*; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; PD: Krankheitsprogression (*Disease Progression*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival*); PR: Partielles Ansprechen (*Partial Response*); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; vs.: versus; z. B.: zum Beispiel	

Indirekter Vergleich

Die Operationalisierungen des Endpunktes waren in beiden Studien identisch.

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CROWN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ALTA-1L	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: *Intention To Treat*; PFS: Progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der CROWN-Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft:

Bei der CROWN-Studie handelt es sich um eine unverblindete, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie. Die Operationalisierung des Endpunkts PFS bildet durch die Verwendung von RECIST Version 1.1 die international anerkannten Standardkriterien zur Bewertung des Ansprechens und von Progressionen bei soliden Tumoren ab. Die Bewertung anhand dieser Kriterien erfolgte zentral durch eine unabhängige Prüfung der relevanten Befunde, wobei eine Verblindung der Endpunkterhebenden sichergestellt wurde. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten in der Analyse des Endpunktes berücksichtigt wurden. Das Ausmaß des durch das offene Studiendesign gegebenen Verzerrungspotenzials wurde in der CROWN-Studie durch die verblindete Auswertung des PFS mittels BICR minimiert. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS der CROWN-Studie trotz des offenen Studiendesigns aufgrund der objektiven Messbarkeit des Endpunkts als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der ALTA-1L-Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft:

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

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) – CROWN - RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Lorlatinib		Crizotinib		Behandlungseffekt (Lorlatinib vs. Crizotinib)	
	n/N (%)	Median Monate [95 %-KI]	n/N (%)	Median Monate [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Maßgebliche Analyse						
Endpunkt: PFS						
CROWN	41/149 (27,5)	NA [NA; NA]	86/147 (58,5)	9,3 [7,6; 11,1]	0,281 [0,191; 0,413]	< ,0001

Quelle: (85)

Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach Behandlung, Vorhandensein von ZNS-Metastasten und Ethnie analysiert.

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht zutreffend (*Not Applicable*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); vs.: versus; ZNS: Zentralnervensystem

In der CROWN-Studie wurde bei insgesamt n= 127 Patienten ab dem Zeitpunkt der Randomisierung eine Progression der Tumorerkrankung oder der Tod beobachtet. Es ergab sich ein signifikanter Vorteil von Lorlatinib gegenüber Crizotinib, welcher sich in einem HR von 0,281 (95 %-KI: 0,191; 0,413) mit einem p-Wert von < 0,001 ausdrückt. Das mediane PFS war bei Patienten im Lorlatinib-Arm noch nicht erreicht, während es bei Patienten im Crizotinib-Arm 9,3 Monate betrug.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) – ALTA 1L - RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Brigatinib		Crizotinib		Behandlungseffekt (Brigatinib vs. Crizotinib)	
	n/N (%)	Median Monate [95 %-KI]	n/N (%)	Median Monate [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Maßgebliche Analyse						
Endpunkt: PFS						
ALTA-1L	63/137 (46,0)	23,98	87/138 (63,0)	11,00	0,48 [0,35; 0,68]	< ,0001
Datenschnitt: 29.01.2021						
Endpunkt: PFS						
ALTA-1L	73/137 (53,0)	24 [18,5; 43,2]	93/138 (67,0)	11,1 [9,1; 13,0]	0,48 [0,35; 0,66]	< ,0001

Quelle: (60, 67)

HR [95%-KI]: berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei *Baseline* und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten

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

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht zutreffend (*Not Applicable*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); vs.: versus; ZNS: Zentralnervensystem

In der ALTA-1L-Studie zeigte Brigatinib hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens statistisch signifikante Vorteile im Vergleich zu Crizotinib. Nach Beurteilung durch das BICR betrug das mediane progressionsfreie Überleben 23,98 Monate im Brigatinib-Arm und 11,0 Monaten im Crizotinib-Arm. Dies entspricht einer klinisch relevanten Differenz von ca. 13 Monaten. Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, konnte unter der Behandlung mit Brigatinib um 52 % gesenkt werden (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,35; 0,68]; p< 0,0001).

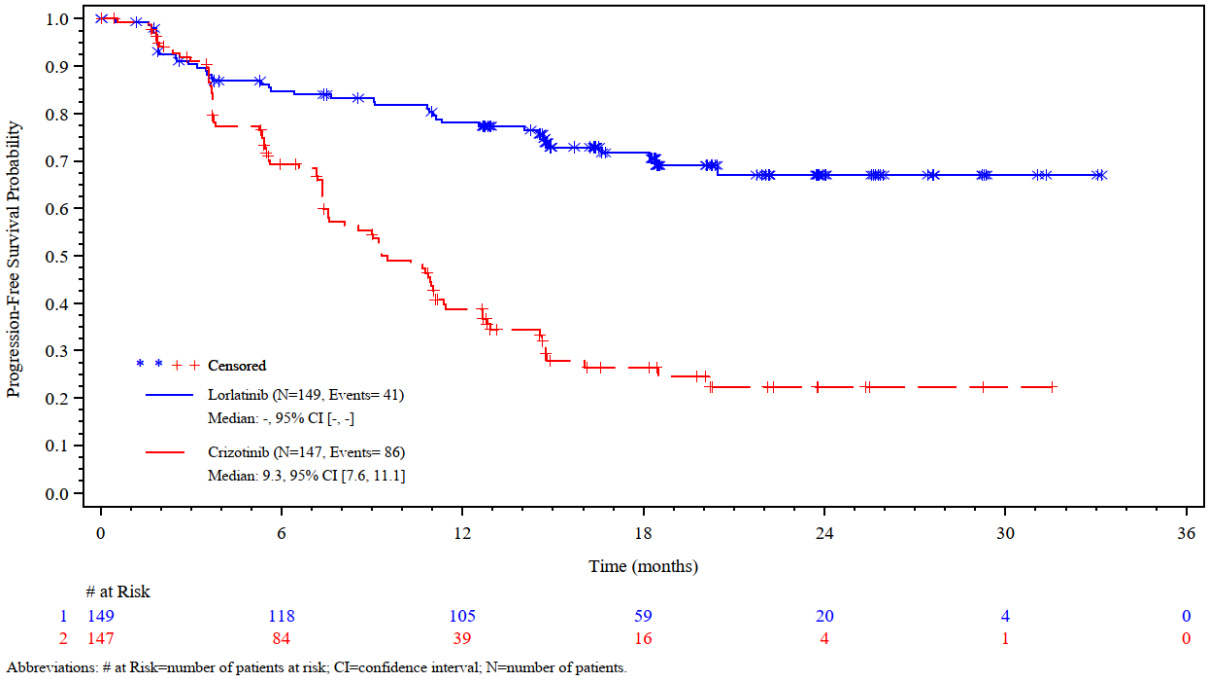


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier- Plot zum progressionsfreien Überleben (PFS) aus CROWN
Quelle: (85)

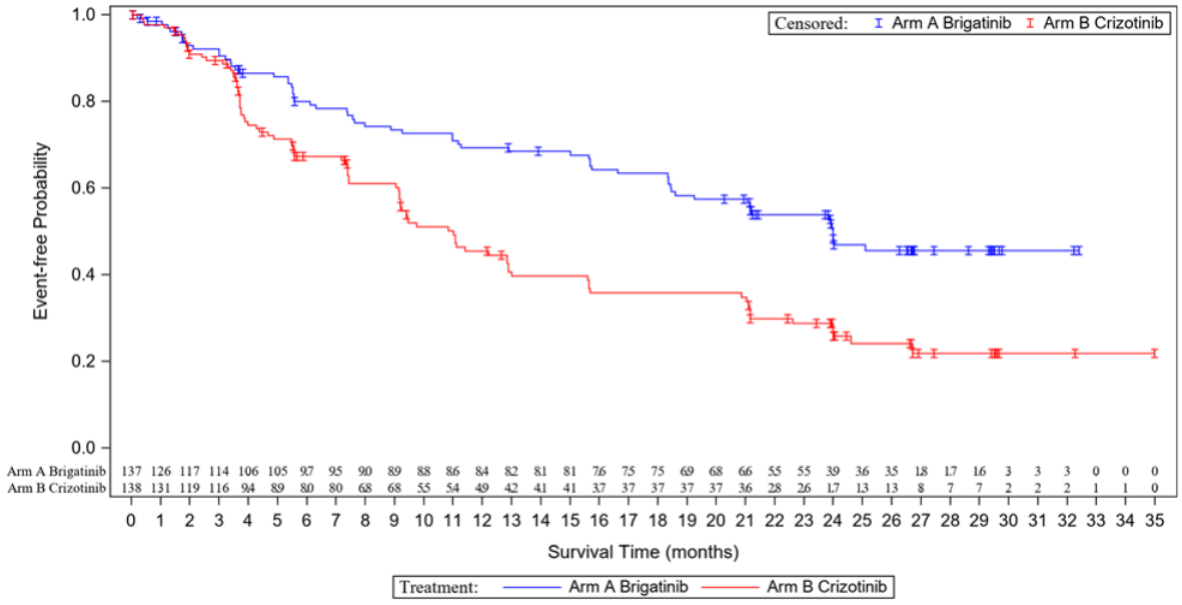


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier- Plot zum progressionsfreien Überleben (PFS) aus ALTA-1L
Quelle: (60)

Die dargestellten Kaplan-Meier-Plots zeigten sowohl in CROWN und ALTA-1L einen progressionsfreien Überlebensvorteil zugunsten Lorlatinib gegenüber Crizotinib bzw. Brigatinib gegenüber Crizotinib.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) –indirekte Vergleiche

	CROWN				**ALTA-1L**				**Indirekter Vergleich**	
	Lorlatinib		**Crizotinib**		**Brigatinib**		**Crizotinib**		**Lorlatinib vs. Brigatinib**	
	n/N (%)	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten[b] [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten[b] [95 %-KI]**	**HR[a] [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Maßgebliche Analyse										
Endpunkt: PFS										
ITT Population	41/149 (27,5)	NA [NA; NA]	86/147 (58,5)	9,3 [7,6; 11,1]	63/137 (46,0)	23,98	87/138(63,0)	11,00	0,585 [0,352; 0,974]	0,039

Quellen: (60, 85)

a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben, ermittelt.

b: In der Quelle zur ALTA-1L wurde kein 95 % KI zum Median angegeben.

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention To Treat*; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht zutreffend (*Not Applicable*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival*); vs.: versus

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib zeigen, dass das progressionsfreie Überleben mit Lorlatinib statistisch signifikant verlängert wurde (nach Bucher et al.: HR [95 %-KI]: 0,585 [0,352; 0,974]).

4.3.2.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität – Intrakranielles Tumoransprechen: intrakranielle objektive Ansprechrate (IC-ORR)

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

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-50: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt intrakranielles Tumoransprechen, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Lorlatinib	Brigatinib	Crizotinib
1	CROWN	●		●
1	ALTA-1L		●	●

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Morbidität – intrakranielles Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
CROWN	Definition: Das intrakranielle Ansprechen war definiert als CR oder partielles Ansprechen PR bewertet durch eine modifizierte Version von RECIST v1.1 durch das BICR vom Tag der Randomisierung bis zu einer dokumentierten PD oder dem Beginn einer neuen Antitumor-Behandlung unter ausschließlicher Berücksichtigung der intrakraniellen Läsionen in dem Teil der Gesamtpopulation mit mindestens 1 Metastase im Zentralnervensystem bei Studieneintritt. CR und PR mussten durch eine erneute Bewertung mindestens 4 Wochen nachdem die Kriterien für ein Ansprechen erfüllt wurden, bestätigt werden. Die IC-ORR war definiert als der Anteil an Patienten mit intrakraniellem Ansprechen. Datenerhebung: Die Ansprechrate wurde anhand radiologischer Bildgebung durch das zentrale und unabhängige BICR bewertet. Die Beurteilung des Tumoransprechens wurde anhand modifizierter RECIST v1.1 Kriterien vorgenommen. Die radiologische Untersuchung erfolgte mittels CT oder MRT und wurden alle 8 Wochen ab Randomisierung bis zur radiologisch bestätigten Krankheitsprogression durchgeführt. Datenanalyse:

Studie	Operationalisierung
	Die IC-ORR wurde mit dem entsprechenden 95 %-KI angegeben. Als Effektschätzer wurde das Relativen Risiko, das *Odds Ratio* sowie die Risikodifferenz angegeben, die primäre Interpretation erfolgt anhand des Relativen Risikos. Folgende Analysepopulationen wurden herangezogen: Teil der Gesamtpopulation mit mindestens 1 Metastase im ZNS bei Studieneintritt gemäß der intrakraniellen Bewertung durch BICR
ALTA-1L	Die bestätigte intrakranielle objektive Ansprechrate war definiert als Anteil der randomisierten Patienten mit bestätigtem vollständigen oder partiellen Ansprechen nach Beginn der Studienmedikation gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) an allen Patienten mit intrakraniellen Metastasen bei *Baseline*. CR war demnach definiert als das Verschwinden aller extranodalen Zielläsionen sowie einer Verkleinerung aller pathologischen Lymphknoten auf weniger als 10 mm in der kurzen Achse. PR bedeutete eine Verringerung der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 30 % gegenüber *Baseline*. Ein Tumoransprechen (CR oder PR) sollte mindestens 4 Wochen nach dem initialen Ansprechen bestätigt werden. Zur Tumor-Beurteilung wurden beim Screening und danach alle 8 Wochen (an Tag 28± 3 Tage jedes geradzahligen Zyklus) bis einschließlich Zyklus 14, danach alle 3 Zyklen bis zum Ende der Behandlung (zusätzliche Beurteilung bei Therapieende, falls der letzte Befund mehr als 4 Wochen zurücklag) Kontrast-Computertomografie (CT) oder Kontrast-Magnetresonanztomografien (MRT) von Brust, Abdomen und Gehirn durchgeführt. Weitere CT/MRT-Untersuchungen wurden, falls klinisch indiziert, empfohlen. Zur Bestätigung des klinischen Ansprechens (CR/PR) konnten ≥ 4 Wochen nach initialem Ansprechen CT- oder MRT-Untersuchungen durchgeführt werden. Beobachtungszeitraum Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 28. Juni 2019 (Hauptanalyse bzw. zweite Interimsanalyse) mit einem medianen *Follow-up* von 24,9 Monaten im Brigatinib-Arm und 15,2 Monaten im Crizotinib-Arm. Die endpunktspezifische mediane Beobachtungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer lag bei 26,64 Monaten im Brigatinib-Arm und 23,98 Monaten im Crizotinib-Arm.
Quellen: (60, 78, 79, 83) BICR: verblindetes unabhängiges Review Komitee (*Blinded Independent Central Review*); bzw.: beziehungsweise; CR: Vollständiges Ansprechen (*Complete Response*); CT: Computertomografie; d. h.: das heißt; inkl.: inklusive; IC-ORR: Intrakranielle objektive Ansprechrate; ITT: *Intention To Treat*; KI: Konfidenzintervall; mm: Millimeter; MRT: Magnetresonanztomografie; PD: Krankheitsprogression (*Disease Progression*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival*); PR: Partielles Ansprechen (*Partial Response*); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; v.: Version; z. B.: zum Beispiel; ZNS: Zentralnervensystem	

Indirekter Vergleich

Die Operationalisierung des Endpunktes intrakranielles Tumoransprechen waren in beiden Studien identisch. Sowohl die Einstufung als Progress durch ein BICR nach den RECIST Kriterien als auch die Bewertungszeitpunkte (alle 8 Wochen) sind in beiden Studien vergleichbar.

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt intrakranielles Tumoransprechen in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CROWN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ALTA-1L	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: *Intention To Treat*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*);						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

CROWN: Bei der CROWN-Studie handelt es sich um eine unverblindete, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie. Die Operationalisierung des Endpunkts intrakranielles Tumoransprechen bildet durch die Verwendung von RECIST Version 1.1 die international anerkannten Standardkriterien zur Bewertung des Ansprechens und von Progressionen bei soliden Tumoren ab. Die Bewertung anhand dieser Kriterien erfolgte zentral durch eine unabhängige Prüfung der relevanten Befunde, wobei eine Verblindung der Endpunkterhebenden sichergestellt wurde. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten in der Analyse des Endpunktes berücksichtigt wurden. Das Ausmaß des durch das offene Studiendesign gegebenen Verzerrungspotenzials wurde in der CROWN-Studie durch die verblindete Auswertung des intrakraniellen Tumoransprechens mittels BICR minimiert. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für intrakranielles Tumoransprechen wird als niedrig eingestuft.

ALTA-1L: Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum intrakranielles Tumoransprechen wird für die ALTA-1L-Studie als niedrig eingestuft, da das Ansprechen ausschließlich durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee beurteilt wurde und wie auch bei der CROWN-Studie auf den standardisierten RECIST-Kriterien beruhen. Zudem liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur intrakraniells Tumoransprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt intrakranielles Tumoransprechen- CROWN - RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Lorlatinib	Crizotinib	Behandlungseffekt (Lorlatinib vs. Crizotinib)			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert[a]
Maßgebliche Analyse						
Endpunkt: Intrakranielles Tumoransprechen						
CROWN	14/17 (82,4)	3/13 (23,1)	16,833 [1,946; 163,23]	3,434 [1,245; 9,472]	0,604 [0,314; 0,894]	0,0017
CR	12/17 (70,6)	1/13 (7,7)				
PR	2/17 (11,8)	2/13 (15,4)				

Quelle: (85)

a: p-Wert des OR

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

ARR: Absolute Risikoreduktion; CR: Vollständiges Ansprechen *(Complete Response)*; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; PR: Partielles Ansprechen (*Partial Response*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); RR: Relatives Risiko

Insgesamt 30 Patienten aus der Gesamtpopulation der CROWN-Studie mit mindestens einer Metastase im ZNS wurden in die Analyse eingeschlossen. Der Anteil Patienten mit intrakraniellem Ansprechen lag im Lorlatinib-Arm (82,4 %) deutlich über dem im Crizotinib-Arm (23,1 %). Das relative Risiko (RR [95 %-KI]: 3,434 [1,245; 9,472]) zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Lorlatinib gegenüber Crizotinib (p= 0,0017). Von den 14 Patienten, bei denen unter Lorlatinib ein intrakranielles Ansprechen zu verzeichnen war, lag bei 12 Patienten (70,6 %) ein vollständiges Ansprechen vor.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt intrakranielles Tumoransprechen- ALTA-1L - RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Brigatinib	Crizotinib	Behandlungseffekt (Brigatinib vs. Crizotinib)			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert[a]
Maßgebliche Analyse						
Endpunkt: Intrakranielles Tumoransprechen						
ALTA-1L	14/18 (77,8)	6/23 (26,1)	11,67 [2,15; 63,27]	NB	NB	< ,0014
CR	5/18 (27,8)	0/23 (0,0)				
PR	9/18 (50,0)	6/23 (26,1)				

Quelle: (66)

a: p-Wert der OR

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

ARR: Absolute Risikoreduktion; CR: Vollständiges Ansprechen *(Complete Response)*; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; PR: Partielles Ansprechen (*Partial Response*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); RR: Relatives Risiko, vs.: versus

In der ALTA-1L-Studie war die bestätigte intrakranielle objektive Ansprechrate unter Brigatinib statistisch signifikant höher als unter der Behandlung mit Crizotinib. In der Brigatinib-Gruppe hatten 77,8 % der Patienten mit einer messbaren intrakraniellen Läsion zu *Baseline* ein bestätigtes intrakranielles objektives Ansprechen, mit Crizotinib waren es 26,1 % der Patienten. Das *Odds Ratio* betrug 11,67 (95 %-KI: 2,15; 63,27, p< ,0001) zugunsten von Brigatinib. Von den 14 Patienten, bei denen ein intrakranielles Ansprechen zu verzeichnen war, hatten 5 Patienten ein vollständiges Ansprechen (27,8 %) und 9 Patienten ein partielles Ansprechen (50,0 %).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt intrakranielles Tumoransprechen- Indirekter Vergleich

	CROWN			**ALTA-1L**			**Indirekter Vergleich**	
ITT-Population	**Lorlatinib**	**Crizotinib**	**Behandlungseffekt**	**Brigatinib**	**Crizotinib**	**Behandlungseffekt**	**Lorlatinib vs. Brigatinib**	
	n/N (%)	**n/N (%)**	**OR [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**n/N (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR[a] [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Maßgebliche Analyse								
Endpunkt: Intrakranielle Tumoransprechrate								
Patienten mit ≥ 1 messbaren intrakraniellen Metastase zu *Baseline*	14/17 (82,4)	3/13 (23,1)	16,83 [1,95; 163,23]	14/18 (77,78)	6/23 (26,09)	11,67 [2,15; 63,27]	1,197 [0,342; 4,186]	0,778

Quellen: (60, 85)

a: Das RR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden äquivalent zum HR mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben, ermittelt.

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko; vs.: versus; ITT*: Intention To Treat*

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Lorlatinib und Brigatinib. Beide weisen eine sehr gute intrakranielle Tumoransprechrate gegenüber Crizotinib auf, wobei unter Lorlatinib mehr Patienten (70,6 %) ein vollständiges Ansprechen erreichen als unter Brigatinib (27,8 %).

4.3.2.1.3.1.4 **Endpunkt Morbidität - Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP)**

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

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-56: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TPP), die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Lorlatinib	Brigatinib	Crizotinib
1	CROWN	●		●
1	ALTA-1L		●	●
IC-TPP: Zeit bis zur intrakraniellen Progression (*Intracranial Time To Progression*)				

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP)

Studie	Operationalisierung
CROWN	Definition: Die IC-TPP war definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der ersten dokumentierten objektiven Progression der intrakraniellen Erkrankung, die auf dem Auftreten neuer ZNS-Metastasen oder der Progression existierender ZNS-Metastasen beruhte. Datenerhebung: Die Krankheitsprogression wurde anhand radiologischer Bildgebung durch das zentrale und unabhängige BICR bewertet. Die Beurteilung der Krankheitsprogression wurde anhand modifizierter RECIST v1.1 Kriterien vorgenommen. Die radiologische Untersuchung erfolgte mittels CT oder MRT und wurden alle 8 Wochen ab Randomisierung bis zur radiologisch bestätigten Krankheitsprogression durchgeführt. Datenanalyse:

Studie	Operationalisierung
	Die IC-TTP wurde anhand der ITT-Population und für Subgruppen von Patienten mit und ohne ZNS-Metastasen zu *Baseline* basierend auf der BICR-Bewertung berechnet. Bei der Subgruppe von Patienten ohne ZNS-Metastasen zu *Baseline* wurde nur das Auftreten neuer ZNS-Metastasen als Ereignis betrachtet. Es wurden Schätzungen der IC-TTP-Kurven nach der Kaplan-Meier-Methode für das entsprechende Analyseset dargestellt. Diese Methode wurde zur Ableitung der medianen Zeit bis zum Ereignis und des KI für den Median herangezogen und mittels der Normalapproximations-Methode berechnet. Als Effektschätzer wurde das *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-Konfidenzintervall) aus einem Proportional Hazards Regressionsmodell nach Cox dargestellt. Darüber hinaus wurde der p-Wert des stratifizierten zweiseitigen Log-Rank Tests präsentiert. Stratifikationsfaktoren waren für beide Auswertungen *Vorhandensein von ZNS-Metastasten* und *Ethnie*. Folgenden Analysepopulation wurden herangezogen: Gesamtpopulation. Für die Subgruppe der Patienten ohne Metastasen im Gehirn bei Studieneintritt wurden nur die neuen Metastasen im Gehirn als Ereignis gewertet. <u>Zensierung:</u> • Patienten, die ohne Krankheitsprogression verstarben, wurden zum Datum ihres Todes zensiert (da Tod in dieser Analyse nicht als Ereignis gewertet wurde) • Patienten, die eine neue Antitumor-Behandlung vor einem Ereignis begannen, wurden zum Zeitpunkt der letzten hinreichenden Tumorbewertung vor Start der neuen Antitumor-Behandlung zensiert. Falls das Datum der Progression mit dem Datum des Beginns der neuen Antitumor-Behandlung übereinstimmte, wurde die Progression als Ereignis gewertet. Falls der Beginn der neuen Antitumor-Behandlung dem Datum der letzten hinreichenden Tumorbewertung entsprach, wurde diese Tumorbewertung als Zeitpunkt für die Zensierung verwendet. • Patienten mit einer dokumentierten Progression oder Tod nach 2 oder mehr fehlenden Tumorbewertungen wurden zum Datum der letzten hinreichenden Tumorbewertung vor den fehlenden Bewertungen zensiert. Die Antitumor-Aktivität wurde durch radiologische Tumorbewertung, durchgeführt bei Screening und alle 8 Wochen bis Krankheitsprogression unabhängig von einer anschließenden Antitumor-Behandlung, bewertet. Das zulässige Zeitfenster für die Krankheitsbewertung war ± 1 Woche während der Behandlung und wann immer eine Krankheitsprogression vermutet wurde (z. B. aufgrund von Verschlechterung der Symptome). Dementsprechend wurde die Zeit ohne hinreichende Bewertung als 126 Tage (16 Wochen plus 2 Wochen) definiert. • Patienten mit unzureichender Tumorbewertung bei Studieneintritt oder ohne jegliche Tumorbewertung nach Studieneintritt wurden zum Datum der Randomisierung zensiert. Patienten, die ohne jegliche Bewertung nach Studieneintritt verstarben und die Definition von 2 oder mehr fehlenden Tumorbewertungen als Grund für Zensierung erfüllten, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. • Alle anderen lebenden Patienten ohne objektive Progression wurden zum Datum ihrer letzten hinreichenden Tumorbewertung zensiert. Für den Zweck der Zensierung von Time-to-Event Endpunkten war eine Antitumor-Behandlung definiert als jegliche systemische Antitumor-Behandlung (abweichend von der Studienbehandlung), Bestrahlung mit kurativer Absicht oder wenn die Behandlungsabsicht nicht im Erhebungsbogen zur Verfügung stand, und/oder chirurgische Resektion (Operationsergebnis: entfernt, teilweise entfernt oder fehlt) von Ziel- oder Nicht-Zielläsionen.

Studie	Operationalisierung
ALTA-1L	Die Zeit bis zum ZNS-Progress war definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Datum des ersten radiologischen Nachweises eines Krankheitsprogresses im ZNS, gemäß BICR-Bewertung nach den RECIST-Kriterien (Version 1.1). Der ZNS-Progress war definiert als eine Progression bereits zu Studienbeginn vorhandener und/oder Entwicklung neuer Hirnmetastasen. Zur Tumor-Beurteilung wurden beim Screening und danach alle 8 Wochen (an Tag 28± 3 Tage jedes geradzahligen Zyklus) bis einschließlich Zyklus 14, danach alle 3 Zyklen bis zum Ende der Behandlung (zusätzliche Beurteilung bei Therapieende, falls der letzte Befund mehr als 4 Wochen zurücklag) Kontrast-Computertomografie (CT) oder Kontrast-Magnetresonanztomografien (MRT) von Brust, Abdomen und Gehirn durchgeführt. Weitere CT/MRT-Untersuchungen wurden, falls klinisch indiziert, empfohlen. Die Zeit bis zum ZNS-Progress wurde bei Patienten der ITT-Population explorativ auf Basis einer konkurrierenden Risikoanalyse mit extrakraniellem (systemischem) Progress und Tod als konkurrierende Ereignisse berechnet. Die Zeit bis zum ZNS-Progress wird über die Anzahl an Ereignissen, als kumulative Inzidenz mit 95 %-KI einschließlich kumulativer Inzidenzkurve und p-Wert (Gray's Test) sowie als Kaplan-Meier-Ereigniswahrscheinlichkeit mit 95 %-KI einschließlich Kaplan-Meier-Diagramm und *Hazard-Ratio* mit 95 %-KI (Logrank-Test) dargestellt. Patienten mit einem konkurrierenden Ereignis werden bei der Berechnung der kumulativen Inzidenz und das Kaplan-Meier-Ereigniswahrscheinlichkeit wie folgt bewertet: <u>Kaplan-Meier-Verfahren</u> Patienten, bei denen ein konkurrierendes Ereignis als erstes Ereignis auftrat, wurden zum Zeitpunkt des Auftretens des konkurrierenden Ereignisses zensiert. Patienten ohne jegliches Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert. <u>Kumulative Inzidenz</u> Patienten, bei denen ein konkurrierendes Ereignis als erstes Ereignis auftrat, blieben per Definition ZNS-Progress-frei. <u>Beobachtungszeitraum</u> Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 28. Juni 2019 (Hauptanalyse bzw. zweite Interimsanalyse) mit einem medianen *Follow-up* von 24,9 Monaten im Brigatinib-Arm und 15,2 Monaten im Crizotinib-Arm. Die endpunktspezifische mediane Beobachtungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer lag bei 23,89 Monaten im Brigatinib-Arm und 20,24 Monaten im Crizotinib-Arm.
Quellen: (60, 78, 83) BICR: Verblindetes unabhängiges Review-Komitee (blinded independent central review); CT: Computertomografie; HR: *Hazard Ratio*; IC-TTP: Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen (*Intracranial Time To Progression*); inkl.: inklusive; ITT: *Intention To Treat*; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; PFS: Progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival*); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; v.: Version; z. B.: zum Beispiel; ZNS: Zentralnervensystem	

Indirekter Vergleich

Die Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zur intrakraniellen Progression waren in beiden Studien identisch. Sowohl die Einstufung als Progress durch ein BICR nach den RECIST Kriterien als auch die Bewertungszeitpunkte (alle 8 Wochen) sind in beiden Studien vergleichbar. Beiden Studien war darüber hinaus gemein, dass der Tod für diesen Endpunkt nicht als Ereignis gezählt wurde, sondern verstorbene Patienten zensiert wurden.

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CROWN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ALTA-1L	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

IC-TTP: Zeit bis zur intrakraniellen Progression (*Intracranial Time To Progression*); ITT: *Intention To Treat*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

CROWN: Die Operationalisierung des Endpunkts IC-TTP bildet durch die Verwendung von RECIST Version 1.1 die international anerkannten Standardkriterien zur Bewertung des Ansprechens und von Progressionen bei soliden Tumoren ab. Die Bewertung anhand dieser Kriterien erfolgte zentral durch eine unabhängige Prüfung der relevanten Befunde, wobei eine Verblindung der Endpunkterhebenden sichergestellt wurde. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten in der Analyse des Endpunktes berücksichtigt wurden. Das Ausmaß des durch das offene Studiendesign gegebenen Verzerrungspotenzials wurde in der CROWN-Studie durch die verblindete Auswertung der Zeit bis zur intrakraniellen Progression mittels BICR minimiert. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für intrakranielles Tumoransprechen wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Zeit bis zur intrakraniellen Progression wird als niedrig eingestuft.

ALTA-1L: Das Fortschreiten der Erkrankung im ZNS wird gemäß der RECIST-Kriterien v1.1 mittels bildgebender Verfahren und standardisierter Auswertungsmethoden beurteilt. Die Erhebung des Endpunktes durch ein BICR minimiert dabei mögliche Verzerrungen. Zudem liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen. Das Verzerrungspotenzial für Zeit bis zum ZNS-Progress wird daher als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur intrakraniellen Progression für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP) - CROWN - RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Lorlatinib		Crizotinib		Behandlungseffekt (Lorlatinib vs. Crizotinib)	
	n/N (%)	Median Monate [95 %-KI]	n/N (%)	Median Monate [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
CROWN	5/149 (3,4)	NA [NA;NA]	45/147 (30,6)	16,6 [11,1; NA]	0,059 [0,023; 0,151]	< ,0001

Quelle: (85)

Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach Behandlung, Vorhandensein von ZNS-Metastasten und Ethnie analysiert.

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

IC-TTP: Zeit bis zur intrakraniellen Progression (*Intracranial Time To Progression*); HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend (*Not Applicable*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); vs.: versus

In der CROWN-Studie wurde bei insgesamt n = 50 Patienten ab dem Zeitpunkt der Randomisierung eine intrakranielle Progression beobachtet. Das Risiko eines ZNS-Progresses war unter Lorlatinib gegenüber der Behandlung mit Crizotinib stastisch signifikant um 94,1 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,059 [0,023; 0,151], p< 0,001). Die mediane Zeit bis zur intrakraniellen Progression war bei Patienten im Lorlatinib-Arm noch nicht erreicht, während sie bei Patienten im Crizotinib-Arm 16,6 Monate betrug. Mit Lorlatinib konnte somit die Progression bestehender Hirnmetastasen als auch die Entstehung neuer Hirnmetastasen vermieden bzw. hinausgezögert werden.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP) – ALTA-1L - RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Brigatinib		Crizotinib		Behandlungseffekt (Brigatinib vs. Crizotinib)	
	n/N (%)	Median Monate	n/N (%)	Median Monate	HR [95 %-KI]	p-Wert
ALTA-1L	22/137 (16,1)	NB	36/138 (26,1)	NB	0,30 [0,17; 0,53]	< ,0001

Studie	Brigatinib	Crizotinib	Behandlungseffekt (Brigatinib vs. Crizotinib)
Quelle: (60)			
HR [95%KI] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei *Baseline* und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten			
n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe			
IC-TTP: Zeit bis zur intrakraniellen Progression (*Intracranial Time To Progression*); HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berichtet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); vs.: versus			

In der ALTA-1L Studie wurde in Bezug auf die ITT-Population bei 22 der 137 Patienten (16,1 %) im Brigatinib-Arm und 36 der 138 Patienten (26,1 %) im Crizotinib-Arm ein ZNS-Progress beobachtet. Das Risiko eines ZNS-Progresses war unter Brigatinib gegenüber der Behandlung mit Crizotinib statistisch signifikant um 70 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,17; 0,53]; p< ,0001). Mit Brigatinib konnte somit ebenfalls die Progression bestehender Hirnmetastasen als auch die Entstehung neuer Hirnmetastasen vermieden bzw. hinausgezögert werden.

Folgende Abbildungen zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme sowohl für die CROWN-Studie als auch ALTA-1L.

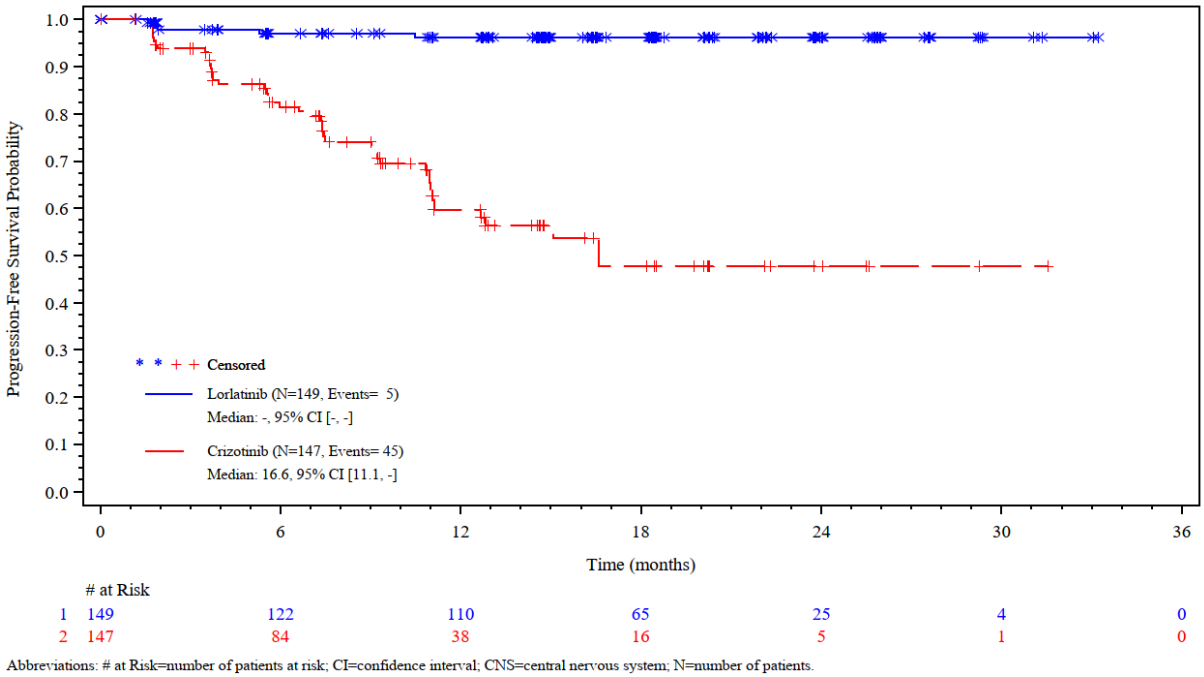


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier- Plot für Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP) aus CROWN
Quelle: (85)

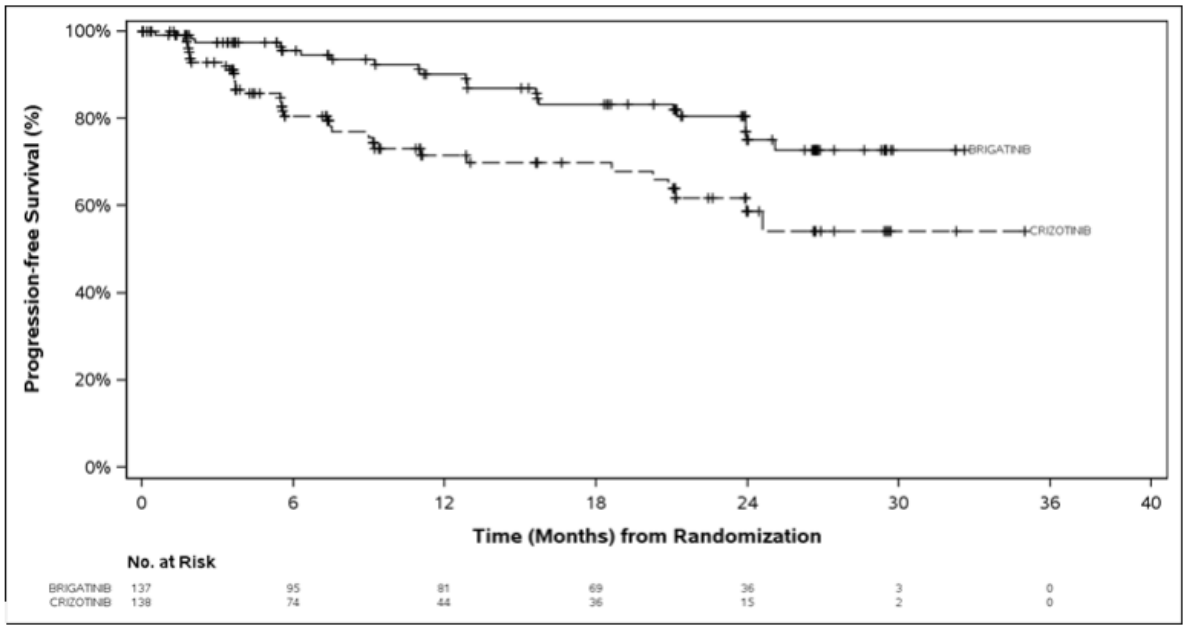


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier- Plot für Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP) aus ALTA-1L
Quelle: (60)

Sowohl für CROWN als auch ALTA-1L zeigte sich bei der aus den Kaplan-Meier-Plots abgeleiteten Zeit bis zur intrakraniellen Progression ein numerischer Vorteil zugunsten von Lorlatinib gegenüber Crizotinib bzw. Brigatinib gegenüber Crizotinib. Die Wirksamkeitsvorteile von Lorlatinib bzw. Brigatinib zeigen sich entsprechend im Kaplan-Meier-Diagramm sowie in der graphischen Darstellung der kumulativen Inzidenz mit jeweils sich ab dem zweiten Monat deutlich voneinander trennenden Kurvenverläufen (Abbildung 4-14 und Abbildung 4-15).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP) - Indirekter Vergleich

	CROWN				**ALTA-1L**				**Indirekter Vergleich**	
ITT Population	**Lorlatinib**		**Crizotinib**		**Brigatinib**		**Crizotinib**		**Lorlatinib vs. Brigatinib**	
	n/N (%)	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**HR[a] [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Maßgebliche Analyse										
Endpunkt: Zeit bis zur intrakraniellen Progression										
ITT-Population	5/149 (3,4)	NA [NA;NA]	45/147 (30,6)	16,6 [11,1; NA]	22/137 (16,1)	NB	36/138 (26,1)	NB	0,197 [0,066; 0,590]	0,004

Quellen: (60, 85)

a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben, ermittelt.

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

HR: *Hazard Ratio*; IC-TTP: Zeit bis zur intrakraniellen Progression (*Intracranial Time To Progression*); ITT: *Intention To Treat*; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht anwendbar; NB: nicht berichtet; vs.: versus

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib zeigen, dass die Zeit bis zum intrakraniellen Progress mit Lorlatinib statistisch signifikant verlängert wurde (nach Bucher et al.: HR [95 %-KI]: 0,197 [0,066; 0,590]; p=0,004).

.

4.3.2.1.3.1.5 Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-62: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Lorlatinib	Brigatinib	Crizotinib
1	CROWN	●		●
1	ALTA-1L		●	●

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire C-30*)

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CROWN	QLQ-C30 war ein weiterer Endpunkt zur Wirksamkeit in der Studie und wurde wie folgt operationalisiert. <u>Definition EORTC QLQ-C30</u> Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der Fragebogen umfasst insgesamt 30 Fragen, der neben dem globalen Gesundheitsstatus u. a Fragen zu 8 tumorbezogenen Symptomen bzw. Symptomskalen (Müdigkeit/ Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit,

Studie	Operationalisierung
	Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe) und zu finanziellen Schwierigkeiten stellt, welche der Nutzendimension Morbidität zuzuordnen sind. Die Werte der einzelnen Skalen liegen jeweils zwischen 0 und 100: je höher der Wert, desto höher die Belastung des Patienten durch die Symptome (52, 53). Datenerhebung Der jeweilige Fragebogen wurde von den Patienten selbst zur *Baseline*-Visite sowie am ersten Tag eines jeden Behandlungszyklus vor der Behandlung sowie zur Abschlussvisite ausgefüllt. Fehlende Werte Patienten mit fehlenden *Baseline*-Werten wurden von der Analyse ausgeschlossen. Weiterhin wurden fehlende Fragebögen nicht ersetzt. Fehlende Skalen wurden wie folgt ausgewertet: - Single-Item-Skala: Fehlende Messungen wurden nicht ersetzt. - Multi-Item-Skala: Nur wenn mindestens die Hälfte der Fragen einer Skala beantwortet worden war, wurde ein Score berechnet (als Durchschnitt der Werte der übrigen Subscores), anderenfalls wurde der Score als „fehlend“ gewertet. Datenanalyse: Die PRO-Analysepopulation war definiert als Patienten der Gesamtpopulation, die bei *Baseline* (letzte PRO Bewertung vor der ersten Studienbehandlung) eine Bewertung eines PRO-Endpunktes und mindestens eine PRO Bewertung nach Studieneintritt vervollständigt hatten. Die PRO-Analysepopulation war die Primärpopulation für die Änderung gegenüber *Baseline* und die Zeit bis zur Verschlechterung (*time to deterioration* [TTD]) bei patientenberichteten Schmerzen in der Brust, Dyspnoe oder Husten. Die Analysepopulationen wurden für EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L und EQ-VAS getrennt definiert. Für jeden Patienten wurde über alle Zyklen hinweg ein Durchschnittswert der mittleren Veränderung gegenüber *Baseline* auf den Symptomskalen berechnet. Eine Verbesserung auf den Symptomskalen ist definiert als mittlere Abnahme von mindestens 10 Punkten gegenüber *Baseline*. Bei den Symptomskalen ist eine Verschlechterung definiert als eine mittlere Zunahme von mindestens 10 Punkten gegenüber *Baseline*. Symptomskalen, die sich weder verbesserten noch verschlechterten, wurden als stabil angesehen (52, 53).
ALTA-1L	EORTC QLQ-C30 Die Symptomatik wurde mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Items und erfasst die Domänen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, die Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung sowie finanzielle Schwierigkeiten durch die Behandlung. Einige Domänen werden als Multi-Item-Skalen ausgewertet, andere als Einzelitems. Für die Bewertung der Symptomatik in der vorliegenden Nutzenbewertung werden die einzelnen Symptomskalen herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Validierung des Fragebogens. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Belastung durch die Symptome. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevanter Unterschied und ist als solcher im vorliegenden Anwendungsgebiet validiert. In der ALTA-1L-Studie wurde der EORTC QLQ-C30 beim Screening, an Tag 1 des ersten Zyklus und im Folgenden alle 4 Wochen bis zur Behandlungsabschlussvisite 4 Wochen nach Behandlungsende ausgefüllt. Die Patienten dokumentierten ihre Symptomatik in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen. Ereigniszeitanalysen Ereigniszeitanalysen wurden für die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung des jeweiligen Symptoms durchgeführt. Eine erstmalige klinisch relevante Verschlechterung war definiert als eine Zunahme des Subscores um mindestens 10 Punkte

Studie	Operationalisierung
	gegenüber dem *Baseline*-Wert. Die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten des Ereignisses. Für alle Ereigniszeitanalysen wurden Patienten der ITT-Population berücksichtigt, die bei *Baseline* sowie bei mindestens einer Visite nach *Baseline* mindestens einen Subskalenwert aufwiesen (ITT-PRO-Population; n = 131). Patienten, bei denen kein Ereignis eintrat, wurden zum Tag der letzten verfügbaren Messung zensiert. Die Ergebnisse zu den jeweiligen Symptomskalen werden als Anzahl an Ereignissen, der medianen Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt. Fehlende Werte Patienten mit fehlenden *Baseline*-Werten wurden von der Analyse ausgeschlossen. Weiterhin wurden fehlende Fragebögen nicht ersetzt. Fehlende Skalen wurden wie folgt ausgewertet: - Single-Item-Skala: Fehlende Messungen wurden nicht ersetzt. - Multi-Item-Skala: Nur wenn mindestens die Hälfte der Fragen einer Skala beantwortet worden war, wurde ein Score berechnet (als Durchschnitt der Werte der übrigen Subscores), anderenfalls wurde der Score als „fehlend“ gewertet. Beobachtungszeitraum Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 28. Juni 2019 (Hauptanalyse bzw. zweite Interimsanalyse) mit einem medianen *Follow-up* von 24,9 Monaten im Brigatinib-Arm und 15,2 Monaten im Crizotinib-Arm. Die endpunktspezifische mediane Beobachtungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer lag bei 23,98 Monaten im Brigatinib-Arm und 21,26 Monaten im Crizotinib-Arm.
Quellen: (60, 61, 78) EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (*European Quality of Life-5 Dimensions – 5 Levels*); EQ-VAS: EQ-Visuelle Analogskala; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention To Treat*; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte (*Mixed Model Repeated Measures*); MRT: Magnetresonanztomografie; PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (*Patient Reported Outcome*); QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire C-30*); QLQ-LC13: Standardisiertes Instrument zur Messung der lungenkrebsspezifischen Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire Lungencancer 13*); TTD: Zeit bis zur Verschlechterung (*Time To Deterioration*); u. a.: unter anderem; ZNS: Zentralnervensystem	

Indirekter Vergleich

Für jede Skala des EORTC QLQ-C30-Fragebogens war die Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dem Zeitpunkt, an dem die jeweilige Skala um ≥ 10 Punkte im Vergleich zur Ausgangserhebung (Baseline) zunahm. Patienten, deren Werte sich nicht um 10 Punkte verschlechterten, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten Beurteilung zensiert. Für die Analyse jedes Endpunkts der Symptomatik und Lebensqualität wurde der Wert zu Studienbeginn des Patienten als Kovariate einbezogen. Patienten ohne Ausgangserhebung (Baseline) wurden zusammen mit Patienten, die überhaupt nicht erfasst wurden, von der Analyse ausgeschlossen.

Die Operationalisierung des Endpunktes „Krankheitsbedingte Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde in beiden Studien vergleichbar erhoben. Sowohl die verwendeten Versionen der Fragebögen als auch die Erhebungszeitpunkte sowie die Definition der in die

Analyse eingehenden Patientenpopulationen sind identisch, womit eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleistet ist.

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

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

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CROWN	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ALTA-1L	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: *Intention To Treat*; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire C-30*);RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial beider Studien CROWN und ALTA-1L wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Bei beiden Studien wurde der Endpunkt Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 über Patientenberichte operationalisiert. Trotz des offenen Studiendesigns wird insgesamt von einem geringen Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptome ausgegangen, da durch die Verwendung des validierten, reliablen und standardisierten EORTC QLQ-C30 verzerrende Einflüsse niedrig gehalten werden.

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

Die Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 der CROWN-Studie und ALTA-1L sind in der Tabelle 4-65 und

Tabelle *4-67* dargestellt.

Tabelle 4-65: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CROWN – RCT für indirekte

Studie: CROWN **Population:** **ITT-PRO-Population** **Rücklaufquoten** **EORTC QLQ-C30**	**Hauptanalyse**	
	Lorlatinib **N = 149**	**Crizotinib** **N = 147**
Studienvisite	**n/N (%)**	**n/N (%)**
Baseline	143/149 (96,0)	140/143 (97,9)
Zyklus 2, Tag 1	144/146 (98,6)	130/136 (95,6)
Zyklus 3, Tag 1	134/140 (95,7)	124/130 (95,4)
Zyklus 4, Tag 1	132/136 (97,1)	122/123 (99,2)
Zyklus 5, Tag 1	131/132 (99,2)	115/117 (98,3)
Zyklus 6, Tag 1	125/128 (97,7)	104/108 (96,3)
Zyklus 7, Tag 1	121/127 (95,3)	99/101 (98,0)
Zyklus 8, Tag 1	123/126 (97,6)	93/95 (97,9)
Zyklus 9, Tag 1	120/121 (99,2)	81/84 (96,4)
Zyklus 10, Tag 1	115/119 (96,6)	75/77 (97,4)
Zyklus 11, Tag 1	115/118 (97,5)	73/75 (97,3)
Zyklus 12, Tag 1	116/118 (98,3)	62/63 (98,4)
Zyklus 13, Tag 1	112/115 (97,4)	57/58 (98,3)
Zyklus 14, Tag 1	106/112 (94,6)	49/49 (100)
Zyklus 15, Tag 1	112/112 (100)	43/45 (95,6)
Zyklus 16, Tag 1	104/106 (98,1)	40/40 (100)
Zyklus 17, Tag 1	92/95 (96,8)	32/33 (97,0)
Zyklus 18, Tag 1	83/87 (95,4)	28/29 (96,6)
Zyklus 19, Tag 1	79/79 (100)	22/24 (91,7)
Zyklus 20, Tag 1	68/70 (97,1)	19/19 (100)
Zyklus 21, Tag 1	64/66 (97,0)	17/18 (94,4)
Zyklus 22, Tag 1	56/56 (100)	14/15 (93,3)
Zyklus 23, Tag 1	48/46 (98,0)	12/13 (92,3)
Zyklus 24, Tag 1	44/44 (100)	10/10 (100)
Zyklus 25, Tag 1	39/39 (100)	9/9 (100)

Studie: CROWN **Population:** **ITT-PRO-Population** **Rücklaufquoten** **EORTC QLQ-C30**	**Hauptanalyse**	
	Lorlatinib **N = 149**	**Crizotinib** **N = 147**
Studienvisite	**n/N (%)**	**n/N (%)**
Zyklus 26, Tag 1	35/36 (97,2)	9/9 (100)
Zyklus 27, Tag 1	30/30 (100)	7/7 (100)
Zyklus 28, Tag 1	23/24 (95,8)	6/6 (100)
Zyklus 29, Tag 1	20/20 (100)	5/5 (100)
Zyklus 30, Tag 1	14/14 (100)	4/4 (100)
Zyklus 31, Tag 1	12/12 (100)	2/2 (100)
Zyklus 32, Tag 1	10/10 (100)	2/2 (100)
Zyklus 33, Tag 1	8/8 (100)	2/2 (100)
Zyklus 34, Tag 1	6/6 (100)	1/1 (100)
Zyklus 35, Tag 1	4/4 (100)	1/1 (100)
Zyklus 36, Tag 1	2/2 (100)	1/1 (100)
Zyklus 37, Tag 1	2/2 (100)	0
Zyklus 38, Tag 1	1/1 (100)	0
Ende der Behandlung	27/43 (62,8)	82/115 (71,3)

Quelle: (86)

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: *Intention To Treat*; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (*Patient Reported Outcome*); QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire C-30*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*)

Der Anteil der ausgefüllten Fragebögen lag sowohl unter Lorlatinib als auch unter Crizotinib zu allen Erhebungszeitpunkten bis zum Zyklus 38 über 70 %. Ein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen konnte über die gesamte Studiendauer nicht festgestellt werden.

Tabelle 4-66: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CROWN – RCT für indirekte Vergleiche

Studie: CROWN **Population:** **ITT-PRO-Population** **Rücklaufquoten:** **EORTC QLQ-C30**	**Hauptanalyse**	
	Lorlatinib **N = 149**	**Crizotinib** **N = 147**
Studienvisite	**n (%)**	**n (%)**
Baseline	143 (96,0)	140 (95,2)
Zyklus 2, Tag 1	144 (96,6)	130 (88,4)
Zyklus 3, Tag 1	134 (89,9)	124 (84,4)
Zyklus 4, Tag 1	132 (88,6)	122 (83,0)
Zyklus 5, Tag 1	131 (87,9)	115 (78,2)
Zyklus 6, Tag 1	125 (83,9)	104 (70,7)
Zyklus 7, Tag 1	121 (81,2)	99 (67,3)
Zyklus 8, Tag 1	123 (82,6)	93 (63,3)
Zyklus 9, Tag 1	120 (80,5)	81 (55,1)
Zyklus 10, Tag 1	115 (77,2)	75 (51,0)
Zyklus 11, Tag 1	115 (77,2)	73 (49,7)
Zyklus 12, Tag 1	116 (77,9)	62 (42,2)
Zyklus 13, Tag 1	112 (75,2)	57 (38,8)
Zyklus 14, Tag 1	106 (71,1)	49 (33,3)
Zyklus 15, Tag 1	112 (75,2)	43 (29,3)
Zyklus 16, Tag 1	104 (69,8)	40 (27,2)
Zyklus 17, Tag 1	92 (61,7)	32 (21,8)
Zyklus 18, Tag 1	83 (55,7)	28 (19,0)
Zyklus 19, Tag 1	79 (53,0)	22 (15,0)
Zyklus 20, Tag 1	68 (45,6)	19 (12,9)
Zyklus 21, Tag 1	64 (43,0)	17 (11,6)
Zyklus 22, Tag 1	56 (37,6)	14 (9,5)
Zyklus 23, Tag 1	48 (32,2)	12 (8,2)
Zyklus 24, Tag 1	44 (29,5)	10 (6,8)
Zyklus 25, Tag 1	39 (26,2)	9 (6,1)
Zyklus 26, Tag 1	35 (23,5)	9 (6,1)

Studie: CROWN **Population:** **ITT-PRO-Population** **Rücklaufquoten:** **EORTC QLQ-C30**	**Hauptanalyse**	
	Lorlatinib **N = 149**	**Crizotinib** **N = 147**
Studienvisite	**n (%)**	**n (%)**
Zyklus 27, Tag 1	30 (20,1)	7 (4,8)
Zyklus 28, Tag 1	23 (15,4)	6 (4,1)
Zyklus 29, Tag 1	20 (13,4)	5 (3,4)
Zyklus 30, Tag 1	14 (9,4)	4 (2,7)
Zyklus 31, Tag 1	12 (8,1)	2 (1,4)
Zyklus 32, Tag 1	10 (6,7)	2 (1,4)
Zyklus 33, Tag 1	8 (5,4)	2 (1,4)
Zyklus 34, Tag 1	6 (4,0)	1 (0,7)
Zyklus 35, Tag 1	4 (2,7)	1 (0,7)
Zyklus 36, Tag 1	2 (1,3)	1 (0,7)
Zyklus 37, Tag 1	2 (1,3)	0 (0,0)
Zyklus 38, Tag 1	1 (0,7)	0 (0,0)
Ende der Behandlung	27 (18,1)	82 (55,8)

Quelle: (86)

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: *Intention To Treat*; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcome); QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire C-30); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Tabelle 4-67: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in ALTA-1L – RCT für indirekte Vergleiche

Studie: ALTA-1L **Population:** **ITT-PRO-Population** **Rücklaufquoten:** **EORTC QLQ-C30**	**Hauptanalyse**	
	Brigatinib **N = 137**	**Crizotinib** **N = 138**
Studienvisite	**n (%)**	**n (%)**
Baseline	131 (95,6)	131 (94,9)
Zyklus 2, Tag 1	121 (88,3)	125 (90,6)
Zyklus 3, Tag 1	114 (83,2)	121 (87,7)
Zyklus 4, Tag 1	111 (81,0)	114 (82,6)
Zyklus 5, Tag 1	111 (81,0)	101 (73,2)
Zyklus 6, Tag 1	108 (78,8)	92 (66,7)
Zyklus 7, Tag 1	102 (74,5)	88 (63,8)
Zyklus 8, Tag 1	101 (73,7)	81 (58,7)
Zyklus 9, Tag 1	96 (70,1)	74 (53,6)
Zyklus 10, Tag 1	98 (71,5)	68 (49,3)
Zyklus 11, Tag 1	94 (68,6)	67 (48,6)
Zyklus 12, Tag 1	95 (69,3)	57 (41,3)
Zyklus 13, Tag 1	91 (66,4)	55 (39,9)
Zyklus 14, Tag 1	91 (66,4)	53 (38,4)
Zyklus 15, Tag 1	89 (65,0)	46 (33,3)
Zyklus 16, Tag 1	87 (63,5)	40 (29,0)
Zyklus 17, Tag 1	85 (62,0)	40 (29,0)
Zyklus 18, Tag 1	83 (60,6)	37 (26,8)
Zyklus 19, Tag 1	81 (59,1)	35 (25,4)
Zyklus 20, Tag 1	81 (59,1)	34 (24,6)
Zyklus 21, Tag 1	81 (59,1)	34 (24,6)
Zyklus 22, Tag 1	82 (59,9)	33 (23,9)
Zyklus 23, Tag 1	80 (58,4)	34 (24,6)
Zyklus 24, Tag 1	81 (59,1)	34 (24,6)
Zyklus 25, Tag 1	78 (56,9)	29 (21,0)
Zyklus 26, Tag 1	74 (54,0)	29 (21,0)

Studie: ALTA-1L **Population:** **ITT-PRO-Population** **Rücklaufquoten:** **EORTC QLQ-C30**	**Hauptanalyse**	
	Brigatinib **N = 137**	**Crizotinib** **N = 138**
Studienvisite	**n (%)**	**n (%)**
Zyklus 27, Tag 1	66 (48,2)	26 (18,8)
Zyklus 28, Tag 1	61 (44,5)	23 (16,7)
Zyklus 29, Tag 1	52 (38,0)	19 (13,8)
Zyklus 30, Tag 1	45 (32,8)	13 (9,4)
Zyklus 31, Tag 1	37 (27,0)	12 (8,7)
Zyklus 32, Tag 1	26 (19,0)	10 (7,2)
Zyklus 33, Tag 1	22 (16,1)	4 (2,9)
Zyklus 34, Tag 1	13 (9,5)	4 (2,9)
Zyklus 35, Tag 1	10 (7,3)	3 (2,2)
Zyklus 36, Tag 1	7 (5,1)	2 (1,4)
Zyklus 37, Tag 1	2 (1,5)	2 (1,4)
Zyklus 38, Tag 1	1 (0,7)	0
Zyklus 39, Tag 1	1 (0,7)	1 (0,7)
Zyklus 40, Tag 1	0	1 (0,7)
Ende der Behandlung	40 (29,2)	53 (38,4)

Quelle: (60)

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: *Intention To Treat*; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcome); QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire C-30); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

In der ALTA-1L-Studie konnte der Anteil der auswertbaren Patienten des EORTC QLQ-C30-Fragebogens unter Brigatinib nicht ermittelt werden. Aus den veröffentlichten Daten kann nicht abgeleitet werden, welcher Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt den Fragebogen ausgefüllt hatte.

Die Ergebnisse zur Symptomatik mit der Operationalisierung „Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung“ werden zusammenfassend in Tabelle 4-68 und Tabelle 4-69 dargestellt.

.

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CROWN – RCT für indirekte Vergleiche

Studie: CROWN **Population: ITT-PRO Analyseset**	**Lorlatinib**		**Crizotinib**		**Lorlatinib vs. Crizotinib**	
EORTC QLQ-C30 Symptomskala	**n/N (%)**	**Mediane in Monate [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Mediane in Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Maßgebliche Analyse						
Endpunkt: krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30: Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte						
Fatigue	81/148 (54,7)	8,3 [4,6; 19,4]	76/140 (54,3)	6,0 [2,8; 12,0]	0,858 [0,626; 1,177]	0,3591
Übelkeit/ Erbrechen	38/148 (25,7)	NA [NA; NA]	88/140 (62,9)	2,0 [1,0; 3,7]	0,221 [0,148; 0,330]	< 0,0001
Schmerzen	91/148 (61,5)	4,9 [3,7; 12,0]	69/140 (49,3)	9,2 [6,4; NA]	1,222 [0,890; 1,679]	0,2152
Dyspnoe	69/148 (46,6)	22,1 [5,7; NA]	56/140 (40,0)	17,5 [9,6; NA]	1,130 [0,790; 1,615]	0,5020
Schlaflosigkeit	41/148 (27,7)	NA [NA; NA]	46/140 (32,9)	NA [20,3; NA]	0,714 [0,467; 1,092]	0,1203
Appetitlosigkeit	28/148 (18,9)	NA [26,7; NA]	69/140 (49,3)	10,2 [5,6; NA]	0,225 [0,143; 0,355]	< 0,0001
Obstipation	74/148 (50,0)	14,7 [6,5; NA]	81/140 (57,9)	3,7 [2,0; 8,2]	0,694 [0,503; 0,959]	0,0264
Diarrhoe	68/147 (46,3)	15,7 [12,1; NA]	100/140 (71,4)	1,9 [1,4; 2,8]	0,349 [0,254; 0,480]	< 0,001
Finanzielle Schwierigkeiten	42/147 (28,6)	NA [NA; NA]	29/140 (20,7)	NA [NA; NA]	1,297 [0,806; 2,086]	0,2793

Quelle: (86)

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach Behandlung, Vorhandensein von ZNS-Metastasten und Ethnie analysiert.

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: *Intention To Treat*; NA: nicht zutreffend (*Not Applicable*); PRO: patientenberichtete Endpunkte (*Patient Reported Outcome*); QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire C-30*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); vs.: versus

Für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome um ≥ 10 Punkte in der CROWN-Studie für 4 der 9 Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lorlatinib gegenüber Crizotinib:

- Übelkeit/ Erbrechen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,221 [0,148; 0,330], < 0,001),
- Appetitlosigkeit (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,225 [0,143; 0,335]; < 0,001),
- Obstipation (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,694 [0,503; 0,959]; 0,0264), sowie
- Diarrhoe (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,349 [0,254; 0,480]; < 0,001.

Für die Symptome Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und finanzielle Schwierigkeiten war die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus ALTA-1L – RCT für indirekte Vergleiche

Studie: ALTA-1L ITT-PRO Population	**Brigatinib**		**Crizotinib**		**Brigatinib vs. Crizotinib**	
EORTC QLQ-C30 Symptomskala	**n/N (%)**	**Mediane in Monate [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Mediane in Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Maßgebliche Analyse						
Endpunkt: krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30: Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte						
Fatigue	66/131 (50,4)	15,64 [7,52; NA]	83/131 (63,4)	4,76 [3,25; 8,64]	0,67 [0,48; 0,93]	0,0129
Übelkeit/ Erbrechen	67/131 (51,1)	12,02 [3,98; NA]	92/131 (70,2)	2,83 [1,87; 5,59]	0,55 [0,40; 0,76]	0,0002
Schmerzen	69/131 (52,7)	12,06 [6,37; 23,20]	75/131 (57,3)	8,08 [5,65; 11,63]	0,82 [0,59; 1,15]	0,3008
Dyspnoe	58/131 (44,3)	28,58 [10,18; NA]	53/131 (40,5)	16,76 [10,15; NA]	0,98 [0,67; 1,43]	0,8391
Schlaflosigkeit	52/131 (39,7)	NA [18,63; NA]	48/131 (36,6)	22,11 [12,68; NA]	0,91 [0,61; 1,35]	0,7362
Appetitlosigkeit	52/131 (39,7)	NA [17,48; NA]	63/131 (48,1)	9,23 [6,28; 24,90]	0,62 [0,43; 0,90]	0,0092
Obstipation	65/131 (49,6)	11,99 [6,47; NA]	84/131 (64,1)	2,83 [1,87; 3,88]	0,52 [0,38; 0,73]	< 0,0001
Diarrhoe	91/131 (69,5)	2,07 [1,87; 3,75]	90/131 (68,7)	2,79 [1,91; 3,75]	1,00 [0,75; 1,34]	0,9682
Finanzielle Schwierigkeiten	45/131 (34,4)	NA [24,94; NA]	38/131 (29,0)	NA [19,35; NA]	1,04 [0,67; 1,62]	0,8333

Quelle: (60)

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

HR [95%KI] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei *Baseline* und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention To Treat*; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend (*Not Applicable*); PRO: patientenberichtete Endpunkte (*Patient Reported Outcome*); QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire C-30*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); vs.: versus

Für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome in der ALTA-1L-Studie für 4 der 9Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Brigatinib gegenüber Crizotinib:

- Fatigue (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,67 [0,48; 0,93]; 0,0129),
- Übelkeit und Erbrechen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,55 [0,40; 0,76]; 0,0002),
- Appetitlosigkeit (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,62 [0,43; 0,90]; 0,0092), sowie
- Obstipation (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,52 [0,38; 0,73]; < ,0001).

Für die Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten war die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Nachfolgenden werden Kaplan-Meier-Plots und Verlaufskurven der signifikanten Symptome der CROWN-Studie dargestellt.

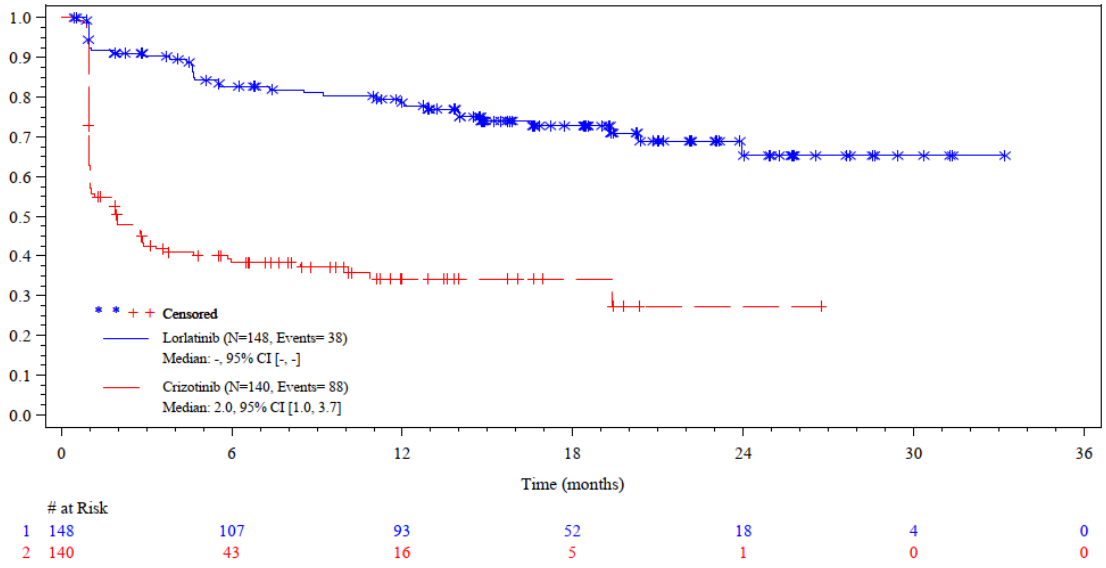


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit/ Erbrechen aus CROWN
(86)

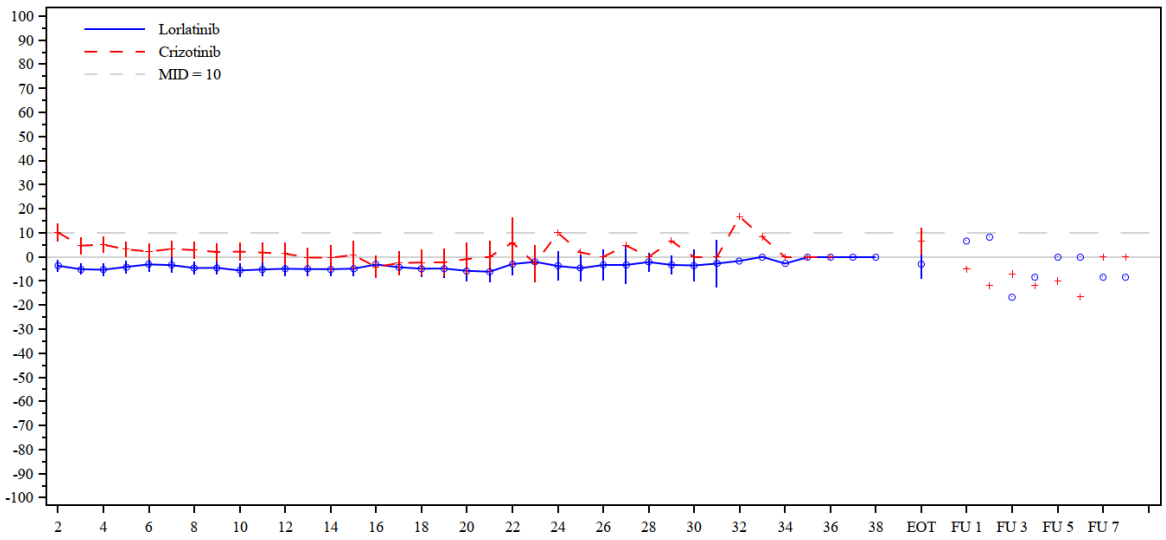


Abbildung 4-17: Verlauf der Domäne Übelkeit/ Erbrechen in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 38 gegenüber *Baseline* aus CROWN
(86)

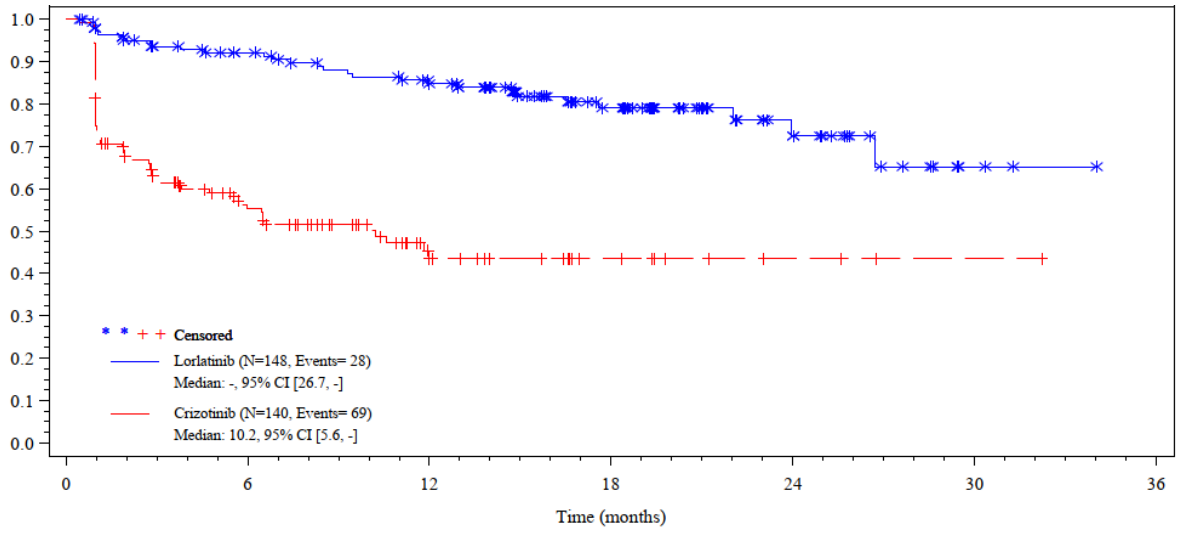


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung von Appetitlosigkeit aus CROWN
(86)

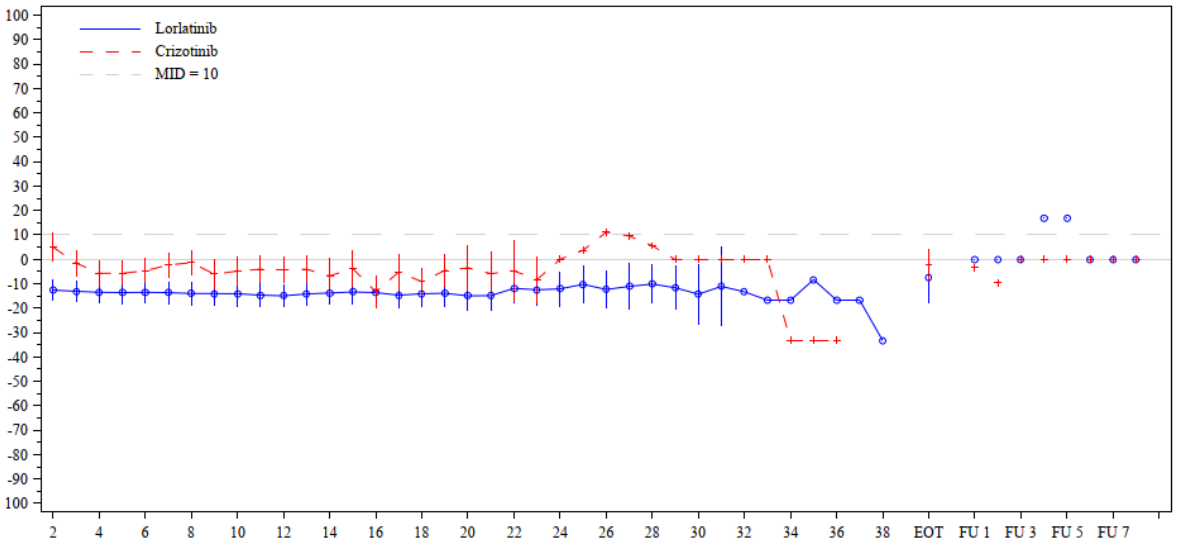


Abbildung 4-19: Verlauf der Domäne Appetitlosigkeit in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 38 gegenüber *Baseline* aus CROWN
(86)

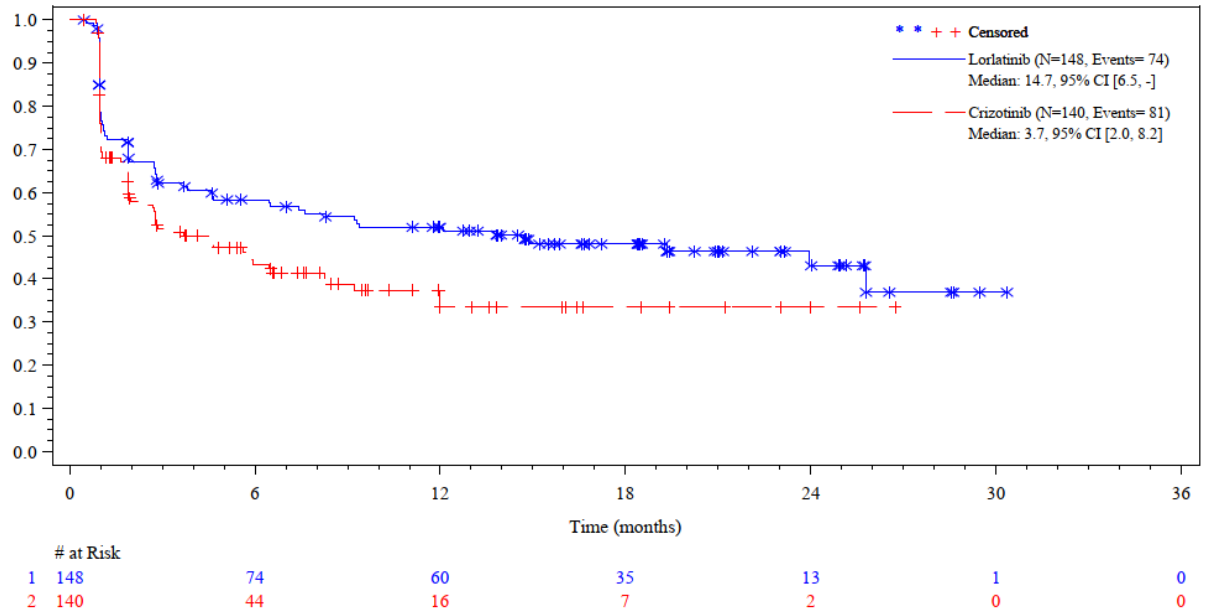


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung von Obstipation aus CROWN
(86)

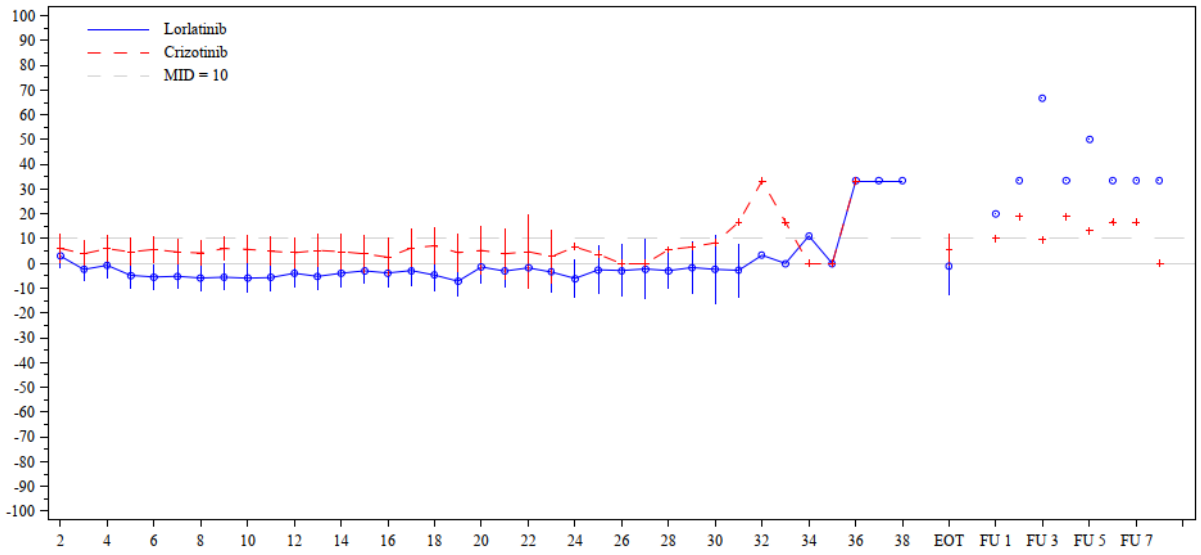


Abbildung 4-21: Verlauf der Domäne Obstipation in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 38 gegenüber *Baseline* aus CROWN
(86)

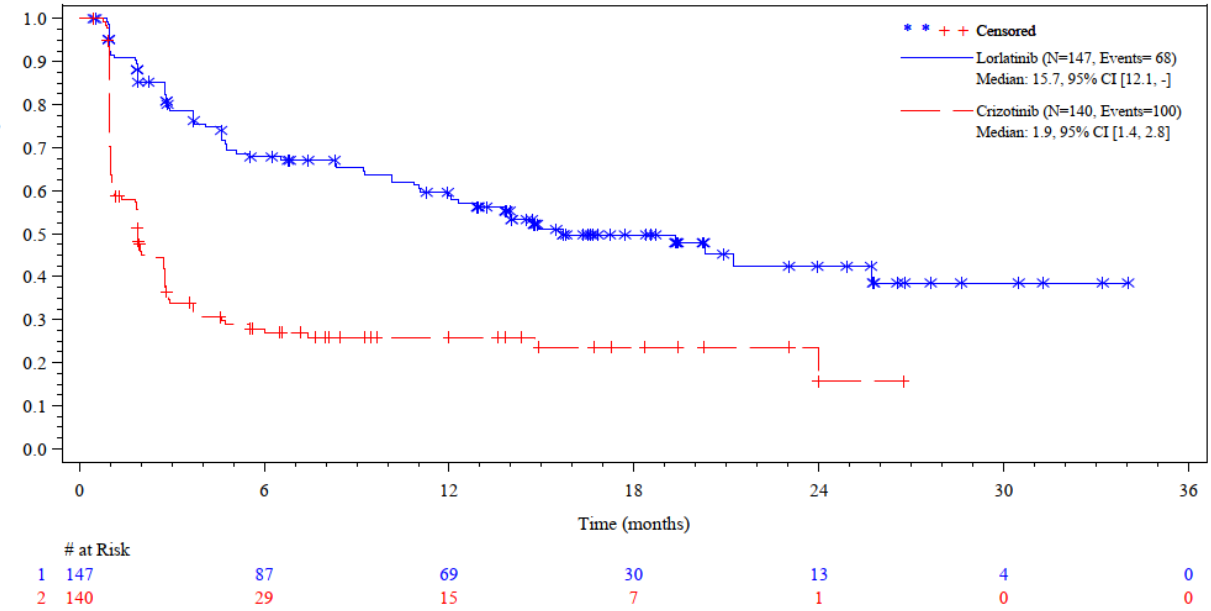


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Plot Zeit bis zur Verschlechterung von Diarrhoe aus CROWN
(86)

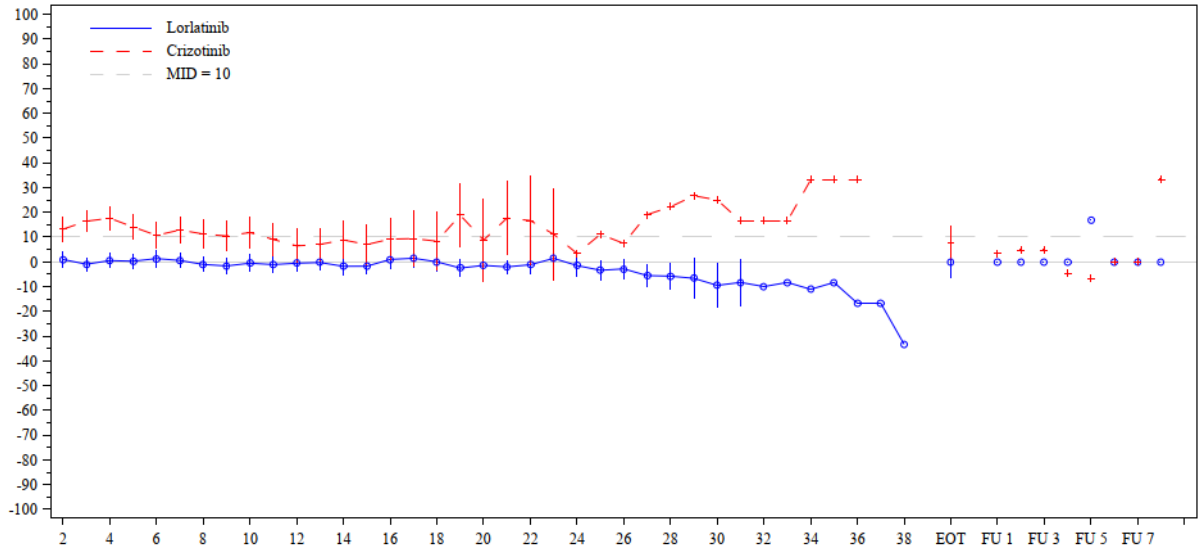


Abbildung 4-23: Verlauf der Domäne Diarrhoe in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 38 gegenüber *Baseline* aus CROWN
(86)

Nachfolgenden werden die Kaplan Meier Kurven der signifikanten Symptome aus der ALTA-1L-Studie dargestellt.

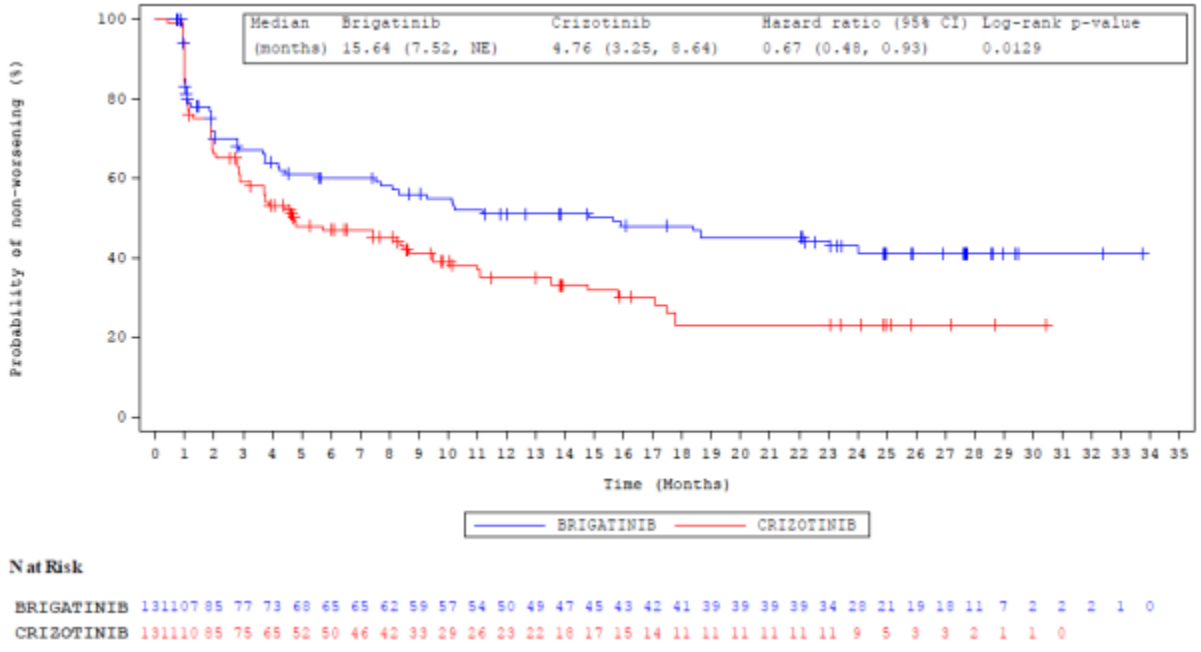


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung von Fatigue aus ALTA-1L
(60)

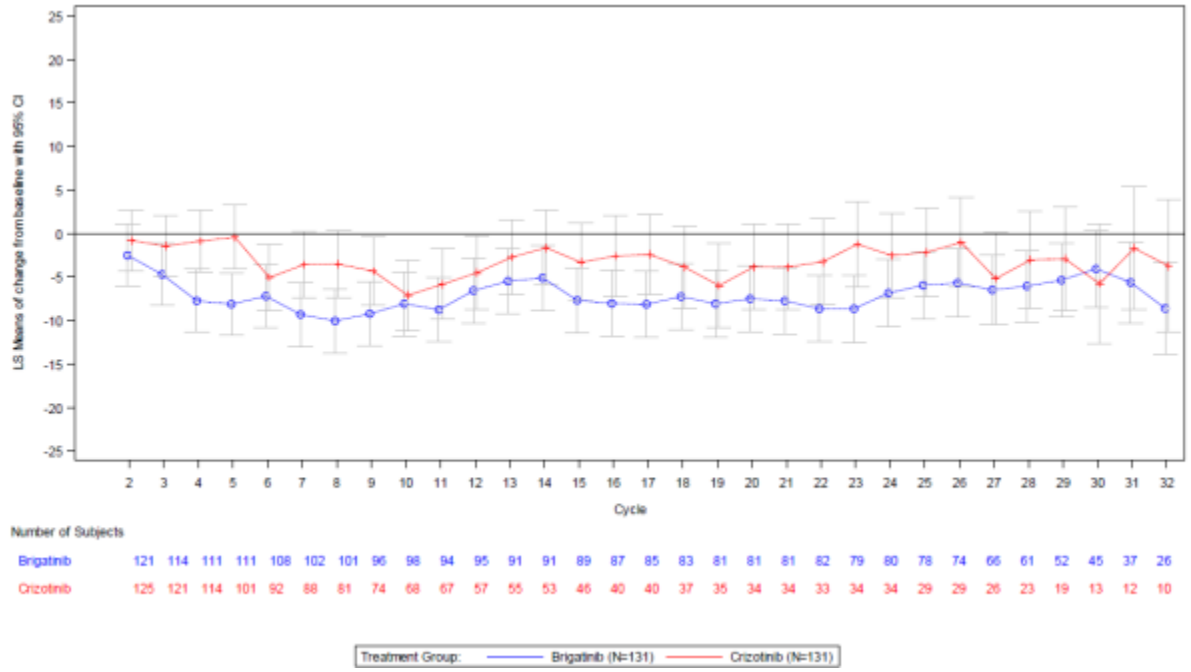


Abbildung 4-25: Verlauf der Domäne Fatigue in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber *Baseline* aus ALTA-1L
(60)

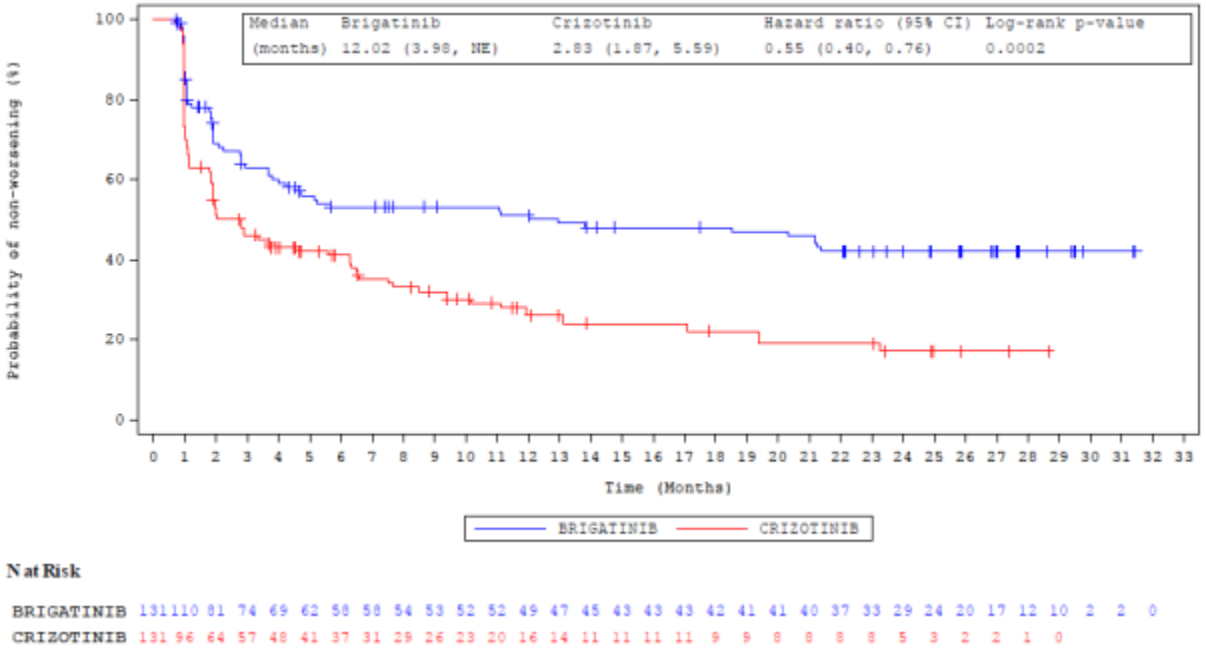


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit aus ALTA-1L
(60)

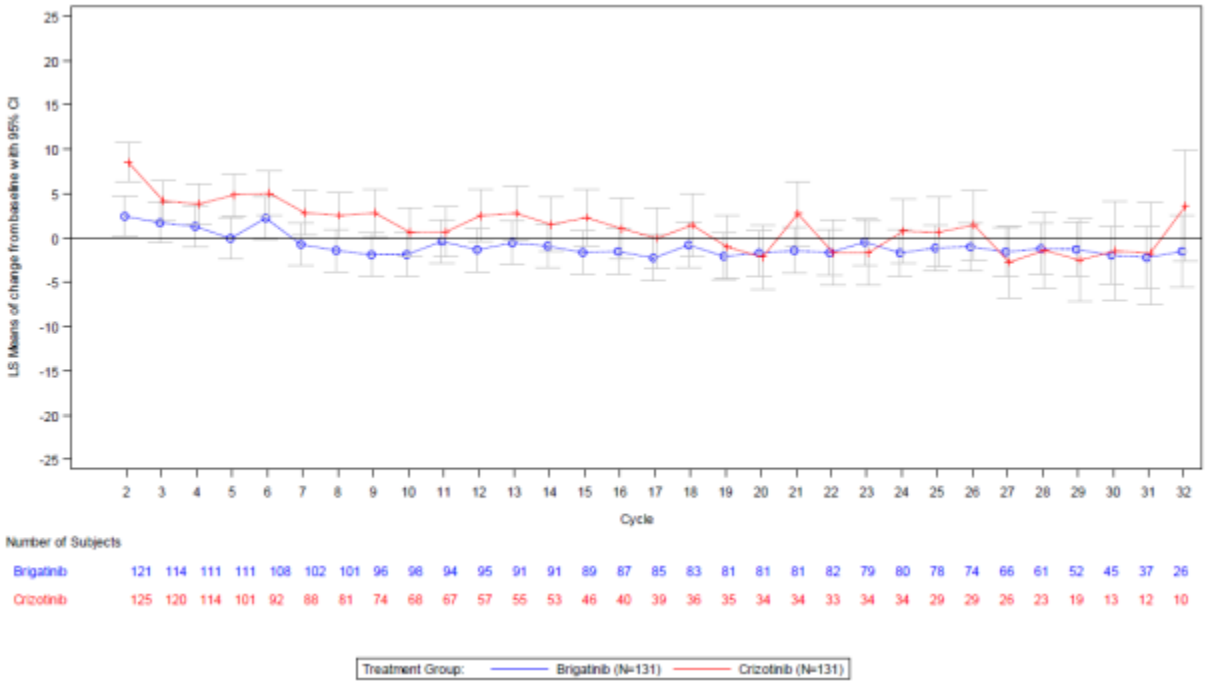


Abbildung 4-27: Verlauf der Domäne Übelkeit und Erbrechen in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber *Baseline* aus ALTA-1L
(60)

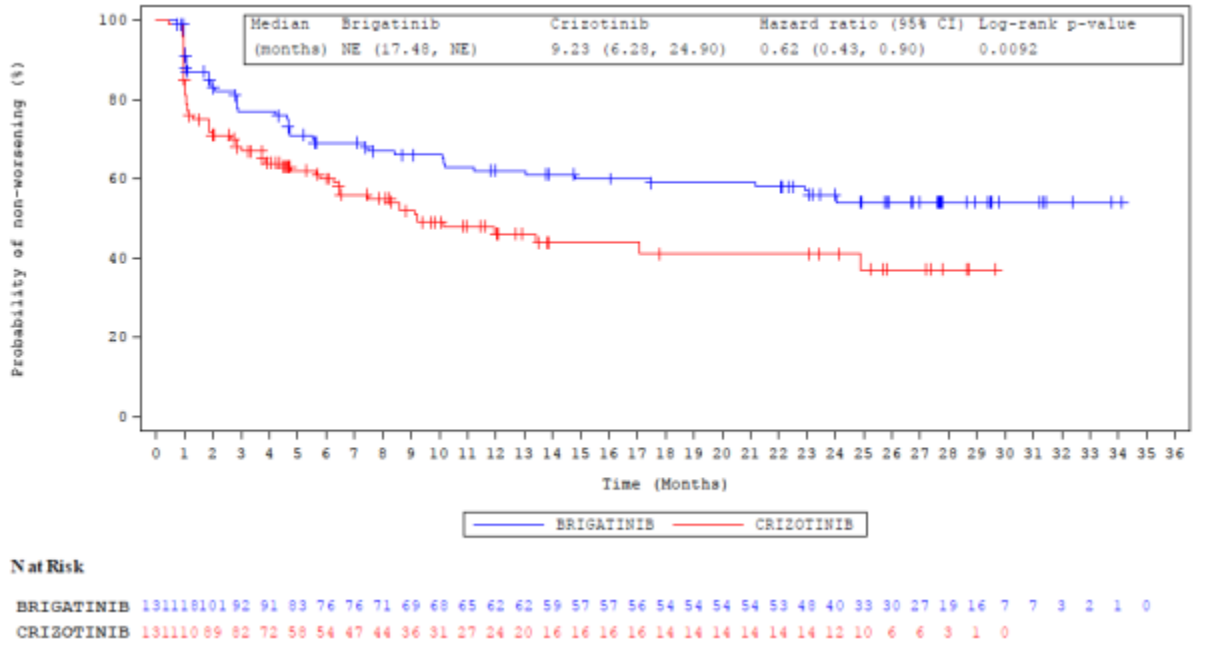


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung von Appetitverlust aus ALTA-1L
(60)

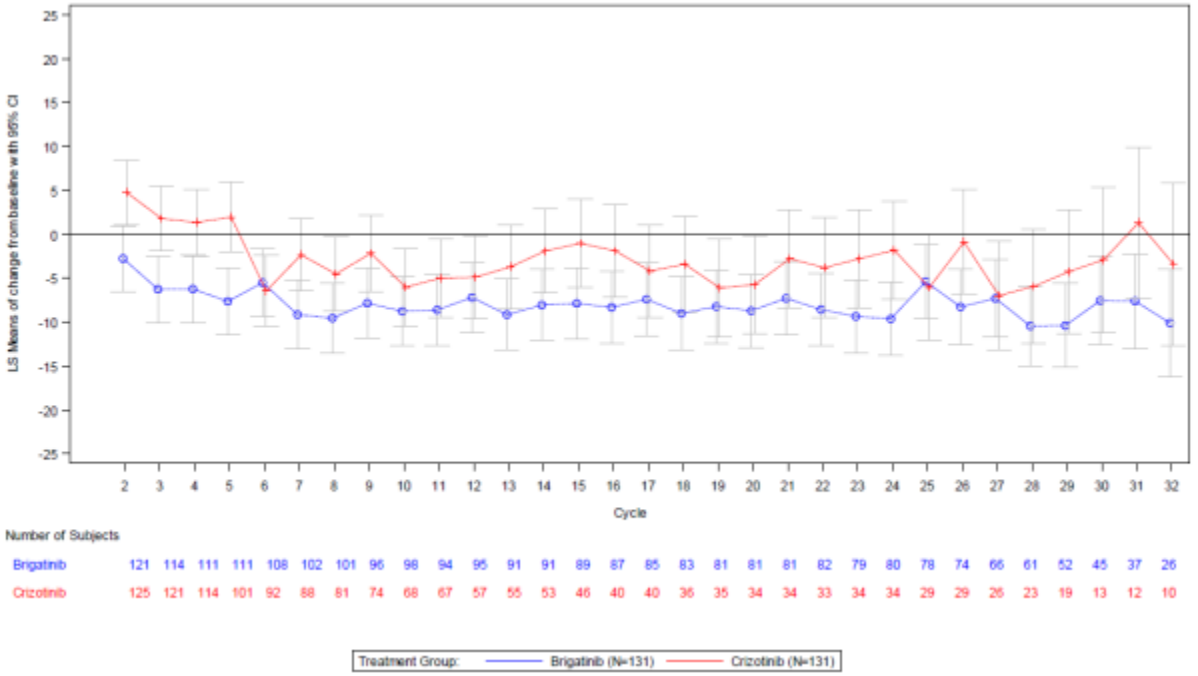


Abbildung 4-29: Verlauf der Domäne Appetitverlust in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber *Baseline* aus ALTA-1L
(60)

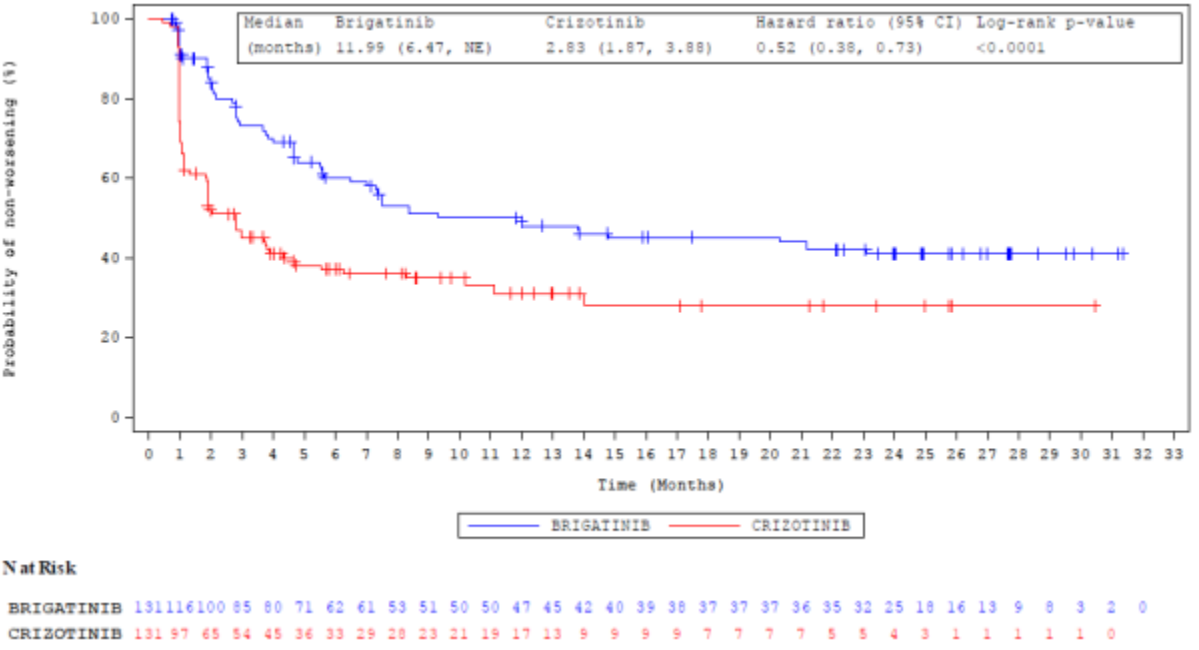


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung von Obstipation aus ALTA-1L
(60)

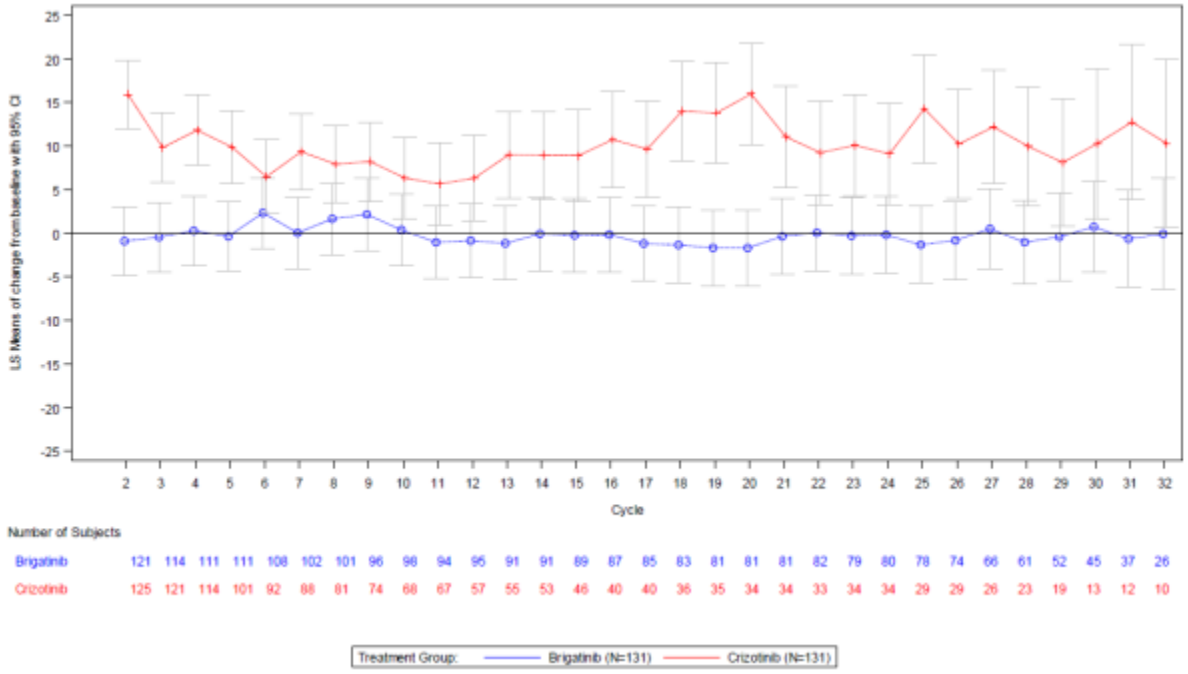


Abbildung 4-31: Verlauf der Domäne Obstipation in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber *Baseline* aus ALTA-1L
(60)

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 - indirekter Vergleich

Population ITT-PRO-Analyseset	**CROWN**		**ALTA-1L**		**Indirekter Vergleich**	
	Lorlatinib	**Crizotinib**	**Brigatinib**	**Crizotinib**	**Lorlatinib vs. Brigatinib**	
EORTC QLQ-C30 Symptomskala	**n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Maßgebliche Analyse						
Endpunkt: krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30: Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte						
Fatigue	81/148 (54,7)	76/140 (54,3)	66/131 (50,4)	83/131 (63,4)	1,281 [0,811; 2,023]	0,289
Übelkeit/ Erbrechen	38/148 (25,7)	88/140 (62,9)	67/131 (51,1)	92/131 (70,2)	0,402 [0,240; 0,672]	0,001
Schmerzen	91/148 (61,5)	69/140 (49,3)	69/131 (52,7)	75/131 (57,3)	1,490 [0,940; 2,362]	0,090
Dyspnoe	69/148 (46,6)	56/140 (40,0)	58/131 (44,3)	53/131 (40,5)	1,153 [0,685; 1,942]	0,592
Schlaflosigkeit	41/148 (27,7)	46/140 (32,9)	52/131 (39,7)	48/131 (36,6)	0,785 [0,439; 1,403]	0,414
Appetitlosigkeit	28/148 (18,9)	69/140 (49,3)	52/131 (39,7)	63/131 (48,1)	0,363 [0,202; 0,652]	0,001
Obstipation	74/148 (50,0)	81/140 (57,9)	65/131 (49,6)	84/131 (64,1)	1,335 [0,843; 2,112]	0,218
Diarrhoe	68/147 (46,3)	100/140 (71,4)	91/131 (69,5)	90/131 (68,7)	0,349 [0,227; 0,537]	< ,0001
Finanzielle Schwierigkeiten	42/147 (28,6)	29/140 (20,7)	45/131 (34,4)	38/131 (29,0)	1,247 [0,652; 2,386]	0,505

Quellen: (60, 86)

a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben, ermittelt.

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention To Treat*; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend (*Not Applicable*); PRO: patientenberichtete Endpunkte (*Patient Reported Outcome*); QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire C-30*); vs.: versus

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib zeigen, dass die Zeit bis zur Verschlechterung (mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz) in 3 der 9 Symptomen statistisch signifikant zugunsten von Lorlatinib gegenüber Brigatinib ist. Dazu zählen die Symptome Übelkeit/Erbrechen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,402 [0,240; 0,672]; < ,001), Appetitlosigkeit (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,363 [0,202; 0,652]; < ,0001) und Diarrhoe (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,349 [0,227; 0,537]; < ,0001).

Für die Symptome Fatigue, Schmerzen, Dsypnoe, Schlaflosigkeit, Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten zeigte der indirekte Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Lorlatinib und Brigatinib.

4.3.2.1.3.1.6 Endpunkt Morbidität - lungenkrebsspezifische Symptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt lungenkrebsspezifische Symptomatik EORTC QLQ-LC13 in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Lorlatinib	Brigatinib	Crizotinib
1	CROWN	●		●
1	ALTA-1L		●	●

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Standardisiertes Instrument zur Messung der lungenkrebsspezifischen Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire Lungencancer 13*)

Tabelle 4-72: Operationalisierung von lungenkrebssepzifische Symptomatik EORTC QLQ-LC13

Studie	Operationalisierung
CROWN	QLQ-LC13 war ein weiterer Endpunkt zur Wirksamkeit in der Studie und wurde wie folgt operationalisiert. Definition EORTC QLQ-LC13

Studie	Operationalisierung
	Der EORTC QLQ-LC13 ist ein Fragebogen zur Erhebung der für das Lungenkarzinom spezifischen Symptomatik. Der EORTC QLQ-LC13 besteht aus einer Multi-Item-Skala und 9 einzelnen Items, symptombezogenen Items (Dyspnoe, Husten, Bluthusten und verschiedene lokale Schmerzen), Nebenwirkungen (Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, Neuropathie und Haarausfall) und den Gebrauch von Schmerzmitteln durch Lungenkrebs-Patienten unter Chemotherapie. Die Werte der einzelnen Skalen liegen jeweils zwischen 0 und 100: je höher der Wert, desto höher die Belastung des Patienten durch die Symptome (52, 53). Datenerhebung Der jeweilige Fragebogen wurde von den Patienten selbst zur *Baseline*-Visite sowie am ersten Tag eines jeden Behandlungszyklus vor der Behandlung sowie zur Abschlussvisite ausgefüllt. Fehlende Werte Patienten mit fehlenden *Baseline*-Werten wurden von der Analyse ausgeschlossen. Weiterhin wurden fehlende Fragebögen nicht ersetzt. Fehlende Skalen wurden wie folgt ausgewertet: - Single-Item-Skala: Fehlende Messungen wurden nicht ersetzt. - Multi-Item-Skala: Nur wenn mindestens die Hälfte der Fragen einer Skala beantwortet worden war, wurde ein Score berechnet (als Durchschnitt der Werte der übrigen Subscores), anderenfalls wurde der Score als „fehlend“ gewertet. Datenanalyse: Die PRO-Analysepopulation war definiert als Patienten der Gesamtpopulation, die bei *Baseline* (letzte PRO Bewertung vor der ersten Studienbehandlung) eine Bewertung eines PRO-Endpunktes und mindestens eine PRO Bewertung nach Studieneintritt vervollständigt hatten. Die PRO-Analysepopulation war die Primärpopulation für die Änderung gegenüber *Baseline* und die Zeit bis zur Verschlechterung (*Time To Deterioration* [TTD]) bei patientenberichteten Schmerzen in der Brust, Dyspnoe oder Husten. Die Analysepopulationen wurden für EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L und EQ-VAS getrennt definiert. Für jeden Patienten wurde über alle Zyklen hinweg ein Durchschnittswert der mittleren Veränderung gegenüber *Baseline* auf den Symptomskalen berechnet. Eine Verbesserung auf den Symptomskalen ist definiert als mittlere Abnahme von mindestens 10 Punkten gegenüber *Baseline*. Bei den Symptomskalen ist eine Verschlechterung definiert als eine mittlere Zunahme von mindestens 10 Punkten gegenüber *Baseline*. Symptomskalen, die sich weder verbesserten noch verschlechterten, wurden als stabil angesehen (52, 53).
ALTA-1L	**EORTC QLQ-LC13** Gemäß Amendment 1 des ursprünglichen Studienprotokolls (22. Oktober 2015) vom 21. September 2016 wurde der EORTC QLQ-LC13-Fragebogen als Instrument zur Erfassung der Symptomatik ergänzt. Das Amendment erfolgte somit mehr als 4 Monate nach Einschluss des ersten Patienten in die Studie am 05. Mai 2016. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits 134 (48,9 %) der insgesamt 275 Patienten (ITT-Population) eingeschlossen. Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-LC13 lagen zu *Baseline* bei 46,0 % (63/137) im Brigatinib-Arm bzw. 56,5 % (78/138) im Crizotinib-Arm und folglich deutlich unter 70 %, weshalb der pharmazeutische Unterneher in seinem Dossier drauf hinweist, dass die Ergebnisse auf Basis dieses Fragebogens keine validen Aussagen zum Zusatznutzen erlaubten. Die Ergebnisse wurden entsprechend nicht im Dossier dargestellt. Allerdings wurden die Ergebnisse des Fragebogens nachgereicht und vom IQWiG bewertet. Bei den Patienten, für die das Ausfüllen des Fragebogen infrage kamen, handelt es sich um eine zufällige und repräsentative Teilpopulation, und da sich auch sonst keine Aspekte ergaben, die gegen eine Verwendbarkeit der Daten sprachen, wurden die Daten im ersten Addendum zur Nutzenbewertung dargestellt (77).
Quellen: (60, 61, 78) bzw.: beziehungsweise; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (*European Quality of Life-5 Dimensions – 5 Levels*); EQ-VAS: EQ-Visuelle Analogskala; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention To Treat*; IQWiG: Insitut für	

Studie	Operationalisierung
Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte (*Mixed Model Repeated Measures*); MRT: Magnetresonanztomografie; PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (*Patient Reported Outcome*); QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire C-30*); QLQ-LC13: Standardisiertes Instrument zur Messung der lungenkrebsspezifischen Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire Lungencancer 13*); TTD: Zeit bis zur Verschlechterung (*Time To Deterioration*); u. a.: unter anderem; ZNS: Zentralnervensystem	

Indirekter Vergleich

Für jede Skala des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens war die Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dem Zeitpunkt, an dem die jeweilige Skala um ≥ 10 Punkte im Vergleich zur Baseline zunahm.

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

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

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität - lungenkrebsspezifische Symptomatik EORTC QLQ-LC13 – indirekte Vergleiche aus RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CROWN	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ALTA-1L	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Standardisiertes Instrument zur Messung der lungenkrebsspezifischen Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire Lungencancer 13*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); ITT: *Intention To Treat*						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial beider Studien CROWN und ALTA-1L wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Bei beiden Studien wurde der Endpunkt Symptomatik gemessen anhand des QLQ-LC13 über Patientenberichte operationalisiert. Trotz des offenen Studiendesigns wird insgesamt von einem niedrigen Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ausgegangen, da durch

die Verwendung des validierten, reliablen und standardisierten Fragebogens EORTC QLQ-LC13 der Einfluss von verzerrenden Einflüssen minimiert wurde.

Bei der ALTA-1L-Studie muss beachtet werden, dass der Endpunkt erst nach Studienbeginn erhoben wurde und somit nicht von allen Patienten Daten vorliegen. Es kann allerdings davon ausgegangen werden, dass die Teilpopulation von Patienten, von denen Daten vorliegen, eine zufällige Stichprobe der Gesamtpopulation abbilden und die Ergebnisse aus der ALTA-1L-Studie somit zum Ableiten eines Zusatznutzens verwendet werden können.

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

Tabelle 4-74: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-LC13-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CROWN – RCT für indirekte Vergleiche

Studie: CROWN **Population:** **ITT-PRO Analyseset** **Rücklaufquoten_** **EORTC QLQ-LC13**	**Hauptanalyse**	
	Lorlatinib **N = 149**	**Crizotinib** **N = 147**
Studienvisite	**n/N (%)**	**n/N (%)**
Baseline	141/147 (95,9)	139/142 (97,9)
Zyklus 2, Tag 1	141/146 (96,6)	130/136 (95,6)
Zyklus 3, Tag 1	138/140 (98,6)	125/130 (96,2)
Zyklus 4, Tag 1	131/136 (96,3)	122/123 (99,2)
Zyklus 5, Tag 1	130/132 (98,5)	114/117 (97,4)
Zyklus 6, Tag 1	119/128 (93,0)	104/108 (96,3)
Zyklus 7, Tag 1	121/127 (95,3)	98/101 (97,0)
Zyklus 8, Tag 1	122/125 (97,6)	91/95 (95,8)
Zyklus 9, Tag 1	119/121 (98,3)	81/83 (97,6)
Zyklus 10, Tag 1	116/118 (98,3)	74/77 (96,1)
Zyklus 11, Tag 1	116/117 (99,1)	74/75 (98,7)
Zyklus 12, Tag 1	115/117 (98,3)	62/63 (98,4)
Zyklus 13, Tag 1	109/114 (95,6)	56/58 (96,6)
Zyklus 14, Tag 1	110/113 (97,3)	49/49 (100)
Zyklus 15, Tag 1	109/112 (97,3)	44/45 (97,8)
Zyklus 16, Tag 1	101/106 (95,3)	39/40 (97,5)

Studie: CROWN **Population:** **ITT-PRO Analyseset** **Rücklaufquoten_** **EORTC QLQ-LC13**	**Hauptanalyse**	
	Lorlatinib **N = 149**	**Crizotinib** **N = 147**
Studienvisite	**n/N (%)**	**n/N (%)**
Zyklus 17, Tag 1	91/94 (96,8)	31/33 (93,9)
Zyklus 18, Tag 1	84/86 (97,7)	29/29 (100)
Zyklus 19, Tag 1	77/77 (100)	23/24 (95,8)
Zyklus 20, Tag 1	68/70 (97,1)	19/19 (100)
Zyklus 21, Tag 1	64/65 (98,5)	17/18 (94,4)
Zyklus 22, Tag 1	55/56 (98,2)	14/15 (93,3)
Zyklus 23, Tag 1	47/49 (95,9)	10/13 (76,9)
Zyklus 24, Tag 1	43/43 (100)	9/10 (90,0)
Zyklus 25, Tag 1	38/38 (100)	9/9 (100)
Zyklus 26, Tag 1	35/36 (97,2)	9/9 (100)
Zyklus 27, Tag 1	30/30 (100)	7/7 (100)
Zyklus 28, Tag 1	23/24 (95,8)	6/6 (100)
Zyklus 29, Tag 1	20/20 (100)	5/5 (100)
Zyklus 30, Tag 1	14/14 (100)	4/4 (100)
Zyklus 31, Tag 1	12/12 (100)	2/2 (100)
Zyklus 32, Tag 1	10/10 (100)	2/2 (100)
Zyklus 33, Tag 1	8/8 (100)	2/2 (100)
Zyklus 34, Tag 1	6/6 (100)	1/1 (100)
Zyklus 35, Tag 1	4/4 (100)	1/1 (100)
Zyklus 36, Tag 1	2/2 (100)	1/1 (100)
Zyklus 37, Tag 1	2/2 (100)	0
Zyklus 38, Tag 1	1/1 (100)	0
Ende der Behandlung	27/43 (62,8)	79/114 (69,3)
Follow-up		

Studie: CROWN **Population:** **ITT-PRO Analyseset** **Rücklaufquoten_** **EORTC QLQ-LC13**	**Hauptanalyse**	
	Lorlatinib **N = 149**	**Crizotinib** **N = 147**
Studienvisite	**n/N (%)**	**n/N (%)**

Quelle: (86)

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: *Intention To Treat*; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (*Patient Reported Outcome*); QLQ-LC13: Standardisiertes Instrument zur Messung der lungenkrebsspezifischen Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire Lungencancer 13*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*)

Der Anteil der ausgefüllten Fragebögen lag sowohl unter Lorlatinib als auch unter Crizotinib zu allen Erhebungszeitpunkten bis Zyklus 38 über 70 % (siehe Tabelle 4-74).

In der ALTA-1L-Studie wurden gemäß Protokolländerung vom 21.09.2016 Daten zur Symptomatik auch mit dem Instrument EORTC QLQ-LC13 erhoben. Diese Erfassung startete ca. 4 Monate nach Einschluss der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits 134 der insgesamt 275 Patientinnen und Patienten (48,9 %) randomisiert. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in Modul 4 B des Dossiers keine Ergebnisse für den EORTC QLQ-LC13 dargestellt und dies damit begründet, dass die Rückläufe, bezogen auf die gesamte Studienpopulation, deutlich unter 70 % lägen und daher ein relevanter Anteil der Studienpopulation nicht in die Erhebung eingegangen sei. In der Dossierbewertung wurde dargelegt, dass es sich bei den 141 Patientinnen und Patienten, die nach der Einführung des EORTC QLQ-LC13 eingeschlossen wurden, um eine zufällige und repräsentative Teilpopulation handelt und sich aus den Angaben des pU im Dossier auch keine sonstigen Aspekte ergaben, die gegen eine Verwertbarkeit der Daten sprachen (76). Mit der Stellungnahme hat der pU die Auswertungen zum EORTC QLQ-LC13 vorgelegt, die vom IQWiG in einem Addendum zur Nutzenbewertung bewertet wurden (77). Trotzdem existieren für den Fragebogen QLQ-LC13 keine Rücklaufquoten, die für einen Vergleich herangezogen werden können.

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung für den Endpunkt lungenkrebsspezifische Symptomatik EORTC QLQ-LC13 aus CROWN – RCT für indirekte Vergleiche

CROWN	**Lorlatinib**		**Crizotinib**		**Lorlatinib vs. Crizotinib**	
EORTC QLQ-LC13 Symptomskala	**n/N (%)**	**Mediane in Monate (95 %-KI)**	**n/N(%)**	**Mediane in Monate (95 %-KI)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Maßgebliche Analyse						
Endpunkt: lungenkrebsspezifische Symptomatik EORTC QLQ-LC13–Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte						
Dyspnoe	89/144 (61,8)	6,4 [3,8; 11,2]	64/137 (46,7)	8,4 [6,4; NA]	1,335 [0,965; 1,846]	0,0801
Schmerzen (Brust)	49/143 (34,3)	NA [NA; NA]	42/139 (30,2)	NA [NA; NA]	1,022 [0,673; 1,552]	0,9128
Schmerzen (Arm/ Schulter)	57/146 (39,0)	NA [13,8; NA]	39/139 (28,1)	NA [NA; NA]	1,320 [0,877; 1,987]	0,1838
Schmerzen (andere)	76/143 (53,1)	7,5 [5,6; 24,0]	68/138 (49,3)	10,1 [6,4; 12,3]	0,961 [0,688; 1,342]	0,7930
Husten	44/146 (30,1)	NA [23,3; NA]	44/139 (31,7)	NA [23,1; NA]	0,720 [0,471; 1,102]	0,1291
Hämoptoe	15/146 (10,3)	NA [NA; NA]	11/138 (8,0)	NA [NA; NA]	0,995 [0,450; 2,198]	0,9916
Alopezie	57/145 (39,3)	NA [12,9; NA]	44/139 (31,7)	NA [NA; NA]	1,127 [0,759; 1,673]	0,5451
Dysphagie	50/146 (34,2)	NA [21,2; NA]	54/138 (39,1)	NA [11,1; NA]	0,664 [0,449; 0,984]	0,0394
Mundschmerzen	51/146 (34,9)	NA [19,4; NA]	45/138 (32,6)	NA [14,5; NA]	0,900 [0,598; 1,355]	0,6232
periphere Neuropathie	97/146 (66,4)	3,7 [2,9; 6,2]	83/139 (59,7)	5,5 [3,7; 7,6]	1,082 [0,805; 1,454]	0,6011

Quellen: (86)

Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach Behandlung, Vorhandensein von ZNS-Metastasten und Ethnie analysiert.

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention To Treat*; KI, Konfidenzintervall; NA: nicht anwendbar (*Not Applicable*); PRO: patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcome); QLQ-LC13: Standardisiertes Instrument zur Messung der lungenkrebsspezifischen Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire Lungencancer 13*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); vs.: versus

Für den Endpunkt lungenkrebsspezifische Symptomatik EORTC QLQ-LC13 zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome in der CROWN-Studie für das Symptom Dysphagie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lorlatinib gegenüber Crizotinib (HR: 0,664, 95 %-KI: 0,449; 0,984, p = 0,0394).

Für die Symptome Alopezie, Husten, Dyspnoe, Hämoptoe, Schmerzen (Arm oder Schulter), Brustschmerzen, Schmerzen in anderen Regionen, periphere Neuropathie und Mundschmerzen war die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome zwischen dem zu bewertenden Medikament Lorlatinib und Crizotinib nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung für den Endpunkt lungenkrebsspezifische Symptomatik EORTC QLQ-LC13 aus ALTA-1L – RCT für indirekte Vergleiche

ALTA-1L	**Brigatinib**		**Crizotinib**		**Brigatinib vs. Crizotinib**	
EORTC QLQ-LC13 Symptomskala	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Mediane in Monate (95 %-KI)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Mediane in Monate (95 %-KI)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Maßgebliche Analyse						
Endpunkt: lungenkrebsspezifische Symptomatik EORTC QLQ-LC13 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte						
Dyspnoe	27/63 (42,9)	24,0 [7,4; NA]	42/78 (53,8)	8,3 [4,5; 19,3]	0,64 [0,39; 1,05]	0,076
Schmerzen (Brust)	23/63 (36,5)	NA [15,8; NA]	31/78 (39,7)	13,9 [7,7; NA]	0,77 [0,44; 1,32]	0,307
Schmerzen (Arm/ Schulter)	21/63 (33,3)	NA [13,9; NA]	38/78 (48,7)	12,1 [6,5; 16,7]	0,51 [0,30; 0,88]	0,011
Schmerzen (andere)	29/63 (46,0)	15,9 [2,9; NA]	37/78 (47,4)	11,5 [4,7; 27,8]	0,88 [0,54; 1,45]	0,620
Husten	25/63 (39,7)	NA [7,4: NA]	29/78 (37,2)	24,2 [11,8; NA]	0,97 [0,57; 1,67]	0,971
Hämoptoe	8/63 (12,7)	NA	6/78 (7,7)	NA	1,45 [0,50; 4,20]	0,507
Alopezie	19/63 (30,2)	NA [18,5; NA]	25/78 (32,1)	NA [9,5; NA]	0,76 [0,42; 1,39]	0,452
Dysphagie	26/63 (41,3)	24,9 [12,9; NA]	27/78 (34,6)	22,1 [13,9; NA]	0,98 [0,57; 1,69]	0,873
Mundschmerzen	32/63 (50,8)	8,3 [3,1; NA]	35/78 (44,9)	14,8 [5,5; NA]	1,14 [0,70; 1,84]	0,624
periphere Neuropathie	24/63 (38,1)	NA [8,3; NA]	43/78 (55,1)	7,4 [3,7; 14,8]	0,53 [0,32; 0,89]	0,017
Quelle: (60)						

ALTA-1L	**Brigatinib**		**Crizotinib**		**Brigatinib vs. Crizotinib**	
EORTC QLQ-LC13 Symptomskala	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Mediane in Monate (95 %-KI)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Mediane in Monate (95 %-KI)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
HR [95%KI] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei *Baseline* und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention To Treat*; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht anwendbar (*Not Applicable)*; PRO: patientenberichtete Endpunkte (*Patient Reported Outcome*); QLQ-LC13: Standardisiertes Instrument zur Messung der lungenkrebsspezifischen Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire Lungencancer 13*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); vs.: versus						

In der ALTA-1L-Studie zeigte sich für die Skalen Schmerzen (Arm/ Schulter) (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,51 [0,30; 0,88]; 0,011) und periphere Neuropathie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,53 [0,32; 0,89]; 0,017) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

Für die Skalen Dyspnoe, Schmerzen (Brust), Schmerzen (andere), Husten, Hämoptoe, Alopezie, Dysphagie und Mundschmerzen zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der ALTA-1L-Studie.

Nachfolgend werden die Skalen mit signifikanten Unterschieden in den einzelnen Studien anhand von Kaplan-Meier-Plots und (sofern vorhanden) Verlaufskurven grafisch dargestellt.

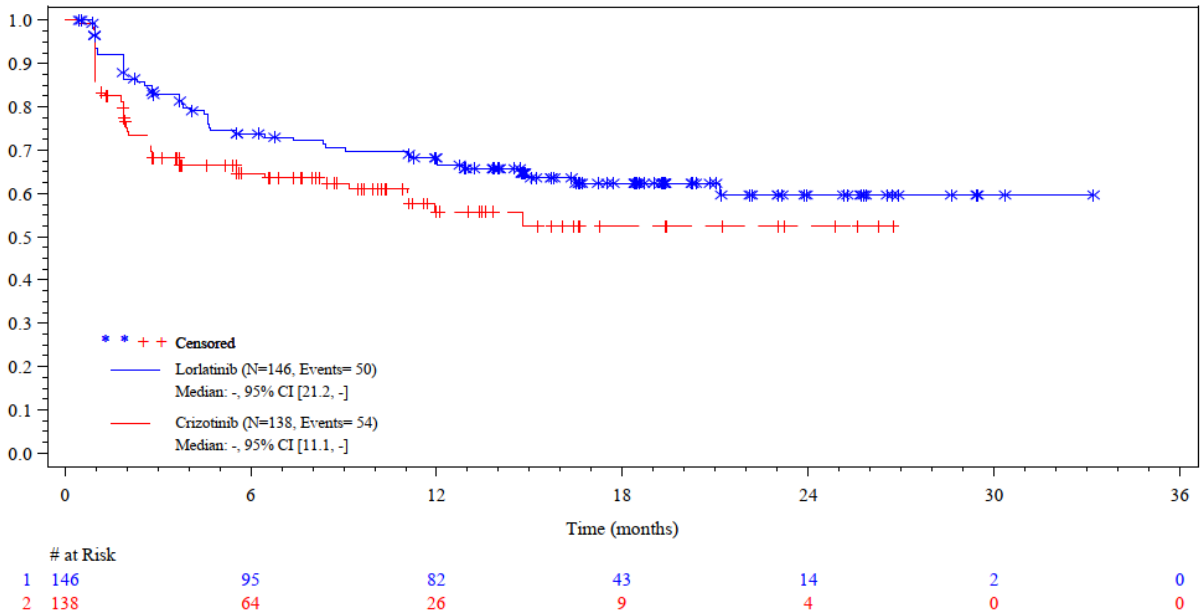


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung von Dysphagie aus CROWN
(86)

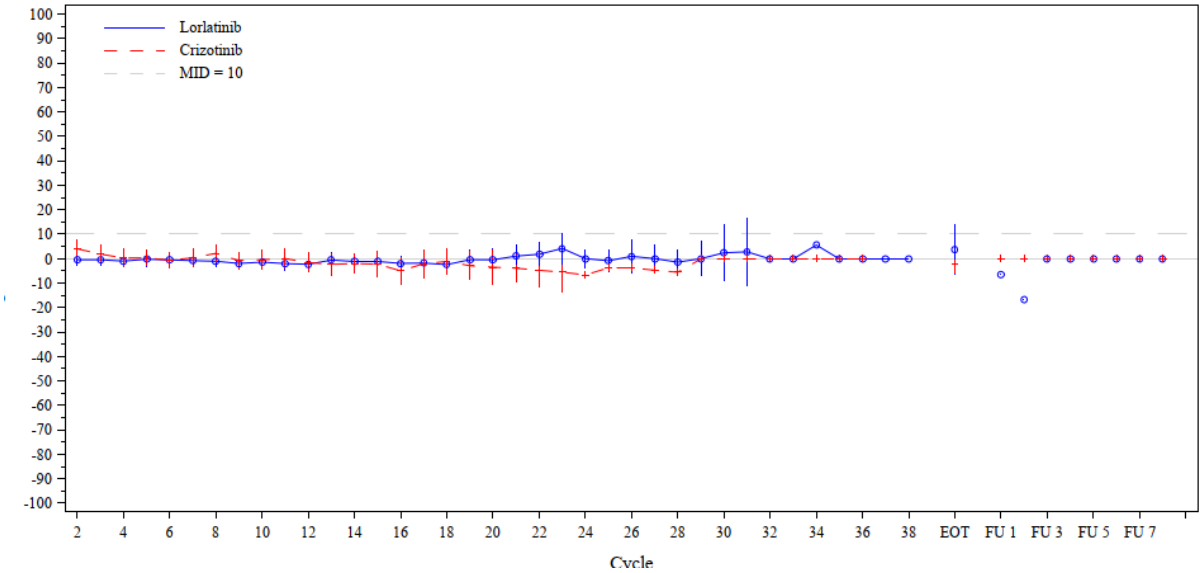


Abbildung 4-33: Verlauf der Domäne Dysphagie in beiden Behandlungsarmen zwischen Zyklen 2 und 38 gegenüber *Baseline* aus CROWN
(86)

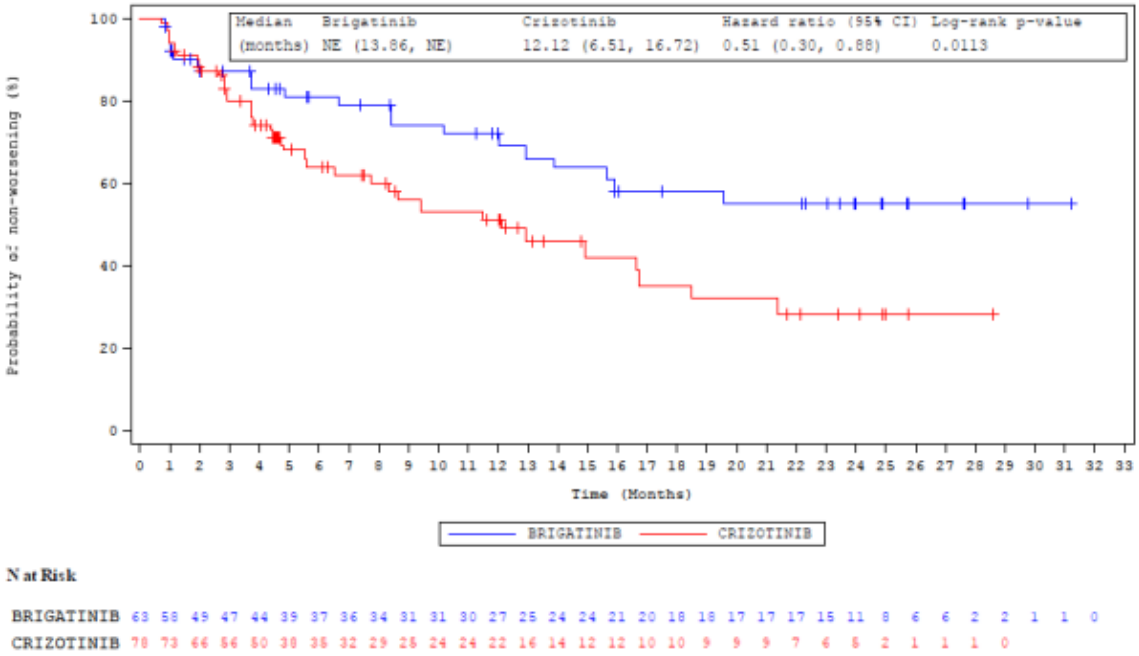


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen (Arm/ Schulter) aus ALTA-1L
(76)

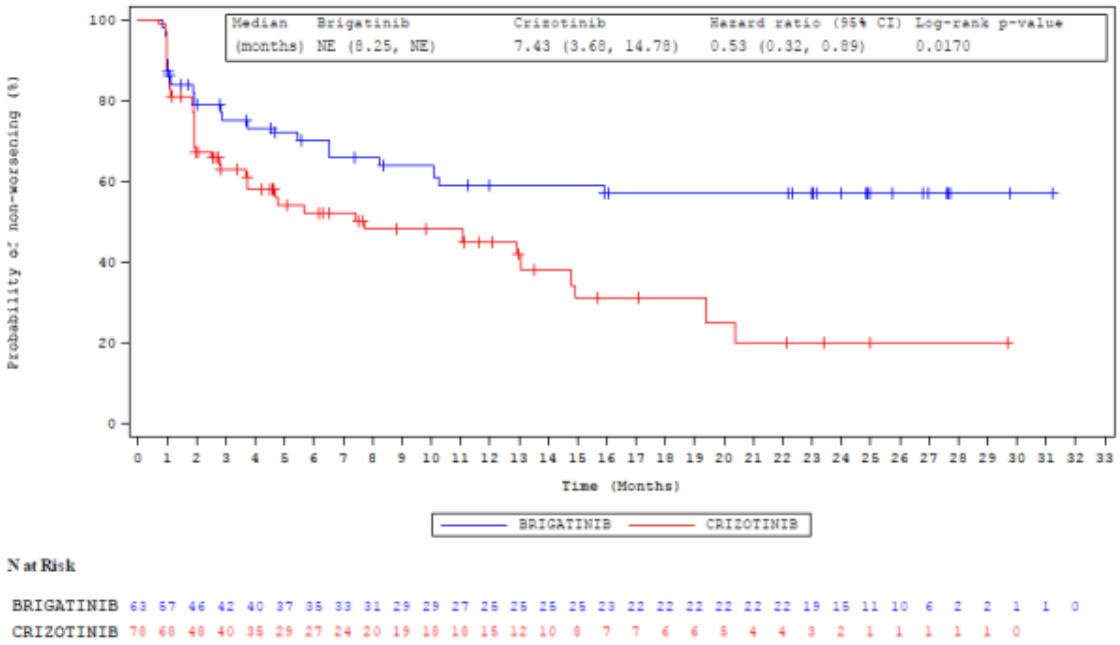


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung von peripherer Neuropathie aus ALTA-1L
(76)

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

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

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

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-LC13 - indirekter Vergleich

Population PRO Analyseset	**CROWN**		**ALTA-1L**		**Indirekter Vergleich**	
	Lorlatinib	**Crizotinib**	**Brigatinib**	**Crizotinib**	**Lorlatinib vs. Brigatinib**	
EORTC QLQ-LC13 Symptomskala	**n/N (%)**	**n/N (%)**	**n/N (%)**	**n/N (%)**	**HR[a] [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Maßgebliche Analyse						
Endpunkt: lungenkrebsspezifische Symptomatik EORTC QLQ-LC13 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte						
Dyspnoe	89/144 (61,8)	64/137 (46,7)	27/63 (42,9)	42/78 (53,8)	2,086 [1,154; 3,770]	0,015
Schmerzen (Brust)	49/143 (34,3)	42/139 (30,2)	23/63 (36,5)	31/78 (39,7)	1,327 [0,666; 2,647]	0,421
Schmerzen (Arm/ Schulter)	57/146 (39,0)	39/139 (28,1)	21/63 (33,3)	38/78 (48,7)	2,588 [1,317; 5,088]	0,006
Schmerzen (andere)	76/143 (53,1)	68/138 (49,3)	29/63 (46,0)	37/78 (47,4)	1,092 [0602; 1,982]	0,772
Husten	44/146 (30,1)	44/139 (31,7)	25/63 (39,7)	29/78 (37,2)	0,742 [0,374; 1,473]	0,394
Hämoptoe	15/146 (10,3)	11/138 (8,0)	8/63 (12,7)	6/78 (7,7)	0,686 [0,182; 2,587]	0,578
Alopezie	57/145 (39,3)	44/139 (31,7)	19/63 (30,2)	25/78 (32,1)	1,483 [0,742; 3,038]	0,282
Dysphagie	50/146 (34,2)	54/138 (39,1)	26/63 (41,3)	27/78 (34,6)	0,678 [0,347; 1,324]	0,255
Mundschmerzen	51/146 (34,9)	45/138 (32,6)	32/63 (50,8)	35/78 (44,9)	0,789 [0,419; 1,487]	0,464
periphere Neuropathie	97/146 (66,4)	83/139 (59,7)	24/63 (38,1)	43/78 (55,1)	2,042 [1,131; 3,686]	0,018

Quellen: (60, 86)

a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben, ermittelt.

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention To Treat*; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht anwendbar (*Not Applicable*); PRO: Patientenberichtete Endpunket (*Patient Reported Outcome*); QLQ-LC13: Standardisiertes Instrument zur Messung der lungenkrebsspezifischen Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire Lungencancer 13*); vs.: versus

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib zeigen, dass für den Endpunkt Symptomatik gemessen anhand des QLQ-LC13 in 3 Skalen ein Nachteil von Lorlatinib gegenüber der zVT Brigatinib vorliegt. Diese 3 Skalen sind Dyspnoe (HR nach Bucher et al. (HR [95 %-KI]; p-Wert: 2,086 [1,154; 3,770]; 0,015), Schmerzen im Arm oder der Schulter (HR nach Bucher et al. (HR [95 %-KI]; p-Wert: 2,588 [1,317; 5,088]; 0,006) sowie periphere Neuropathie (HR nach Bucher et al. (HR [95 %-KI]; p-Wert: 2,042 [1,131; 3,686]; 0,018). Die Analysen der anderen Skalen ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede.

4.3.2.1.3.1.7 Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – indirekter Vergleich aus RCT

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

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-78: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Lorlatinib	Brigatinib	Crizotinib
1	CROWN	•		•
1	ALTA-1L		•	•

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire C-30*)

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

Tabelle 4-79: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CROWN	QLQ-C30 war ein weiterer Endpunkt zur Wirksamkeit in der Studie und wurde wie folgt operationalisiert. Definition EORTC QLQ-C30 Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der Fragebogen umfasst insgesamt 30 Fragen, der neben dem globalen Gesundheitsstatus u. a Fragen zu 8 tumorbezogenen Symptomen bzw. Symptomskalen (Müdigkeit/ Fatigue, Übelkeit/ Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe) und zu finanziellen Schwierigkeiten stellt, welche der Nutzendimension Morbidität zuzuordnen sind. Datenerhebung Der jeweilige Fragebogen wurde von den Patienten selbst zur *Baseline*-Visite sowie am ersten Tag eines jeden Behandlungszyklus vor der Behandlung sowie zur Abschlussvisite ausgefüllt. Fehlende Werte Patienten mit fehlenden *Baseline*-Werten wurden von der Analyse ausgeschlossen. Weiterhin wurden fehlende Fragebögen nicht ersetzt. Fehlende Skalen wurden wie folgt ausgewertet: - Single-Item-Skala: Fehlende Messungen wurden nicht ersetzt. - Multi-Item-Skala: Nur wenn mindestens die Hälfte der Fragen einer Skala beantwortet worden war, wurde ein Score berechnet (als Durchschnitt der Werte der übrigen Subscores), anderenfalls wurde der Score als „fehlend“ gewertet. Datenanalyse Die PRO-Analysepopulation war definiert als Patienten der Gesamtpopulation, die bei *Baseline* (letzte PRO Bewertung vor der ersten Studienbehandlung) eine Bewertung eines PRO-Endpunktes und mindestens eine PRO Bewertung nach Studieneintritt vervollständigt hatten. Die PRO-Analysepopulation war die Primärpopulation für die Änderung gegenüber *Baseline* und die Zeit bis zur Verschlechterung (*Time To Deterioration* [TTD]) bei patientenberichteten Schmerzen in der Brust, Dyspnoe oder Husten. Die Analysepopulationen wurden für EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L und EQ-VAS getrennt definiert. Für jeden Patienten wurde über alle Zyklen hinweg ein Durchschnittswert der mittleren Veränderung gegenüber *Baseline* auf den Symptomskalen berechnet. Eine Verbesserung auf den Symptomskalen ist definiert als mittlere Abnahme von mindestens 10 Punkten gegenüber *Baseline*. Bei den Symptomskalen ist eine Verschlechterung definiert als eine mittlere Zunahme von mindestens 10 Punkten gegenüber *Baseline*. Symptomskalen, die sich weder verbesserten noch verschlechterten, wurden als stabil angesehen (52, 53).
ALTA-1L	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Items und erfasst die Domänen Körperliche Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion und Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, die Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung sowie finanzielle Schwierigkeiten durch die Behandlung. Einige Domänen werden als Multi-Item-Skalen ausgewertet, andere als Einzelitems. Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Nutzenbewertung werden die einzelnen Funktionsskalen und der allgemeine Gesundheitszustand/die Lebensqualität herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Validierung des Fragebogens. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Lebensqualität bzw. einem besseren

Studie	Operationalisierung
	Empfinden. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevanter Unterschied und ist als solcher im vorliegenden Anwendungsgebiet validiert. In der ALTA-1L-Studie wurde der EORTC QLQ-C30 beim Screening, an Tag 1 des ersten Zyklus und im Folgenden alle 4 Wochen bis zur Behandlungsabschlussvisite 4 Wochen nach Behandlungsende ausgefüllt. Die Patienten dokumentierten ihre Symptomatik in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen. Ereigniszeitanalyse Ereigniszeitanalysen wurden für die Ereignisse Erstmalige Verschlechterung der Funktion bzw. des allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität, Erstmalige Verbesserung der Funktion bzw. des allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität durchgeführt. Eine erstmalige Verschlechterung war definiert als eine Abnahme des Subscores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem *Baseline*-Wert. Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung war definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Eintreten des Ereignisses. Für alle Ereigniszeitanalysen wurden Patienten der ITT-Population berücksichtigt, die bei *Baseline* sowie bei mindestens einer Visite nach *Baseline* mindestens einen Subskalenwert aufwiesen (ITT-PRO-Population; n = 131). Patienten, bei denen kein Ereignis eintrat, wurden zum Tag der letzten verfügbaren Messung zensiert. Die Ergebnisse zu den jeweiligen Symptomskalen werden als Anzahl an Ereignissen, der medianen Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt. Fehlende Werte Patienten mit fehlenden *Baseline*-Werten wurden von der Analyse ausgeschlossen. Weiterhin wurden fehlende Fragebögen nicht ersetzt. Fehlende Skalen wurden wie folgt ausgewertet: - Single-Item-Skala: Fehlende Messungen wurden nicht ersetzt. - Multi-Item-Skala: Nur wenn mindestens die Hälfte der Fragen einer Skala beantwortet worden war, wurde ein Score berechnet (als Durchschnitt der Werte der übrigen Subscores), anderenfalls wurde der Score als „fehlend“ gewertet. Beobachtungszeitraum Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 28. Juni 2019 (Hauptanalyse bzw. zweite Interimsanalyse) mit einem medianen *Follow-up* von 24,9 Monaten im Brigatinib-Arm und 15,2 Monaten im Crizotinib-Arm. Die endpunktspezifische mediane Beobachtungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer lag bei 23,98 Monaten im Brigatinib-Arm und 21,26 Monaten im Crizotinib-Arm.

Quellen: (60, 78)

bzw.: beziehungsweise; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (*European Quality of Life-5 Dimensions – 5 Levels*); EQ-VAS: EQ-Visuelle Analogskala; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention To Treat*; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte (*Mixed Model Repeated Measures*); MRT: Magnetresonanztomografie; PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (*Patient Reported Outcome*); QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire C-30*); QLQ-LC13: Standardisiertes Instrument zur Messung der lungenkrebsspezifischen Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire Lungencancer 13*); TTD: Zeit bis zur Verschlechterung (*Time To Deterioration*); u. a.: unter anderem; ZNS: Zentralnervensystem

Indirekter Vergleich

Für jede Skala des EORTC QLQ-C30-Fragebogens war die Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung definiert, als die Zeit von der Randomisierung bis zu dem Zeitpunkt, an dem die jeweilige Skala um ≥ 10 Punkte im Vergleich zur Ausgangserhebung (Baseline) abnahm. Patienten, deren Werte sich nicht um 10 Punkte verschlechterten, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten Beurteilung zensiert. Für die Analyse jedes Endpunkts der Symptomatik und Lebensqualität wurde der Wert zu Studienbeginn des Patienten als Kovariate einbezogen. Patienten ohne Ausgangserhebung (Baseline) wurden zusammen mit Patienten, die überhaupt nicht erfasst wurden, von der Analyse ausgeschlossen.

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

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

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30– indirekte Vergleiche aus RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CROWN	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ALTA-1L	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: *Intention To Treat*; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire C-30*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial beider Studien CROWN und ALTA-1L wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Bei beiden Studien wurde der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität über Patientenberichte operationalisiert. Trotz des offenen Studiendesigns wird insgesamt von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen, da für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität der validierte, reliable und standardisierte Fragebogen EORTC QLQ-C30 verwendet wurde, wodurch verzerrende Effekte soweit möglich minimiert wurden.

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

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CROWN – RCT für indirekte Vergleiche

Studie: CROWN **Population: PRO Analyseset**	**Lorlatinib**		**Crizotinib**		**Lorlatinib vs. Crizotinib**	
EORTC QLQ-C30 Skala	**n/N (%)**	**Mediane in Monate [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Mediane in Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Maßgebliche Analyse						
Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30: Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung						
Globaler Gesundheitsstatus	70/148 (47,3)	24,0 [6,5; NA]	64/139 (46,0)	12,0 [6,5; NA]	0,917 [0,650; 1,294]	0,6255
Körperliche Funktion	61/148 (41,2)	NA [14,9; NA]	59/140 (42,1)	14,8 [9,7; NA]	0,805 [0,560; 1,158]	0,2428
Rollenfunktion	81/148 (54,7)	9,5 [5,2; 18,4]	66/140 (47,1)	11,1 [6,5; NA]	0,979 [0,703; 1,361]	0,9255
Emotionale Funktion	49/148 (33,1)	NA [NA; NA]	49/140/ (35,0)	NA [12,9; NA]	0,812 [0,544; 1,211]	0,3091
Kognitive Funktion	105/148 (70,9)	2,8 [1,9; 5,6]	82/140 (58,6)	3,9 [2,9; 8,2]	1,234 [0,921; 1,655]	0,1516
Soziale Funktion	80/148 (54,1)	8,3 [5,6; 26,5]	57/140 (40,7)	17,2 [10,2; NA]	1,235 [0,877; 1,739]	0,2104

Quellen: (86)

Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach Behandlung, Vorhandensein von ZNS-Metastasten und Ethnie analysiert.

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention To Treat*; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht anwendbar (*Not Applicable*); PRO: Patientenberichtete Endpunkte (*Patient Reported Outcome*); QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire C-30*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); vs.: versus

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in der CROWN-Studie zeigte sich in allen Domänen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Lorlatinib und Crizotinib.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus ALTA-1L – RCT für indirekte Vergleiche

Studie: ALTA-1L ITT PRO Population	**Brigatinib**		**Crizotinib**		**Brigatinib vs. Crizotinib**	
EORTC QLQ-C30 Skala	**n/N (%)**	**Mediane in Monate [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Mediane in Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Maßgebliche Analyse						
Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30: Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung						
Globaler Gesundheitsstatus	57/131 (43,5)	26,74 [8,34; NA]	70/131 (53,4)	8,31 [5,68; 13,54]	0,70 [0,49; 1,00]	0,0485
Körperliche Funktion	55/131 (42,0)	NA [13,86; NA]	67/131 (51,1)	10,32 [6,51; 17,54]	0,67 [0,47; 0,97]	0,0505
Rollenfunktion	72/131 (55,0)	10,15 [4,30; 21,16]	77/131 (58,8)	6,47 [3,88; 9,46]	0,84 [0,61; 1,17]	0,3562
Emotionale Funktion	48/131 (36,6)	NA [22,18; NA]	68/131 (51,9)	10,09 [7,62; 14,78]	0,56 [0,38; 0,81]	0,0021
Kognitive Funktion	76/131 (58,0)	9,30 [4,67; 16,16]	83/131 (63,4)	4,47 [3,35; 8,31]	0,75 [0,54; 1,02]	0,0663
Soziale Funktion	58/131 (44,3)	27,70 [14,32; NA]	74/131 (56,5)	4,76 [2,92; 12,71]	0,59 [0,42; 0,85]	0,0043

Quelle: (60)

HR [95 %-KI]: berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei *Baseline* und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten

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

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention To Treat*; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht anwendbar (*Not Applicable*); PRO: Patientenberichtete Endpunkte (*Patient Reported Outcome*); QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire C-30*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); vs.: versus

In Bezug auf die Operationalisierung Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung zeigte sich für Brigatinib in der Domäne globaler Gesundheitsstatus (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,70 [0,49; 1,00]; 0,0485), sowie den Funktionsskalen emotionale Funktion (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,56 [0,38; 0,81]; 0,0021) und soziale Funktion (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,59 [0,42; 0,85]; 0,0043) des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Brigatinib.

Für die Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Brigatinib und Crizotinib.

Nachfolgend werden die signifkanten Unterschiede in den einzelnen Studien anhand von Kaplan-Meier-Plots und Verlaufskurven dargestellt.

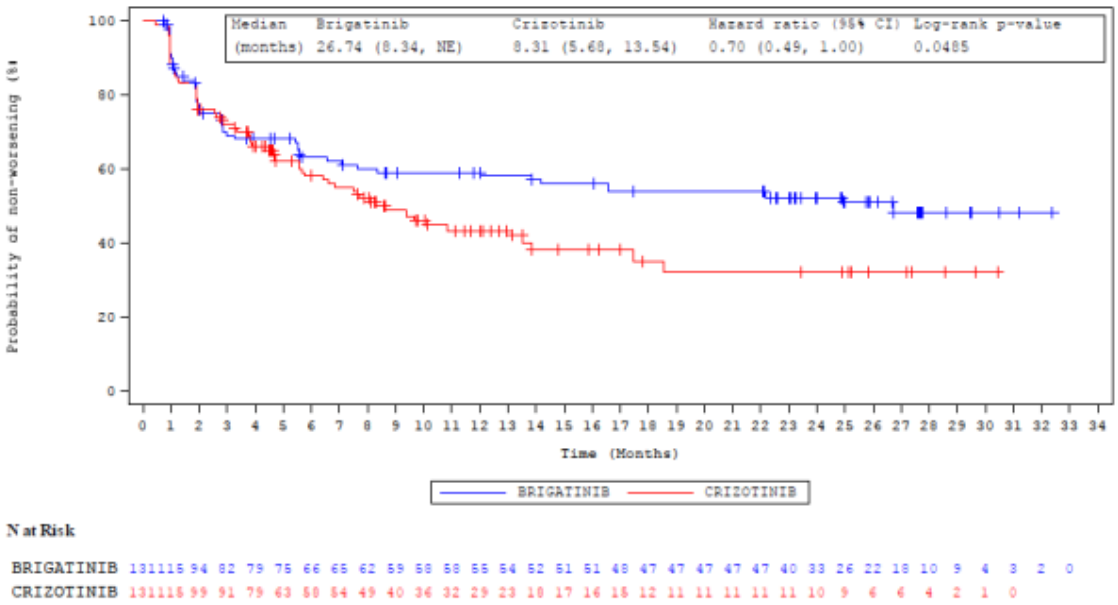


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung von globaler Gesundheitszustand aus ALTA-1L
(60)

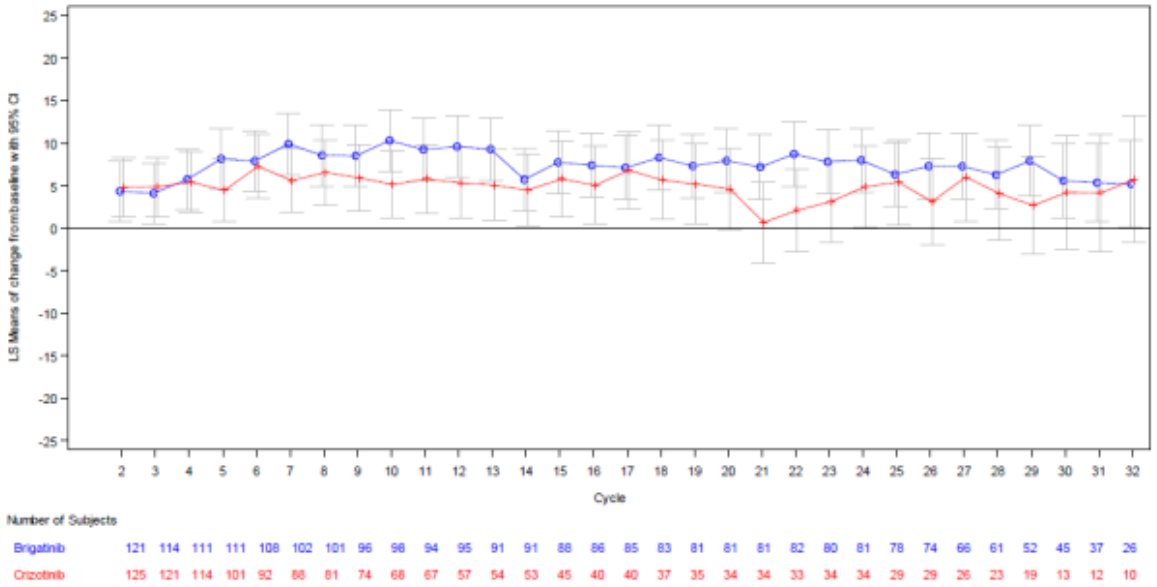


Abbildung 4-37: Verlauf der Domäne globaler Gesundheitszustand in beiden Behandlungsarmen zwischen Zyklen 2 und 32 gegenüber der *Baseline* aus ALTA-1L
(60)

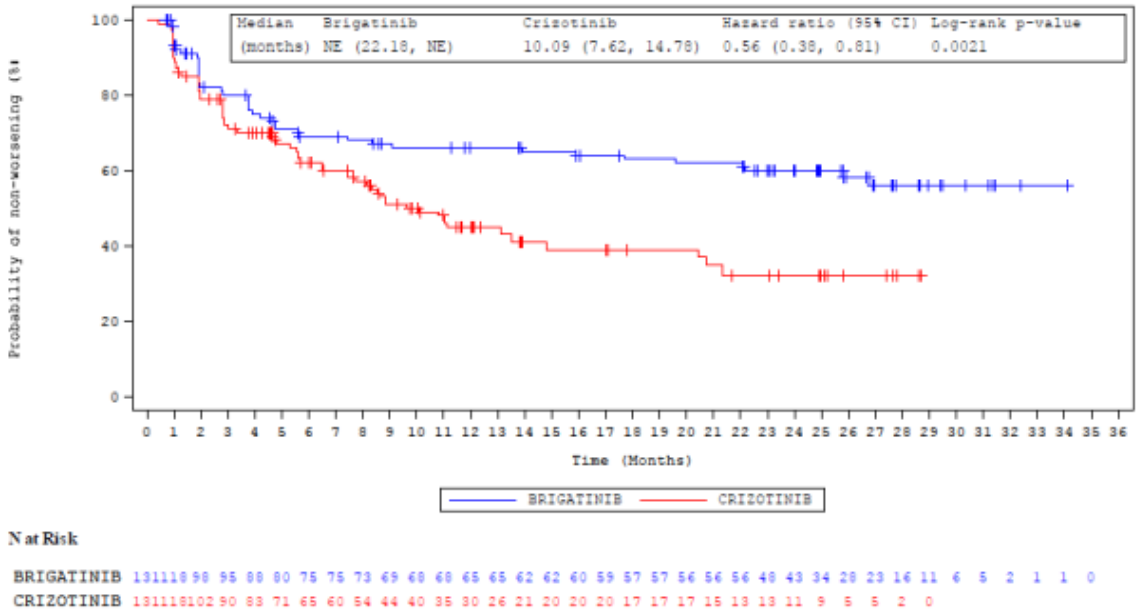


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung von emotionaler Funktion aus ALTA-1L
(60)

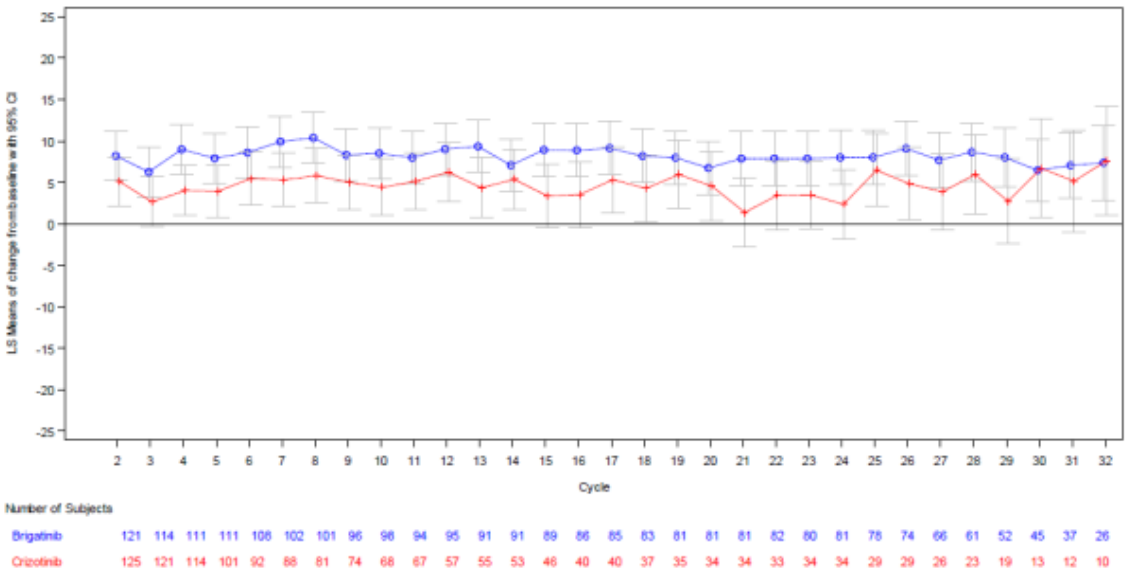


Abbildung 4-39: Verlauf der Domäne Emotionale Funktion in beiden Behandlungsarmen zwischen Zyklen 2 und 32 gegenüber der *Baseline* aus ALTA-1L
(60)

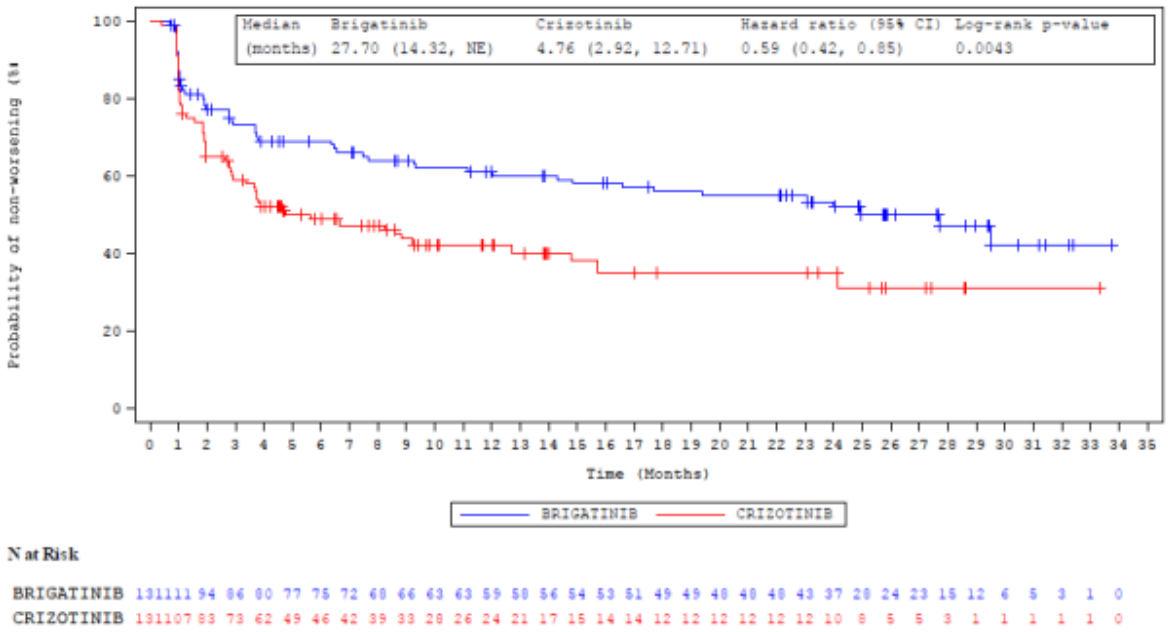


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion aus ALTA-1L
(60)

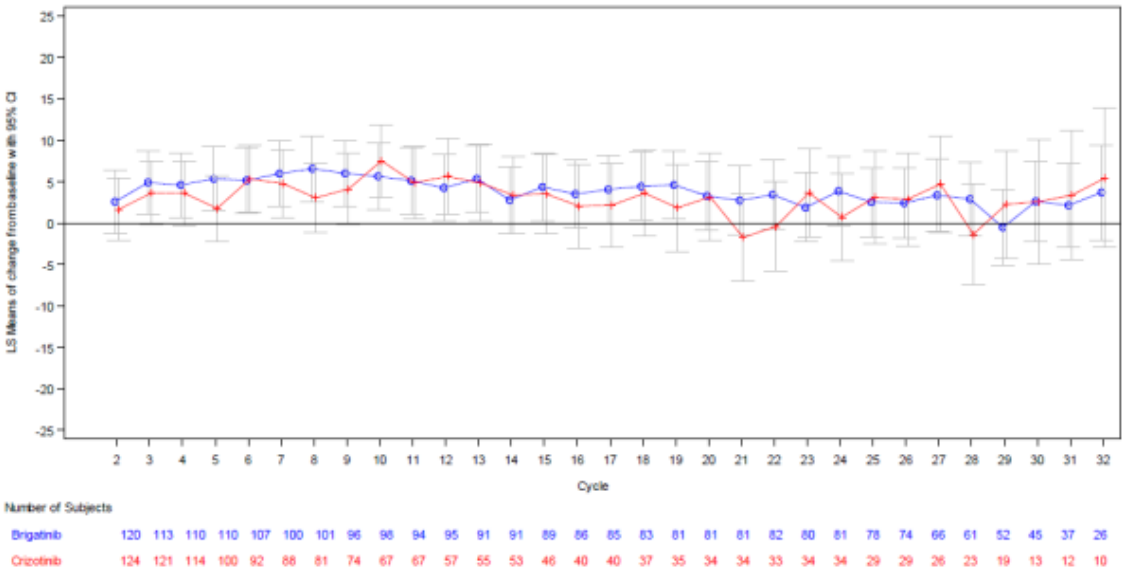


Abbildung 4-41: Verlauf der Domäne Soziale Funktion in beiden Behandlungsarmen zwischen den Zyklen 2 und 32 gegenüber *Baseline* aus ALTA-1L
(60)

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

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

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

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Indirekter Vergleich

Population: ITT-PRO-Analyseset	**CROWN**		**ALTA-1L**		**Indirekter Vergleich**	
	Lorlatinib	**Crizotinib**	**Brigatinib**	**Crizotinib**	**Lorlatinib vs. Brigatinib**	
EORTC QLQ-C30 Skala	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**HR[a] [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Maßgebliche Analyse						
Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30: Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung						
Globaler Gesundheitsstatus	70/148 (47,3)	64/139 (46,0)	57/131 (43,5)	70/131 (53,4)	1,310 [0,798; 2,151]	0,286
Körperliche Funktion	61/148 (41,2)	59/140 (42,1)	55/131 (42,0)	67/131 (51,1)	1,201 [0,719; 2,007]	0,483
Rollenfunktion	81/148 (54,7)	66/140 (47,1)	72/131 (55,0)	77/131 (58,8)	1,165 [0,733; 1,853]	0,518
Emotionale Funktion	49/148 (33,1)	49/140/ (35,0)	48/131 (36,6)	68/131 (51,9)	1,414 [0,814; 2,456]	0,218
Kognitive Funktion	105/148 (70,9)	82/140 (58,6)	76/131 (58,0)	83/131 (63,4)	1,645 [0,632; 4,282]	0,308
Soziale Funktion	80/148 (54,1)	57/140 (40,7)	58/131 (44,3)	74/131 (56,5)	2,093 [1,281; 3,421]	0,003

Quellen: (60, 86)

a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben, ermittelt.

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention To Treat*; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (*Patient Reported Outcome*); QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire C-30*); vs.: versus

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib zeigen, dass für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mindestens 10 Einheiten validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz) in der Skala Soziale Funktion ein statistisch signifikanter Nachteil von Lorlatinib vorliegt (HR [95 %-KI]; p-Wert: 2,093 [1,281; 3,421]; 0,003). In den anderen Skalen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet.

4.3.2.1.3.1.8 **Endpunkt Verträglichkeit – indirekter Vergleich aus RCT**

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

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Verträglichkeit in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Lorlatinib	Brigatinib	Crizotinib
1	CROWN	●		●
1	ALTA-1L		●	●

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung von Verträglichkeit (UE)

Studie	Operationalisierung
CROWN	Definition: Unerwünschte Ereignisse wurden im Rahmen des Endpunktes Verträglichkeit erfasst. Als UE waren Ereignisse definiert, die nach der ersten Gabe der Studienmedikation und nicht später als 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie auftraten (je nachdem welcher Zeitpunkt früher war). Ein UE umfasste jedes neu auftretende UE oder jeden früheren Zustand, deren Schweregrad oder Frequenz seit Applikation der Studienmedikation zugenommen hatte. *SUE* Als SUE wurde jedes UE ab Einwilligung zur Studienteilnahe bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation vor dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie klassifiziert, das fatal oder lebensbedrohlich war, in einer Krankenhauseinweisung oder der Verlängerung einer Krankenhausbehandlung resultierte, zu bleibender oder schwerwiegender

Studie	Operationalisierung
	Behinderung/ Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie/ Geburtsfehler zur Folge hatte oder medizinisch signifikant war. UE, welche bei einem Studienteilnehmer mehrfach aufgetreten sind, werden einmalig mit dem jeweils höchsten Schweregrad gezählt. *UE von besonderem Interesse* Die Auswahl der genannten UE von besonderem Interesse erfolgte basierend auf präklinischen Ergebnissen, klinischer Relevanz und Beobachtungen aus den Phasen I und II der vorliegenden Studie und umfasste unter anderem: Hyperlipidämie (Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie), Ödem, Periphere Neuropathie, ZNS-Effekte (kognitive Effekte, Stimmungseffekte, Artikulation bzw. Spracheffekte), Gewichtszunahme, Sehstörungen, Erhöhung der Leberwerte, QT-Zeit Verlängerung, Pneumonitis, AV-Block sowie Pankreatitis. Folgende Endpunkte werden im Rahmen der UE dargestellt: - Gesamtrate UE - Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad < 3 - Gesamtrate SUE - Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 - Gesamtrate Therapieabbruch aufgrund UE - UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind - SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind - UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind - UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind - UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT Datenerhebung: Der Erfassungszeitraum der UE umfasst den gesamten Behandlungszeitraum mit der Studienmedikation bis 28 Tage nach Erhalt der letzten Gabe der Studienmedikation. Die Dokumentation der Häufigkeit bzw. Schwere der UE erfolgte nach MedDRA klassifizierten SOC und PT bzw. nach den National Cancer Institute (NCI) CTCAE-Kriterien (Version 4.03). Datenanalyse: Die Analyse basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten umfasst, die eine Studienintervention erhalten haben. Die Anzahl bzw. der Anteil Patienten mit UE wurde anhand von Zeit-adjustierten Analysen für jede Behandlungsgruppe berechnet. Ereigniszeitanalysen wurden basierend auf der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und das dazugehörige 95 %-KI anhand der Brookmeyer-Crowley Methode berechnet. Das HR wurde basierend auf einem stratifizierten Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Ein HR < 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Lorlatinib an. Die Stratifizierungsfaktoren waren *Vorhandensein von ZNS-Metastasten* und *Ethnie*. Wenn kein HR berechnet werden konnte, wurde alternativ das RR berechnet und dargestellt, wobei eine Nullzellenkorrektur von 0,5 angewandt wurde. Zensierung: Patienten, bei denen kein Ereignis beobachtet wurde, wurden frühesten der folgenden Daten zensiert: Datum der letzten Studienbehandlung plus 28 Tage, Todesdatum, Datum des letzten Kontakts, Datum des Beginns einer neuen Krebstherapie, Datum des Datenschnitts.

Studie	Operationalisierung
ALTA-1L	Der Endpunkt umfasste folgende Operationalisierungen: - Unerwünschte Ereignisse - Leichte und moderate unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad < 3) - Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad ≥ 3) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten <u>Unerwünschte Ereignisse</u> Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als unerwünschte Reaktion eines Patienten, der mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielt. Jedes unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich anormaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Verwendung der Studienmedikation auftraten, wurden somit unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel als unerwünschtes Ereignis bewertet. Alle unerwünschten Ereignisse wurden durch den Prüfarzt erhoben und dokumentiert. <u>Leichte und moderate unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad < 3)</u> Als leichtes bzw. moderates unerwünschtes Ereignis wurde jedes unerwünschte Ereignis klassifiziert, das gemäß NCI CTCAE, Version 4.0 mit einem Schweregrad von 2 oder niedriger klassifiziert wurde. <u>Schwere unerwünschte Ereignisse</u> Als schweres unerwünschtes Ereignis wurde jedes unerwünschte Ereignis klassifiziert, das gemäß NCI CTCAE, Version 4.0 mit einem Schweregrad von 3 oder höher klassifiziert wurde. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde jedes unerwünschte Ereignis klassifiziert, das tödlich oder lebensbedrohlich war, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich machte, zu bleibender oder

schwerwiegender Behinderung/Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hatte oder ein bedeutsames medizinisches Ereignis war.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

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

Tod unter Behandlung

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

Kodierung

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

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

Analysen

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

Folgende Ereignisse werden unter Berücksichtigung der neuen Dossiervorlage dargestellt:

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

Für die Gesamtraten (Kategorie-Ebene) und für die Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene wurden Time-to-event-Analysen in Bezug auf die Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses dargestellt. Diese wird mit Median und *Hazard Ratio* plus 95 %-KI sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Wenn kein HR berechnet werden konnte, wurde alternativ das RR berechnet und dargestellt, wobei eine Nullzellenkorrektur von 0,5 angewandt wurde.

Für die Darstellung nach SOC und PT wurde für Ereignisse, die unter Lorlatinib in der CROWN-Studie gehäuft beobachtet wurden (bei > 15 % der Patienten) und für die aus der ALTA-1L Studie aufgrund der geringen Auftretenshäufigkeiten keine Ereignisse berichtet wurden, jeweils eine Best Case und eine Worst Case Analyse durchgeführt. Auf diese Weise soll die Spannweite möglicher Ergebnisse des indirekten Vergleichs für alle theoretisch möglichen Ereigniszahlen in ALTA-1L abgedeckt werden.

Für die Best Case Analyse wurde dafür mit der maximal möglichen Anzahl an Ereignissen unter Brigatinib und keinem Ereignis unter Crizotinib gerechnet, bei der Worst Case Analyse wurden die umgekehrten Annahmen getroffen. In der Publikation von Camidge et al. 2020

Studie	Operationalisierung
	wurden alle Ereignisse berichtet, bei denen die Differenz der Auftretenshäufigkeiten zwischen den beiden Studienarmen Brigatinib und Crizotinib mindestens 5 % betrug. In Kombination mit der Ergebnispräsentation aus dem Dossier ergibt sich somit eine maximale Ereignisanzahl von n = 6. Die Ergebnisse werden in Form von RR berichtet. <u>Beobachtungszeitraum</u> Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 28. Juni 2019 (Hauptanalyse bzw. zweite Interimsanalyse) mit einem medianen *Follow-up* von 24,9 Monaten im Brigatinib-Arm und 15,2 Monaten im Crizotinib-Arm. Die endpunktspezifische mediane Beobachtungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer lag bei 25,07 Monaten im Brigatinib-Arm und 20,37 Monaten im Crizotinib-Arm.
Quellen: (60, 66, 78) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events KI: Konfidenzintervall; CTCAE Grad < 3: Leichte bis moderate UE; CTCAE Grad ≥ 3: Schwere UE; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*); SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); ZNS: Zentralnervensystem	

Indirekter Vergleich

Für jeden Verträglichkeitsendpunkt wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten ab Beginn der Behandlung bis ca. einem Monat nach Ende der Behandlung analysiert (28 Tage in der CROWN-Studie und 30 Tage in ALTA-1L-Studie). Patienten ohne Ereignis wurden in der CROWN-Studie zum frühesten der folgenden Zeitpunkte zensiert: Datum der letzten Studienbehandlung plus 28 Tage, Todesdatum, Datum des letzten Kontakts, Datum des Beginns einer neuen Krebstherapie, Datum des Datenschnitts. In der ATLA-1L-Studie erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. In beiden Studien wurde der Schweregrad nach NCI CTCAE Version 4 verwendet. Insgesamt sind die erhobenen Verträglichkeitsendpunkte somit gut vergleichbar. Im Folgenden werden diejenigen Verträglichkeitsendpunkte dargestellt, für die aus beiden Studien Daten vorliegen.

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

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

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CROWN	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ALTA-1L	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: *Intention To Treat*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der CROWN-Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie (unverblindet). Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle randomisierte Patienten umfasst, die eine Studienintervention erhalten haben. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population unterschied sich im Crizotinib-Arm durch 5 Patienten von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aufgrund der durchschnittlich längeren Behandlungsdauer mit Lorlatinib (Tabelle 4-34) ergibt sich für diese Studienteilnehmer eine längere Beobachtungszeit im Vergleich zum Crizotinib-Arm, welche zuungunsten des zu bewertenden Arzneimittels ausfallen kann. Dieser möglichen Verzerrung wird durch Durchführung von Ereigniszeitanalysen begegnet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor.

Insbesondere hinsichtlich der SUE sowie der schweren UE (Bewertung anhand der CTCAE-Kriterien) erfolgte die Erhebung anhand klar definierter, objektiver Kriterien. Daher kann trotz des Fehlens der Verblindung von Patienten und behandelnden Personen davon ausgegangen werden, dass das offene Studiendesign das Verzerrungspotenzial des Endpunktes SUE und schwere UE nicht beeinflusst. Hinsichtlich der UE, der nicht schweren UE und der Abbrüche wegen UE kann aufgrund der fehlenden Verblindung eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Bei der ALTA-1L-Studie ist aufgrund des offenen Studiendesigns von einem identischen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten wie in der CROWN-Studie auszugehen. Daher wird bei den SUE und bei den schweren UE von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen, während bei den Endpunkten jegliche UE, nicht schwere UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, nicht ausgeschlossen werden kann, dass das Wissen um die Gruppenzugehörigkeit die Ergebnisse verzerrt haben.

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

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CROWN (Safety-Population) - Zeit bis zum ersten Auftreten des UE - RCT für indirekte Vergleiche

Studie CROWN Safety-Analyseset	Lorlatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Crizotinib	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Maßgebliche Analyse						
Endpunkt Verträglichkeit						
UE	149/149 (100)	0,3 [0,2; 0,3]	140/142 (98,6)	0,1 [0,0; 0,1]	0,854 [0,671; 1,088]	0,1950
SUE	51/149 (34,2)	NA [22,1; NA]	39/142 (27,5)	NA [19,5; NA]	1,038 [0,679; 1,587]	0,8593
UE mit CTCAE-Grad < 3	148/149 (99,3)	0,3 [0,2; 0,3]	139/142 (97,9)	0,1 [0,0; 0,1]	0,821 [0,645; 1,044]	0,1013
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	115/149 (77,2)	4,3 [2,8; 6,2]	86/142 (60,6)	5,6 [4,6; 8,3]	1,239 [0,935; 1,644]	0,1328
UE, die zum Therapieabbruch führten	10/149 (6,7)	NA [NA; NA]	13/142 (9,2)	NA [NA; NA]	0,659 [0,288; 1,509]	0,3208

Quelle: (87)

Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach Behandlung, Vorhandensein von ZNS-Metastasten und Ethnie analysiert.

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE Grad < 3: Leichte bis moderate UE; CTCAE Grad ≥ 3: Schwere UE; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht zutreffend (*Not Applicable*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); ; SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se) vs.: versus

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten des UE zeigten sich in der CROWN-Studie gegenüber Crizotinib für alle 5 UE Gesamtraten-Kategorien keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus ALTA-1L (Safety-Population) - Zeit bis zum ersten Auftreten des UE - RCT für indirekte Vergleiche

Studie ALTA-1L	**Brigatinib**		**Crizotinib**		**Brigatinib vs. Crizotinib**	
Safety Analyseset	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Maßgebliche Analyse						
Endpunkt Verträglichkeit						
UE	135/136 (99,3)	0,19 [0,07; 0,26]	137/137 (100)	0,03 [0,03; 0,07]	0,63 [0,50; 0,82]	< ,0001
SUE	45/136 (33,1)	NA [NA; NA]	51/137 (37,2)	NA [27,60; NA]	0,81 [0,54; 1,22]	0,3325
UE mit CTCAE-Grad < 3	133/136 (97,8)	0,23 [0,07; 0,26]	136/137 (99,3)	0,03 [0,03; 0,07]	0,62 [0,49; 0,80]	< ,0001
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	99/136 (72,8)	5,09 [2,76; 8,38]	84/137 (61,3)	6,47 [3,98; 12,12]	1,25 [0,94; 1,68]	0,1393
UE, die zum Therapieabbruch führten	17/136 (12,5)	NA [NA; NA]	12/137 (8,8)	NA [NA; NA]	1,42 [0,68; 2,99]	0,2968

Quelle: (60)

HR [95 %KI] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei *Baseline* und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE Grad < 3: Leichte bis moderate UE; CTCAE Grad ≥ 3: Schwere UE; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht zutreffend (*Not Applicable*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se) vs.: versus

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten des UE zeigte sich in der Studie ALTA-1L gegenüber Crizotinib für 2 von 5 UE Kategorien ein signifikanter Unterschied zugunsten von Brigatinib. Diese Kategorien umfassten jegliches UE (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,63 [0,50; 0,82]; < ,0001) sowie UE mit CTCAE Grad < 3 (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,62 [0,49; 0,80]; < ,0001).

Im Folgenden werden für die signifikanten Ergebnisse aus der Studie CROWN die Kaplan-Meier-Plots in der Reihenfolge wie in Tabelle 4-87 gelistet dargestellt.

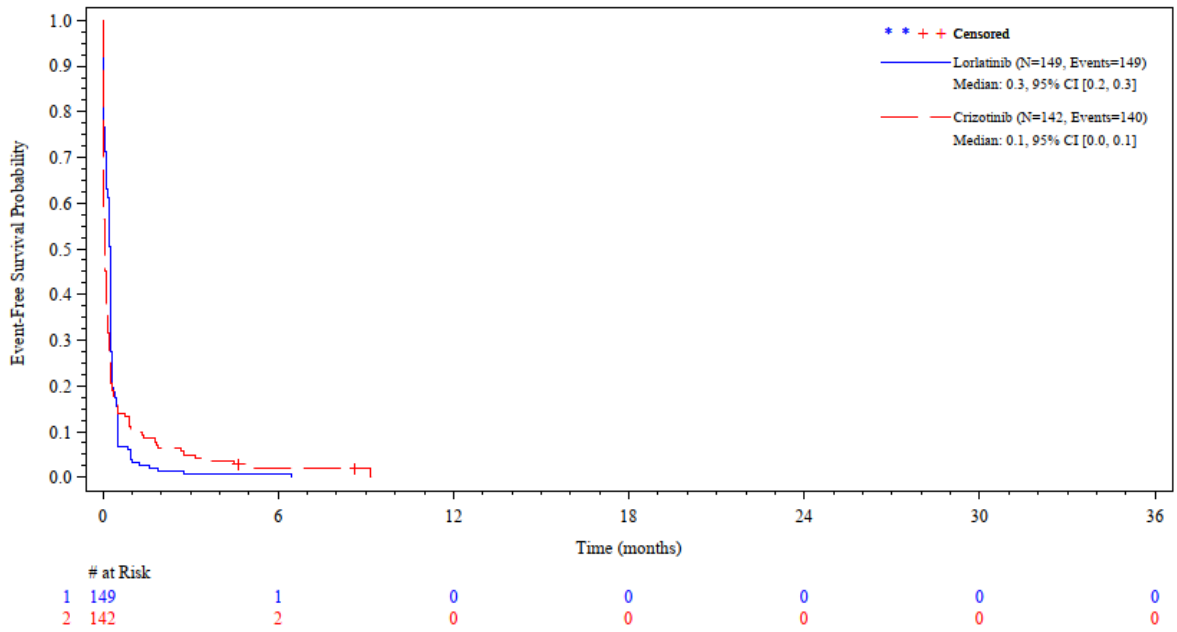


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Plot für UE aus CROWN
Quelle: (87)

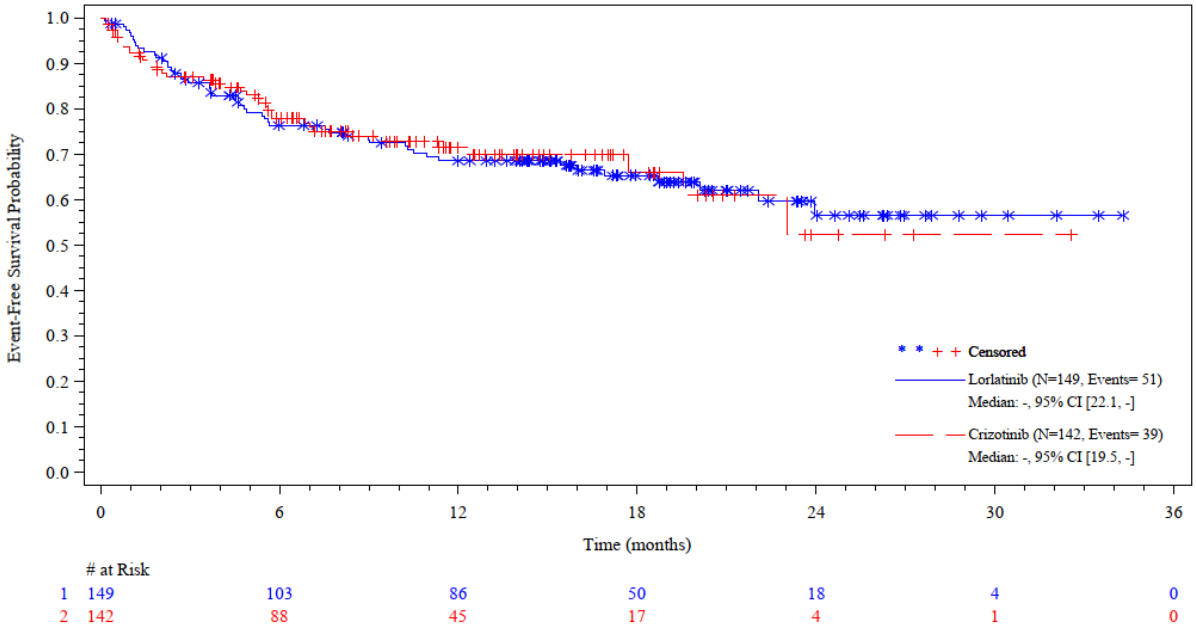


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus CROWN
Quelle: (87)

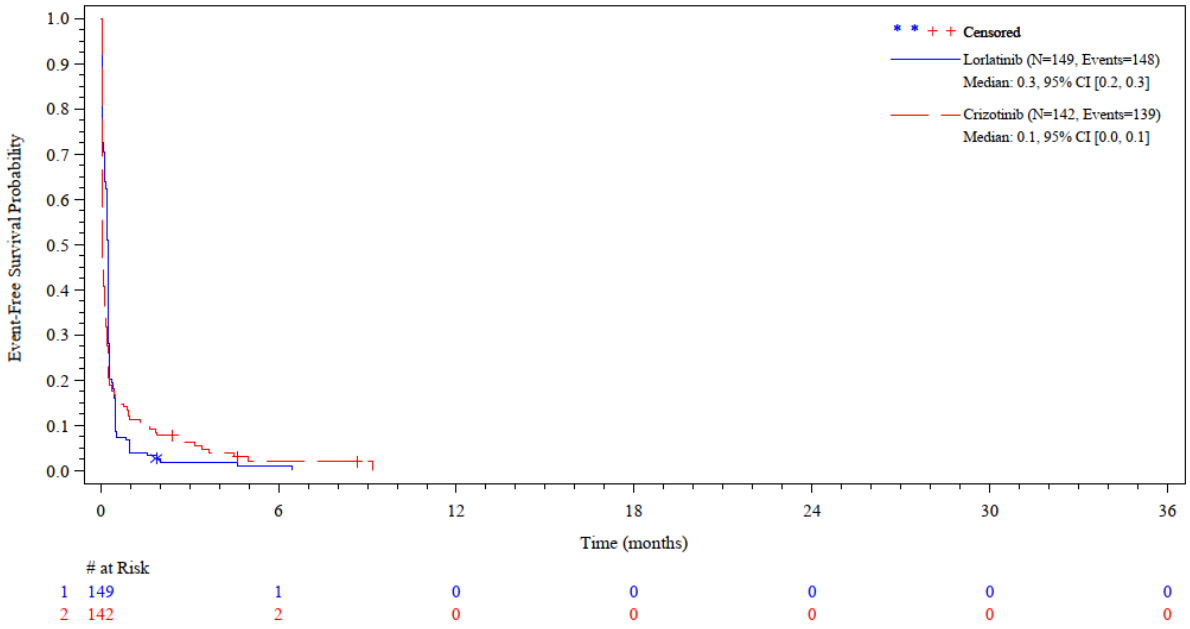


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE < 3 aus CROWN
Quelle: (87)

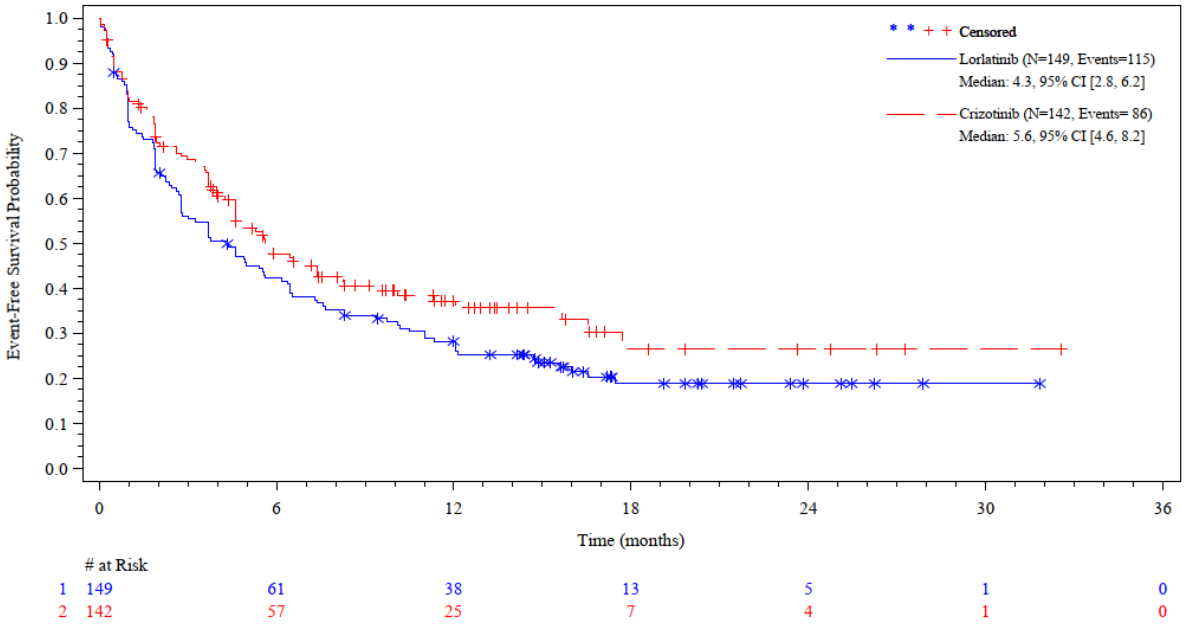


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE ≥ 3 aus CROWN
Quelle: (87)

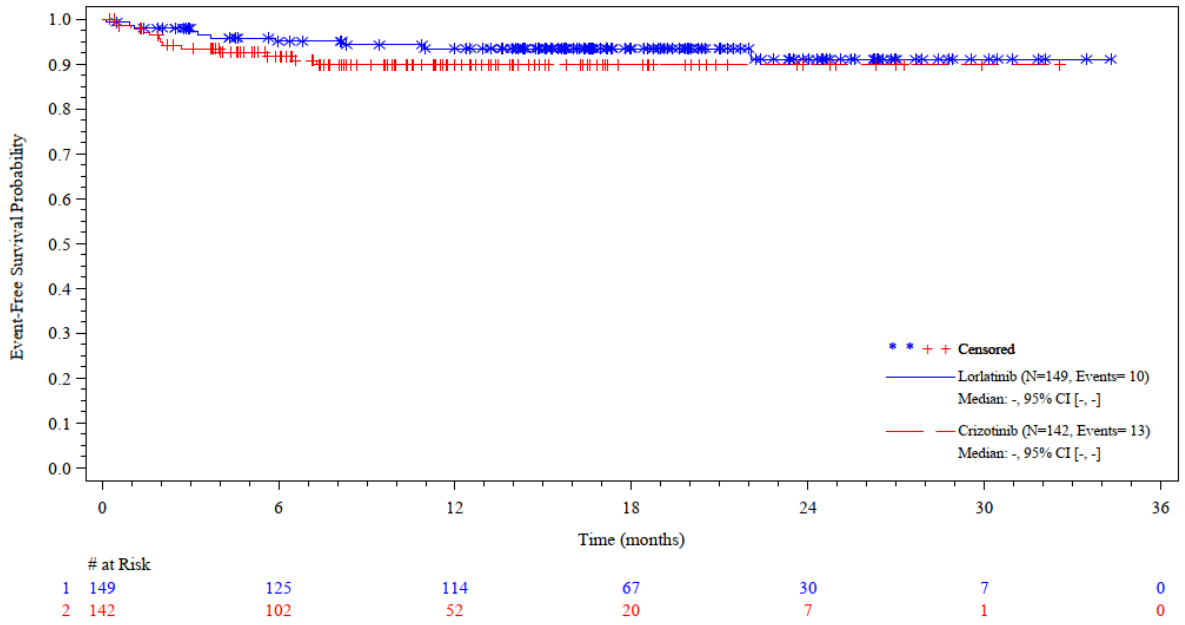


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führten, aus CROWN
Quelle: (87)

Im Folgenden werden für die signifikanten Ergebnisse aus der Studie ALTA-1L die Kaplan-Meier-Plots in der Reihenfolge wie in Tabelle 4-88 gelistet dargestellt.

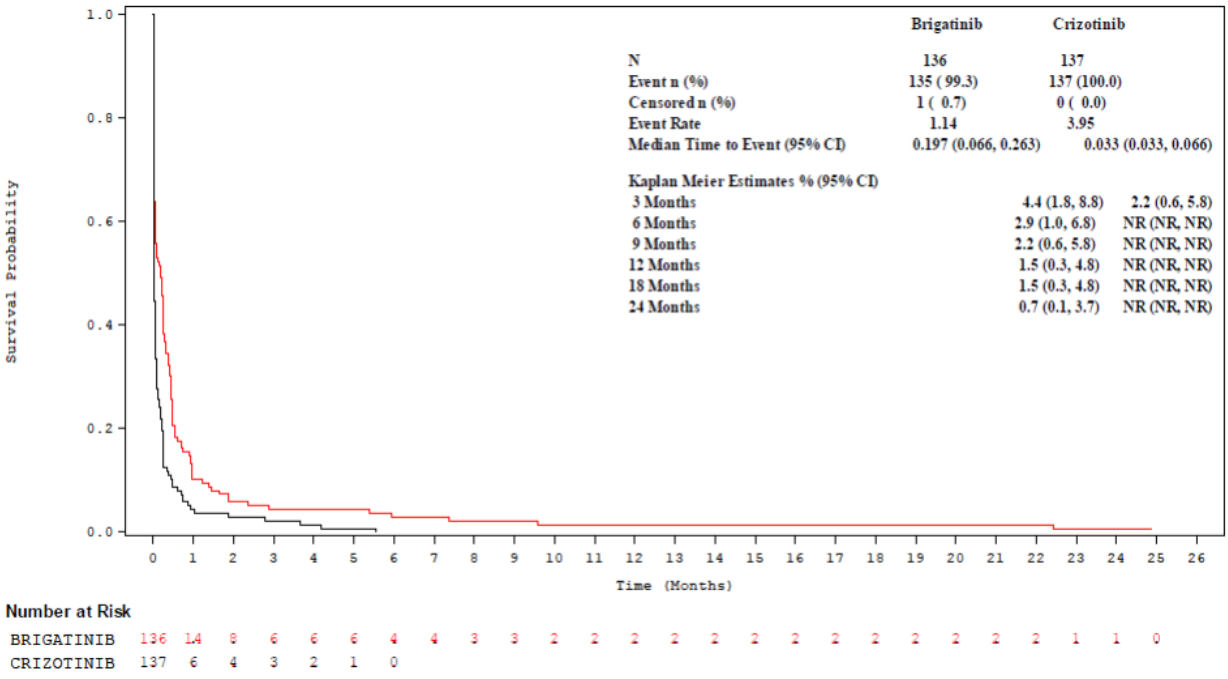


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Plot für UE aus ALTA-1L
Quelle: (60)

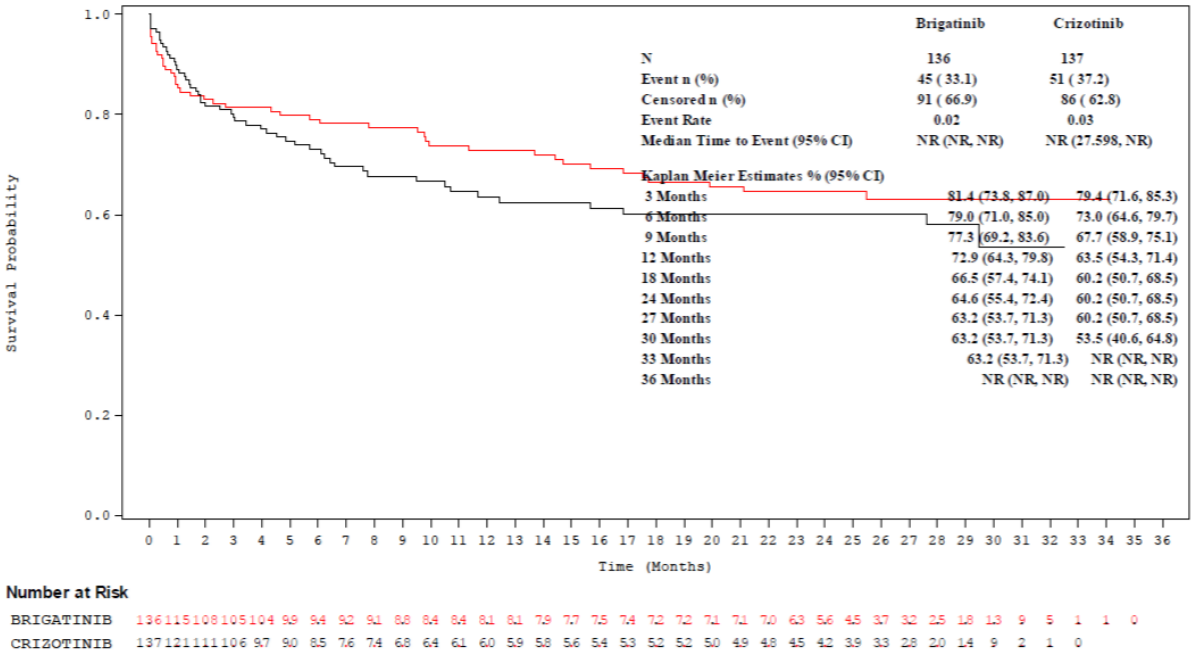


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus ALTA-1L
Quelle: (60)

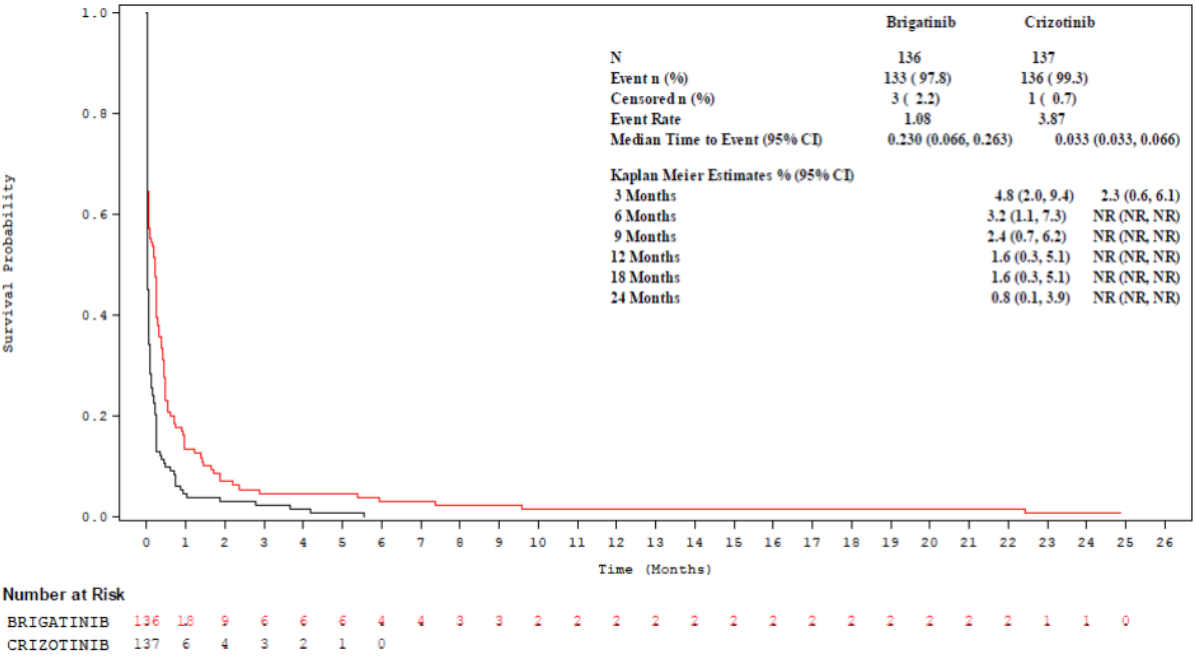


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE < 3 aus ALTA-1L
Quelle: (60)

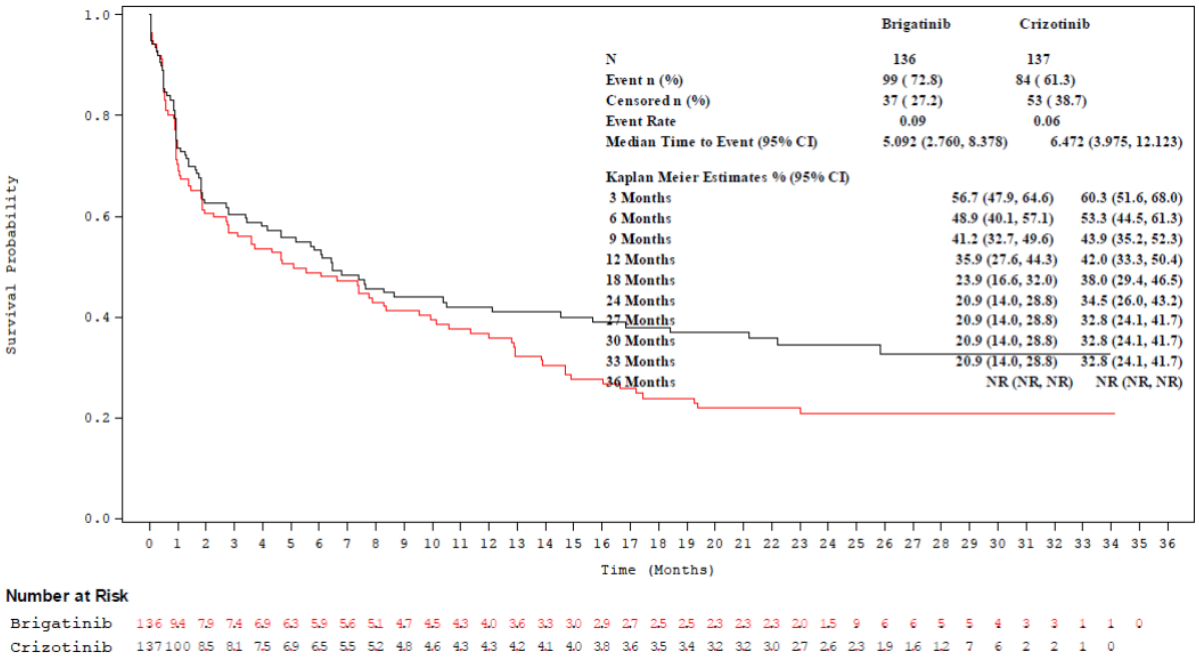


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE ≥ 3 aus ALTA-1L
Quelle: (60)

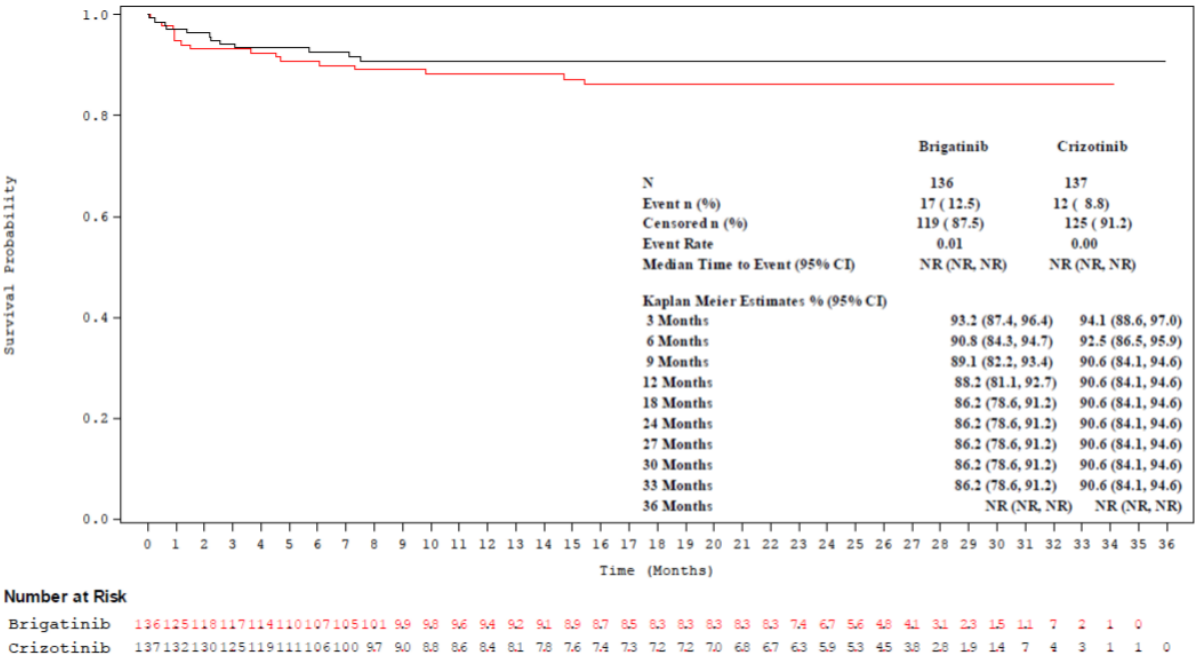


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führten, aus ALTA-1L
Quelle: (60)

Im Verlauf der CROWN-Studie traten UE bei allen Patienten im Lorlatinib-Arm und bei 98,6 % der Patienten im Crizotinib-Vergleichsarm auf. Hinsichtlich der Ereigniszeitanalyse ergab sich ein HR [95 %-KI] von 0,854 [0,671; 1,088] bei einem p-Wert von 0,1950 (Tabelle 4-87). Der Kaplan-Meier-Plot ist in Abbildung 4-42 dargestellt.

Im Verlauf der ALTA-1L-Studie traten bei 99,3 % der Patienten im Brigatinib-Arm und bei allen Patienten im Crizotinib-Arm UE auf. Hinsichtlich der Ereigniszeitanalyse ergab sich ein HR [95 %-KI] von 0,63 [0,50; 0,82] bei einem p-Wert von < ,0001 (Tabelle 4-88). Der Kaplan-Meier-Plot ist in Abbildung 4-47 dargestellt.

UE mit CTCAE-Grad < 3 wurden in der CROWN-Studie bei 99,3 % der Patienten unter Behandlung mit Lorlatinib und bei 97,9 % der Patienten im Crizotinib-Vergleichsarm beobachtet (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,821 [0,645; 1,044]; 0,1013) (Tabelle 4-87). Der Kaplan-Meier-Plot ist in Abbildung 4-44 dargestellt.

In der ALTA-1L-Studie traten bei 97,8 % der Patienten im Brigatinib-Arm und bei 99,3 % der Patienten im Crizotinib-Arm UE mit CTCAE-Grad < 3 auf (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,62 [0,49; 0,80] < ,0001) (Tabelle 4-88). Der Kaplan-Meier-Plot ist in Abbildung 4-49 dargestellt.

Bei 34,3 % der Patienten in der CROWN-Studie im Lorlatinib-Arm und bei 27,5 % der Patienten im Crizotinib-Vergleichsarm ist mindestens ein SUE aufgetreten (HR [95 %-KI]; p-Wert: 1,038 [0,679; 1,587]; 0,8593) (Tabelle 4-87). Der Kaplan-Meier-Plot ist in Abbildung 4-43 dargestellt.

In der ALTA-1L-Studie traten bei 33,1 % der Patienten im Brigatinib-Arm und bei 37,2 % der Patienten im Crizotinib-Arm ein SUE auf (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,68 [0,44; 1,06]; 0,0787) (Tabelle 4-88). Der Kaplan-Meier-Plot ist in Abbildung 4-48 dargestellt.

Bei 77,2 % der Patienten der CROWN-Studie im Lorlatinib-Arm und bei 60,6 % der Patienten im Crizotinib-Vergleichsarm ist mindestens ein UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 aufgetreten (HR [95 %-KI]; p-Wert: 1,239 [0,935; 1,644]; 0,1328) (Tabelle 4-87). Der Kaplan-Meier-Plot ist in Abbildung 4-45 dargestellt.

In der ALTA-1L-Studie traten bei 72,8 % der Patienten im Brigatinib-Arm und bei 61,3 % der Patienten im Crizotinib-Arm ein UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf (HR [95 %-KI]; p-Wert: 1,25 [0,94; 1,68]; 0,1393) (Tabelle 4-88). Der Kaplan-Meier-Plot ist in Abbildung 4-50 dargestellt.

UE, die zum Therapieabbruch führten, traten in der CROWN-Studie bei 6,7 % der Patienten im Lorlatinib-Arm und bei 9,2 % der Patienten im Crizotinib-Vergleichsarm auf. In der Ereigniszeitanalyse ergab sich ein nicht statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lorlatinib (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,659 [0,288; 1,509]; 0,3208) (Tabelle 4-87). Der Kaplan-Meier-Plot ist in Abbildung 4-46 dargestellt.

In der ALTA-1L-Studie traten UE, die zum Therapieabbruch führten, im Brigatinib-Arm bei 12,5 % der Patienten und im Crizotinib-Arm bei 8,8 % aller Patienten auf (HR [95 %-KI]; p-

Wert: 1,42 [0,68; 2,99]; 0,2968) (Tabelle 4-88). Der Kaplan-Meier-Plot ist in Abbildung 4-51 dargestellt.

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

- *- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *- Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Safety-Population) – indirekter Vergleich

	CROWN		ALTA-1L		Indirekter Vergleich	
	Lorlatinib	Crizotinib	Brigatinib	Crizotinib	Lorlatinib vs. Brigatinib	
Safety Analyseset	**n/N (%)**	**n/N (%)**	**n/N (%)**	**n/N (%)**	**HR[a] [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
Maßgebliche Analyse						
Endpunkt Verträglichkeit						
UE	149/149 (100)	140/142 (98,6)	135/136 (99,3)	137/137 (100)	1,356 [0,959; 1,916]	0,085
SUE	51/149 (34,2)	39/142 (27,5)	45/136 (33,1)	51/137 (37,2)	1,281 [0,797; 2,059]	0,305
UE mit CTCAE-Grad < 3	148/149 (99,3)	139/142 (97,9)	133/136 (97,8)	136/137 (99,3)	1,324 [0,939; 1,867]	0,109
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	115/149 (77,2)	86/142 (60,6)	99/136 (72,8)	84/137 (61,3)	0,991 [0,661; 1,486]	0,966
UE, die zum Therapieabbruch führten	10/149 (6,7)	13/142 (9,2)	17/136 (12,5)	12/137 (8,8)	0,464 [0,153; 1,409]	0,176

Quelle: (87)

a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben, ermittelt.

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE Grad < 3: Leichte bis moderate UE; CTCAE Grad ≥ 3: Schwere UE; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se) vs.: versus

Der indirekte Vergleich für die Verträglichkeitsendpunkte UE, SUE, UE mit CTCAE-Grad < 3, UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT aus CROWN (Safety-Analyseset) – RCT für indirekte Vergleiche

Studie CROWN	Lorlatinib		Crizotinib		HR [95 %-KI]	p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)						
Safety-Analyseset	38/149 (25,5)	NA [NA; NA]	32/142 (22,5)	NA [NA; NA]	0,958 [0,595; 1,545]	0,8610
Anämie (PT)						
Safety-Analyseset	29/149 (19,5)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7)	NA [NA; NA]	2,282 [1,132; 4,602]	0,0179
Neutropenie (PT)						
Safety-Analyseset	10/149 (6,7)	NA [NA; NA]	21/142 (14,8)	NA [NA; NA]	0,372 [0,174; 0,795]	0,0080
Herzerkrankungen (SOC)						
Herzerkrankungen (SOC)						
Safety-Analyseset	32/149 (21,5)	NA [NA; NA]	39/142 (27,5)	NA [20,3; NA]	0,609 [0,378; 0,982]	0,0401
Bradykardie (PT)						
Safety-Analyseset	2/149 (1,3)	NA [NA; NA]	17/142 (12,0)	NA [NA; NA]	0,080 [0,018; 0,352]	< ,0001
Sinusbradykardie (PT)						
Safety-Analyseset	4/149 (2,7)	NA [NA; NA]	15/142 (10,6)	NA [NA; NA]	0,210 [0,069; 0,636]	0,0024
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)						
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)						
Safety-Analyseset	17/149 (11,4)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	4,973 [1,452; 17,026]	0,0046
Augenerkrankungen (SOC)						
Augenerkrankungen (SOC)						
Safety-Analyseset	36/149 (24,2)	NA [NA; NA]	63/142 (44,4)	NA [2,3; NA]	0,378 [0,249; 0,574]	< ,0001
Photopsie (PT)						
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	NA [NA; NA]	24/142 (16,9)	NA [NA; NA]	0,035 [0,005; 0,260]	< ,0001
Sehen verschwommen (PT)						
Safety-Analyseset	11/149 (7,4)	NA [NA; NA]	4/142 (2,8)	29,5 [29,5; NA]	2,273 [0,718; 7,189]	0,1512

Studie CROWN	Lorlatinib		Crizotinib		HR [95 %-KI]	p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]		
Sehverschlechterung (PT)						
Safety-Analyseset	10/149 (6,7)	NA [NA; NA]	16/142 (11,3)	NA [NA; NA]	0,508 [0,229; 1,126]	0,0896
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)						
Safety-Analyseset	93/149 (62,4)	5,5 [2,6; 8,3]	119/142 (83,8)	0,1 [0,1; 0,2]	0,369 [0,278; 0,490]	< ,0001
Abdominalschmerz (PT)						
Safety-Analyseset	7/149 (4,7)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7)	NA [NA; NA]	0,538 [0,207; 1,397]	0,1957
Schmerzen Oberbauch (PT)[a]						
Safety-Analyseset	4/149 (2,7)	NA [NA; NA]	7/142 (4,9)	NA [NA; NA]	0,346 [0,0096; 1,249]	0,0919
Obstipation (PT)						
Safety-Analyseset	26/149 (17,4)	NA [NA; NA]	42/142 (29,6)	NA [NA; NA]	0,506 [0,310; 0,828]	0,0059
Diarrhoe (PT)						
Safety-Analyseset	32/149 (21,5)	NA [NA; NA]	74/142 (52,1)	5,5 [1,6; NA]	0,256 [0,166; 0,395]	< ,0001
Flatulenz (PT)						
Safety-Analyseset	11/149 (7,4)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	3,276 [0,910; 11,790]	0,0544
Dyspepsie (PT)[a]						
Safety-Analyseset	3/149 (2,0)	NA [NA; NA]	8/142 (5,6)	28,1 [28,1; NA]	0,291 [0,076; 1,116]	0,0563
Dysphagie (PT)[a]						
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	0,073[b] [0,0041; 1,299]	0,0112 [b]
Gastrooesophageale Refluxerkrankung (PT)[a]						
Safety-Analyseset	5/149 (3,4)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	0,743 [0,226; 2,438]	0,6226
Übelkeit (PT)						
Safety-Analyseset	22/149 (14,8)	NA [NA; NA]	74/142 (52,1)	5,8 [1,1; NA]	0,179 [0,109; 0,293]	< ,0001
Stomatitis (PT)[a]						
Safety-Analyseset	5/149 (3,4)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	1,412 [0,335; 5,958]	0,6366
Erbrechen (PT)						

Studie CROWN	Lorlatinib		Crizotinib		HR [95 %-KI]	p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]		
Safety-Analyseset	19/149 (12,8)	NA [NA; NA]	55/142 (38,7)	NA [12,8; NA]	0,234 [0,138; 0,397]	< ,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						
Safety-Analyseset	113/149 (75,8)	2,4 [1,9; 2,9]	96/142 (67,6)	2,9 [1,9; 4,5]	1,063 [0,807; 1,400]	0,6695
Asthenie (PT)						
Safety-Analyseset	20/149 (13,4)	NA [NA; NA]	27/142 (19,0)	NA [NA; NA]	0,556 [0,309; 1,000]	0,0471
Brustkorbschmerz (PT)						
Safety-Analyseset	16/149 (10,7)	NA [NA; NA]	20/142 (14,1)	NA [NA; NA]	0,674 [0,348; 1,305]	0,2390
Ermüdung (PT)						
Safety-Analyseset	11/149 (7,4)	NA [NA; NA]	24/142 (16,9)	NA [NA; NA]	0,388 [0,188; 0,798]	0,0076
Ödem (PT)						
Safety-Analyseset	16/149 (10,7)	NA [NA; NA]	13/142 (9,2)	NA [NA; NA]	1,032 [0,493; 2,161]	0,9338
Ödem peripher (PT)						
Safety-Analyseset	65/149 (43,6)	NA [6,5; NA]	44/142 (31,0)	NA [13,8; NA]	1,462 [0,994; 2,150]	0,0530
Fieber (PT)						
Safety-Analyseset	25/149 (16,8)	NA [NA; NA]	18/142 (12,7)	NA [NA; NA]	1,003 [0,538; 1,868]	0,9932
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)						
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)						
Safety-Analyseset	5/149 (3,4)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7)	NA [NA; NA]	0,406 [0,141; 1,170]	0,0854
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)						
Safety-Analyseset	71/149 (47,7)	14,1 [11,1; NA]	67/142 (47,2)	11,5 [7,1; 18,5]	0,770 [0,547; 1,083]	0,1336
Bronchitis (PT)						
Safety-Analyseset	10/149 (6,7)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	2,796 [0,766; 10,199]	0,1041
Nasopharyngitis (PT)						
Safety-Analyseset	8/149 (5,4)	NA [NA; NA]	10/142 (7,0)	NA [NA; NA]	0,538 [0,205; 1,409]	0,2006

Studie CROWN	Lorlatinib		Crizotinib		HR [95 %-KI]	p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]		
Pneumonie (PT)						
Safety-Analyseset	11/149 (7,4)	NA [NA; NA]	12/142 (8,5)	NA [NA; NA]	0,634 [0,273; 1,470]	0,2841
Atemwegsinfektion (PT)						
Safety-Analyseset	13/149 (8,7)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	1,340 [0,498; 3,603]	0,5609
Infektion der oberen Atemwege (PT)						
Safety-Analyseset	17/149 (11,4)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7)	NA [23,2; NA]	1,009 [0,464; 2,192]	0,9817
Harnwegsinfektion (PT)						
Safety-Analyseset	7/149 (4,7)	NA [NA; NA]	10/142 (7,0)	NA [NA; NA]	0,493 [0,186; 1,308]	0,1475
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)						
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)						
Safety-Analyseset	19/149 (12,8)	NA [NA; NA]	17/142 (12,0)	28,1 [28,1; NA]	0,741 [0,376; 1,461]	0,3853
Untersuchungen (SOC)						
Untersuchungen (SOC)						
Safety-Analyseset	115/149 (77,2)	1,0 [0,5; 1,9]	95/142 (66,9)	1,9 [1,0; 3,7]	1,240 [0,942; 1,633]	0,1278
Alaninaminotransferase erhöht (PT)						
Safety-Analyseset	26/149 (17,4)	NA [NA; NA]	48/142 (33,8)	NA [23,8; NA]	0,430 [0,265; 0,699]	0,0005
Amylase erhöht (PT)						
Safety-Analyseset	13/149 (8,7)	NA [NA; NA]	16/142 (11,3)	NA [NA; NA]	0,670 [0,319; 1,405]	0,2860
Aspartataminotransferase erhöht (PT)						
Safety-Analyseset	21/149 (14,1)	NA [NA; NA]	39/142 (27,5)	NA [NA; NA]	0,465 [0,273; 0,791]	0,0040
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)						
Safety-Analyseset	7/149 (4,7)	NA [NA; NA]	18/142 (12,7)	NA [NA; NA]	0,321 [0,133; 0,773]	0,0077
Cholesterin im Blut erhöht (PT)						
Safety-Analyseset	59/149 (39,6)	NA [13,9; NA]	4/142 (2,8)	NA [NA; NA]	16,099 [5,840; 44,378]	< ,0001
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT)						
Safety-Analyseset	16/149 (10,7)	NA [NA; NA]	24/142 (16,9)	NA [NA; NA]	0,456 [0,238; 0,875]	0,0157

Studie CROWN	Lorlatinib		Crizotinib		HR [95 %-KI]	p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]		
Kreatin im Blut erhöht (PT)						
Safety-Analyseset	9/149 (6,0)	NA [NA; NA]	19/142 (13,4)	NA [NA; NA]	0,313 [0,137; 0,714]	0,0039
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht (PT)						
Safety-Analyseset	3/149 (2,0)	NA [NA; NA]	15/142 (10,6)	NA [NA; NA]	0,162 [0,047; 0,564]	0,0011
Triglyceride im Blut erhöht (PT)						
Safety-Analyseset	19/149 (12,8)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4)	NA [NA; NA]	9,038 [2,099; 38,927]	0,0003
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT)						
Safety-Analyseset	22/149 (14,8)	NA [NA; NA]	22/142 (15,5)	NA [NA; NA]	0,862 [0,476; 1,562]	0,6268
Lipase erhöht (PT)						
Safety-Analyseset	14/149 (9,4)	NA [NA; NA]	17/142 (12,0)	NA [NA; NA]	0,674 [0,330; 1,378]	0,2783
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)						
Safety-Analyseset	3/149 (2,0)	NA [NA; NA]	16/142 (11,3)	NA [NA; NA]	0,122 [0,035; 0,426]	0,0001
Gewicht erniedrigt (PT)						
Safety-Analyseset	4/149 (2,7)	NA [NA; NA]	10/142 (7,0)	NA [NA; NA]	0,161 [0,041; 0,639]	0,0040
Gewicht erhöht (PT)						
Safety-Analyseset	57/149 (38,3)	NA [14,8; NA]	18/142 (12,7)	NA [NA; NA]	3,008 [1,765; 5,127]	< ,0001
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)						
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7)	NA [NA; NA]	0,072 [0,009; 0,561]	0,0010
Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC)						
Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC)						
Safety-Analyseset	116/149 (77,9)	0,5 [0,4; 0,9]	63/142 (44,4)	17,0 [7,4; NA]	2,748 [2,008; 3,761]	< ,0001
Appetit vermindert (PT)						
Safety-Analyseset	5/149 (3,4)	NA [NA; NA]	35/142 (24,6)	NA [24,6; NA]	0,094 [0,036; 0,249]	< ,0001
Hypokalzämie (PT)[a]						
Safety-Analyseset	9/149 (6,0)	NA [NA; NA]	4/142 (2,8)	NA [NA; NA]	1,844 [0,562; 6,048]	0,3053
Hypercholesterinämie (PT)						

Studie CROWN	Lorlatinib		Crizotinib		HR [95 %-KI]	p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]		
Safety-Analyseset	53/149 (35,6)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7)	NA [NA; NA]	59,973 [8,290; 433,87]	< ,0001
Hyperglykämie (PT)						
Safety-Analyseset	15/149 (10,1)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5)	NA [NA; NA]	2,221 [0,794; 6,214]	0,1187
Hyperlipidämie (PT)						
Safety-Analyseset	16/149 (10,7)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0)	NA [NA; NA]	31,46[b] [1,905; 519,527]	< ,0001[b]
Hypertriglyzeridämie (PT)						
Safety-Analyseset	78/149 (52,3)	9,2 [1,9; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	15,982 [6,953; 36,738]	< ,0001
Hyperurikämie (PT)						
Safety-Analyseset	12/149 (8,1)	NA [NA; NA]	4/142 (2,8)	NA [NA; NA]	2,439 [0,782; 7,608]	0,1131
Hypalbuminämie (PT)						
Safety-Analyseset	8/149 (5,4)	NA [NA; NA]	18/142 (12,7)	NA [NA; NA]	0,343 [0,148; 0,796]	0,0092
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen (SOC)						
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen (SOC)						
Safety-Analyseset	91/149 (61,1)	7,0 [5,6; 11,1]	55/142 (38,7)	13,8 [9,7; NA]	1,532 [1,093; 2,148]	0,0125
Arthralgie (PT)						
Safety-Analyseset	28/149 (18,8)	NA [NA; NA]	16/142 (11,3)	NA [NA; NA]	1,354 [0,727; 2,522]	0,3385
Rückenschmerzen (PT)						
Safety-Analyseset	22/149 (14,8)	NA [NA; NA]	16/142 (11,3)	32,0 [NA; NA]	0,971 [0,502; 1,879]	0,9304
Muskelkrämpfe (PT)[a]						
Safety-Analyseset	7/149 (4,7)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7)	NA [NA; NA]	5,320 [0,644; 43,955]	0,0837
Myalgie (PT)						
Safety-Analyseset	16/149 (10,7)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5)	NA [NA; NA]	2,439 [0,886; 6,715]	0,0749
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend (PT)[a]						
Safety-Analyseset	5/149 (3,4)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	0,539 [0,157; 1,854]	0,3202
Schmerz in den Extremitäten (PT)						

Studie CROWN	Lorlatinib		Crizotinib		HR [95 %-KI]	p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]		
Safety-Analyseset	26/149 (17,4)	NA [NA; NA]	12/142 (8,5)	NA [NA; NA]	1,712 [0,852; 3,440]	0,1266
Schmerzen des Bewegungsapparates (PT)						
Safety-Analyseset	8/149 (5,4)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5)	NA [NA; NA]	1,211 [0,391; 3,754]	0,7397
Gutartige. bösartige und nicht spezifierte Neubildung (einschl. Cysten und Polypen) (SOC)						
Gutartige. bösartige und nicht spezifierte Neubildung (einschl. Cysten und Polypen) (SOC)						
Safety-Analyseset	5/149 (3,4)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5)	NA [NA; NA]	0,587 [0,155; 2,232]	0,4298
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						
Safety-Analyseset	91/149 (61,1)	4,7 [3,5; 9,3]	72/142 (50,7)	8,4 [5,3; 15,6]	1,188 [0,869; 1,623]	0,2796
Schwindelgefühl (PT)						
Safety-Analyseset	16/149 (10,7)	NA [NA; NA]	20/142 (14,1)	NA [NA; NA]	0,569 [0,290; 1,115]	0,0960
Dysgeusie (PT)						
Safety-Analyseset	8/149 (5,4)	NA [NA; NA]	23/142 (16,2)	NA [NA; NA]	0,294 [0,131; 0,659]	0,0016
Kopfschmerzen (PT)						
Safety-Analyseset	25/149 (16,8)	NA [NA; NA]	25/142 (17,6)	NA [NA; NA]	0,814 [0,466; 1,423]	0,4693
Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)						
Safety-Analyseset	13/149 (8,7)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	3,606 [1,019; 12,758]	0,0337
Periphere Neuropathie (PT)						
Safety-Analyseset	13/149 (8,7)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0)	NA [NA; NA]	25,74[b] [1,544; 429,00]	0,0003[b]
Paräthesie (PT)						
Safety-Analyseset	18/149 (12,1)	NA [NA; NA]	7/142 (4,9)	NA [NA; NA]	2,397 [1,000; 5,748]	0,0432
Periphere sensorische Neuropathie (PT)						
Safety-Analyseset	10/149 (6,7)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7)	NA [NA; NA]	9,494 [1,215; 74,179]	0,0086
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)						
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)						
Safety-Analyseset	45/149 (30,2)	NA [NA; NA]	23/142 (16,2)	NA [NA; NA]	1,676 [1,007; 2,790]	0,0444

Studie CROWN	Lorlatinib		Crizotinib		HR [95 %-KI]	p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]		
Angst (PT)						
Safety-Analyseset	10/149 (6,7)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	2,702 [0,739;9,878]	0,1179
Schlaflosigkeit (PT)						
Safety-Analyseset	14/149 (9,4)	NA [NA; NA]	13/142 (9,2)	NA [NA; NA]	0,842 [0,386; 1,840]	0,6617
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)						
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)						
Safety-Analyseset	21/149 (14,1)	NA [NA; NA]	10/142 (7,0)	NA [NA; NA]	1,652 [0,768; 3,551]	0,1947
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)						
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)						
Safety-Analyseset	73/149 (49,0)	14,7 [6,6; NA]	65/142 (45,8)	14,9 [5,7; 25,8]	0,928 [0,662; 1,301]	0,6644
Husten (PT)						
Safety-Analyseset	24/149 (16,1)	NA [NA; NA]	26/142 (18,3)	NA [NA; NA]	0,670 [0,381; 1,181]	0,1642
Dyspnoe (PT)						
Safety-Analyseset	30/149 (20,1)	NA [NA; NA]	23/142 (16,2)	NA [NA; NA]	1,055 [0,608; 1,833]	0,8434
Husten mit Auswurf (PT)						
Safety-Analyseset	12/149 (8,1)	NA [NA; NA]	4/142 (2,8)	NA [NA; NA]	2,038 [0,641; 6,478]	0,2182
Oropharyngeale Schmerzen (PT)[a]						
Safety-Analyseset	9/149 (6,0)	NA [NA; NA]	8/142 (5,6)	NA [NA; NA]	0,860 [0,328; 2,254]	0,7598
Pleuraerguss (PT)[a]						
Safety-Analyseset	6/149 (4,0)	NA [NA; NA]	8/142 (5,6)	NA [NA; NA]	0,623 [0,215; 1,808]	0,38
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)						
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)						
Safety-Analyseset	58/149 (38,9)	NA [14,8; NA]	28/142 (19,7)	NA [NA; NA]	1,831 [1,161; 2,886]	0,0082
Pruritus (PT)[a]						
Safety-Analyseset	6/149 (4,0)	NA [NA; NA]	7/142 (4,9)	NA [NA; NA]	0,663 [0,220; 1,998]	0,462
Exanthem (PT)[a]						

Studie CROWN	Lorlatinib		Crizotinib		HR [95 %-KI]	p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0)	NA [NA; NA]	0,9533[b] [0,019; 47,728]	NB
Ausschlag (PT)						
Safety-Analyseset	15/149 (10,1)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7)	NA [NA;NA]	0,952 [0,422;2,147]	0,9058
Dermatitis akneiform (PT)[a]						
Safety-Analyseset	1/142 (0,7)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0)	NA [NA; NA]	2,86[b] [0,117; 69,636]	0,3281[b]
Gefäßerkrankungen (SOC)						
Gefäßerkrankungen (SOC)						
Safety-Analyseset	37/149 (24,8)	NA [NA; NA]	20/142 (14,1)	29,6 [29,6; NA]	1,537 [0,887; 2,663]	0,1230
Hypertonie (PT)						
Safety-Analyseset	27/149 (18,1)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	7,291 [2,197; 24,197]	0,0001
Hypotonie (PT)[a]						
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	0,073[b] [0,004; 1,290]	0,0112

Quelle: (87)

Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach Behandlung, Vorhandensein von ZNS-Metastasten und Ethnie analysiert.

a: Endpunkt zusätzlich aufgeführt, da Ergebnisse aus der ALTA-1L Studie vorliegen.

b: Wenn mindestens in einem Studienarm kein Ergeignis vorlag oder wenn in ALTA-1L kein *Hazard Ratio* berichtet wurde oder wenn für den indirekten Vergleich kein *Hazard Ratio* berechnet werden konnte wurde ein Relatives Risiko berechnet. Um das RR rechnen zu können wurden in jedem Behandlungsarm 0,5 Ereignisse dazu addiert, für die p-Werte wurde ein Chi-Quadrat-Test verwendet.

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend (*Not Applicable*); NB: nicht berechnet; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

Bei insgesamt 44 UE von 99 UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm einer Studie aufgetreten sind, zeigte sich in der CROWN-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ergab die Ereigniszeitanalyse statistisch signifikante Ergebnisse sowohl in der PT Anämie als auch in der PT Neutropenie. Für die PT Anämie zeigte sich ein Nachteil für Lorlatinib (HR [95 %-KI]; p-Wert: 2,282 [1,132, 4,602]; 0,0179), während in der PT Neutropenie ein deutlicher Vorteil zugunsten Lorlatinib

gegenüber Crizotinib zu verzeichnen war (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,372 [0,174; 0,795], 0,0080).

Daneben waren sowohl die SOC Herzerkrankungen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,609 [0,378; 0,982]; 0,0401) als auch die beiden zugehörigen PTs Bradykardie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,080 [0,018; 0,352]; < ,0001) und Sinusbradykardie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,210 [0,069; 0,636]; 0,0024) mit einem statistisch signifikanten Vorteil für Lorlatinib gegenüber Crizotinib verbunden.

In der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Lorlatinib gegenüber Crizotinib (HR [95 %-KI]; p-Wert: 4,973 [1,452; 17,026]; 0,0046).

Sowohl für die SOC Augenerkrankung (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,378 [0,249; 0,574]; < ,0001) als auch für die zugeordnete PT Photopsie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,035 [0,005; 0,260]; < ,0001) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Lorlatinib gegenüber Crizotinib.

Ein statistisch signifikanter Vorteil für Lorlatinib ergab sich ebenfalls für die SOC Gastrointestinale Störungen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,369 [0,278; 0,490]; < ,0001) sowie mehrerer assoziierter PTs. Darunter fallen die PTs Obstipation (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,506 [0,310; 0,828]; 0,0059), Diarrhoe (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,256 [0,166; 0,395]; < ,0001), Übelkeit (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,179 [0,109; 0,293]; < 0,0001) sowie Erbrechen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,234 [0,138; 0,397]; < ,0001). Im PT Dysphagie wurde ebenfalls ein signifikanter Unterschied erzielt (RR [95 %-KI]; p-Wert: 0,073 [0,0041; 1,299]; 0,0112).

In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ergaben die Ereigniszeitanalysen in den PTs Asthenie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,556 [0,309; 1,000]; 0,0471) und Ermüdung (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,388 [0,188; 0,798]; 0,0076) einen statistisch signifikanten Vorteil für Lorlatinib gegenüber Crizotinib.

In der SOC Untersuchungen ergaben sich mehrere statistisch signifikante Ergebnisse bei den Ereigniszeitanalysen. Vorteile für Lorlatinib gegenüber Crizotinib ergaben sich in den PTs Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Kreatin im Blut erhöht, Laktatdehydrogenase im Blut erhöht, Neutrophilenzahl erniedrigt, Gewicht erniedrigt, sowie der PT Leukozytenzahl erniedrigt. In anderen PTs ergab sich in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Nachteil für Lorlatinib, wie für die PTs Cholesterin im Blut erhöht, Triglyzeride im Blut und Gewicht erhöht.

In den PTs Appetit vermindert (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,094 [0,036; 0,249]; < ,0001) und Hypoalbuminämie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,343 [0,148; 0,796]; 0,0092) lagen statistisch signifikante Vorteile von Lorlatinib gegenüber Crizotinib in der Ereigniszeitanalyse vor. Beide PTs sind dem SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörung zuzuordnen. In diesem lag insgesamt ein statistisch signifikanter Nachteil von Lorlatinib gegenüber Crizotinib vor (HR [95 %-KI]; p-Wert: 2,748 [2,008; 3,761]; < ,0001). Statistisch signifikante Nachteile von Lorlatinib waren

auch in den zugehörigen PTs Hypercholesterinämie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 59,973 [8,290; 433,87]; < ,0001), Hyperlipidämie (RR [95 %-KI]; p-Wert: 31,46 [1,905; 519,527]; < ,0001), und Hypertriglyzeridaemie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 15,982 [6,953; 36,738]; < ,0001) zu verzeichnen.

Für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ergab die Ereigniszeitanalyse einen statistisch signifikanten Nachteil von Lorlatinib gegenüber Crizotinib (HR [95 %-KI]; p-Wert: 1,532 [1,093; 2,148]; 0,0125).

In der SOC Erkrankungen des Nervensystems resultiere die Ereigniszeitanalyse einen statistisch signifikanten Vorteil für Lorlatinib in der PT Dysgeusie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,294 [0,131; 0,659]; 0,0016). In den PTs Erinnerungsvermögen eingeschränkt (HR [95 %-KI]; p-Wert: 3,606 [1,019; 12,758]; 0,0337), periphere Neuropathie (RR [95 %-KI]; p-Wert: 25,74 [1,544; 429,0]; 0,0003), Paraesthesie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 2,397 [1,000; 5,748]; 0,0432) und periphere sensorische Neuropathie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 9,494 [1,215; 74,179]; 0,0086) ergaben sich jeweils statistisch signifikante Nachteile für Lorlatinib.

Statistisch signifikante Nachteile für Lorlatinib ergaben sich ebenfalls für die SOC Psychiatrische Erkrankungen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 1,676 [1,007; 2,790]; 0,0444), für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (HR [95 %-KI]; p-Wert: 1,831 [1,161; 2,886]; 0,0082), sowie in der SOC Gefäßerkrankungen für die PT Hypertonie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 7,291 [2,197; 24,197]; 0,0001) und Hypotonie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,0733 [0,0041; 1,299]; 0,0112).

Die Kaplan-Meier-Plots der statistisch signifikanten Ereignisse finden sich weiter unten nach der Ergebnistabelle für die Studie ALTA-1L, gemeinsam mit den Kaplan-Meier-Plots der statistisch signifikanten Ereignisse aus der Studie ALTA-1L (ab Abbildung 4-52). Für die übrigen 41 UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, ergab die Ereigniszeitanalyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die jeweiligen Kaplan-Meier-Plots der nicht statistisch signifikanten Ereignisse sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm einer Studie) nach SOC und PT aus ALTA-1L (Safety-Analyseset) – RCT für indirekte Vergleiche

ALTA-1L	**Brigatinib**		**Crizotinib**		**HR**	**p-Wert**
Population: Safety-Analyseset	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**[95 %-KI]**	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)						
ALTA-1L	14/136 (10,3)	NA [NA; NA]	18/137 (13,1)	NA [NA; NA]	0,72 [0,36; 1,46]	0,4607

ALTA-1L	Brigatinib		Crizotinib		HR	p-Wert
Population: Safety-Analyseset	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	[95 %-KI]	
Anämie (PT)						
ALTA-1L	10/136 (7,4)	NA [NA; NA]	9/137 (6,6)	NA [NA; NA]	1,07 [0,44; 2,66]	0,8145
Herzerkrankungen (SOC)						
Herzerkrankungen (SOC)						
ALTA-1L	30/136 (22,1)	NA [NA; NA]	44/137 (32,1)	NA [24,67; NA]	0,58 [0,36; 0,93]	0,0171
Bradykardie (PT)						
ALTA-1L	11/136 (8,1)	NA [31,70; NA]	21/137 (15,3)	NA [NA; NA]	0,46 [0,22; 0,93]	0,0286
Sinusbradykardie (PT)						
ALTA-1L	8/136 (5,9)	NA [NA; NA]	11/137 (8,0)	NA [NA; NA]	0,70 [0,28; 1,76]	0,4077
Erkrankung des Ohrs und des Labyrinths (SOC)						
Erkrankung des Ohrs und des Labyrinths (SOC)						
ALTA-1L	6/136 (4,4)	NA [31,84; NA]	12/137 (8,8)	NA [NA; NA]	0,44 [0,16; 1,18]	0,1142
Augenerkrankungen (SOC)						
Augenerkrankungen (SOC)						
ALTA-1L	22/136 (16,2)	NA [NA; NA]	75/137 (54,7)	2,79 [0,39; NA]	0,19 [0,12; 0,32]	< ,0001
Photopsie (PT)						
ALTA-1L	1/136 (0,7)	NA [NA; NA]	28/137 (20,4)	NA [NA; NA]	0,03 [0,00; 0,24]	< ,0001
Sehen verschwommen (PT)						
ALTA-1L	7/136 (5,1)	NA [NA; NA]	13/137 (9,5)	NA [NA; NA]	0,54 [0,22; 1,36]	0,1788
Sehverschlechterung (PT)[a]						
ALTA-1L	0/136 (0,0)	NA [NA; NA]	23/137 (16,8)	NA [NA; NA]	0,02 [b] [0,00; 0,35]	< ,0001[b]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)						
ALTA-1L	104/136 (76,5)	0,98 [0,72; 2,00]	121/137 (88,3)	0,09 [0,07; 0,23]	0,50 [0,38; 0,66]	< ,0001
Abdominalschmerz (PT)						
ALTA-1L	18/136 (13,2)	NA [NA; NA]	20/137 (14,6)	NA [NA; NA]	0,86 [0,46; 1,64]	0,7058

ALTA-1L	Brigatinib		Crizotinib		HR	p-Wert
Population: Safety-Analyseset	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	[95 %-KI]	
Schmerzen Oberbauch (PT)						
ALTA-1L	8/136 (5,9)	NA [NA; NA]	24/137 (17,5)	NA [NA; NA]	0,30 [0,14; 0,68]	0,0022
Obstipation (PT)						
ALTA-1L	25/136 (18,4)	NA [NA; NA]	57/137 (41,6)	NA [7,56; NA]	0,35 [0,22; 0,57]	< ,0001
Diarrhoe (PT)						
ALTA-1L	71/136 (52,2)	8,51 [2,73; NA]	77/137 (56,2)	2,10 [0,89; 19,35]	0,79 [0,57; 1,10]	0,1745
Dysphagie (PT)						
ALTA-1L	3/136 (2,2)	NA [NA; NA]	12/137 (8,8)	NA [NA; NA]	0,26 [0,07; 0,92]	0,0250
Dyspepsie (PT)						
ALTA-1L	11/136 (8,1)	NA [NA; NA]	22/137 (16,1)	NA [NA; NA]	0,45 [0,22; 0,94]	0,0252
Gastrooesophageale Refluxerkrankung (PT)						
ALTA-1L	1/136 (0,7)	NA [NA; NA]	15/137 (10,9)	NA [NA; NA]	0,06 [0,01; 0,49]	0,0005
Übelkeit (PT)						
ALTA-1L	41/136 (30,1)	NA [NA; NA]	80/137 (58,4)	2,79 [0,62; 11,70]	0,38 [0,27; 0,57]	< ,0001
Stomatitis (PT)						
ALTA-1L	11/136 (8,1)	NA [NA; NA]	9/137 (6,6)	NA [NA; NA]	1,26 [0,52; 3,05]	0,5909
Erbrechen (PT)						
ALTA-1L	28/136 (20,6)	NA [NA; NA]	60/137 (43,8)	28,51 [10,91; NA]	0,38 [0,24; 0,60]	< ,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						
ALTA-1L	78/136 (57,4)	8,96 [2,71; 16,00]	104/137 (75,9)	1,77 [1,02; 2,66]	0,60 [0,45; 0,81]	0,0008
Asthenie (PT)						
ALTA-1L	21/136 (15,4)	NA [NA; NA]	26/137 (19,0)	NA [NA; NA]	0,76 [0,43; 1,36]	0,4097
Ermüdung (PT)						
ALTA-1L	26/136 (19,1)	NA [NA; NA]	31/137 (22,6)	NA [NA; NA]	0,81 [0,48; 1,37]	0,4366
Brustkorbschmerz (PT)						

ALTA-1L	Brigatinib		Crizotinib		HR	p-Wert
Population: Safety-Analyseset	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	[95 %-KI]	
ALTA-1L	10/136 (7,4)	NA [NA; NA]	11/137 (8,0)	NA [NA; NA]	0,91 [0,39; 2,15]	0,8921
Peripheres Ödem (PT)						
ALTA-1L	9/136 (6,6)	NA [NA; NA]	61/137 (44,5)	17,90 [9,62; NA]	0,10 [0,05; 0,22]	< ,0001
Fieber						
ALTA-1L	20/136 (14,7)	NA [NA; NA]	21/137 (15,3)	NA [NA; NA]	0,94 [0,51; 1,74]	0,811
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)						
ALTA-1L	68/136 (50,0)	18,43 [10,25; 24,87]	69/137 (50,4)	15,54 [9,00; 23,72]	0,95 [0,68; 1,34]	0,8824
Infektionen der oberen Atemwege (PT)						
ALTA-1L	16/136 (11,8)	NA [NA; NA]	13/137 (9,5)	NA [NA; NA]	1,12 [0,54; 2,35]	0,7321
Nasopharyngitis (PT)						
ALTA-1L	11/136 (8,1)	NA [NA; NA]	15/137 (10,9)	NA [NA; NA]	0,67 [0,31; 1,48]	0,2911
Pneumonie (PT)						
ALTA-1L	10/136 (7,4)	NA [NA; NA]	7/137 (5,1)	NA [NA; NA]	1,35 [0,51; 3,56]	0,4597
Harnwegsinfektion (PT)						
ALTA-1L	8/136 (5,9)	NA [NA; NA]	12/137 (8,8)	NA [NA; NA]	0,63 [0,26; 1,55]	0,291
Untersuchungen (SOC)						
Untersuchungen (SOC)						
ALTA-1L	96/136 (70,6)	2,76 [1,41; 4,40]	89/137 (65,0)	1,87 [0,95; 6,41]	1,07 [0,81; 1,44]	0,8281
Alaninaminotransferase erhöht (PT)						
ALTA-1L	29/136 (21,3)	NA [NA; NA]	48/137 (35,0)	NA [NA; NA]	0,54 [0,34; 0,87]	0,0077
Amylase erhöht (PT)						
ALTA-1L	24/136 (17,6)	NA [NA; NA]	12/137 (8,8)	NA [NA; NA]	2,08 [1,04; 4,18]	0,0492
Aspartataminotransferase erhöht (PT)						
ALTA-1L	35/136 (25,7)	NA [NA; NA]	36/137 (26,3)	NA [NA; NA]	0,97 [0,61; 1,56]	0,922
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT)						

ALTA-1L	**Brigatinib**		**Crizotinib**		**HR**	**p-Wert**
Population: Safety-Analyseset	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**[95 %-KI]**	
ALTA-1L	63/136 (46,3)	13,79 [6,41; NA]	23/137 (16,8)	NA [NA; NA]	3,58 [2,22; 5,79]	< ,0001
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)						
ALTA-1L	16/136 (11,8)	NA [NA; NA]	17/137 (12,4)	NA [NA; NA]	0,96 [0,49; 1,91]	0,8916
Kreatinin im Blut erhöht (PT)						
ALTA-1L	5/136 (3,7)	NA [NA; NA]	20/137 (14,6)	NA [NA; NA]	0,23 [0,09; 0,63]	0,0014
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT)[a]						
ALTA-1L	2/136 (1,5)	NB	3/137 (2,2)	NB	0,671[b] [0,114; 3,956]	0,658[b]
Lipase erhöht (PT)						
ALTA-1L	31/136 (22,8)	NA [NA; NA]	21/137 (15,3)	NA [NA; NA]	1,52 [0,88; 2,66]	0,1696
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)						
ALTA-1L	2/136 (1,5)	NA [NA; NA]	14/137 (10,2)	NA [NA; NA]	0,13 [0,03; 0,61]	0,002
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)						
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)						
ALTA-1L	51/136 (37,5)	NA [15,64; NA]	48/137 (35,0)	NA [26,42; NA]	1,04 [0,70; 1,55]	0,8487
Appetit vermindert (PT)						
ALTA-1L	12/136 (8,8)	NA [NA; NA]	26/137 (19,0)	NA [NA; NA]	0,41 [0,21; 0,83]	0,0086
Hypokalzämie (PT)						
ALTA-1L	2/136 (1,5)	NA [NA; NA]	10/137 (7,3)	NA [NA; NA]	0,18 [0,04; 0,86]	0,0106
Hypoalbuminämie (PT)						
ALTA-1L	1/136 (0,7)	NA [NA; NA]	10/137 (7,3)	NA [NA; NA]	0,09 [0,01; 0,75]	0,0043
Hyperglykämie (PT)[a]						
ALTA-1L	8/136 (5,9)	NB	6/137 (4,4)	NB	1,343[b] [0,4787; 3,768]	0,574[b]
Skelettmuskulatur-. Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)						
Skelettmuskulatur-. Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)						
ALTA-1L	80/136 (58,8)	11,99 [6,47; 16,59]	70/137 (51,1)	11,07 [5,72; 25,33]	1,14 [0,83; 1,59]	0,3886
Arthralgie (PT)						

ALTA-1L	Brigatinib		Crizotinib		HR	p-Wert
Population: Safety-Analyseset	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	[95 %-KI]	
ALTA-1L	19/136 (14,0)	NA [NA; NA]	17/137 (12,4)	NA [NA; NA]	1,05 [0,55; 2,03]	0,8398
Rückenschmerzen (PT)						
ALTA-1L	29/136 (21,3)	NA [31,84; NA]	23/137 (16,8)	NA [NA; NA]	1,21 [0,70; 2,10]	0,5585
Muskelkrämpfe (PT)						
ALTA-1L	19/136 (14,0)	NA [NA; NA]	14/137 (10,2)	NA [NA; NA]	1,32 [0,67; 2,65]	0,4391
Schmerz in einer Extremität (PT)						
ALTA-1L	7/136 (5,1)	NA [NA; NA]	20/137 (14,6)	NA [NA; NA]	0,33 [0,14; 0,78]	0,0088
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend (PT)						
ALTA-1L	11/136 (8,1)	NA [NA; NA]	11/137 (8,0)	NA [NA; NA]	1,02 [0,44; 2,37]	0,9494
Myalgie (PT)						
ALTA-1L	13/136 (9,6)	NA [NA; NA]	10/137 (7,3)	NA [NA; NA]	1,28 [0,56; 2,95]	0,6559
Schmerzen des Bewegungsapparates (PT)						
ALTA-1L	13/136 (9,6)	NA [NA; NA]	11/137 (8,0)	NA [NA; NA]	1,09 [0,49; 2,45]	0,8103
Gutartige. bösartige und nicht spezifizierte Neubildung (einschl. Cysten und Polypen) (SOC)						
Gutartige. bösartige und nicht spezifierte Neubildung (einschl. Cysten und Polypen) (SOC)						
ALTA-1L	17/136 (12,5)	NA [NA; NA]	11/137 (8,0)	NA [NA; NA]	1,48 [0,69; 3,16]	0,2422
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						
ALTA-1L	65/136 (47,8)	22,11 [14,39; 31,84]|	70/137 (51,5)	7,72 [4,11; NA]	0,75 [0,54; 1,07]	0,0893
Schwindelgefühl (PT)						
ALTA-1L	20/136 (14,7)	NA [NA; NA]	28/137 (20,4)	NA [NA; NA]	0,64 [0,36; 1,15]	0,1186
Dysgeusie (PT)						
ALTA-1L	4/136 (2,9)	NA [NA; NA]	19/137 (13,9)	NA [NA; NA]	0,20 [0,07; 0,59]	0,0012
Kopfschmerzen (PT)						
ALTA-1L	29/136 (21,3)	31,83 [29,90; NA]	23/137 (16,8)	NA [NA; NA]	1,19 [0,69; 2,06]	0,4738
Parästhesie (PT)						

ALTA-1L	Brigatinib		Crizotinib		HR	p-Wert
Population: Safety-Analyseset	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	[95 %-KI]	
ALTA-1L	11/136 (8,1)	NA [NA; NA]	9/137 (6,6)	NA [NA; NA]	1,13 [0,47; 2,75]	0,8703
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)						
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)						
ALTA-1L	19/136 (14,0)	NA [NA; NA]	23/137 (16,8)	NA [NA; NA]	0,79 [0,43; 1,45]	0,3944
Schlaflosigkeit (PT)						
ALTA-1L	11/136 (8,1)	NA [NA; NA]	12/137 (8,8)	NA [NA; NA]	0,90 [0,38; 2,12]	0,7489
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)						
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)						
ALTA-1L	10/136 (7,4)	NA [NA; NA]	11/137 (8,0)	NA [NA; NA]	0,90 [0,38; 2,12]	0,7489
Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und Mediastinums (SOC)						
Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und Mediastinums (SOC)						
ALTA-1L	88/136 (64,7)	6,86 [2,79; 11,00]	70/137 (51,1)	10,51 [5,55; NA]	1,33 [0,98; 1,83]	0,0619
Husten (PT)						
ALTA-1L	47/136 (34,6)	NA [20,27; NA]	27/137 (19,7)	NA [NA; NA]	1,82 [1,13; 2,92]	0,0104
Dyspnoe (PT)						
ALTA-1L	28/136 (20,6)	NA [NA; NA]	28/137 (20,4)	NA [NA; NA]	1,02 [0,60; 1,73]	0,8555
Husten mit Auswurf (PT)						
ALTA-1L	12/136 (8,8)	NA [NA; NA]	11/137 (8,0)	NA [NA; NA]	1,07 [0,48; 2,45]	0,9148
Oropharyngeale Schmerzen (PT)						
ALTA-1L	13/136 (9,6)	NA [NA; NA]	7/137 (5,1)	NA [NA; NA]	1,77 [0,71; 4,46]	0,2232
Pleuraerguss (PT)						
ALTA-1L	3/136 (2,2)	NA [NA; NA]	11/137 (8,0)	NA [NA; NA]	0,26 [0,07; 0,94]	0,0238
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)						
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)						
ALTA-1L	73/136 (53,7)	8,01 [5,49; 15,44]	42/137 (30,7)	NA [NA; NA]	2,07 [1,42; 3,05]	0,0001
Pruritus (PT)						

ALTA-1L	**Brigatinib**		**Crizotinib**		**HR**	**p-Wert**
Population: Safety-Analyseset	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**[95 %-KI]**	
ALTA-1L	25/136 (18,4)	NA [NA; NA]	7/137 (5,1)	NA [NA; NA]	3,79 [1,64; 8,78]	0,0008
Exanthem (PT)						
ALTA-1L	20/136 (14,7)	NA [NA; NA]	4/137 (2,9)	NA [NA; NA]	5,14 [1,75; 15,06]	0,0011
Dermatitis acneiform (PT)						
ALTA-1L	12/136 (8,8)	NA [NA; NA]	3/137 (2,2)	NA [NA; NA]	4,05 [1,14; 14,38]	0,0141
Gefäßerkrankungen (SOC)						
Gefäßerkrankungen (SOC)						
ALTA-1L	48/136 (35,3)	NA [23,00; NA]	35/137 (25,5)	NA [NA; NA]	1,42 [0,92; 2,20]	0,111
Hypertonie (PT)						
ALTA-1L	43/136 (31,6)	NA [25,82; NA]	11/137 (8,0)	NA [NA; NA]	4,35 [2,24; 8,45]	< ,0001
Hypotonie (PT)						
ALTA-1L	1/136 (0,7)	NA [NA; NA]	10/137 (7,3)	NA [NA; NA]	0,09 [0,01; 0,77]	0,0058
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)						
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)						
ALTA-1L	24/136 (17,6)	NA [NA; NA]	18/137 (13,1)	NA [NA; NA]	1,26 [0,69; 2,34]	0,4254

Quelle: (60, 66, 88)

HR [95%KI] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei *Baseline* und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten

a: Endpunkt bei weniger als 10 Patienten der ALTA-1L Studie, jedoch bei ≥10 Patienten in einem Studienarm der CROWN-Studie, weshalb der Endpunkt hier zusätzlich dargestellt wird.

b: Wenn mindestens in einem Studienarm kein Ergeinis vorlag oder wenn für den indirekten Vergleich kein *Hazard Ratio* berechnet werden konnte wurde ein Relatives Risiko berechnet. Um das RR rechnen zu können wurden in jedem Behandlungsarm 0,5 Ereignisse dazu addiert, für die p-Werte wurde ein Chi-Quadrat-Test verwendet.

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend (*Not Applicable*); NB:nicht berichtet; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

Bei insgesamt 33 UE von 78 UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm einer Studie aufgetreten sind, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Sowohl die SOC Herzerkrankungen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,58 [0,36; 0,93]; 0,0171) sowie für das zugehörige PT Bradykardie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,46 [0,22; 0,93]; 0,0286) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Brigatinib gegenüber Crizotinib.

Daneben waren sowohl die SOC Augenerkrankungen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,19 [0,12; 0,32]; < ,0001) als auch die zugehörigen PTs Photopsie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,03 [0,00; 0,24]; < ,0001) und Sehverschlechterung (RR [95 %-KI]; p-Wert: 0,02 [0,00; 0,35]; < ,0001) mit einem statistisch signifikanten Vorteil für Brigatinib gegenüber Crizotinib verbunden.

Auch in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,50 [0,38; 0,66]; < ,0001) sowie den PTs Schmerzen Oberbauch, Obstipation, Dyspepsie, Dysphagie, Gastroösophageale Refluxerkrankung, Übelkeit und Erbrechen waren statistisch signifikante Vorteile von Brigatinib gegenüber Crizotinib zu beobachten.

Die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,60 [0,45; 0,81]; 0,0008) und die zugehörige PT peripheres Ödem (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,10 [0,05; 0,22]; < ,0001) waren mit einem statistisch signifikanten Vorteil von Brigatinib gegenüber Crizotinib verbunden.

In der SOC Untersuchungen waren die PTs Alaninaminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,54 [0,34; 0,87]; 0,0077), Kreatinin im Blut erhöht (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,23 [0,09; 0,63]; 0,0014) und Neutrophilenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,13 [0,03; 0,61]; 0,002) mit einem statistisch signifikanten Vorteil für Brigatinib gegenüber Crizozinib verbunden. In der gleichen SOC waren die PTs Amylase erhöht (HR [95 %-KI]; p-Wert: 2,08 [1,04; 4,18]; 0,0492) und Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (HR [95 %-KI]; p-Wert: 3,58 [2,22; 5,79]; < ,0001) mit einem statistisch signifikanten Nachteil von Brigatinib gegenüber Crizotinib verbunden.

In der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen waren die PTs Appetit vermindert (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,41 [0,21; 0,83]; 0,0086), Hypokalzämie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,18 [0,04; 0,86]; 0,0106) und Hypoalbuminämie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,09 [0,01; 0,75]; 0,0043) jeweils mit einem statistisch signifikanten Vorteil von Brigatinib gegenüber Crizotinib verbunden.

Das der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankung untergeordnete PT Schmerz in einer Extremität war in der ALTA-1L-Studie mit einem statistisch signifikanten Vorteil für Brigatinib gegenüber Crizotinib verbunden (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,33 [0,14; 0,78]; 0,0088).

In der SOC Erkrankungen des Nervensystems ist das untergeordnete PT Dysgeusie mit einem statistisch signifikanten Vorteil für Brigatinib gegenüber Crizotinib verbunden (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,20 [0,07; 0,59]; 0,0012).

Für die SOC Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und Mediastinums liegen 2 statistisch signifikante Ergebnisse vor: die PT Pleuraerguss ist mit einem statistisch signifikanten Vorteil von Brigatinib gegenüber Crizotinib verbunden (HR [95 %-KI]; p-Wert:

0,26 [0,07; 0,94]; 0,0238), während die PT Husten mit einem statistisch signifikanten Nachteil von Brigatinib einhergeht (HR [95 %-KI]; p-Wert: 1,82 [1,13; 2,92]; 0,0104).

Sowohl die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (HR [95 %-KI]; p-Wert: 2,07 [1,42; 3,05]; < ,0001) als auch die untergeordneten PTs Juckreiz (HR [95 %-KI]; p-Wert: 3,79 [1,64; 8,78]; 0,0008), Exanthem (HR [95 %-KI]; p-Wert: 5,14 [1,75; 15,06]; 0,0011) und Dermatitis acneiform (HR [95 %-KI]; p-Wert: 4,05 [1,14; 14,38]; 0,0141) sind mit einem statistisch signifikanten Nachteil von Brigatinib gegenüber Crizotinib verbunden.

Für die SOC Gefäßerkrankung lässt sich bei der PT Hypertonie ein statistisch signifikanter Nachteil von Brigatinib gegenüber Crizotinib beobachten (HR [95 %-KI]; p-Wert: 4,35 [2,24; 8,45]; < ,0001), während in der PT Hypotonie ein statistisch signifikanter Vorteil von Brigatinib zu verzeichnen ist (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,09 [0,01; 0,77]; 0,0058).

Im Folgenden werden für die signifikanten Ergebnisse aus der CROWN-Studie die Kaplan-Meier-Plots in der Reihenfolge der SOC und PTs wie in Tabelle 4-90 gelistet dargestellt.

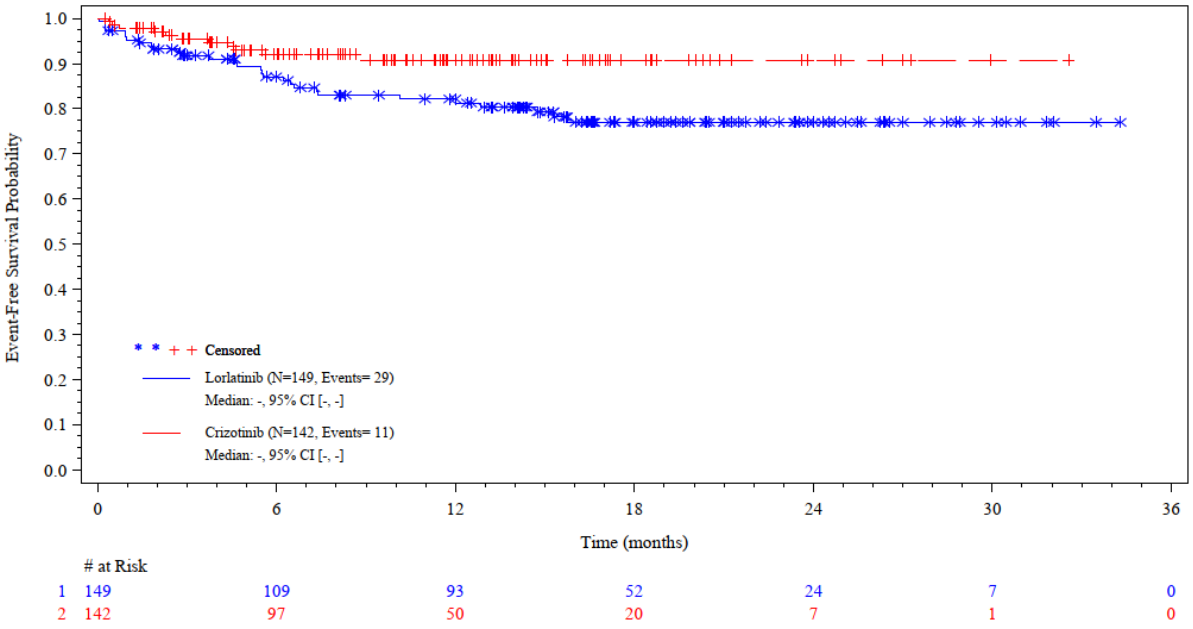


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Anämie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

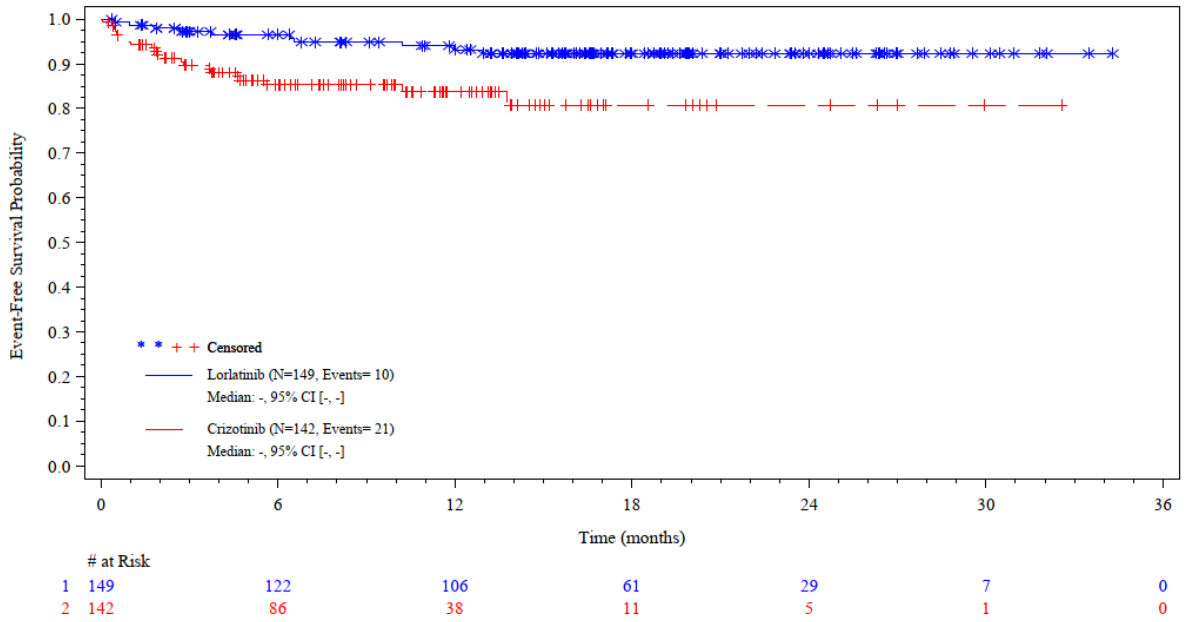


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Neutropenie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

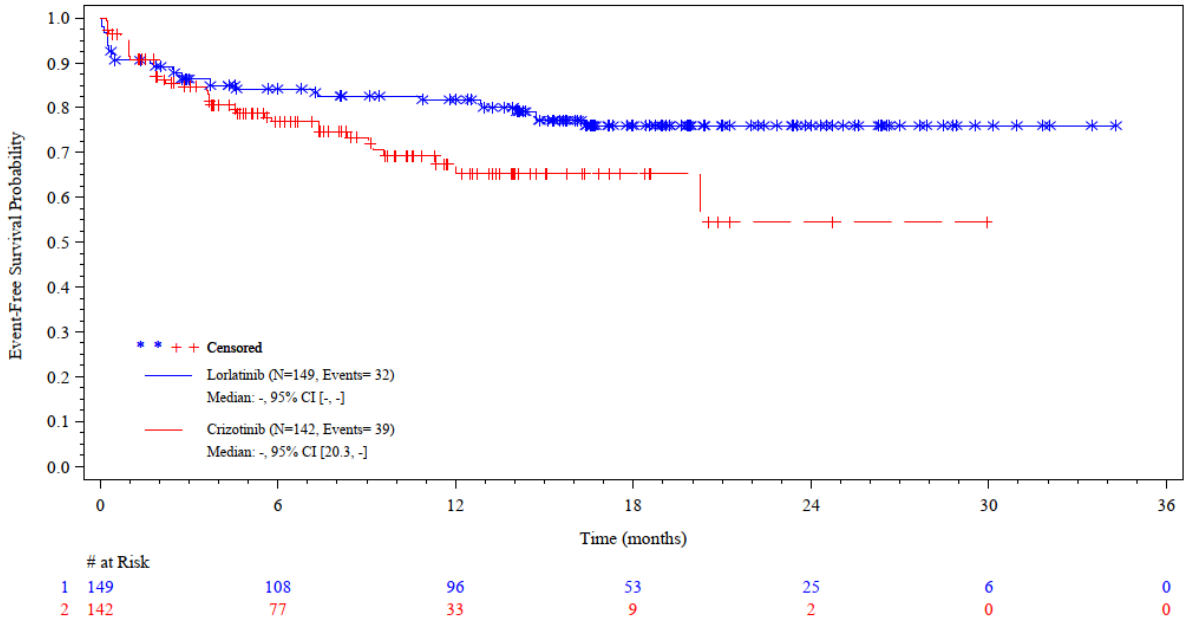


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Herzerkrankungen (SOC) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

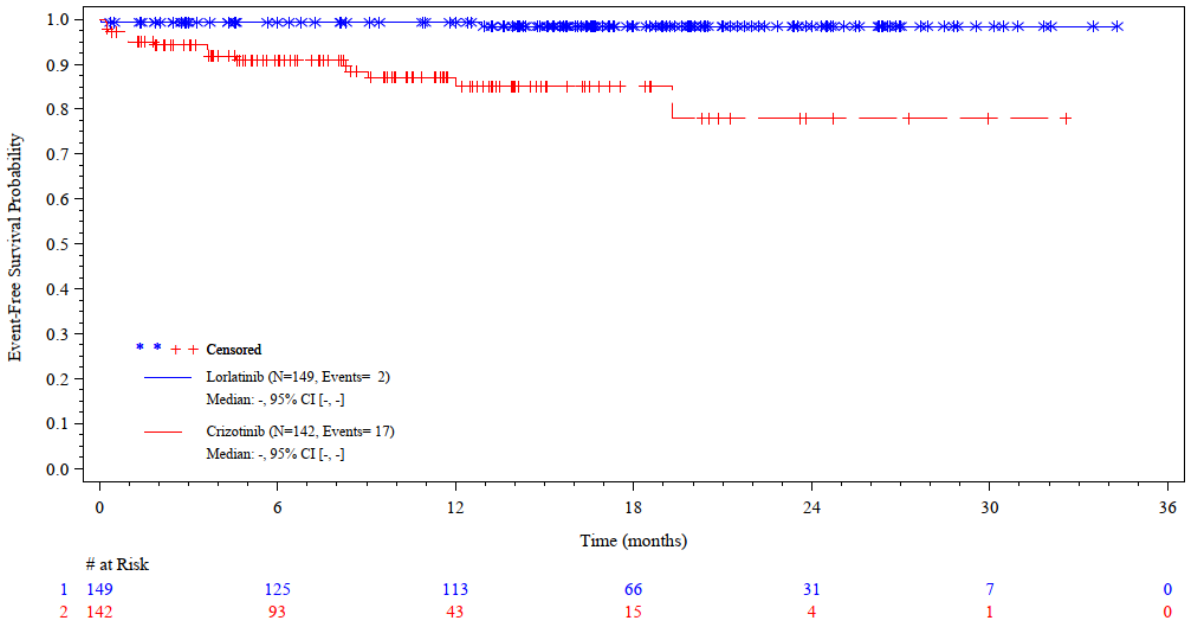


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Bradykardie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

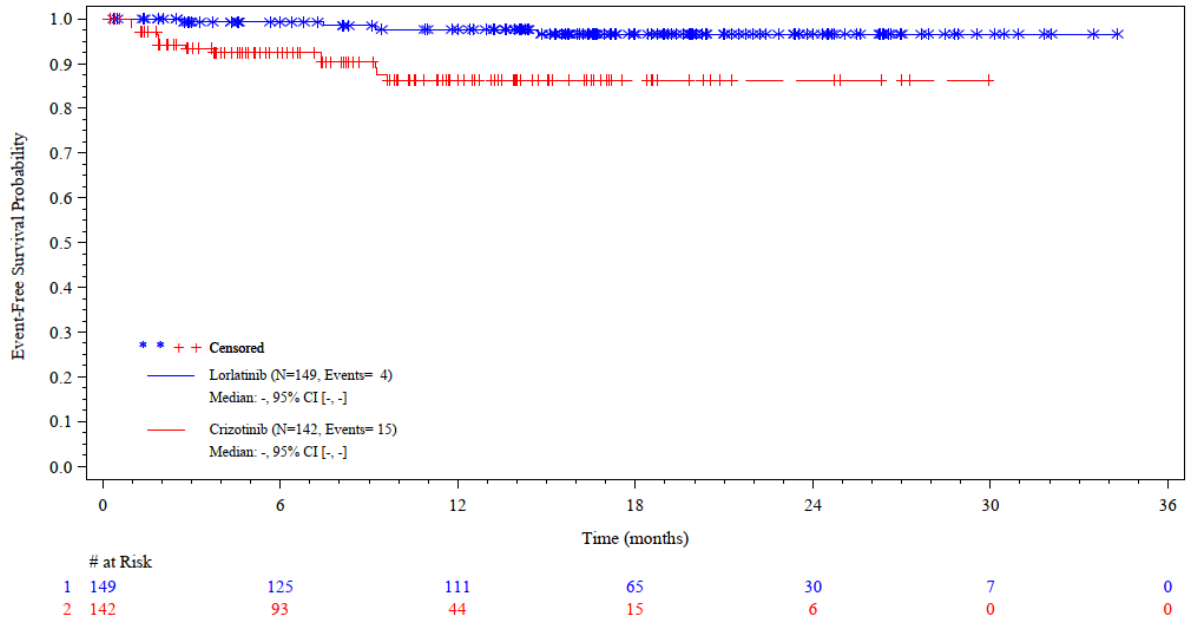


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Sinusbradykardie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

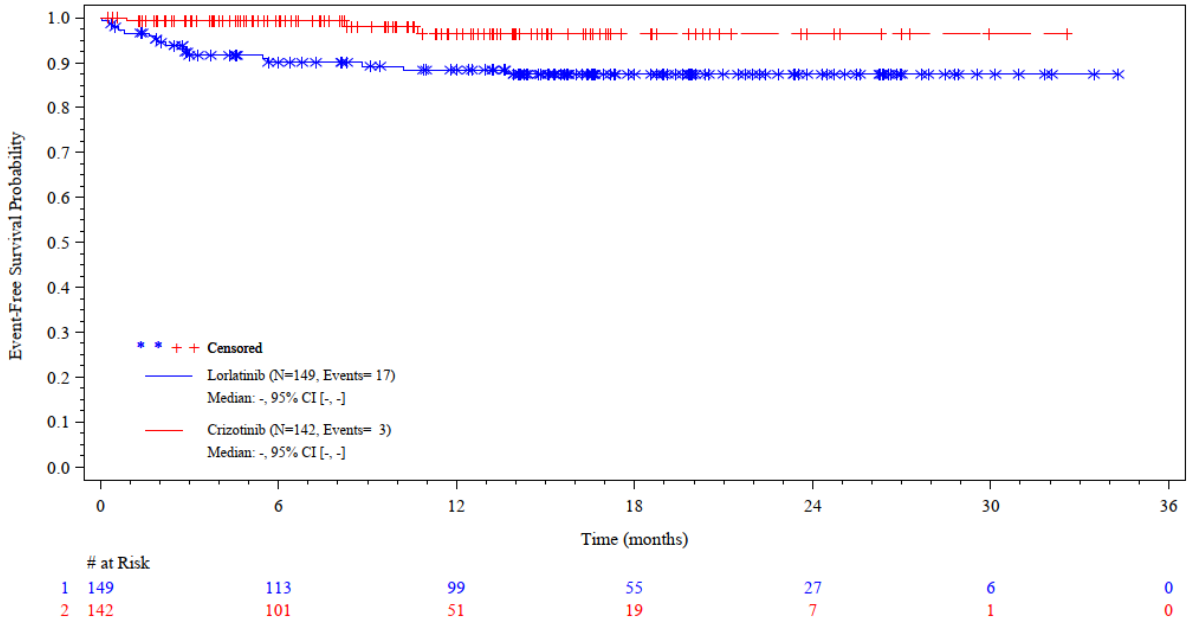


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

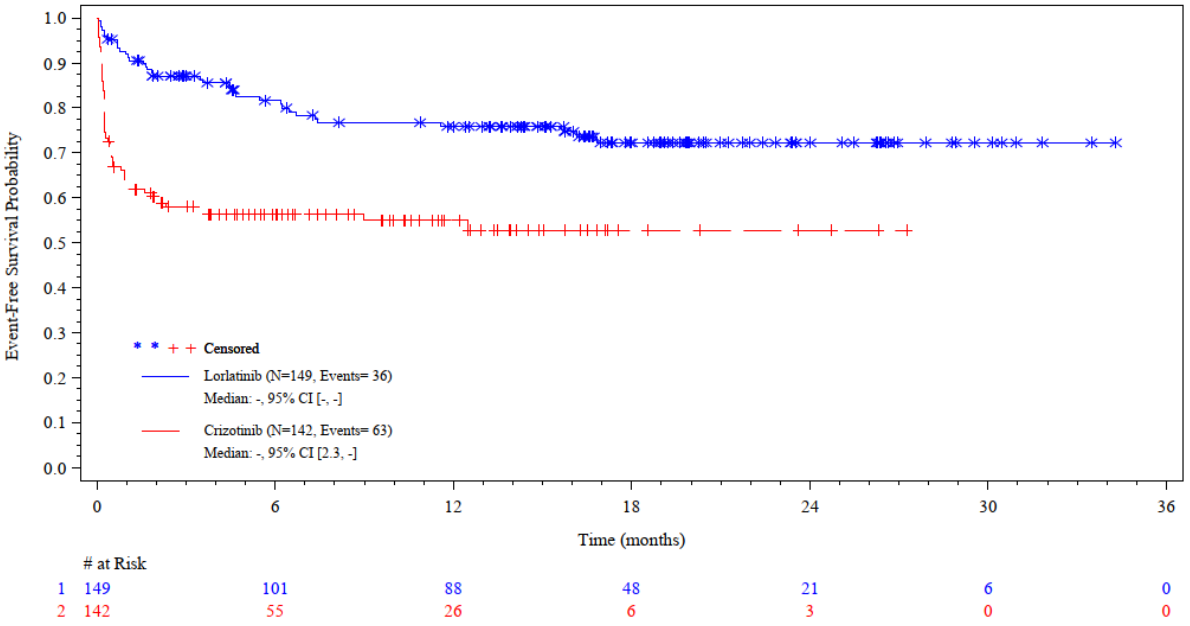


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Augenerkrankungen (SOC) aus RCT - CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

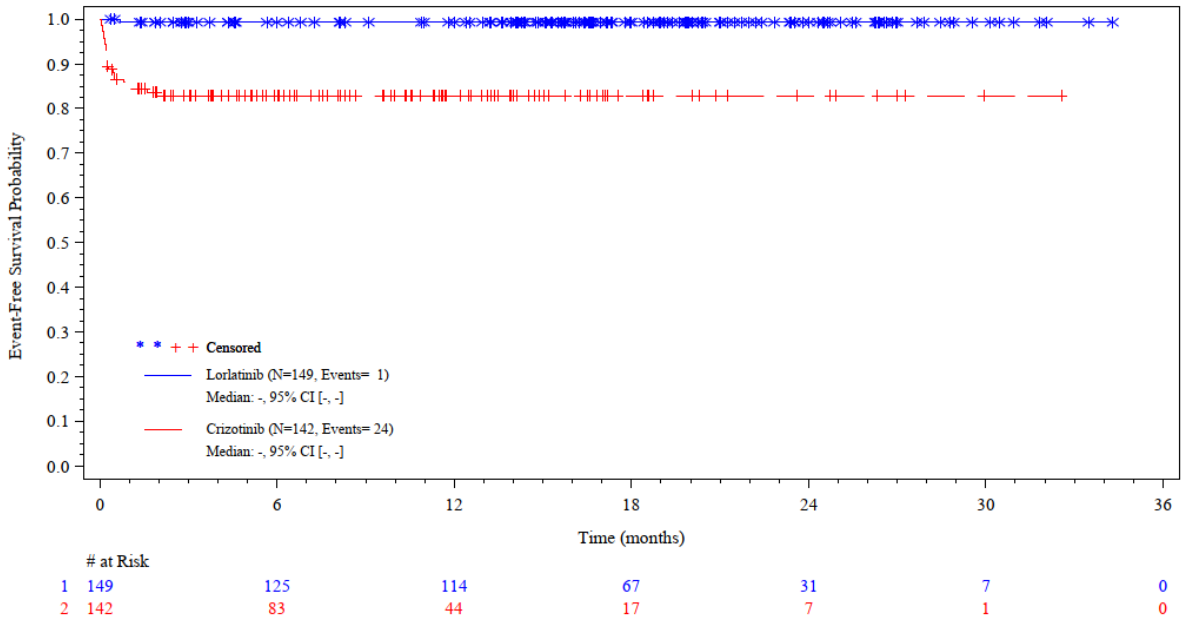


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Photopsie (PT) aus RCT - CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

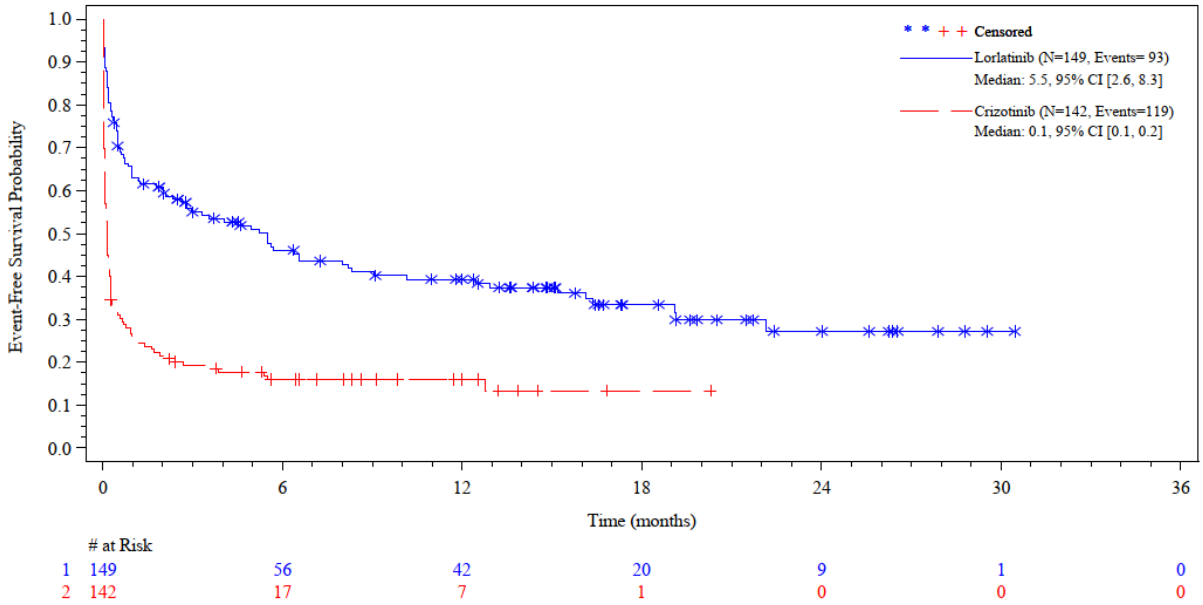


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Gastrointestinale Erkrankungen (SOC) aus RCT - CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

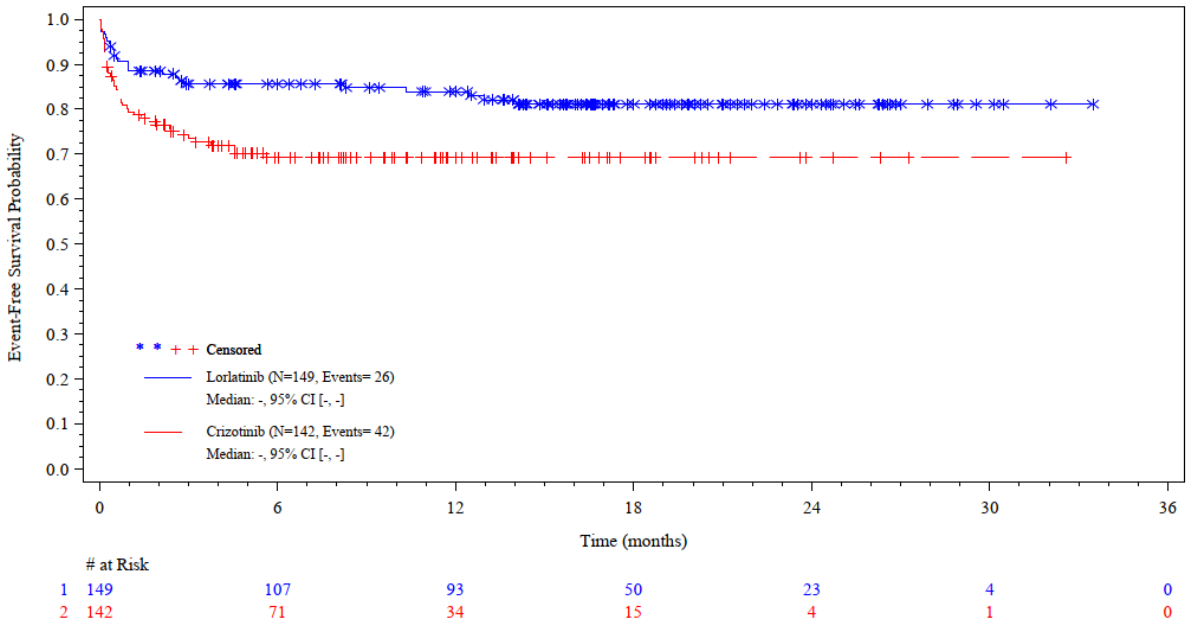


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Obstipation (PT) aus RCT - CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

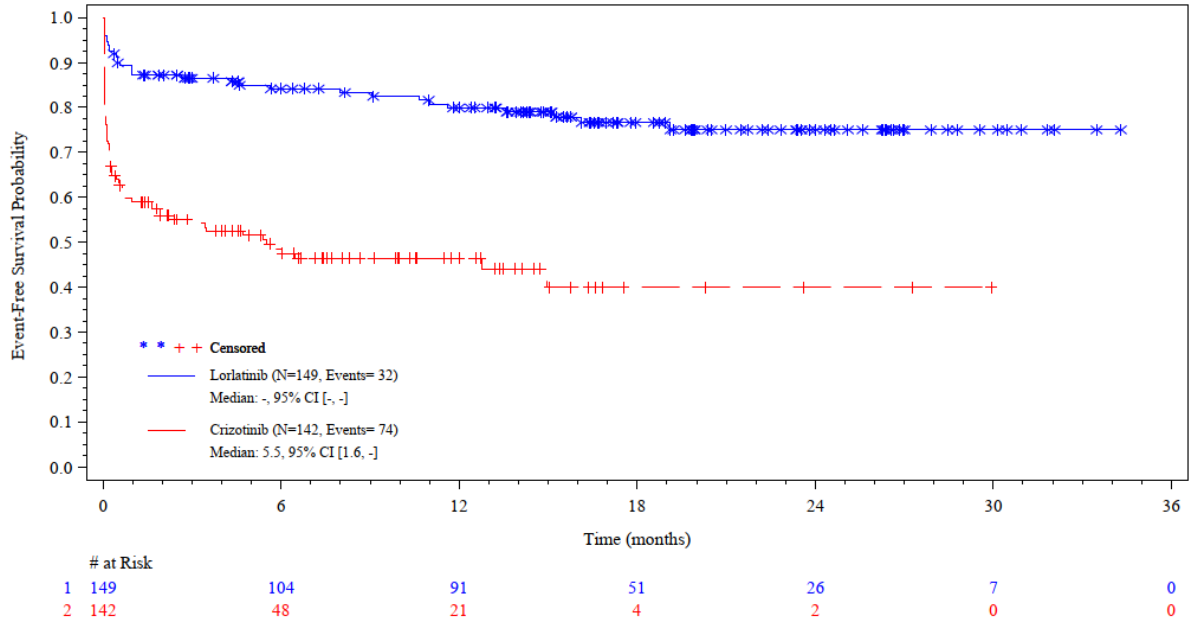


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Diarrhoe (PT) aus RCT - CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

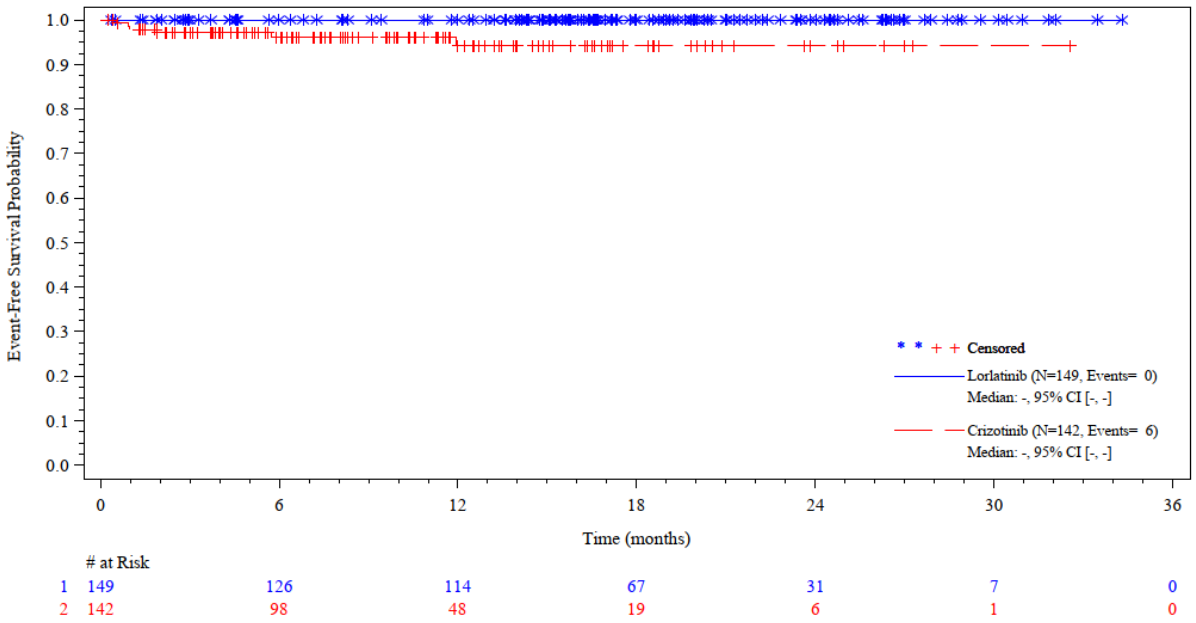


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Dysphagie (PT) aus RCT - CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

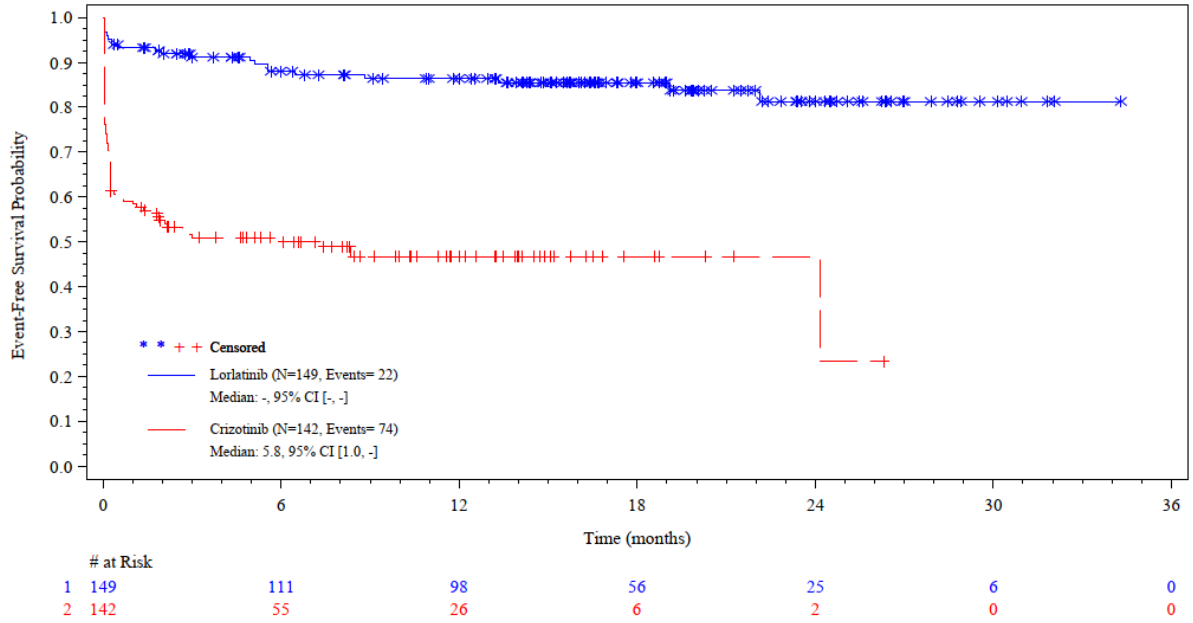


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Übelkeit (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

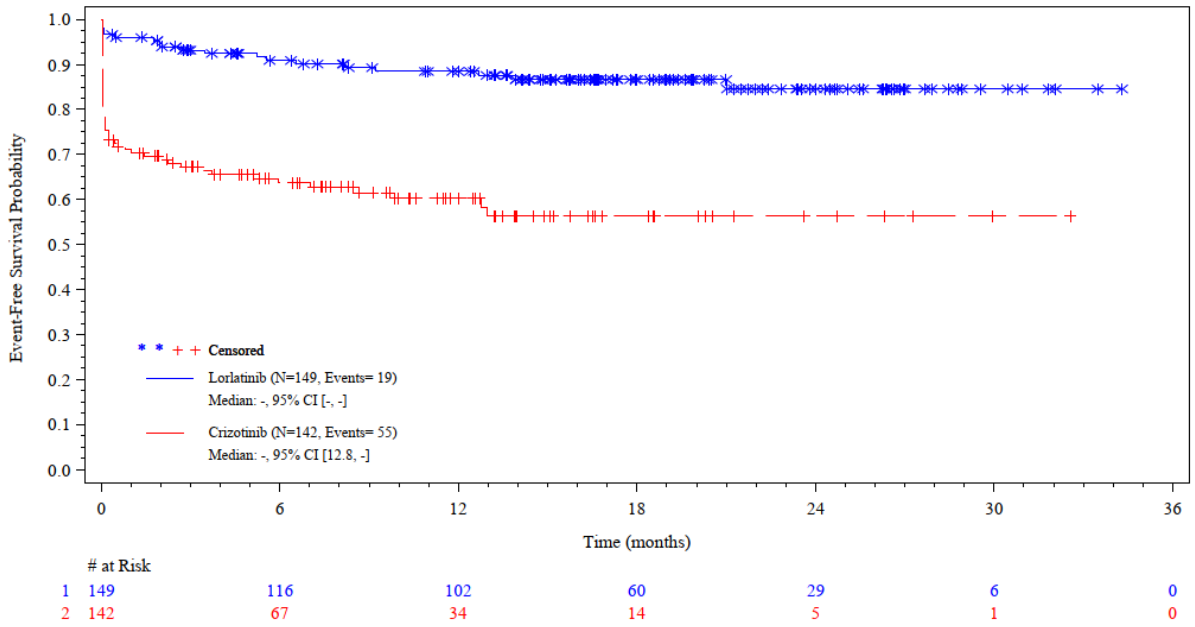


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Erbrechen (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)

Quelle: (87)

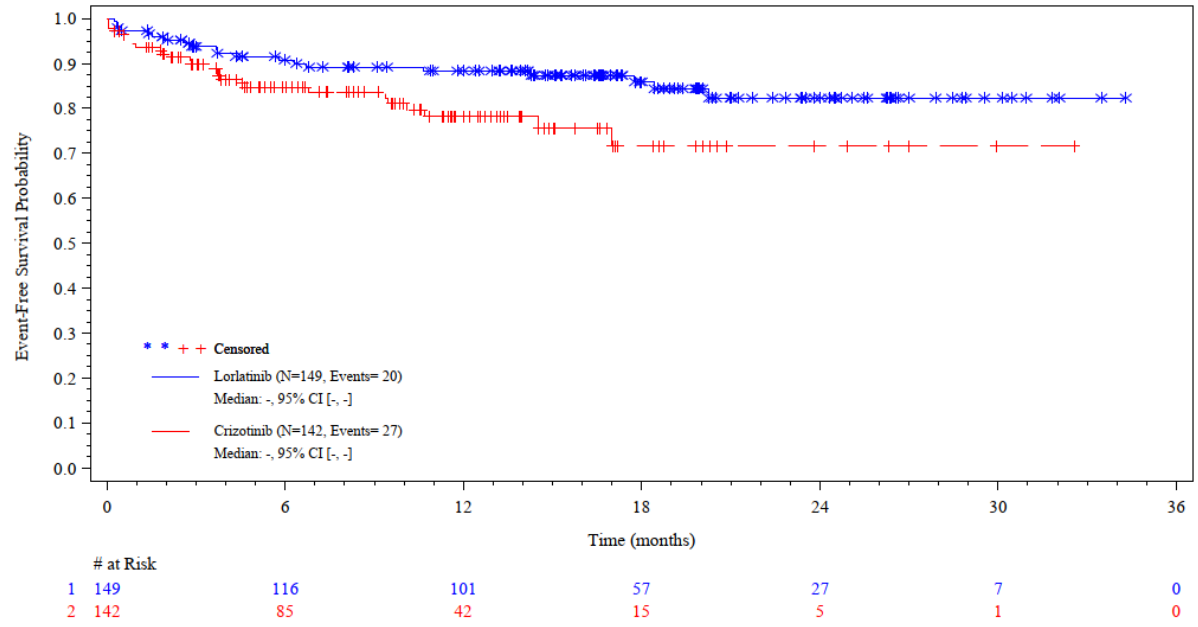


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Asthenie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

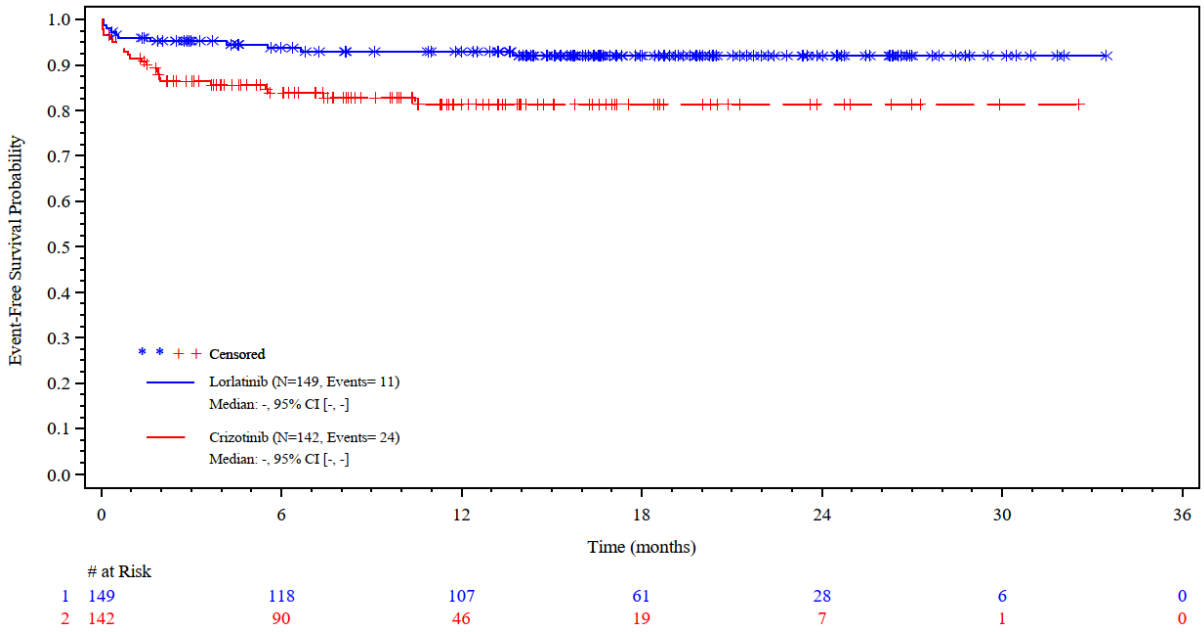


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Ermüdung (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

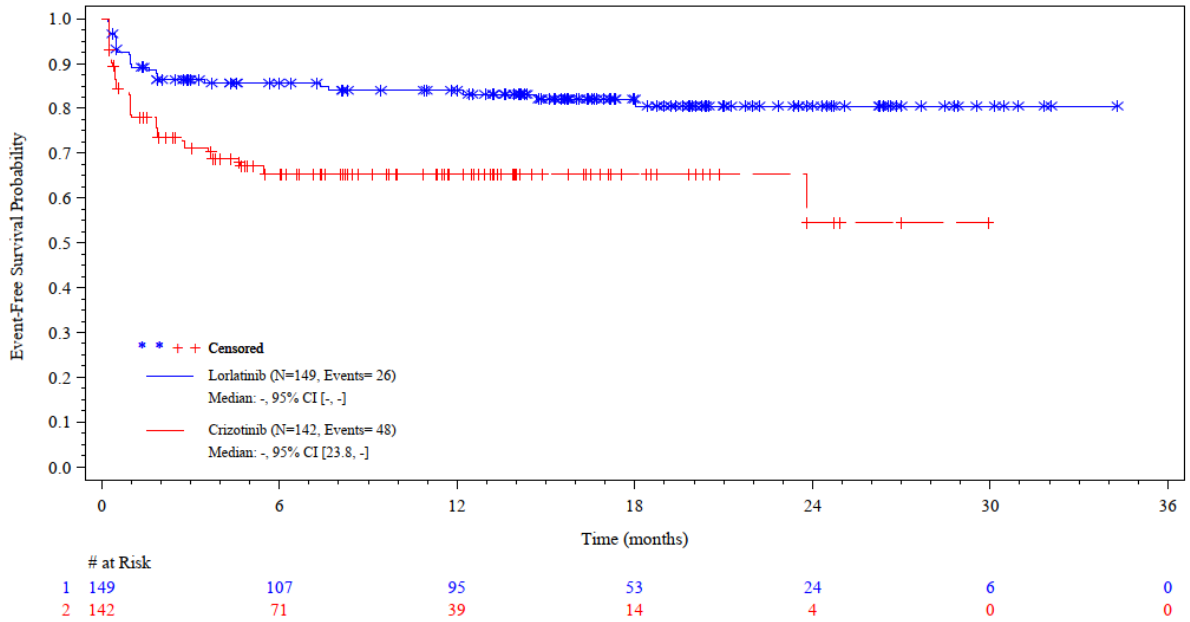


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Alanineaminotransferase erhöht (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

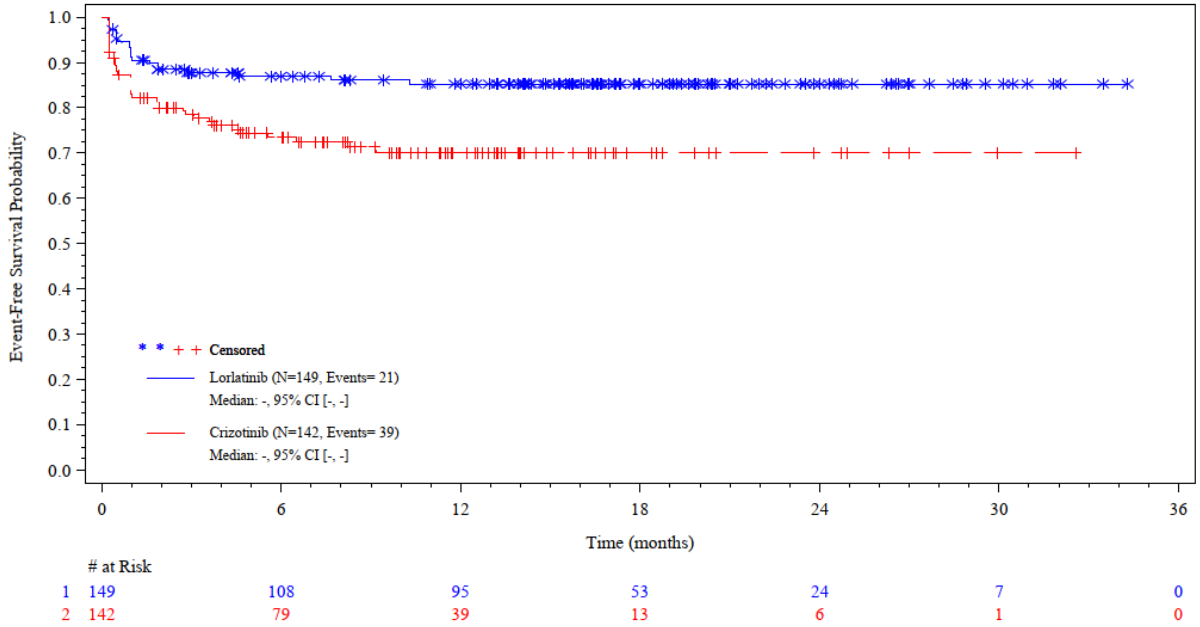


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Aspartataminotransferase erhöht (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

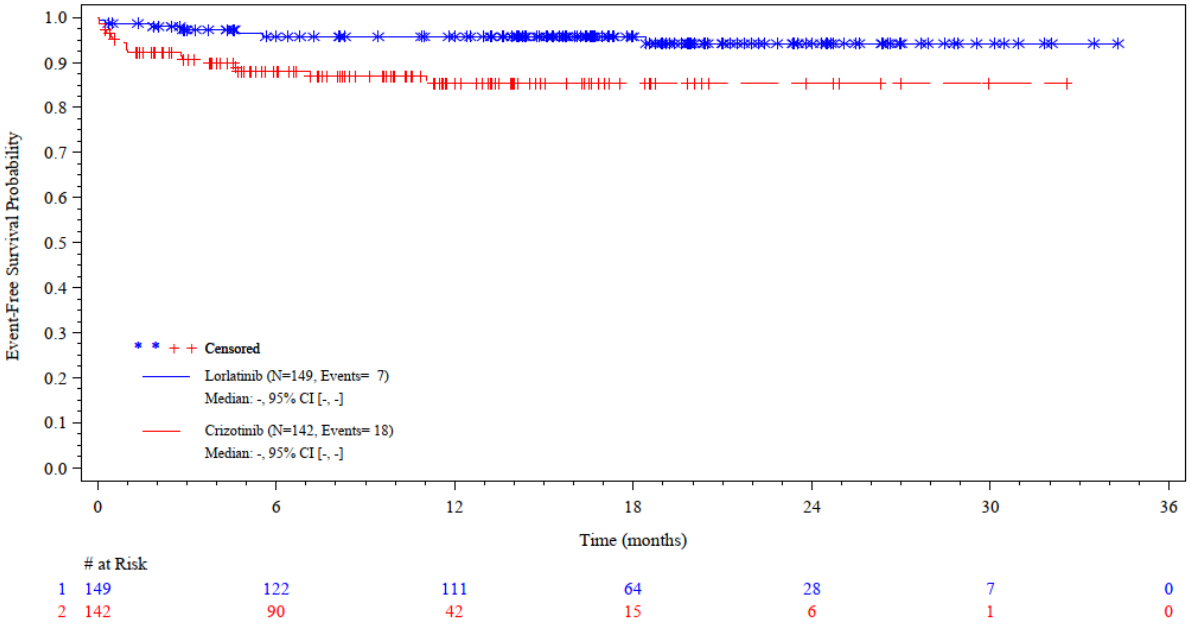


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

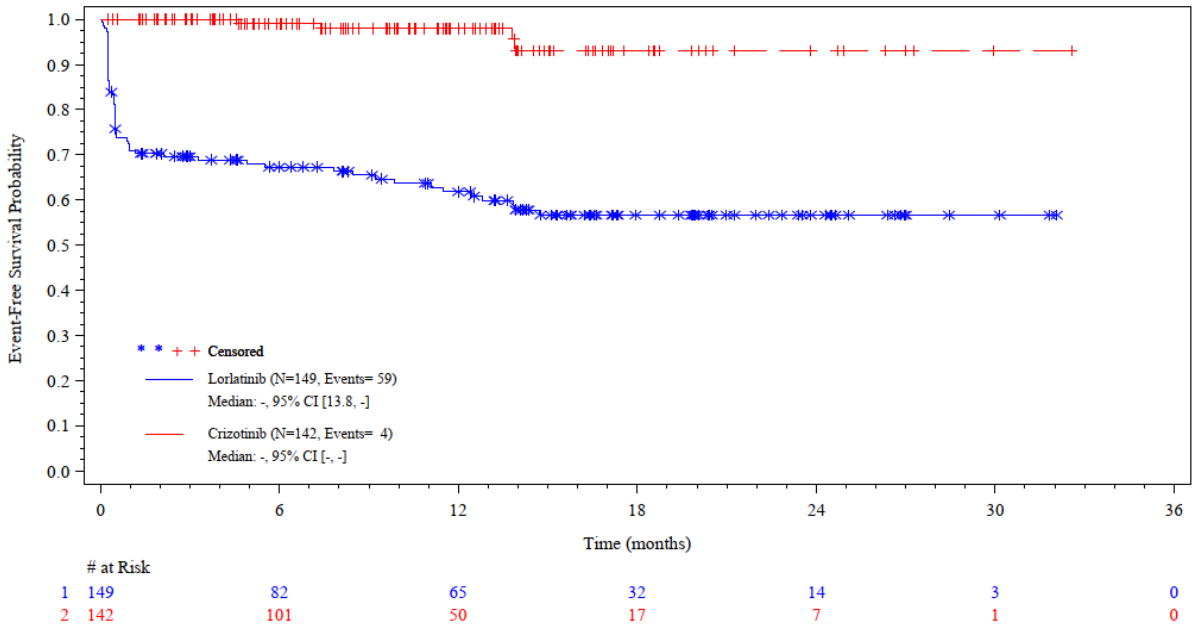


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Cholesterin im Blut erhöht (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

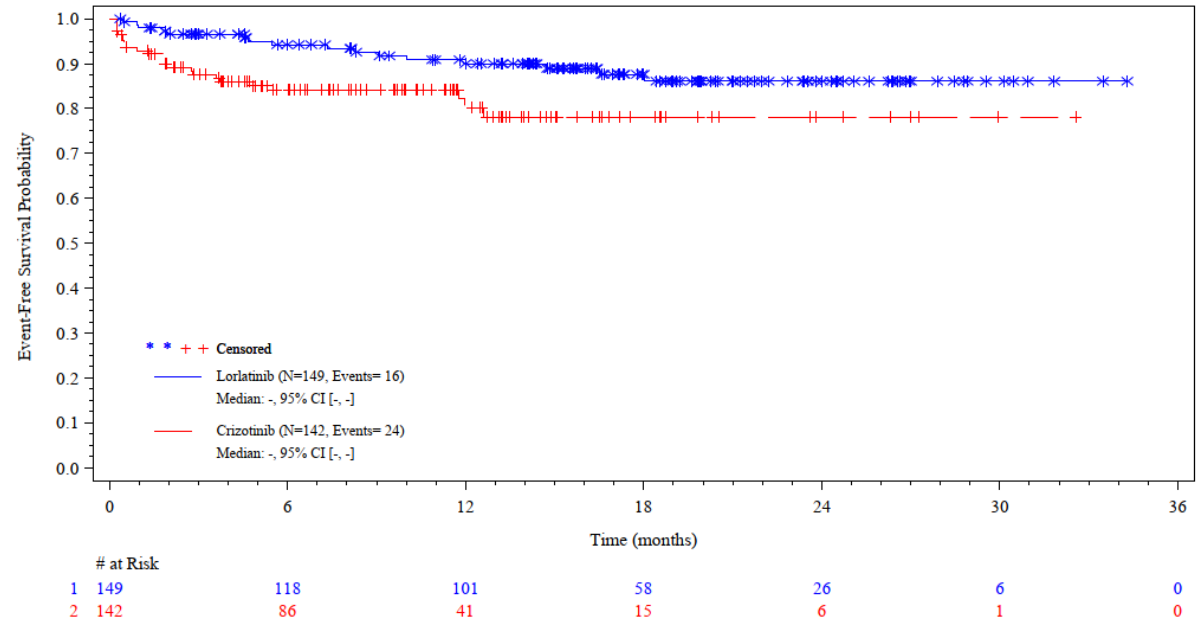


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Kreatininphosphokinase im Blut erhöht (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

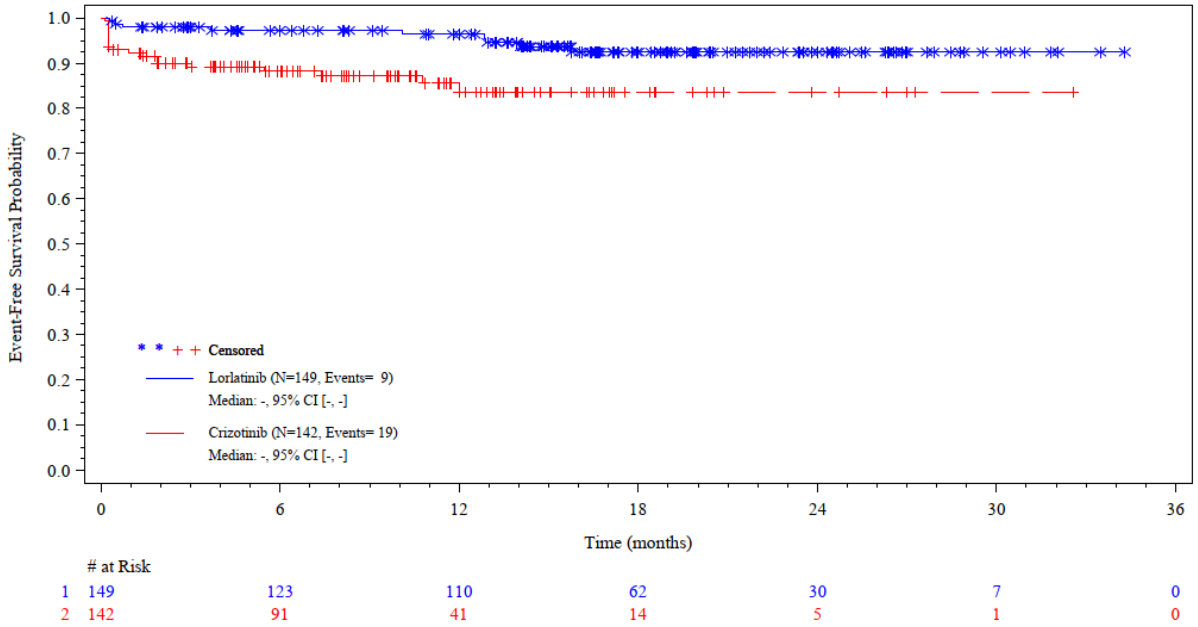


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Kreatinin im Blut erhöht (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

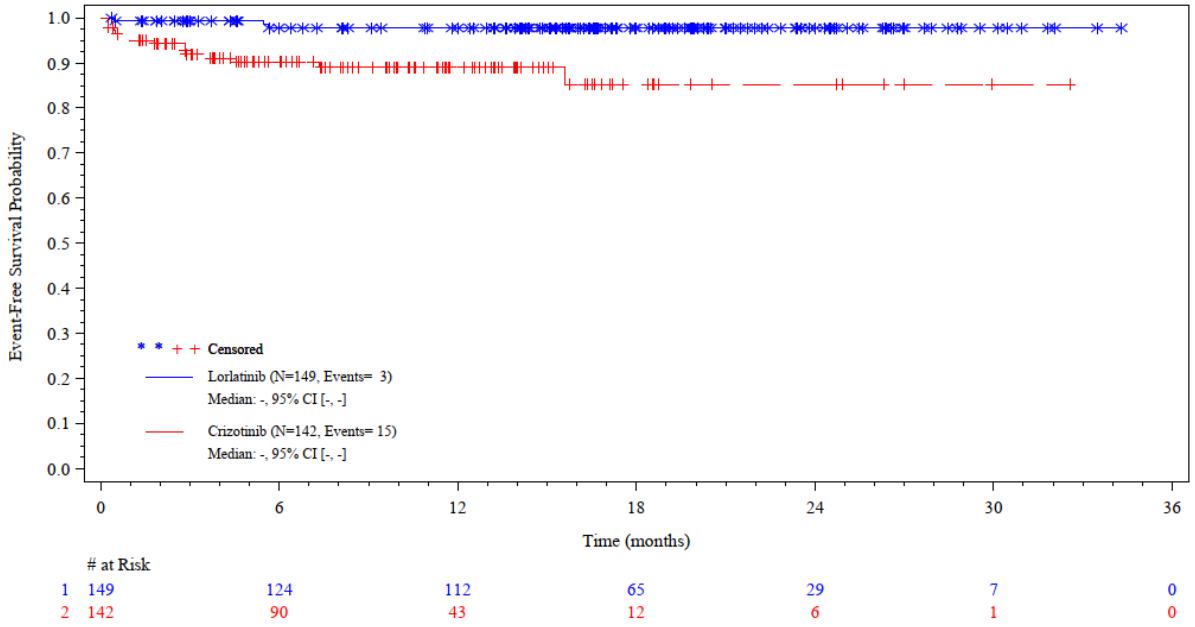


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Laktatdehydrogenase im Blut erhöht (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

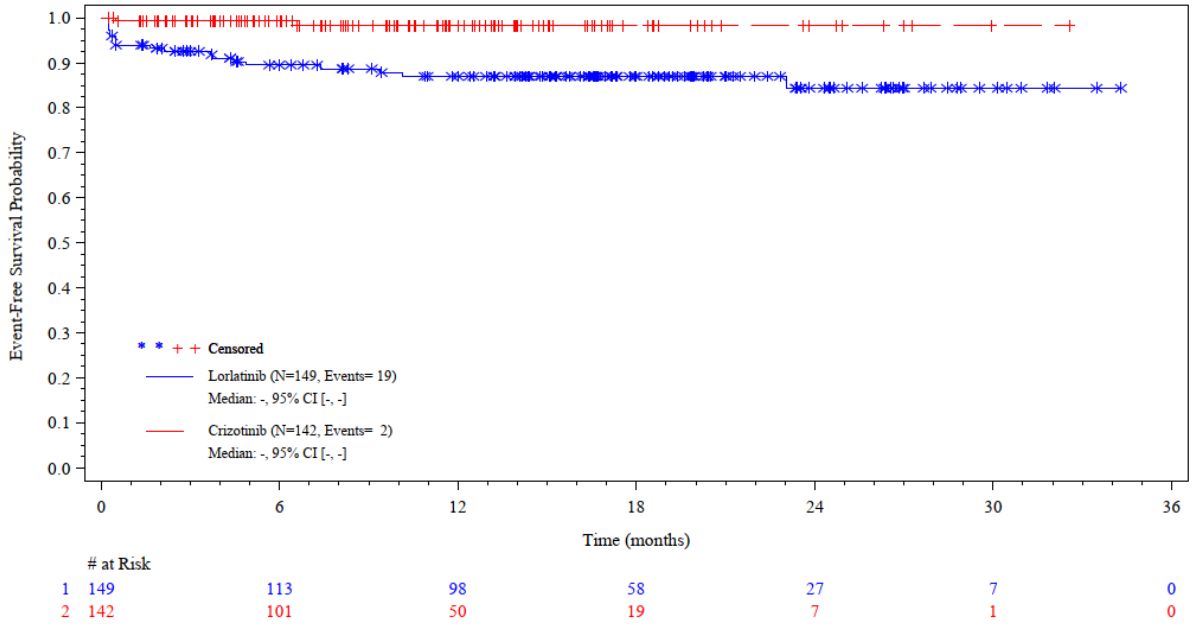


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Triglyzeride im Blut erhöht (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

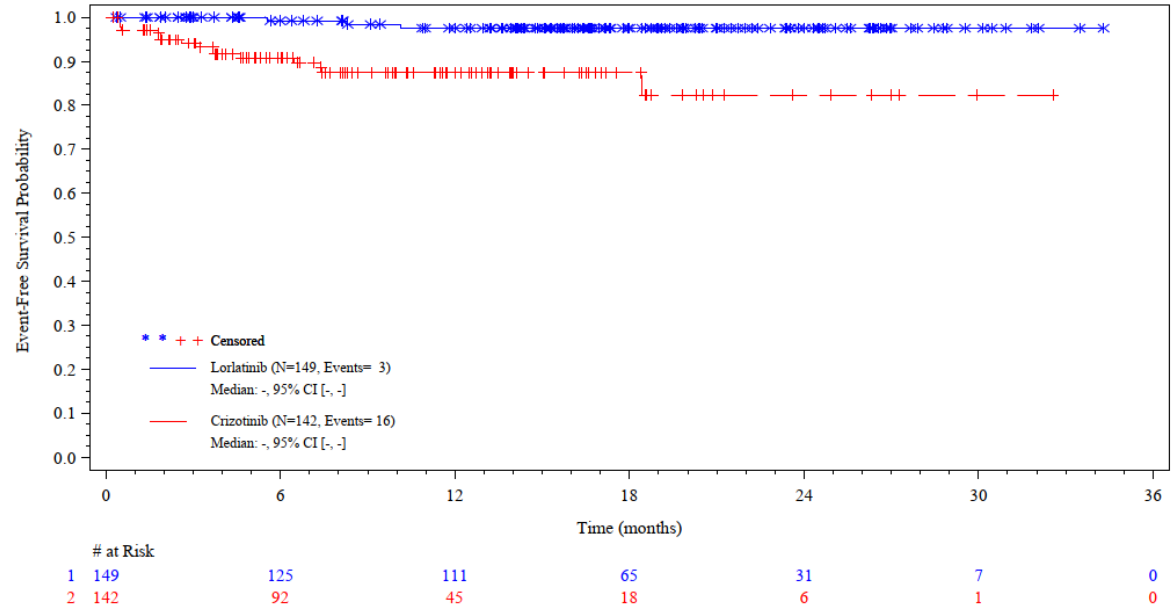


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

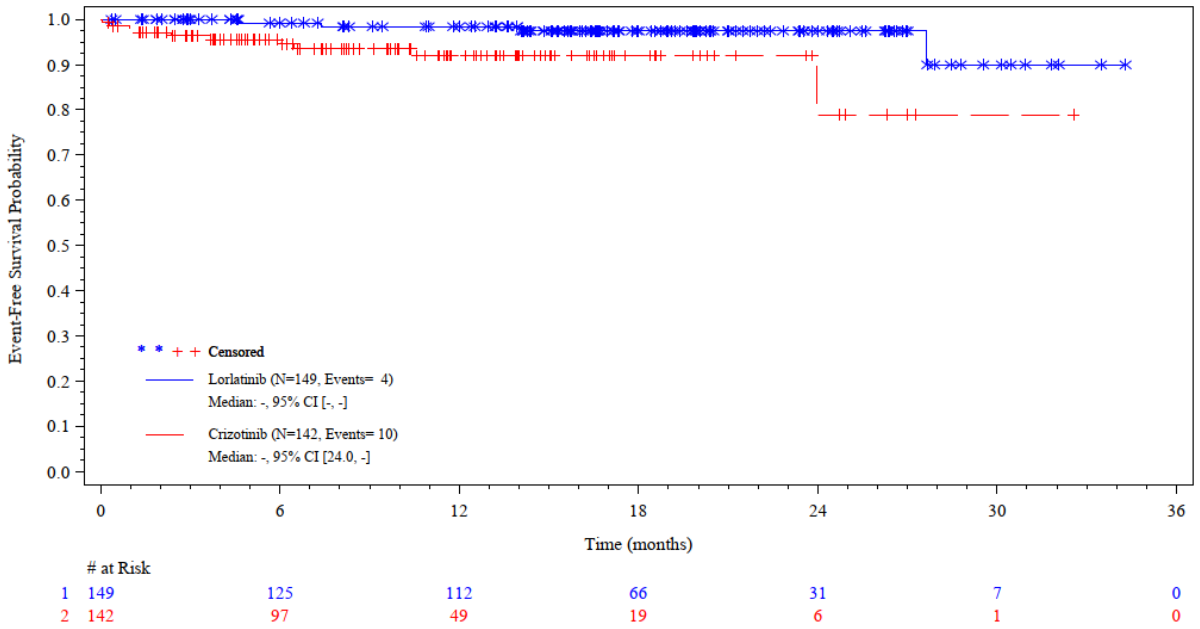


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Gewicht erniedrigt (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

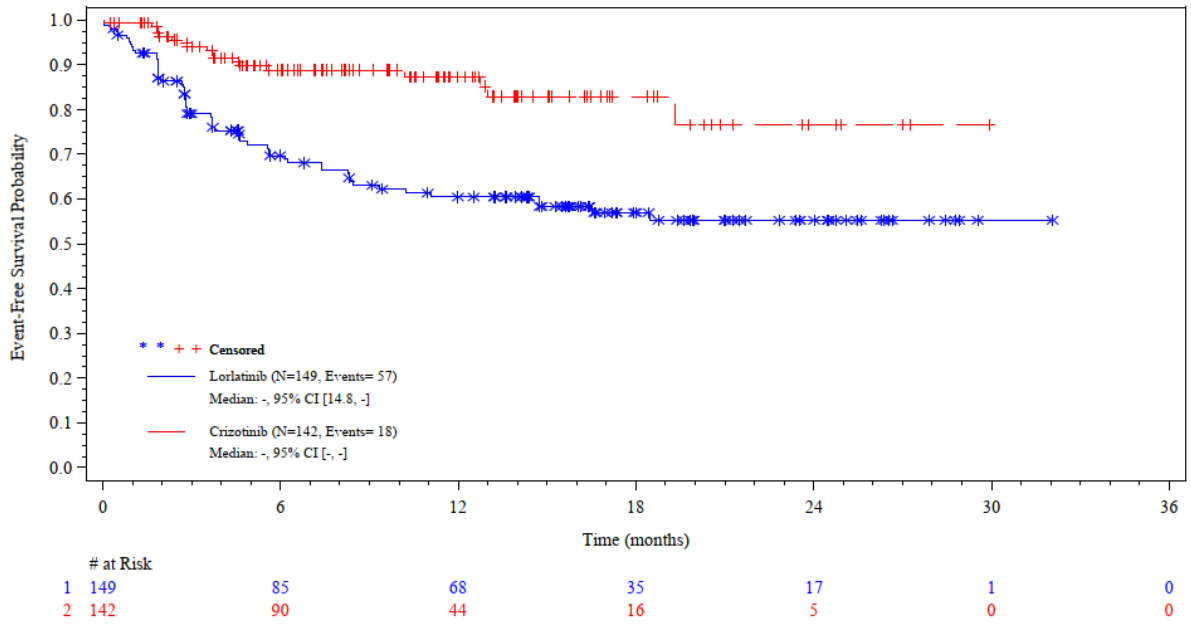


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Gewicht erhöht (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

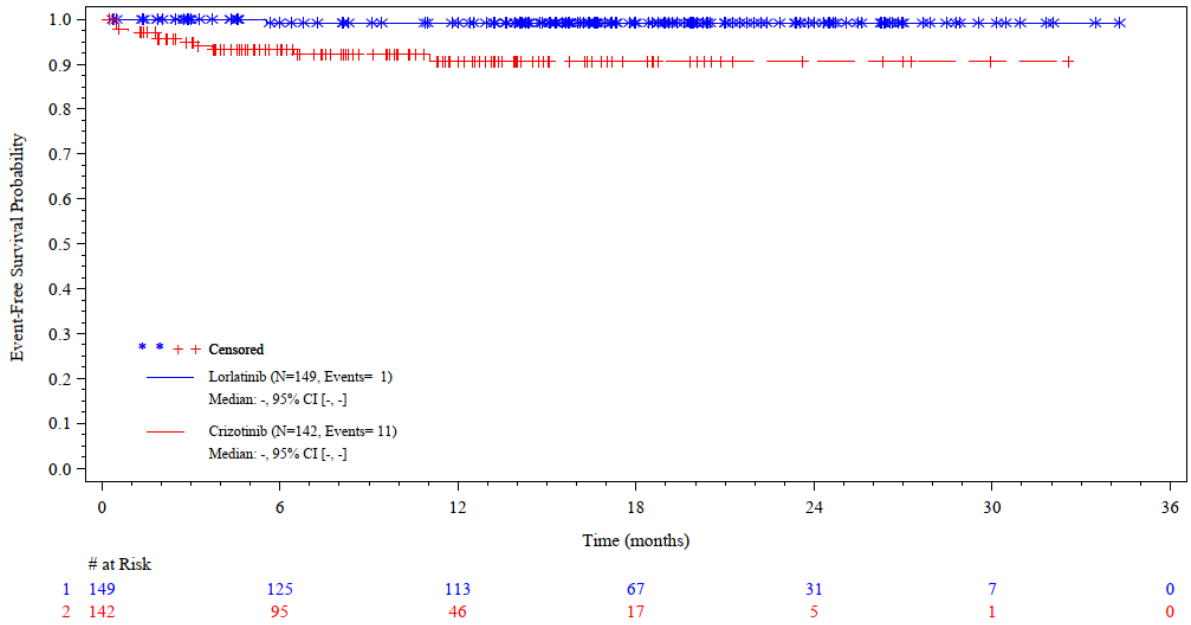


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Leukozytenzahl erniedrigt (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

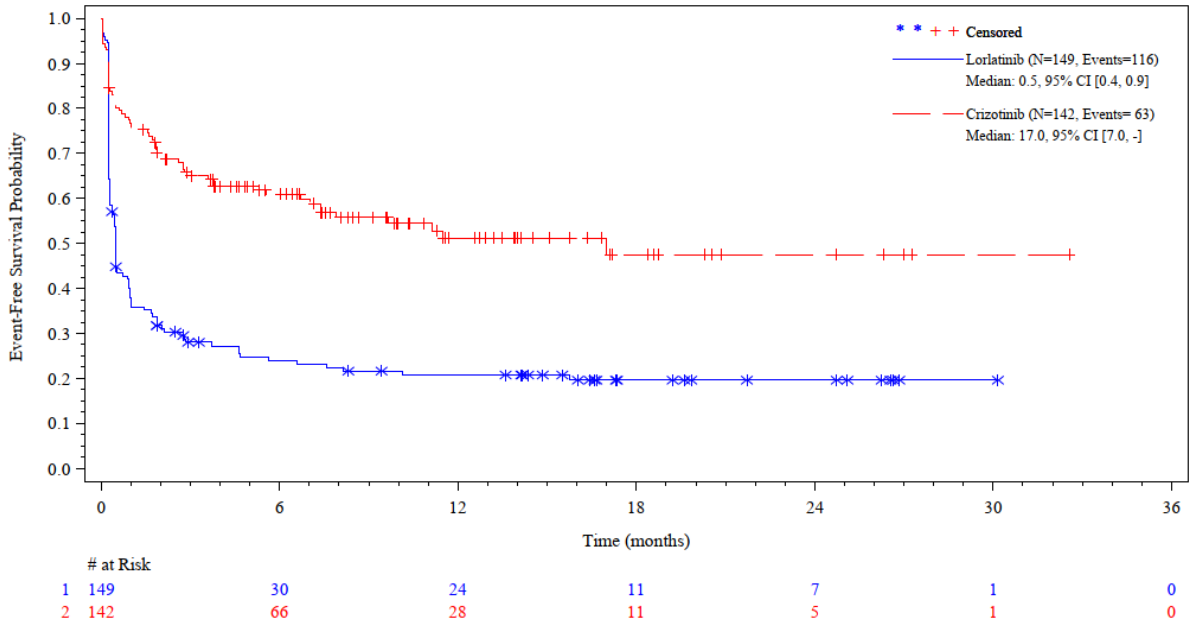


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

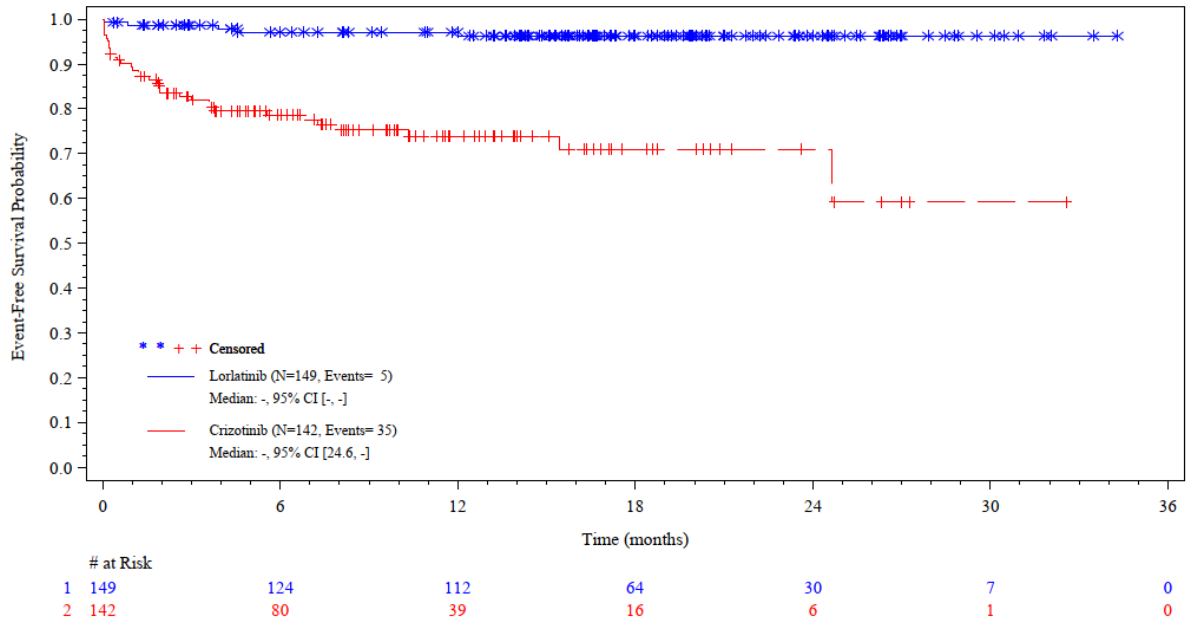


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Appetit vermindert (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

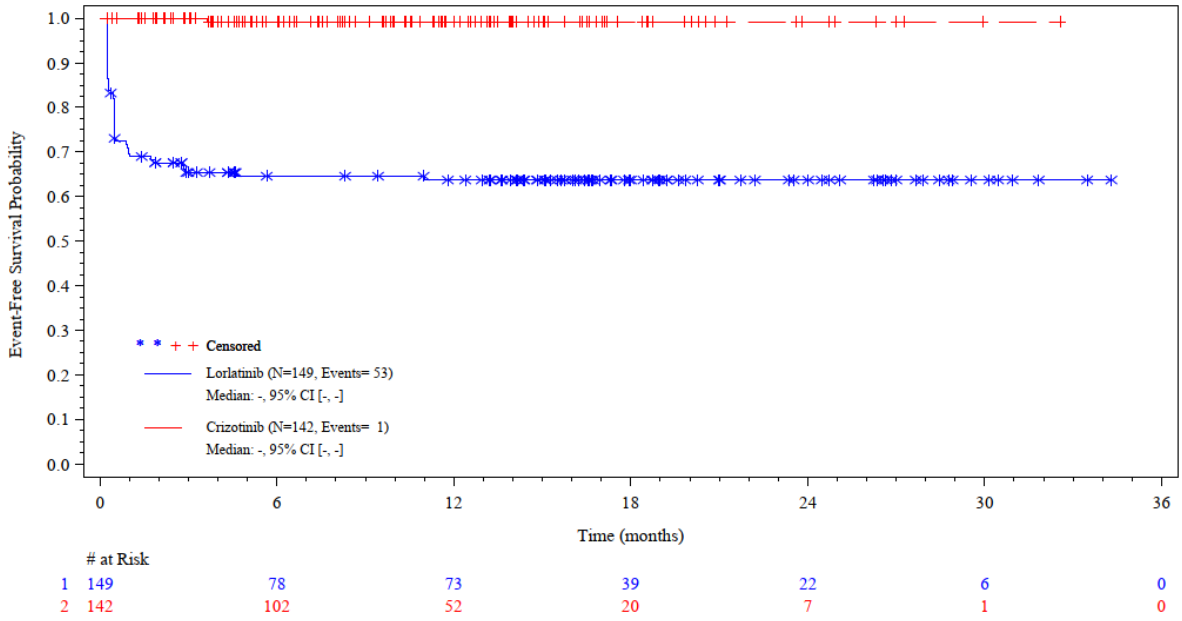


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Hypercholesterinämie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

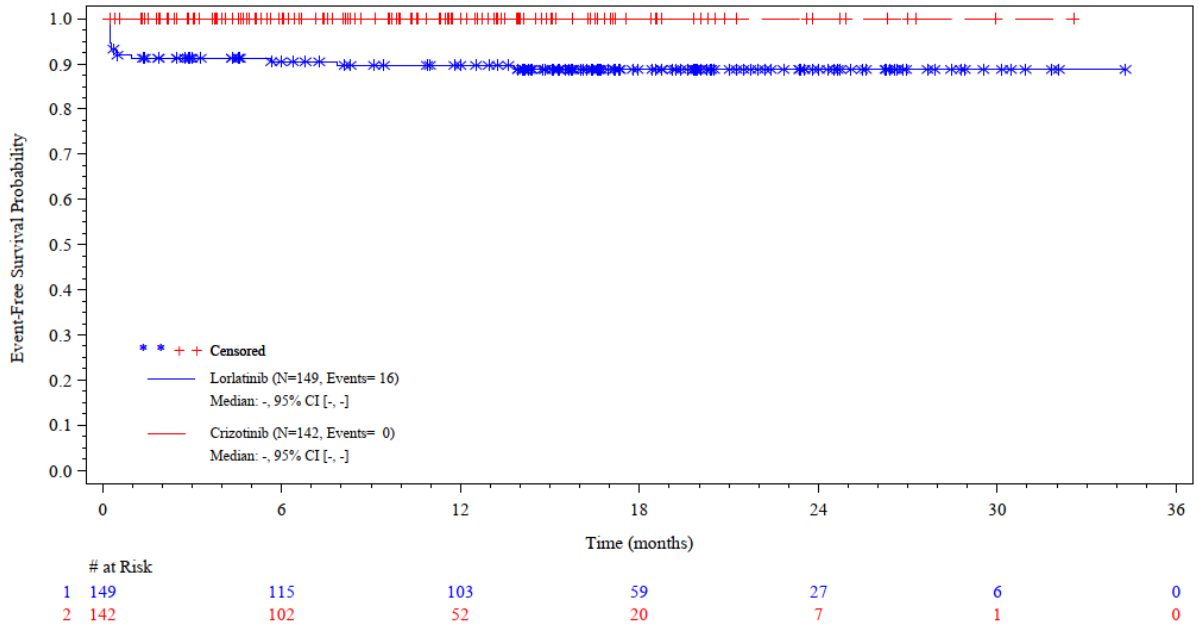


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Hyperlipidämie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

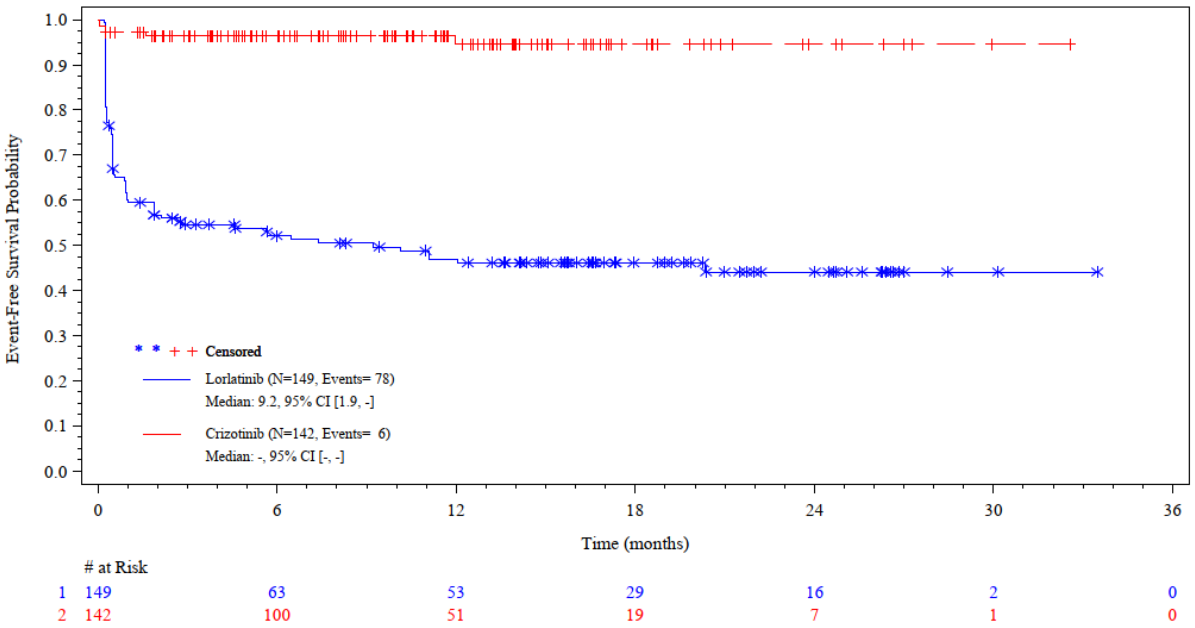


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Hypertriglyzeridämie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

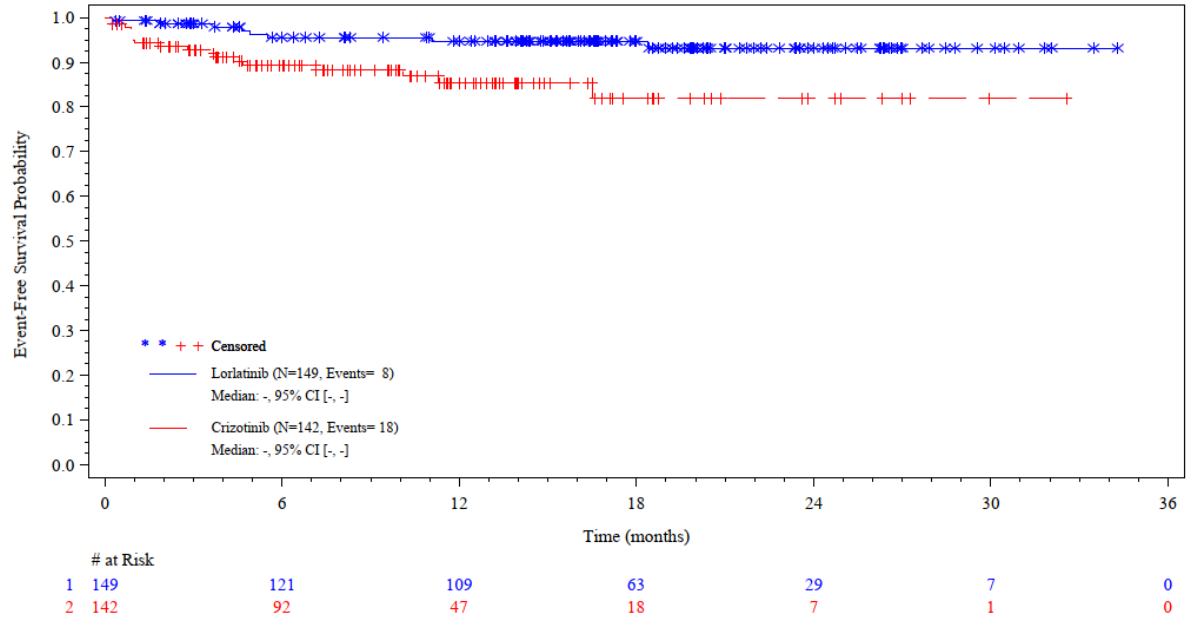


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Hypoalbuminämie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

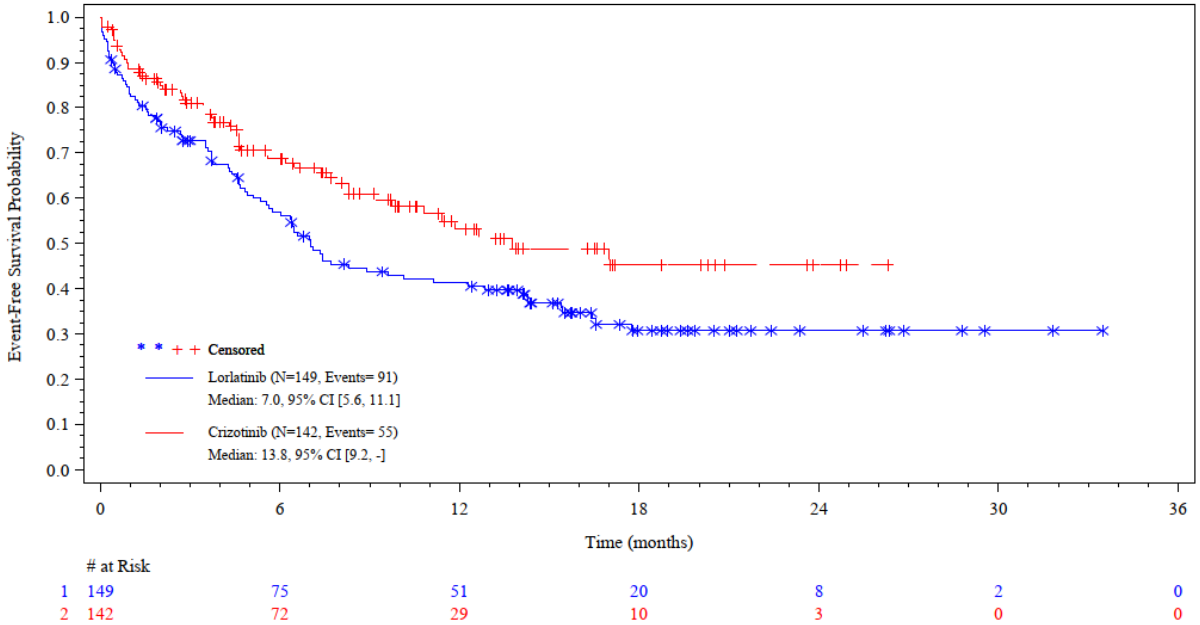


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

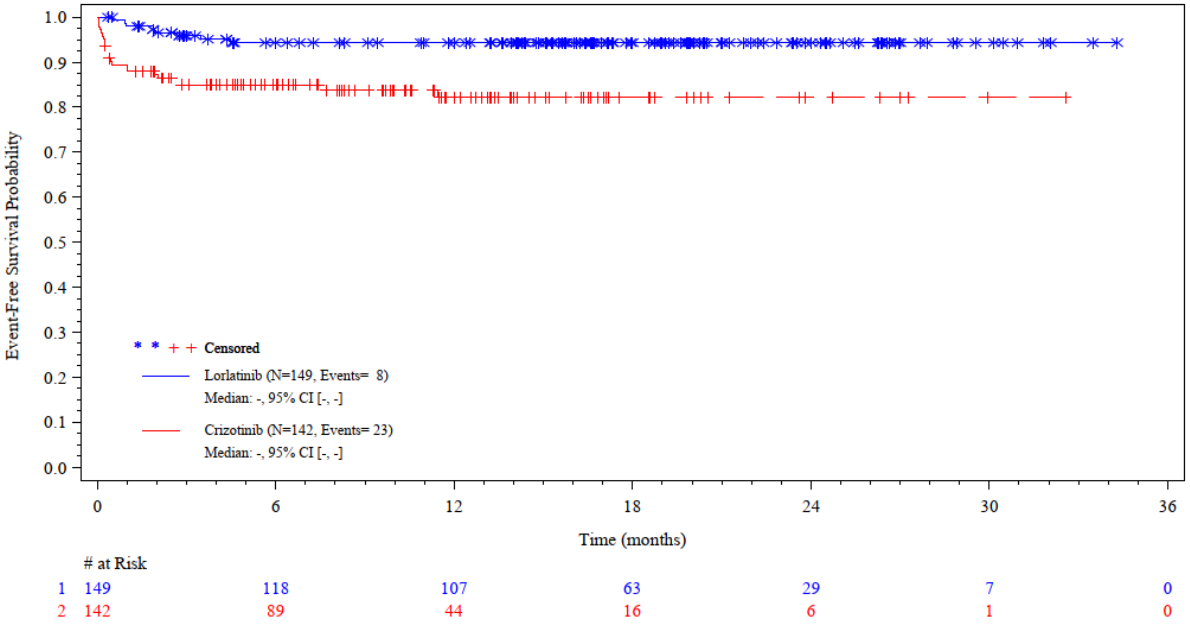


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Dysgeusie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset) Quelle: (87)

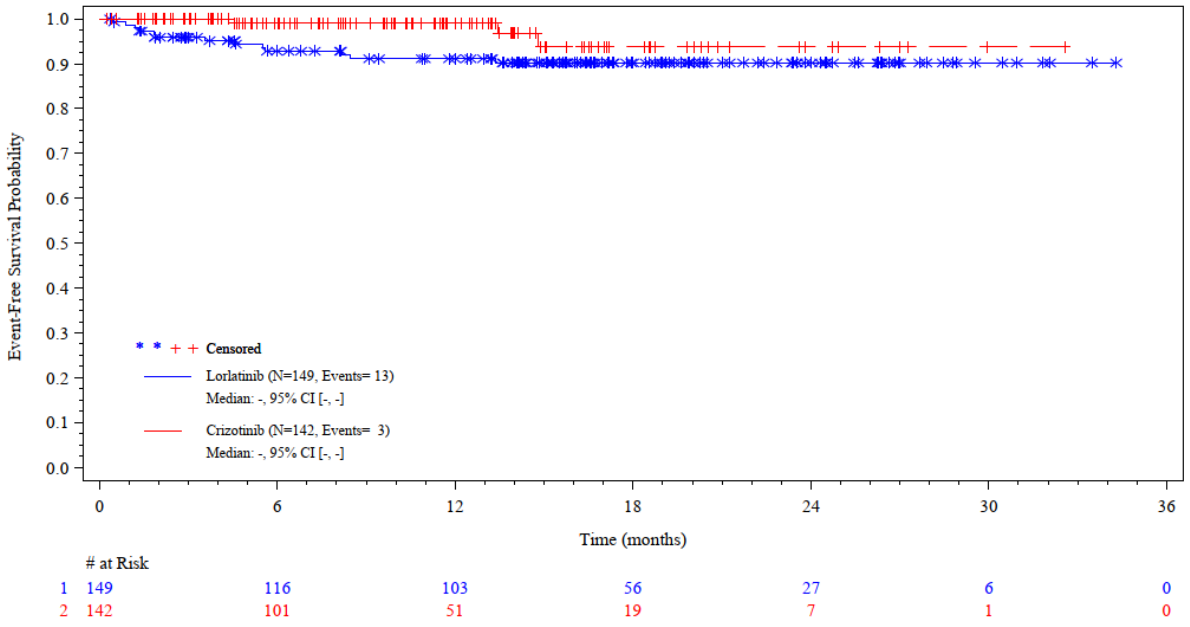


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

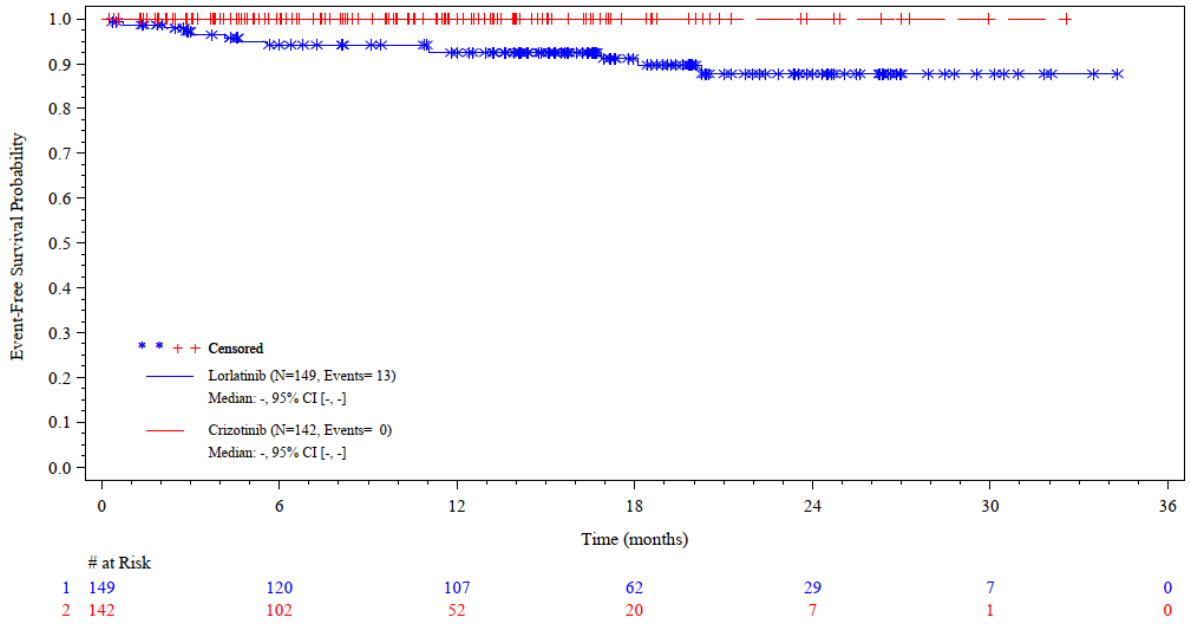


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Periphere Neuropathie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

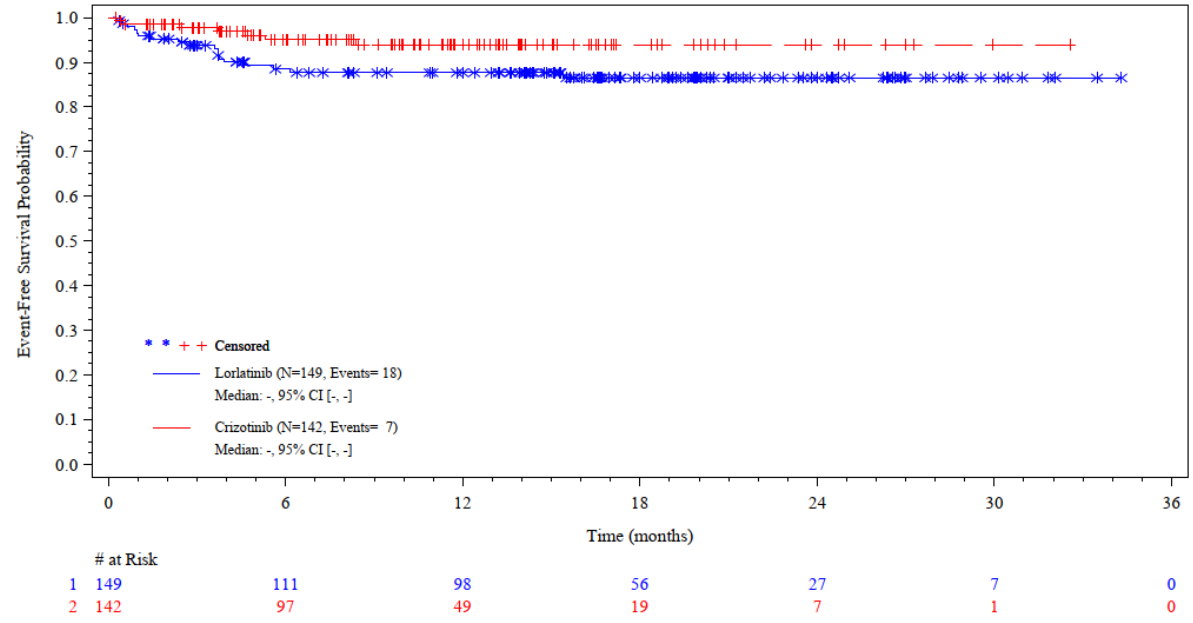


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Parästhesie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

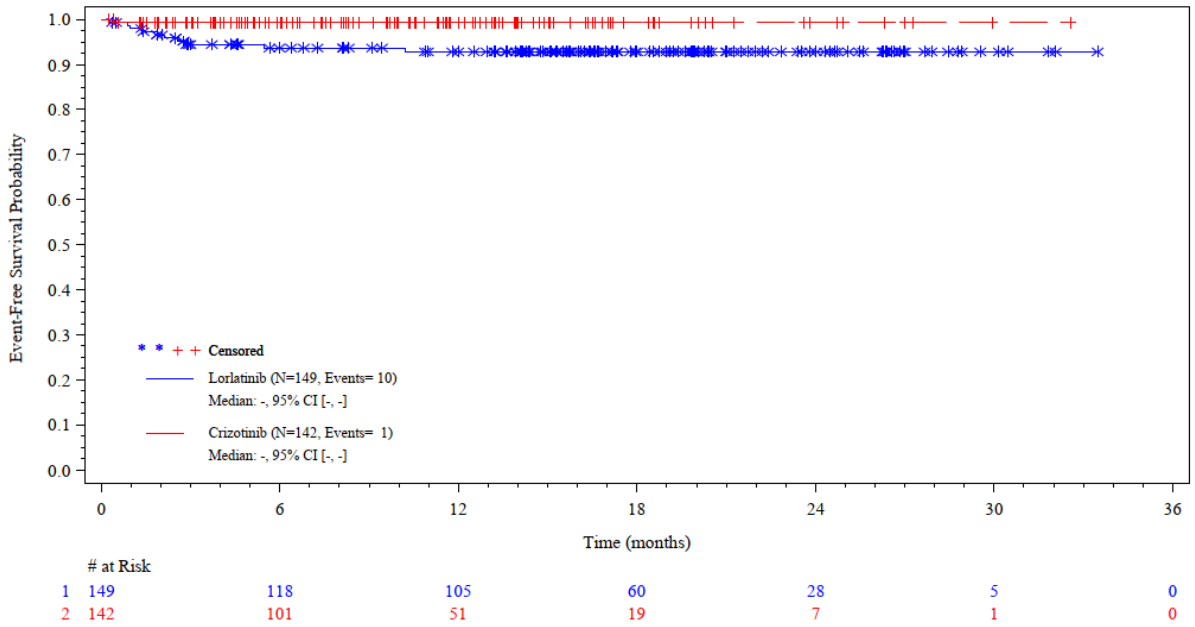


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Periphere sensorische Neuropathie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

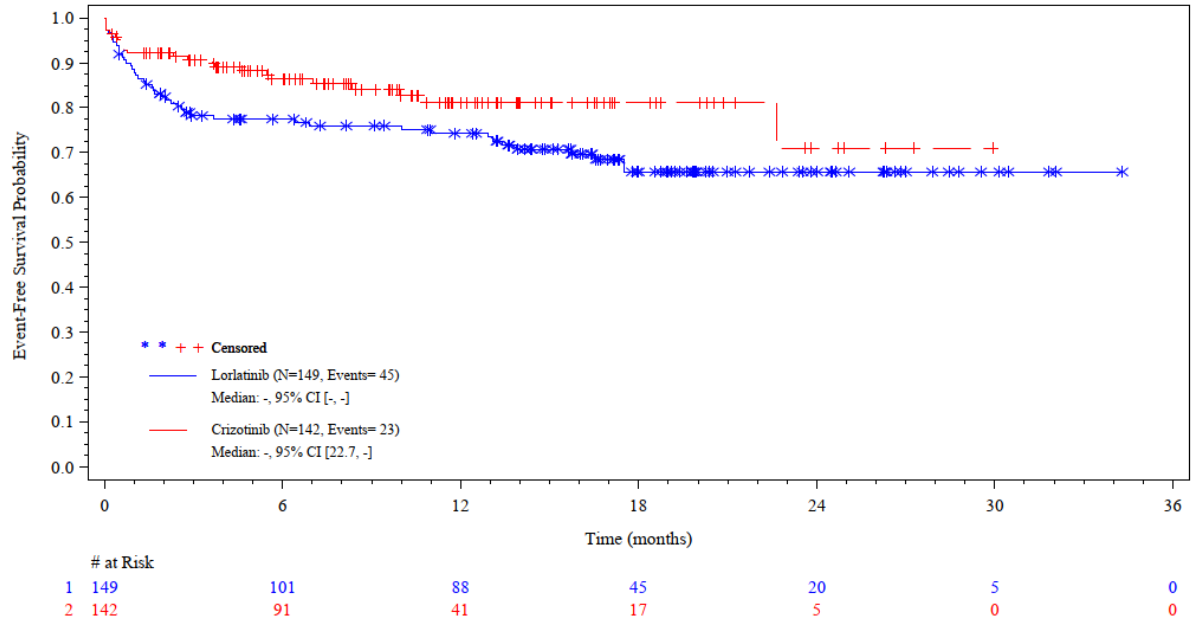


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

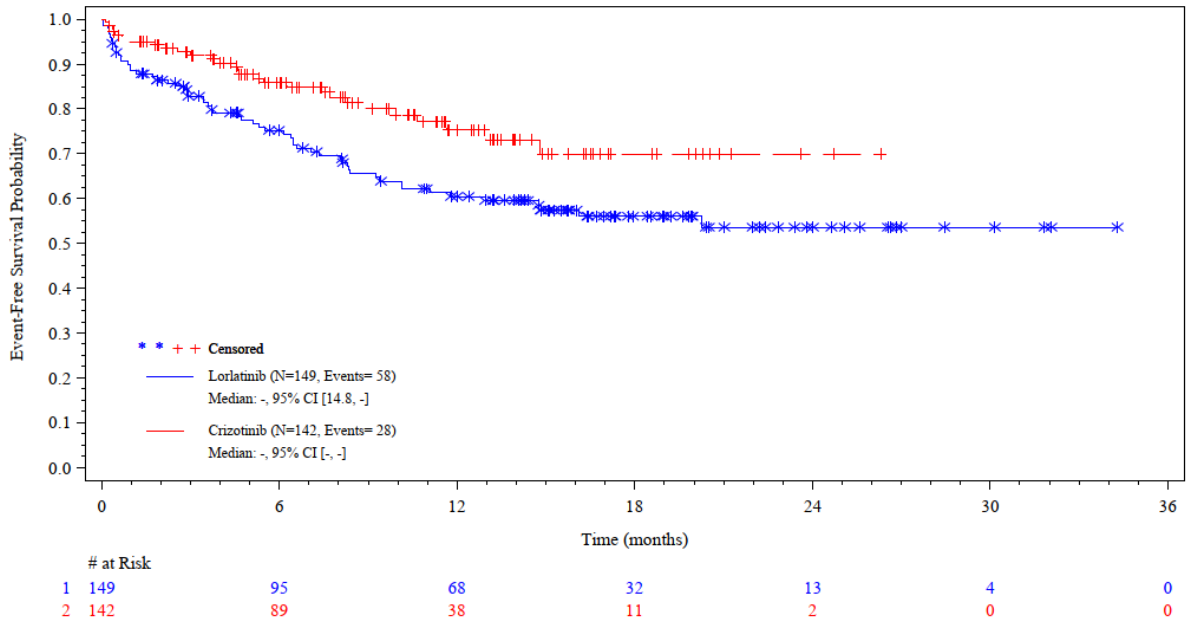


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

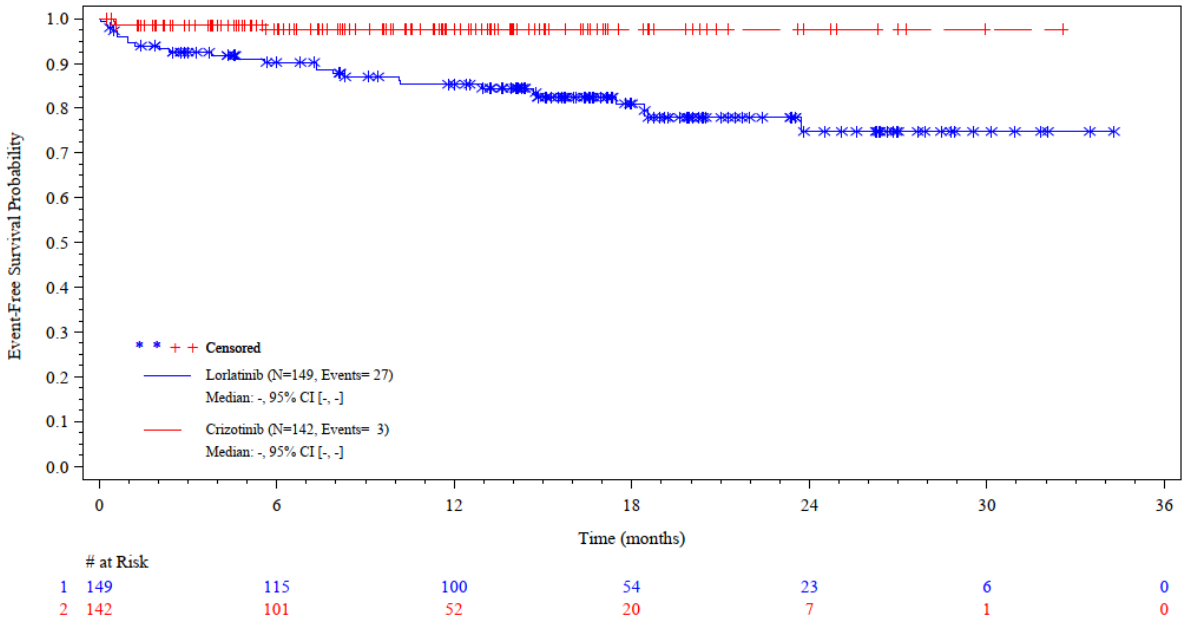


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Hypertonie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

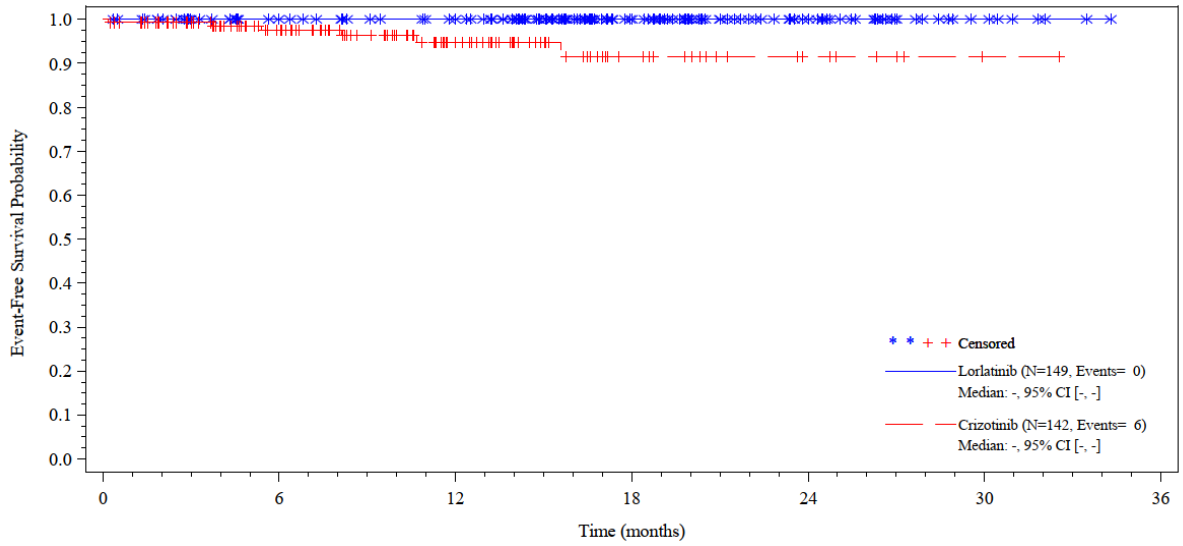


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Hypotonie (PT) aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

Im Folgenden werden für die signifikanten Ergebnisse aus der ALTA-1L-Studie die Kaplan-Meier-Plots in der Reihenfolge der SOC und PTs wie in Tabelle 4-91 gelistet dargestellt.

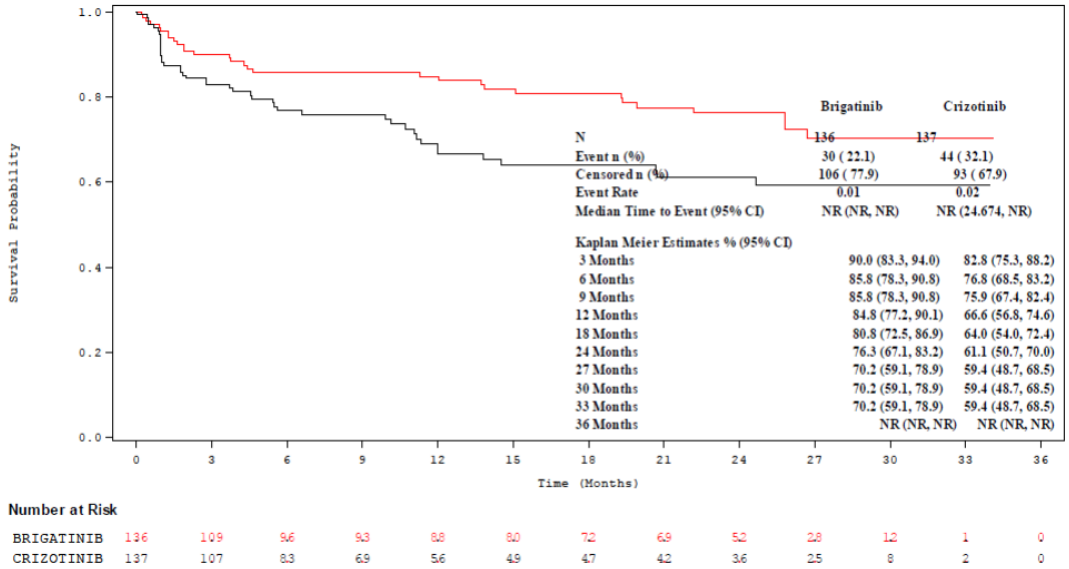


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Herzerkrankungen (SOC) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

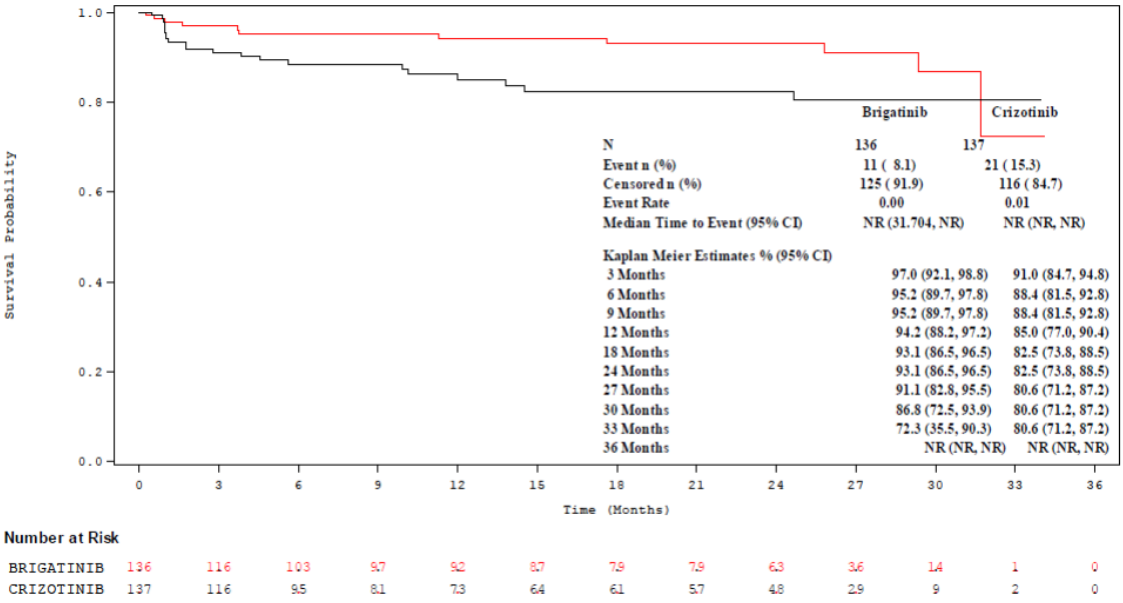


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Bradykardie (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

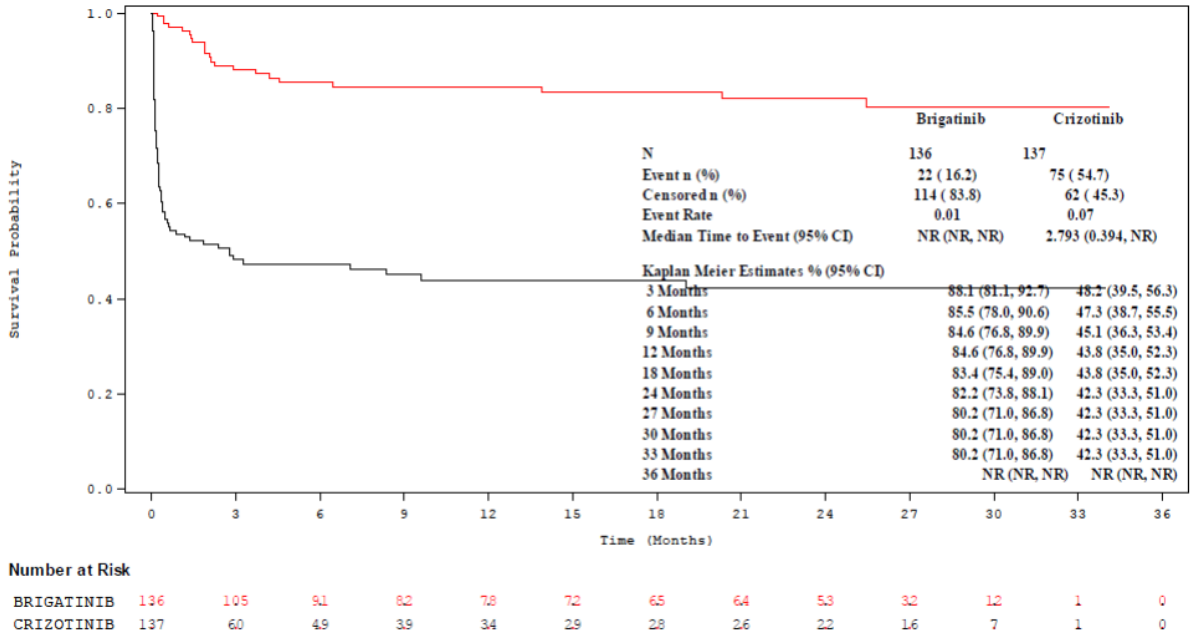


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Augenerkrankungen (SOC) aus RCT - ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

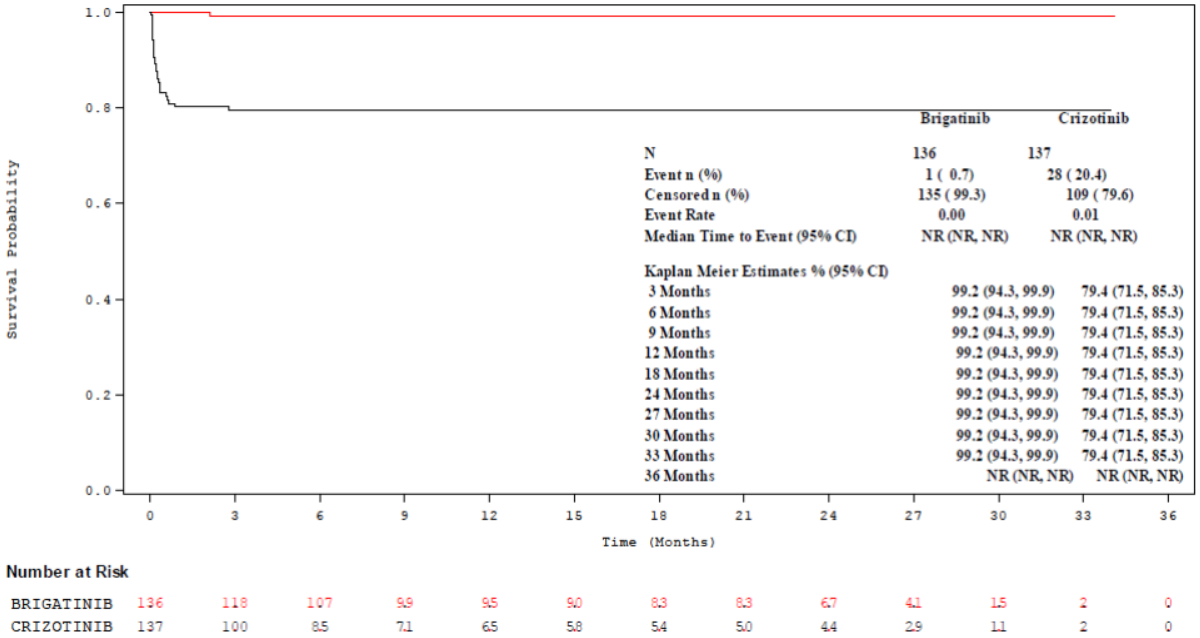


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Photopsie (PT) aus RCT - ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

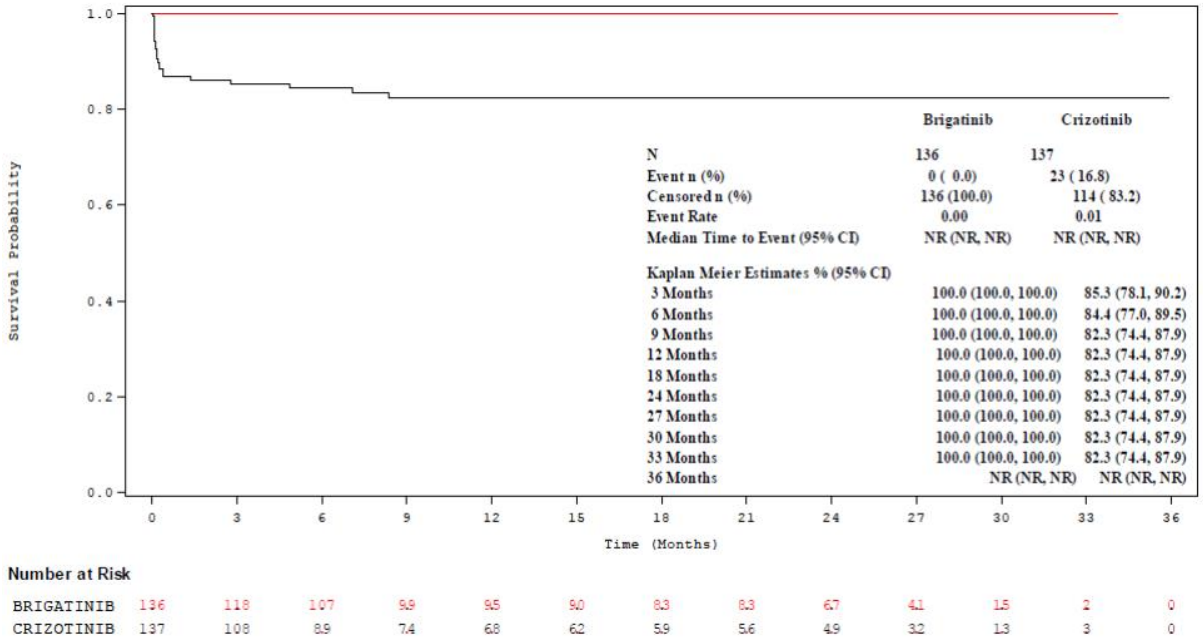


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Sehverschlechterung (PT) aus RCT - ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

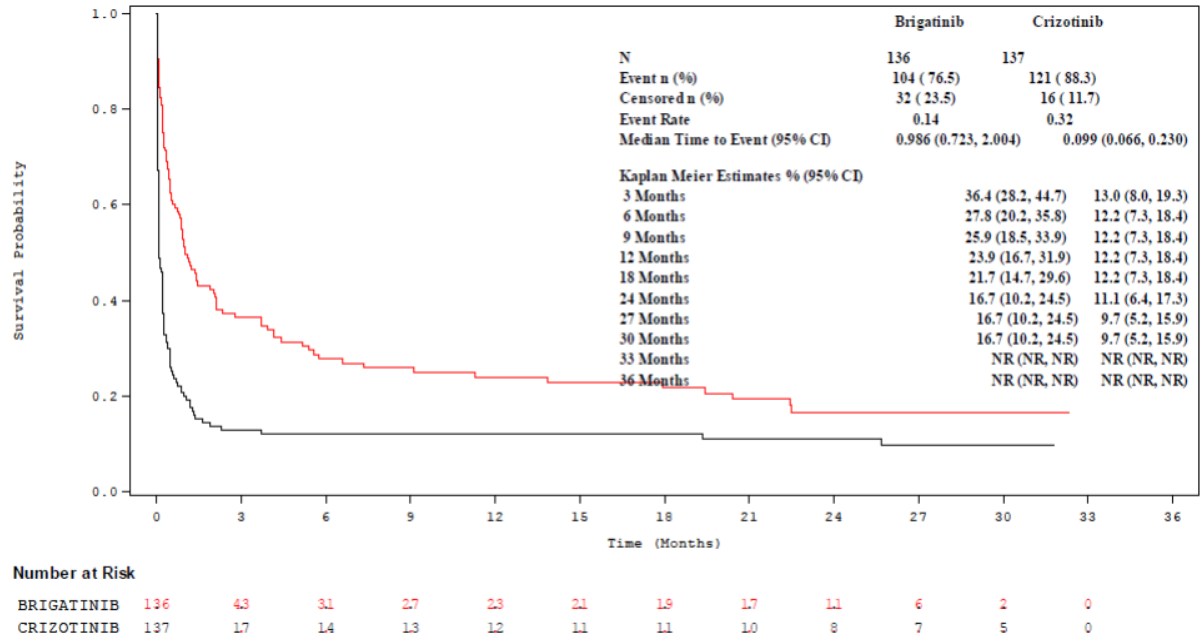


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT - ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

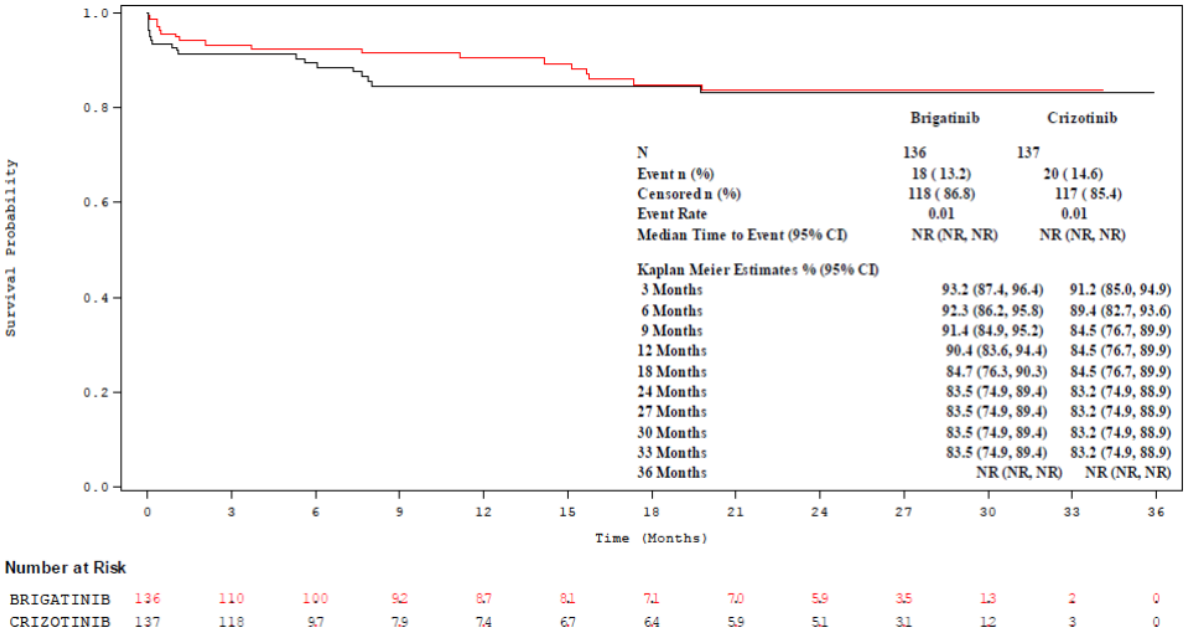


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Abdominalschmerz (PT) aus RCT - ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

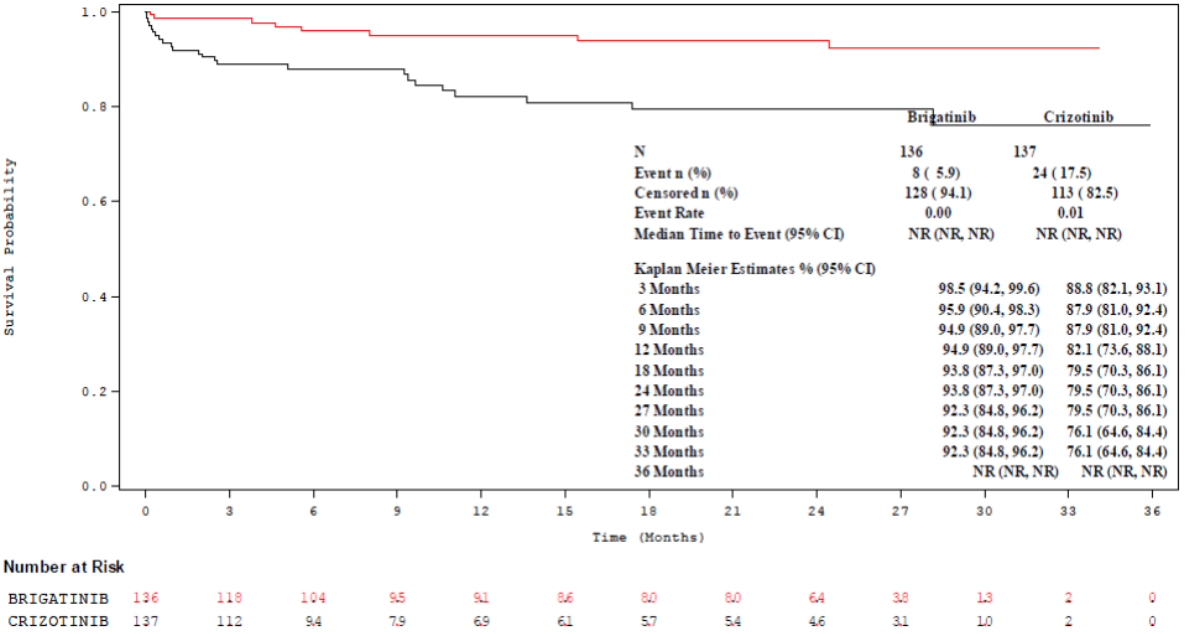


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Schmerzen Oberbauch (PT) aus RCT - ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

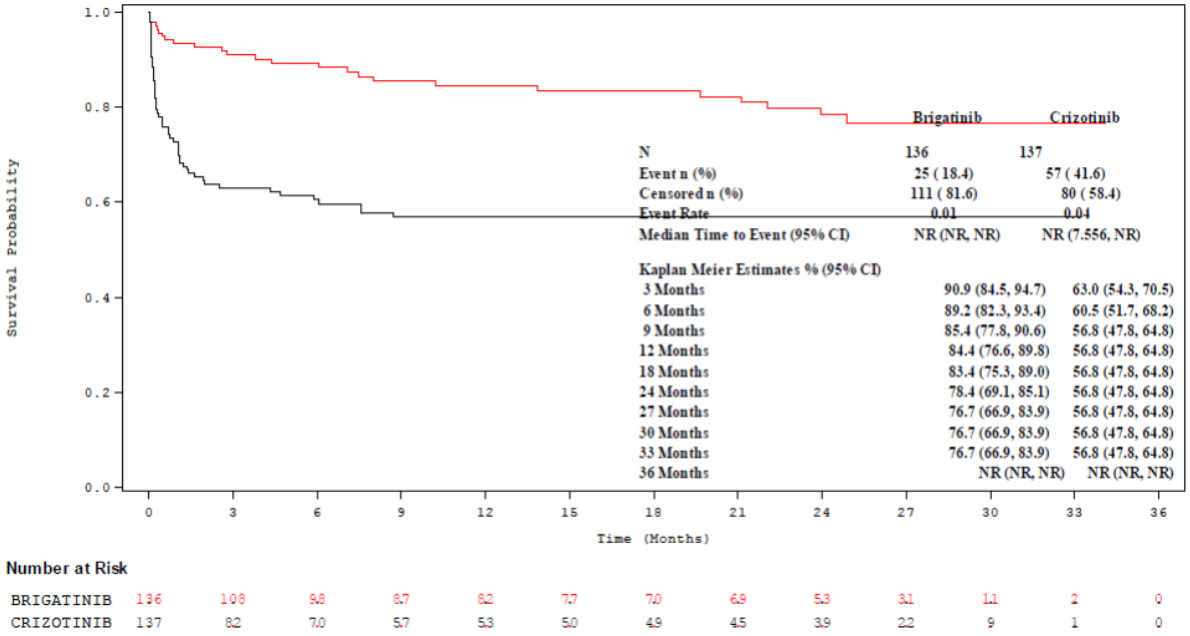


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Obstipation (PT) aus RCT - ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

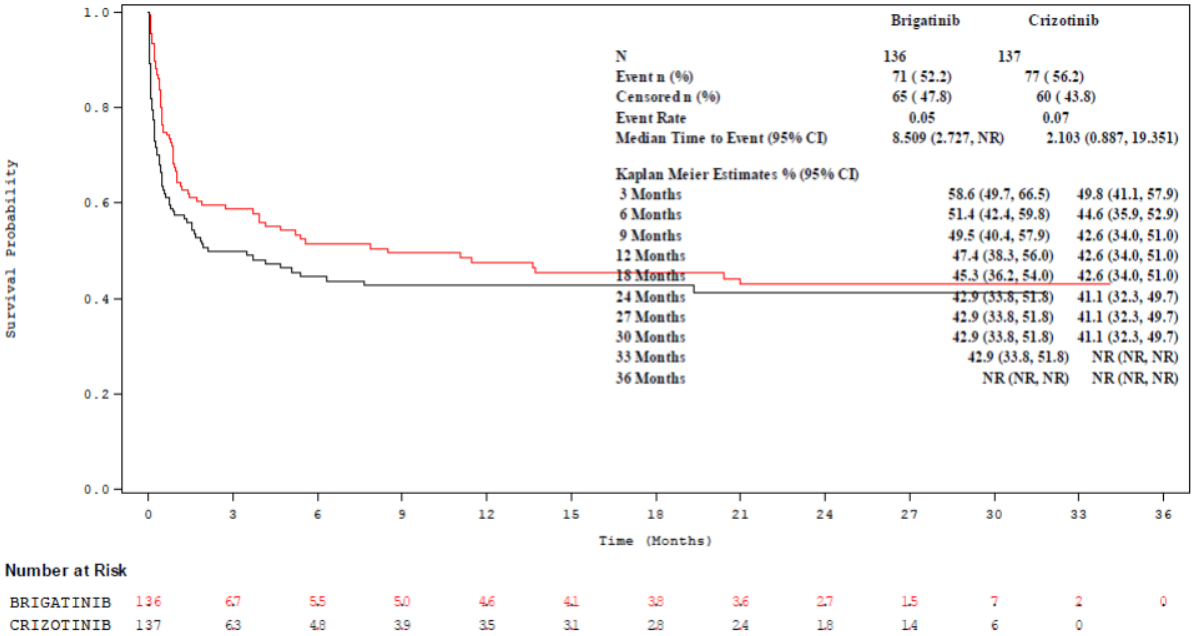


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Diarrhoe (PT) aus RCT - ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

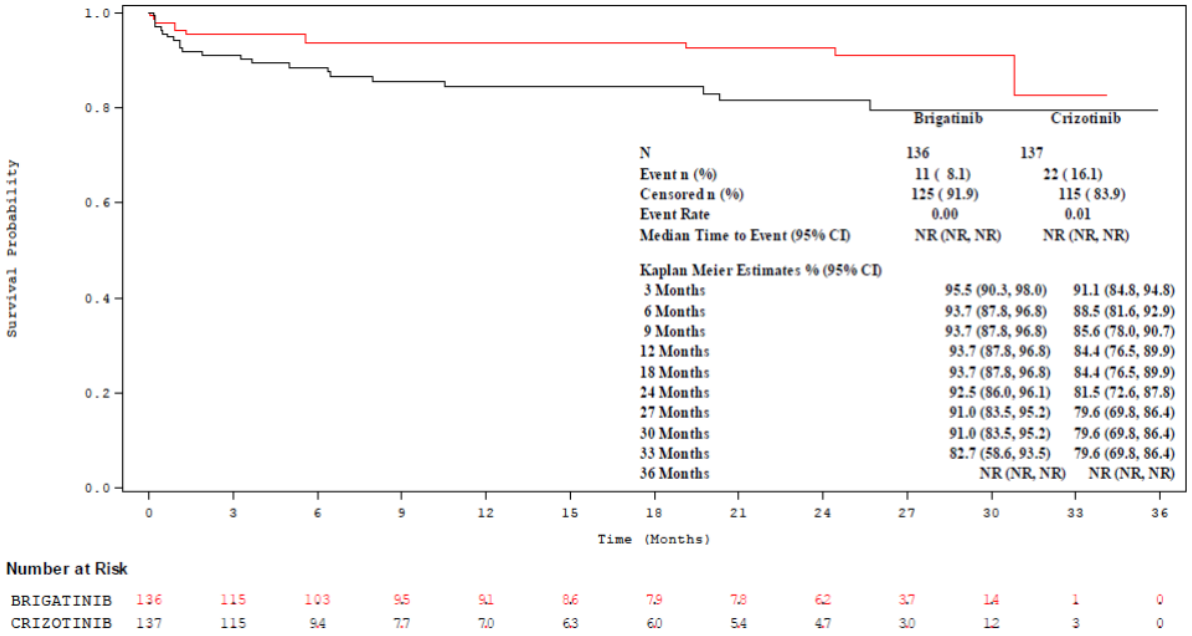


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Dyspepsie (PT) aus RCT - ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

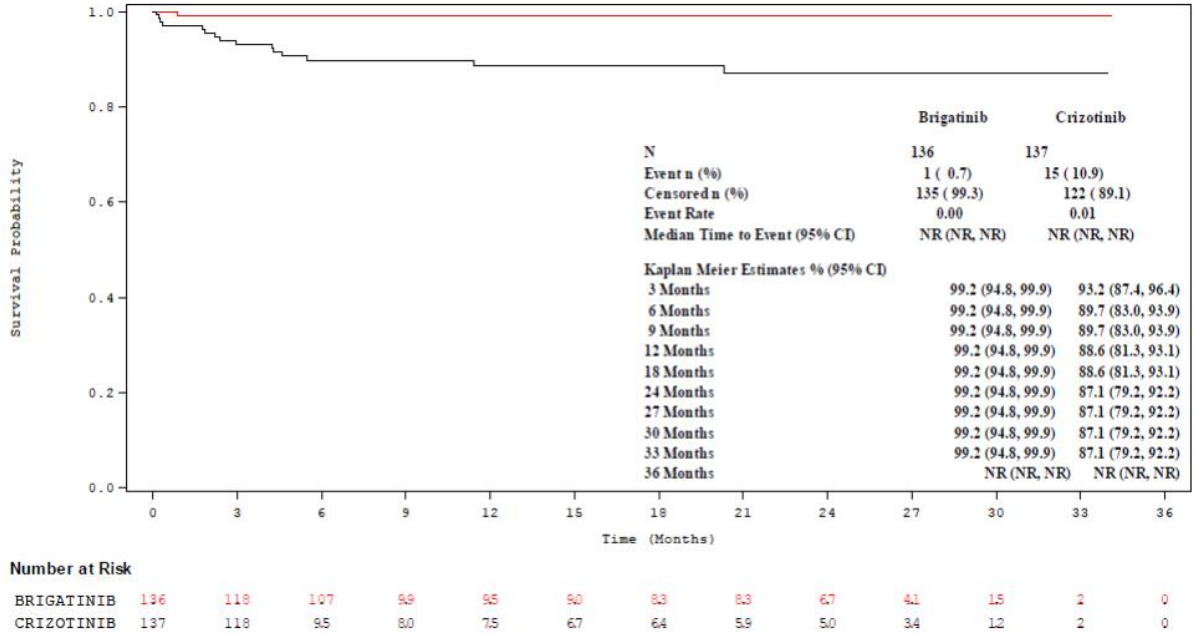


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Gastroösophageale Refluxkrankheit (PT) aus RCT - ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

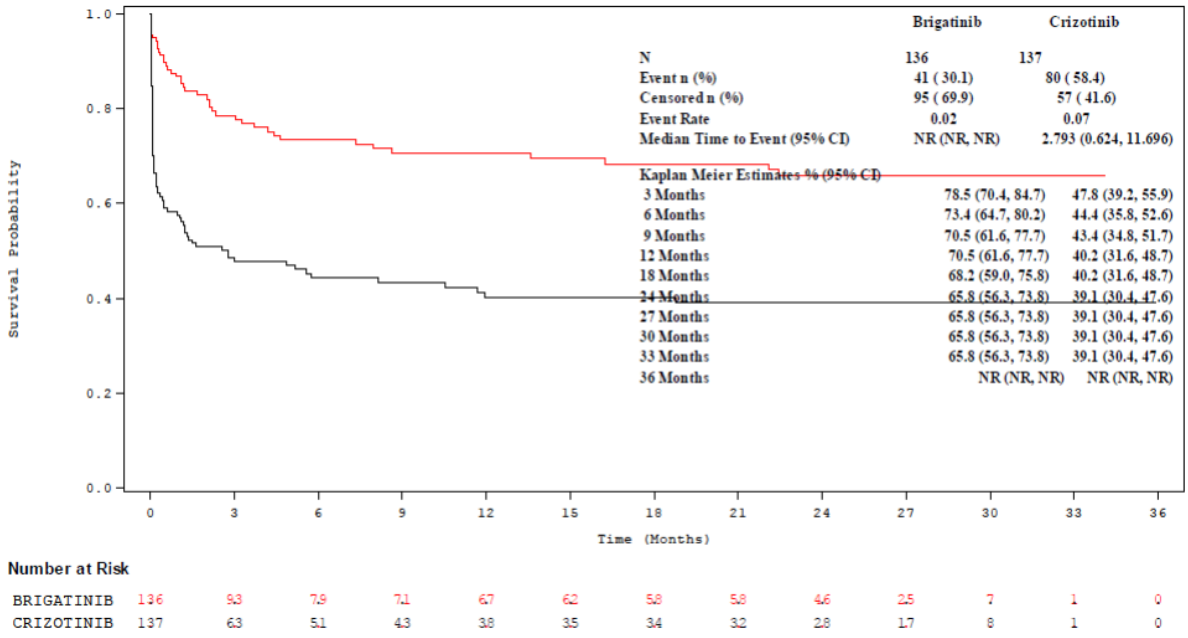


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Übelkeit (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

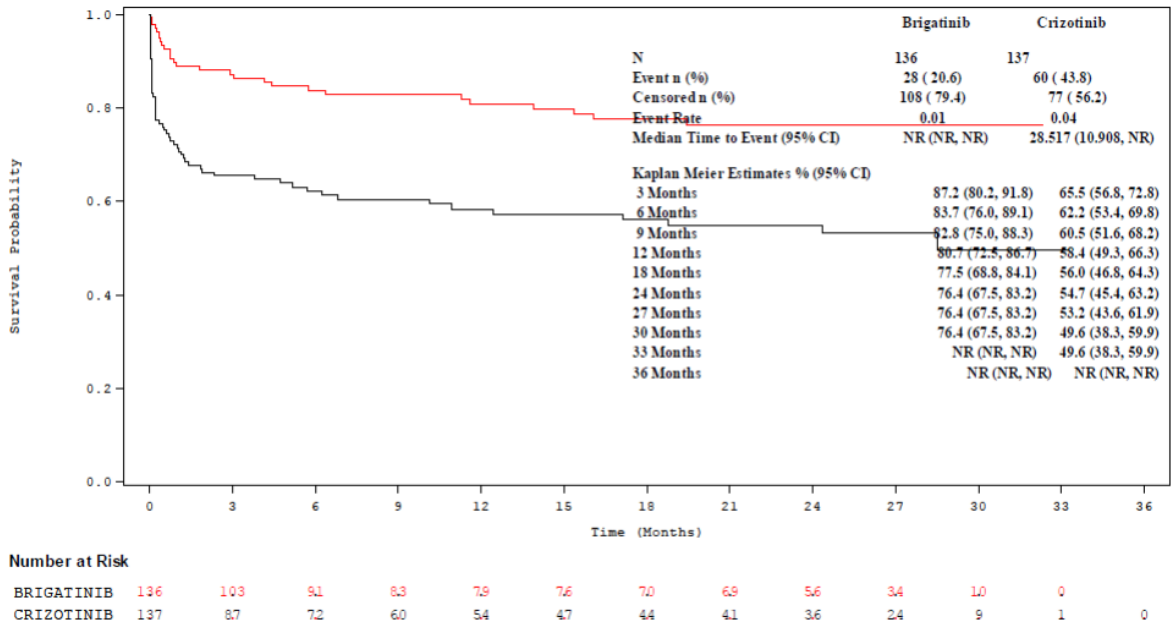


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Erbrechen (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

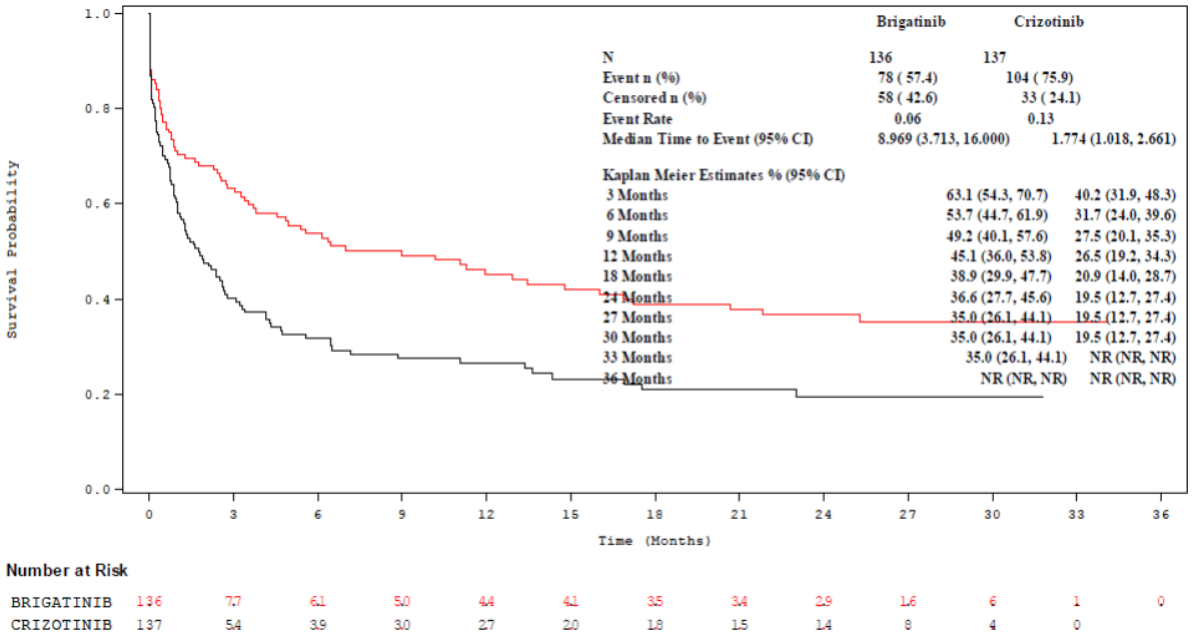


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

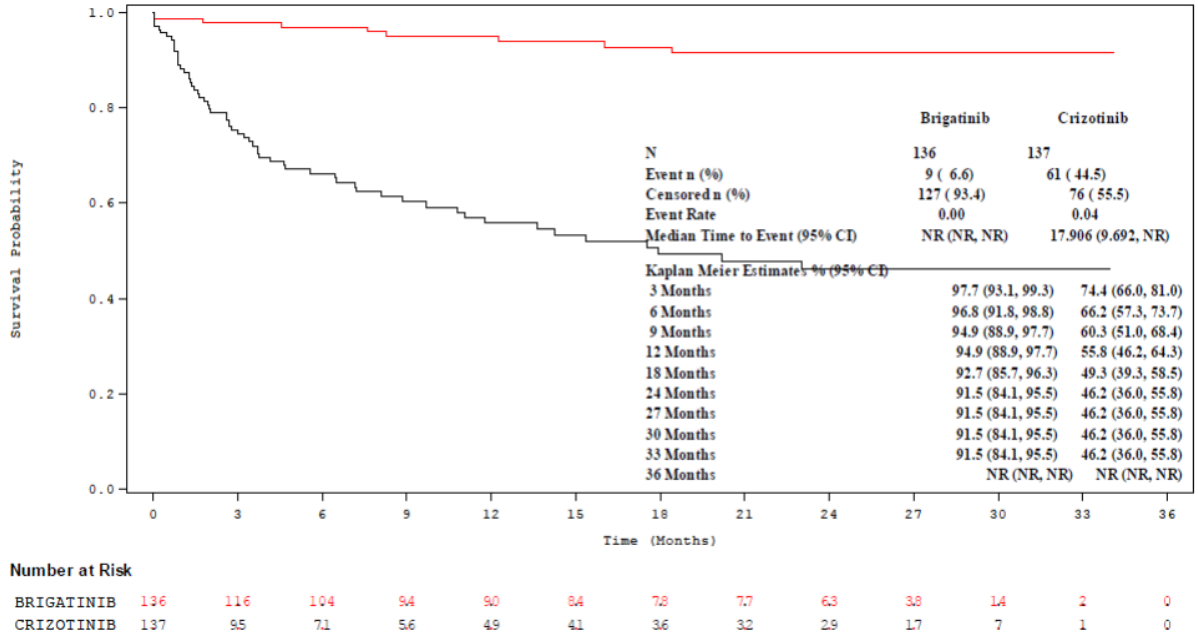


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Peripheres Ödem (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

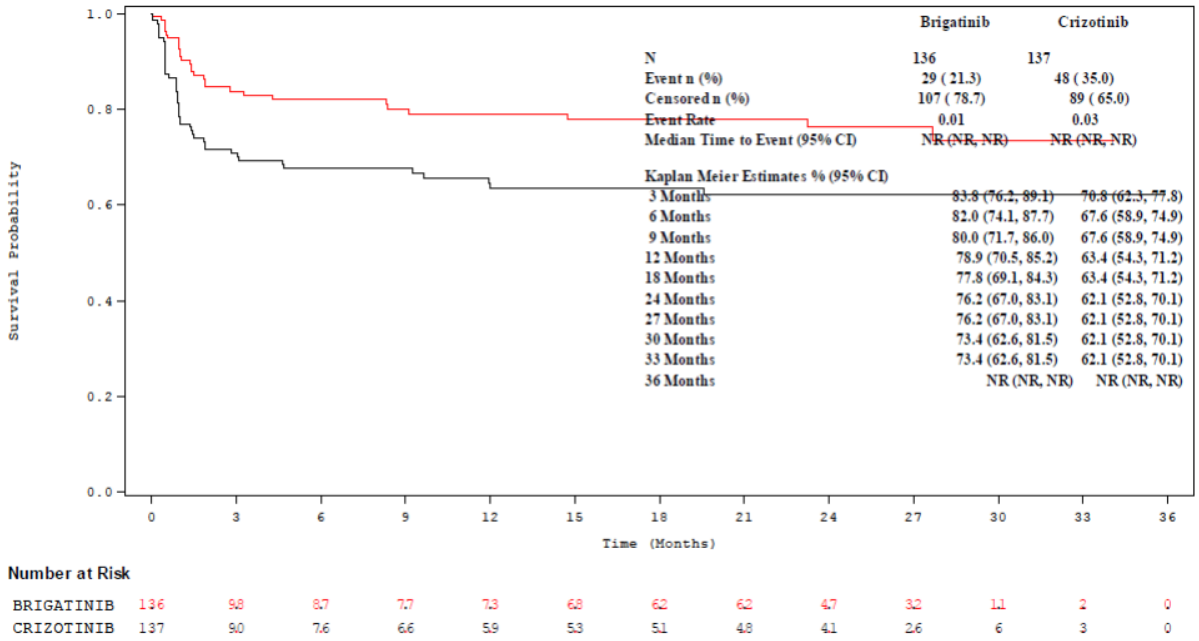


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Alaninaminotransferase erhöht (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

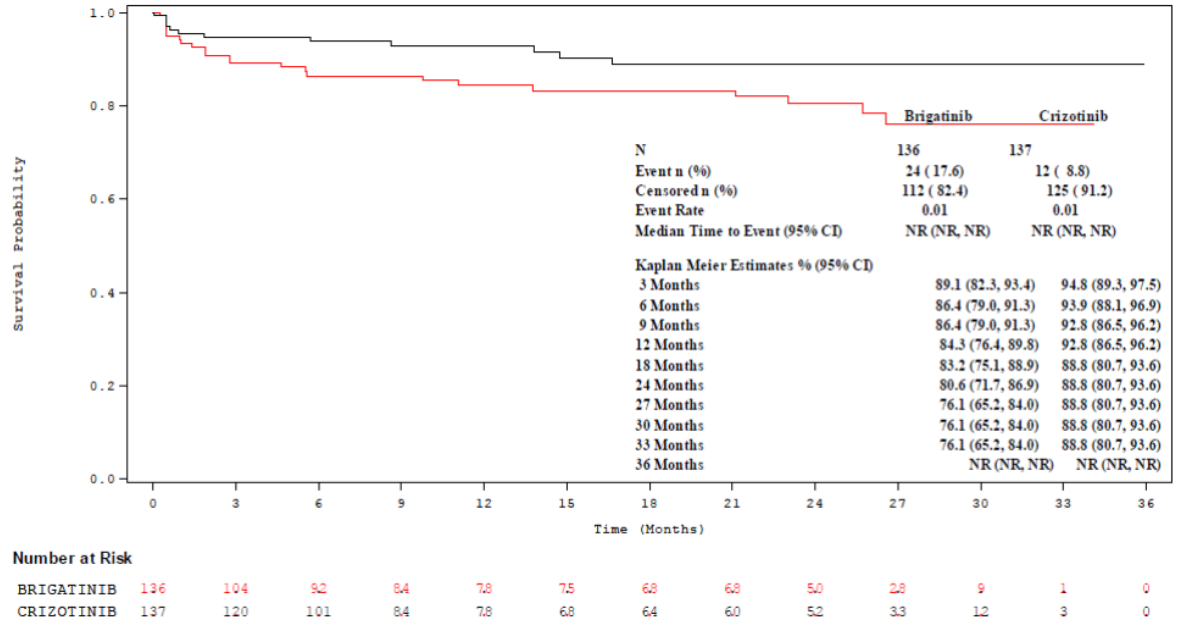


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Amylase erhöht (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

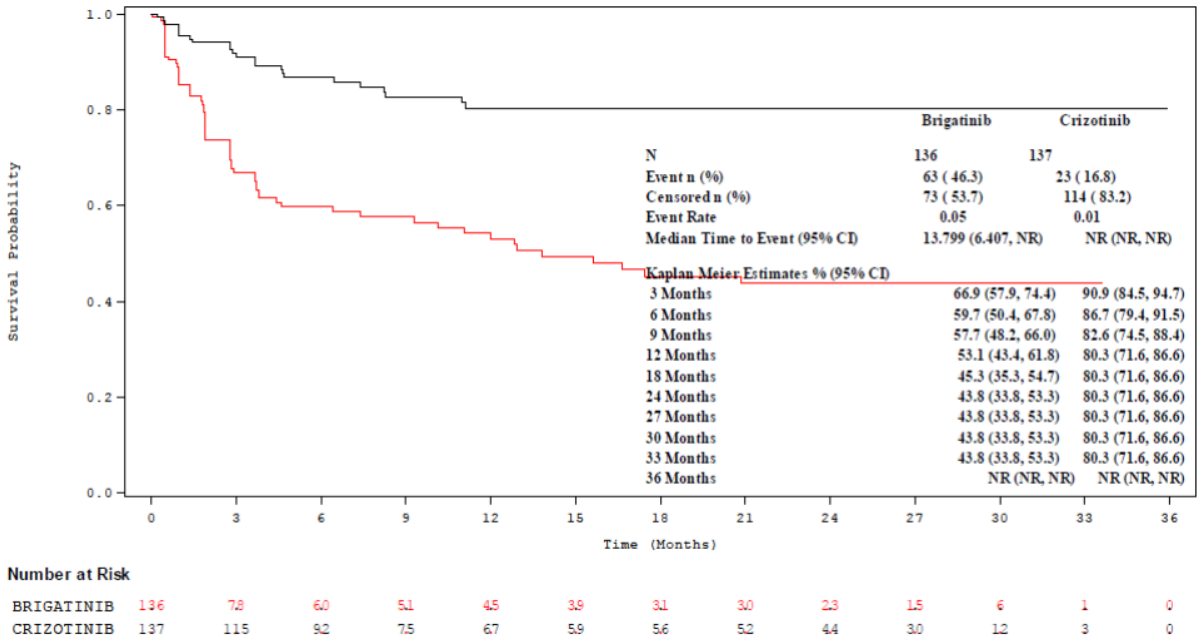


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Kreatininphosphokinase im Blut erhöht (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

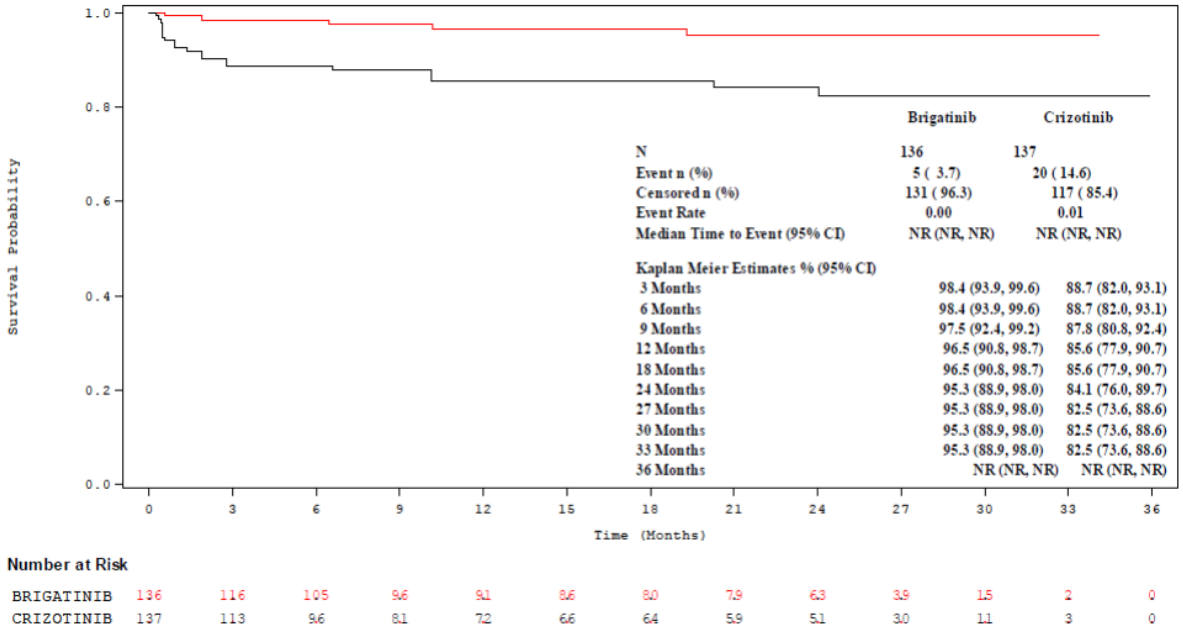


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Kreatinin im Blut erhöht (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

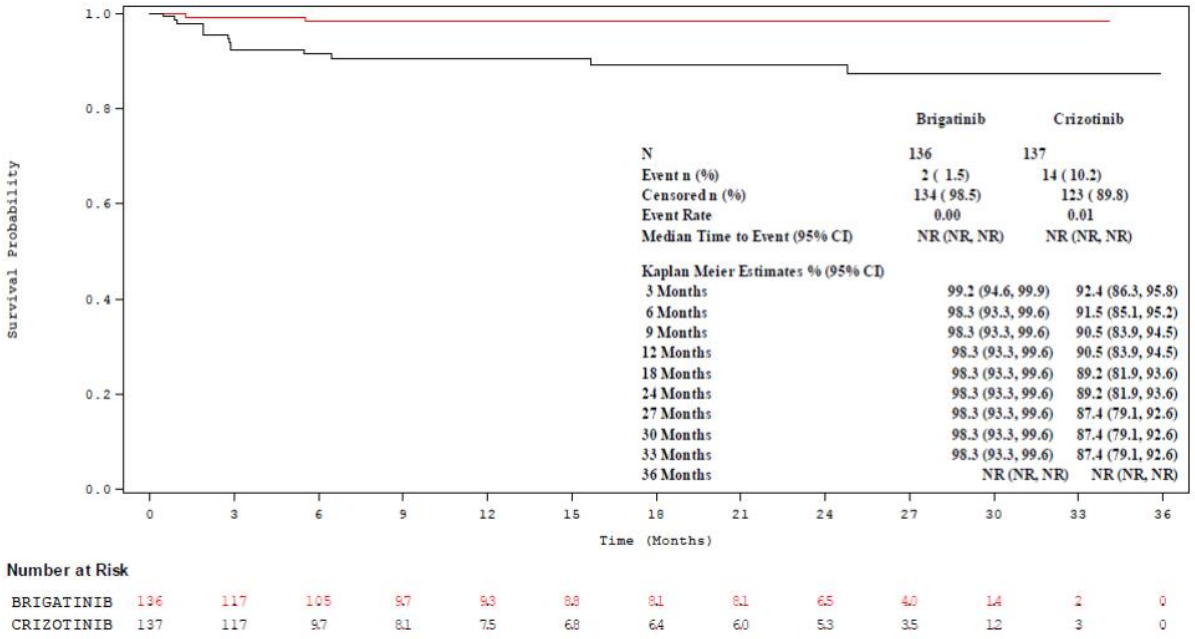


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

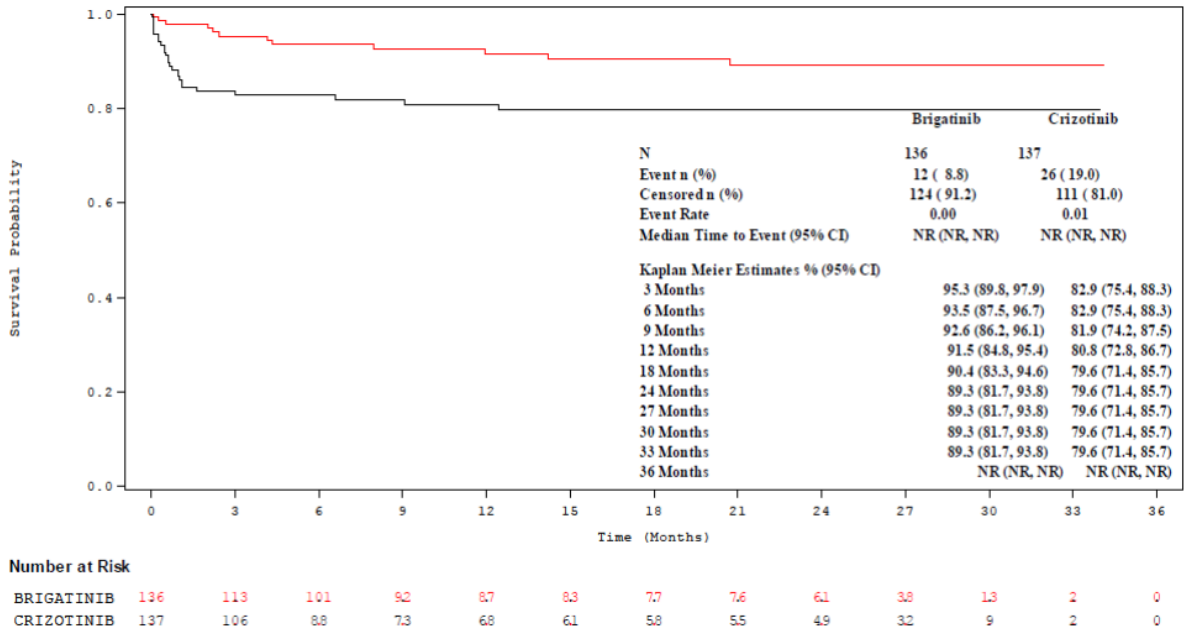


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Appetit vermindert (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

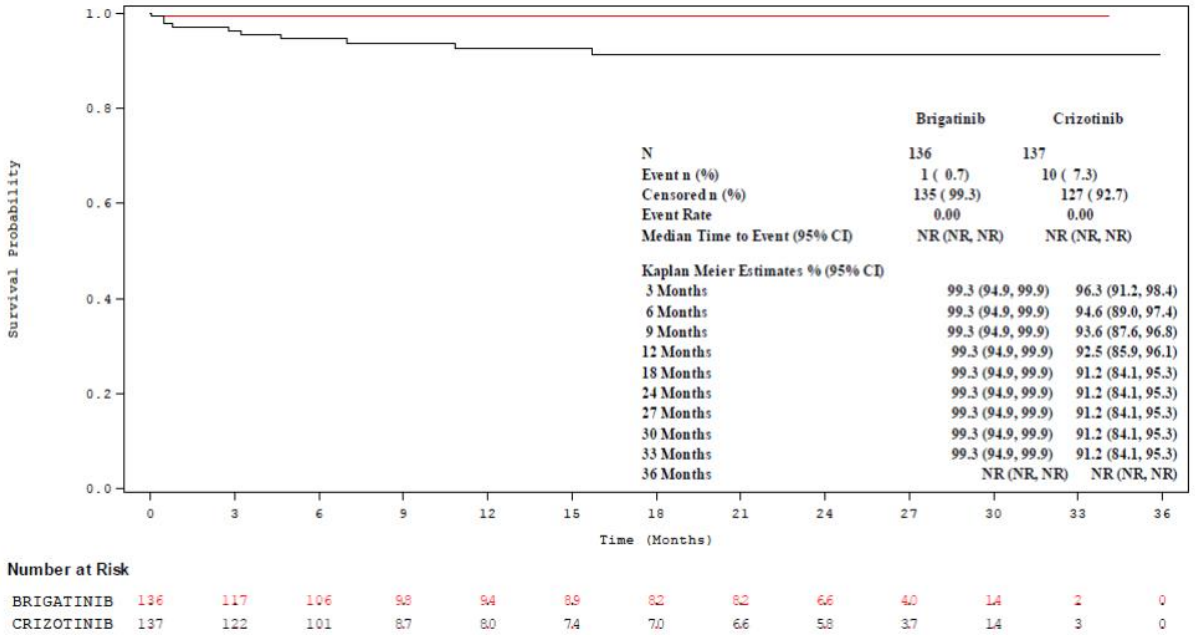


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Hypoalbuminämie (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

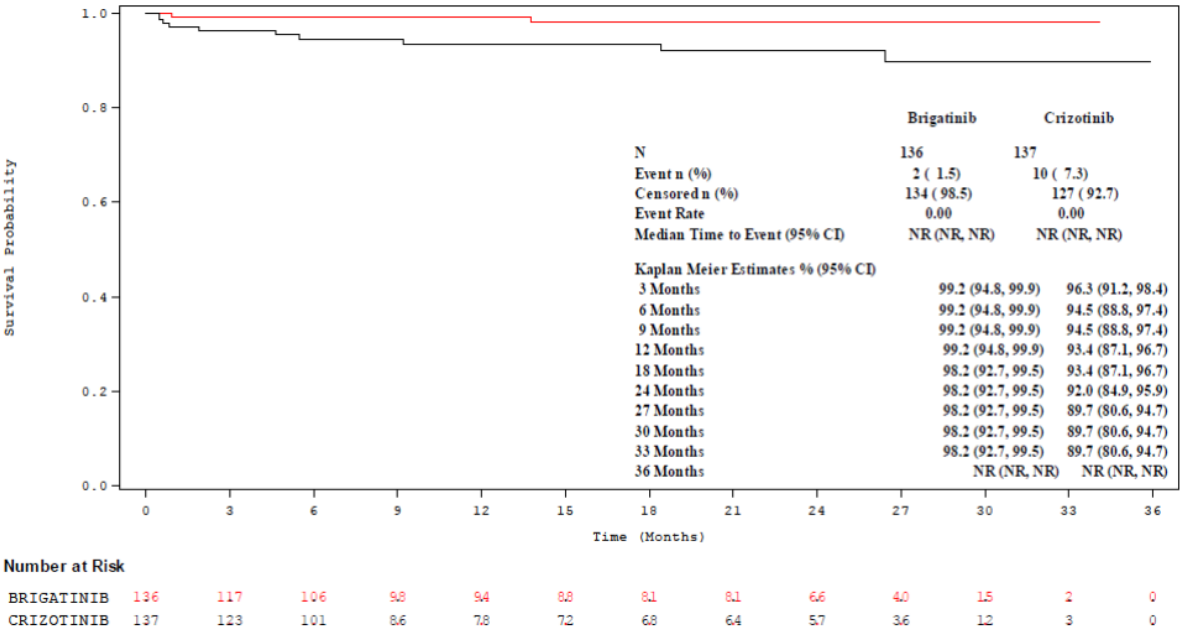


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Hypokalzämie (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

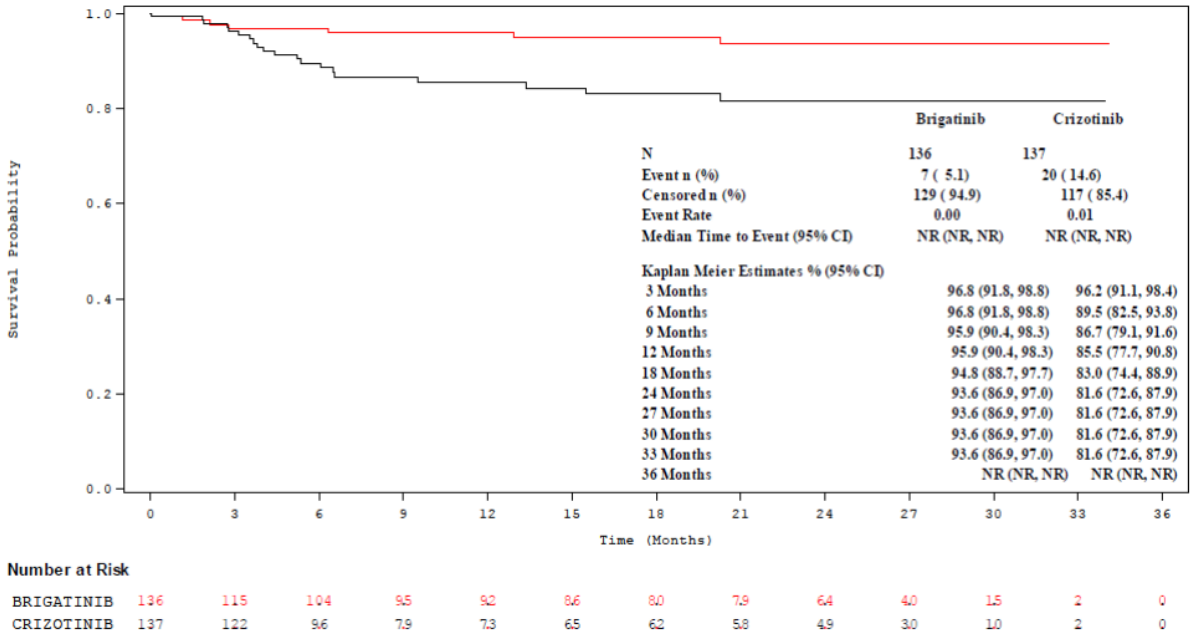


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Schmerz in den Extremitäten (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

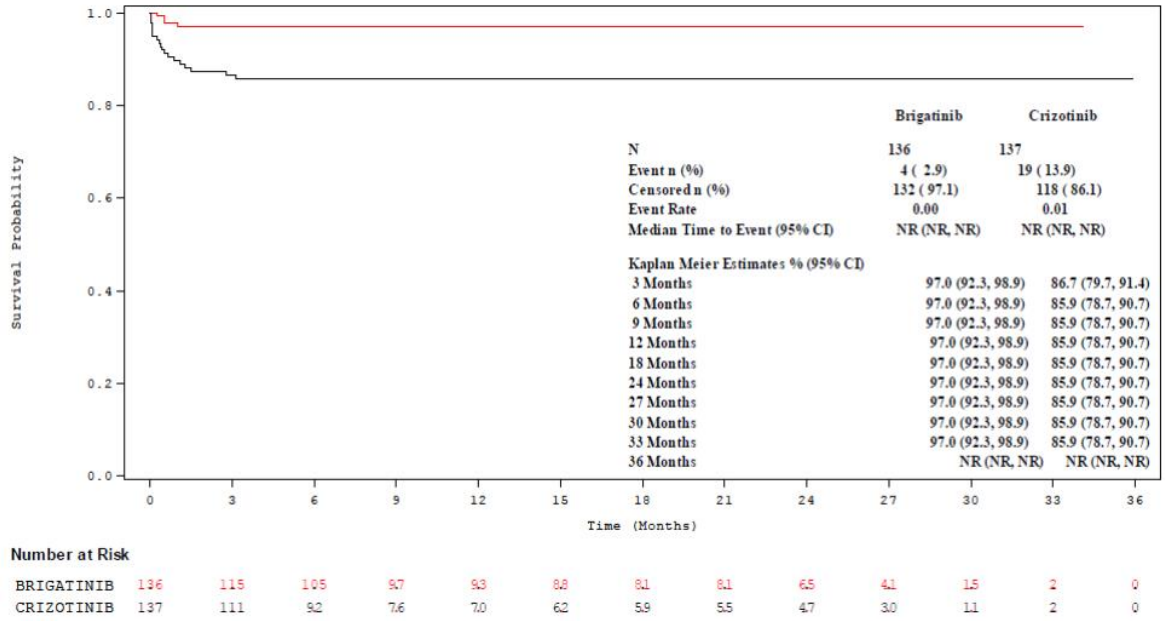


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Dysgeusie (PT) aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

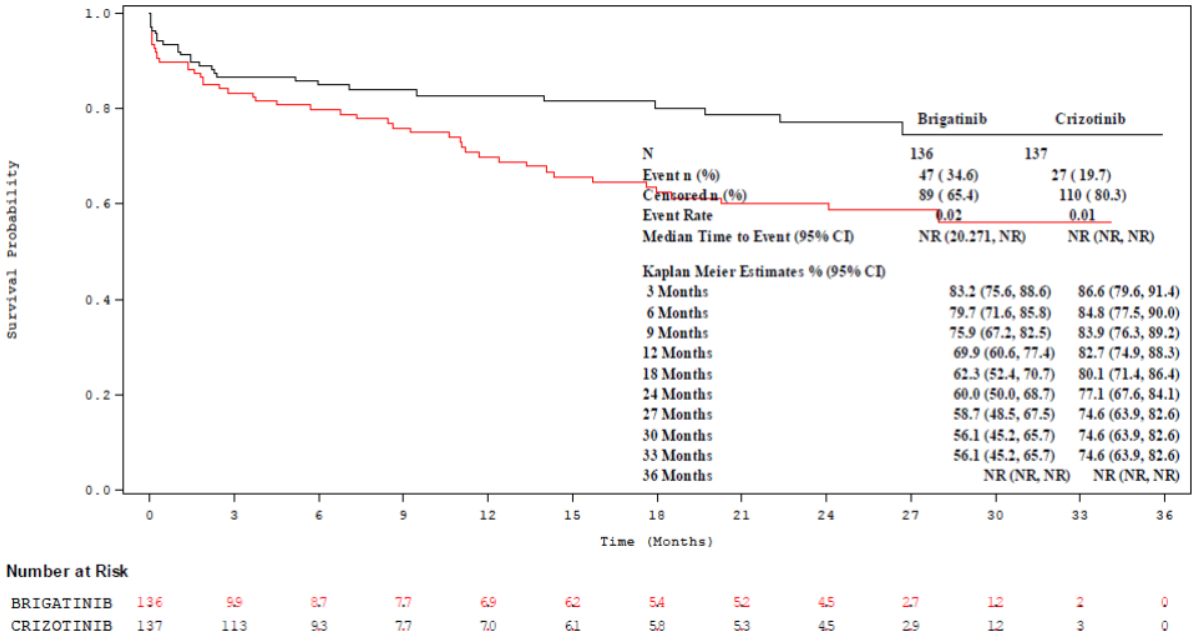


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Husten (PT) aus RCT –ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

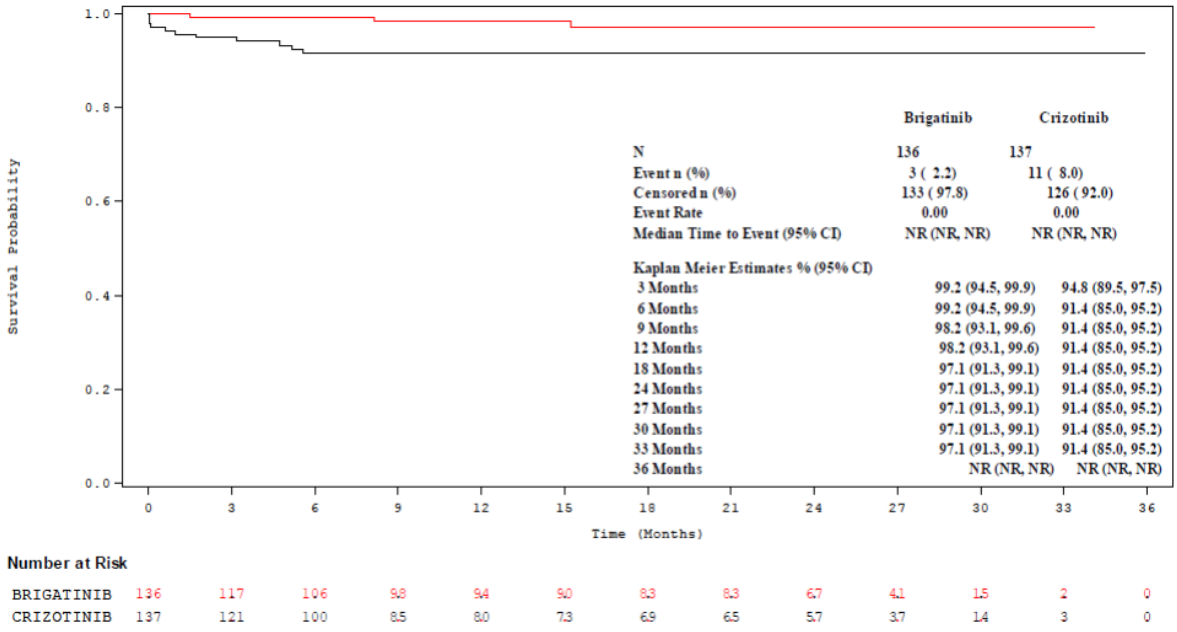


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Pleuraerguss (PT) aus RCT –ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

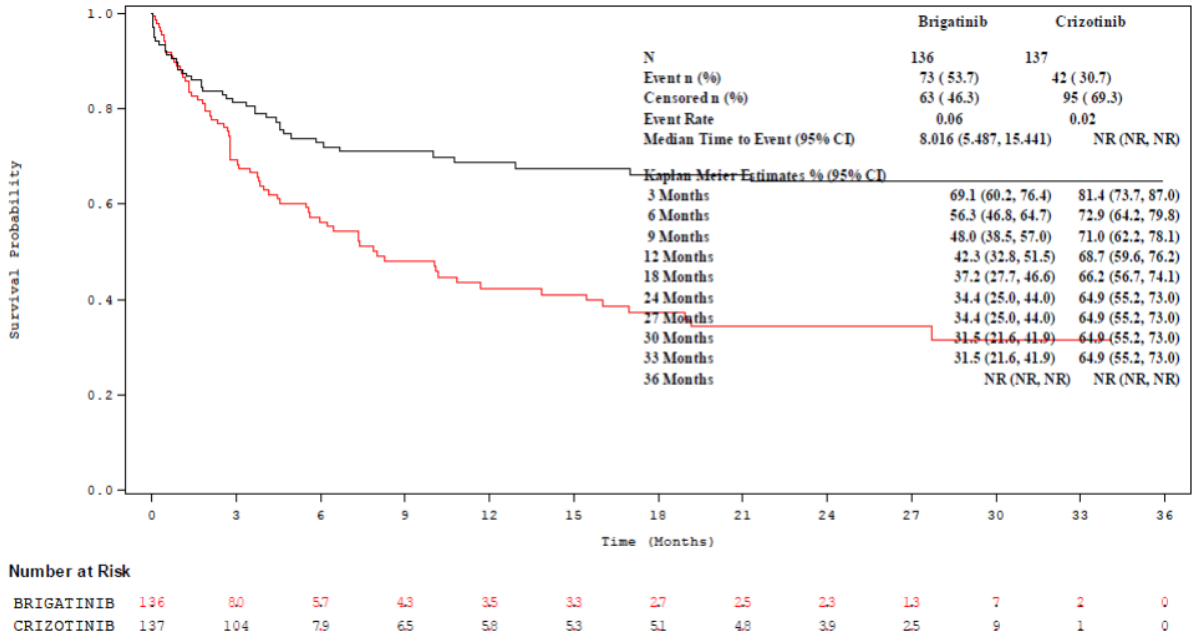


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) aus RCT –ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

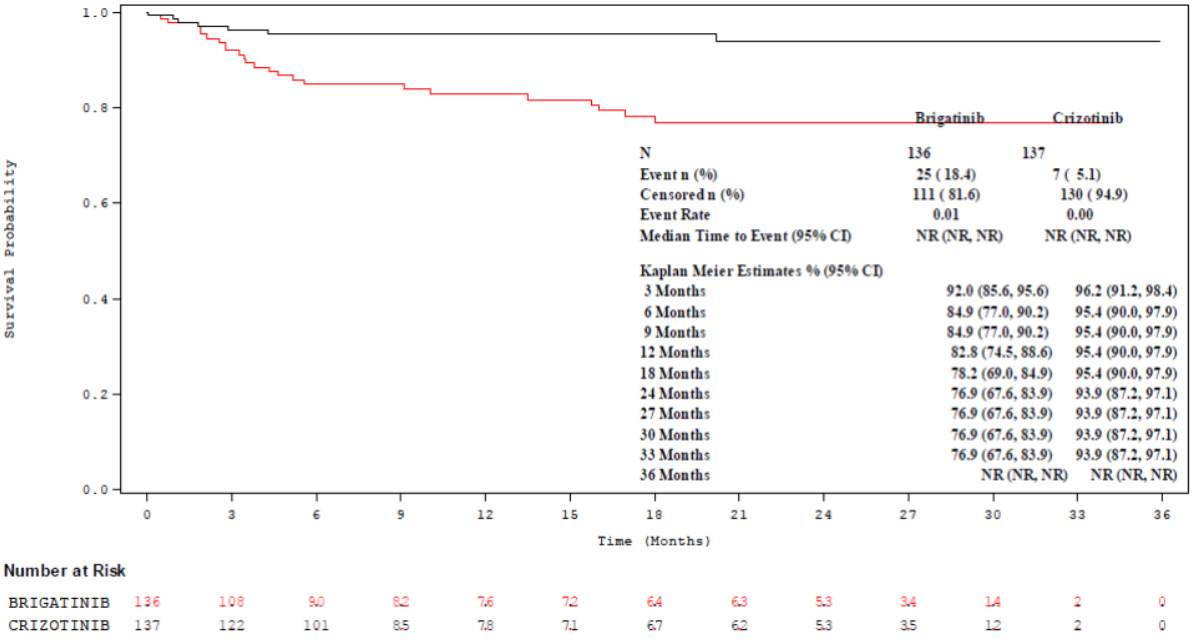


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Pruritus (PT) aus RCT –ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

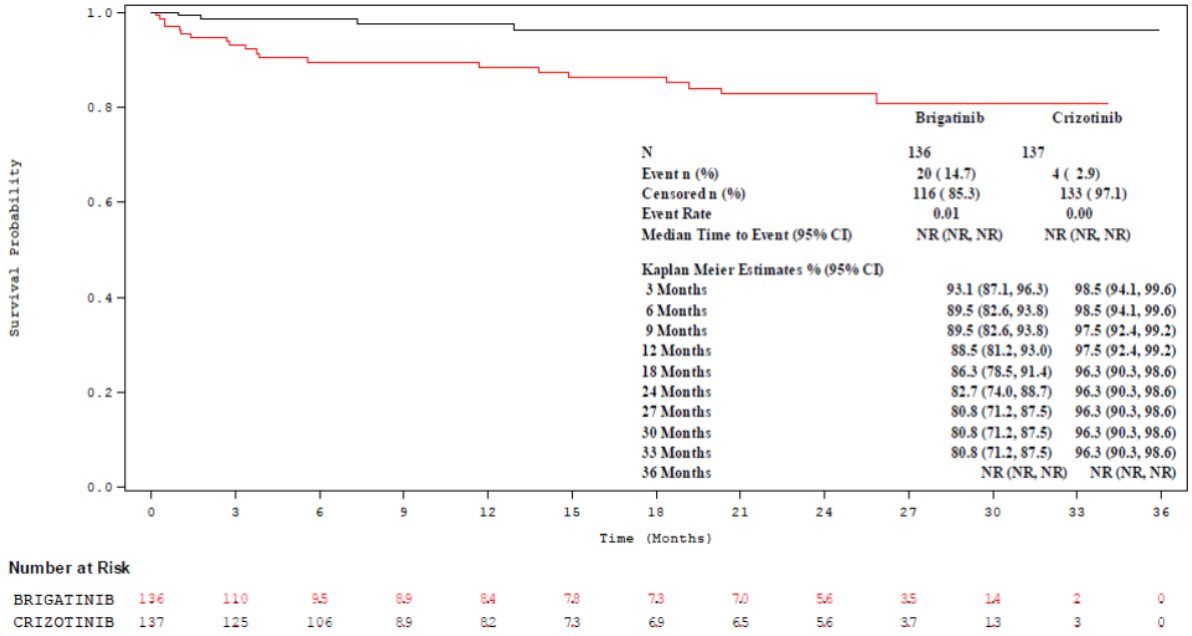


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Exanthem (PT) aus RCT –ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

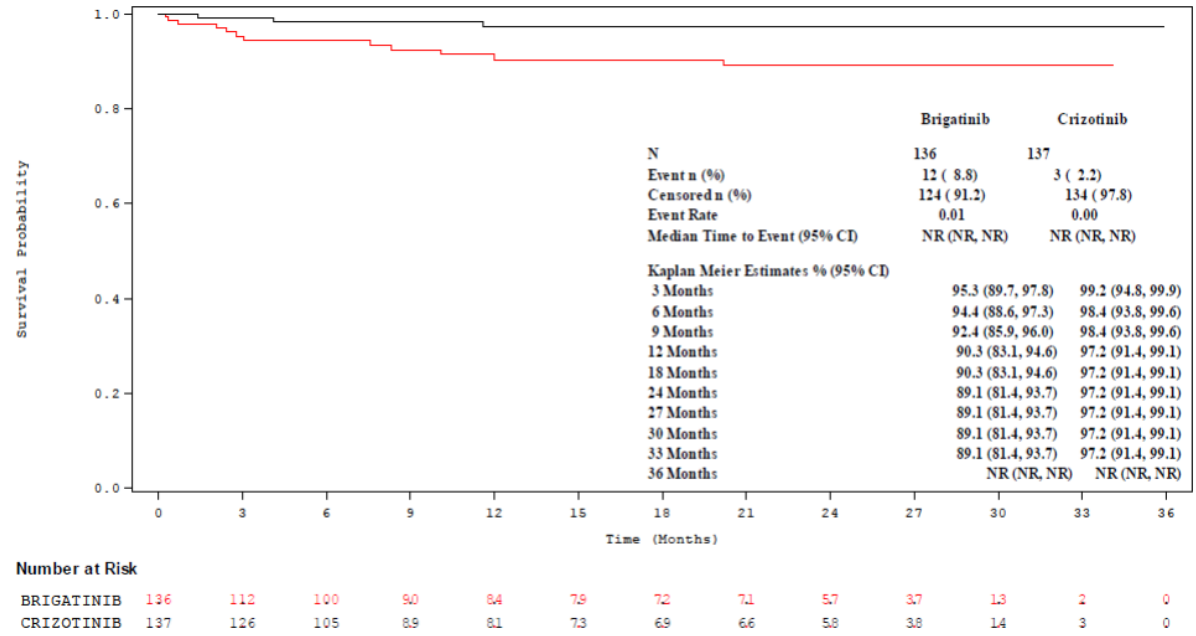


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Dermatitis acneiform (PT) aus RCT –ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

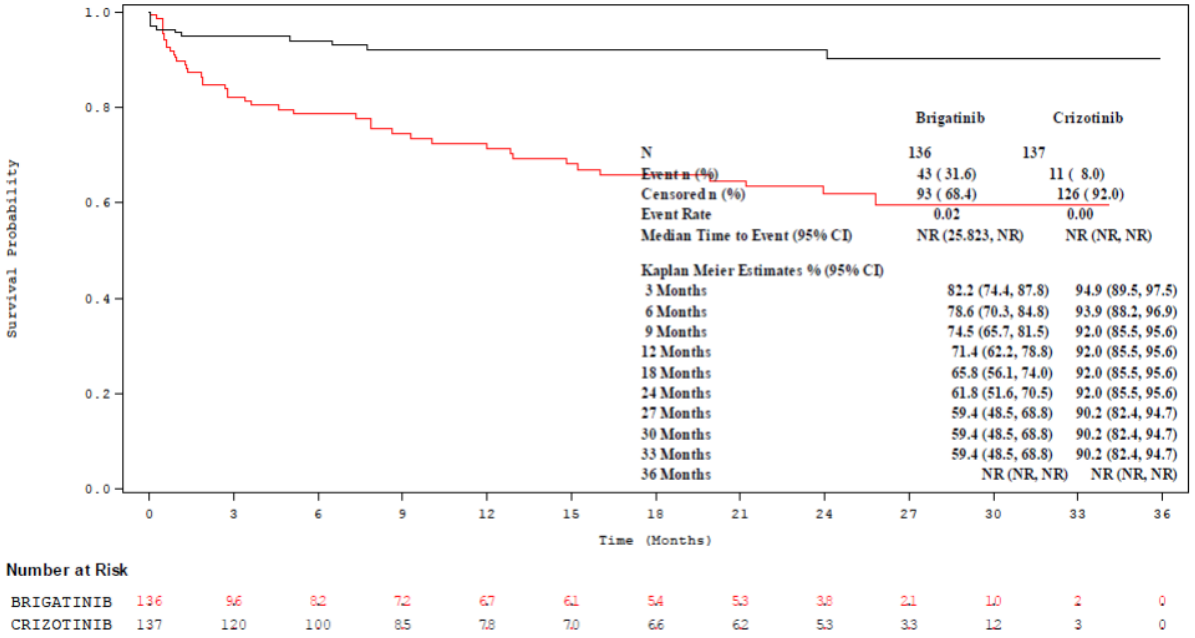


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Hypertetonie (PT) aus RCT –ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

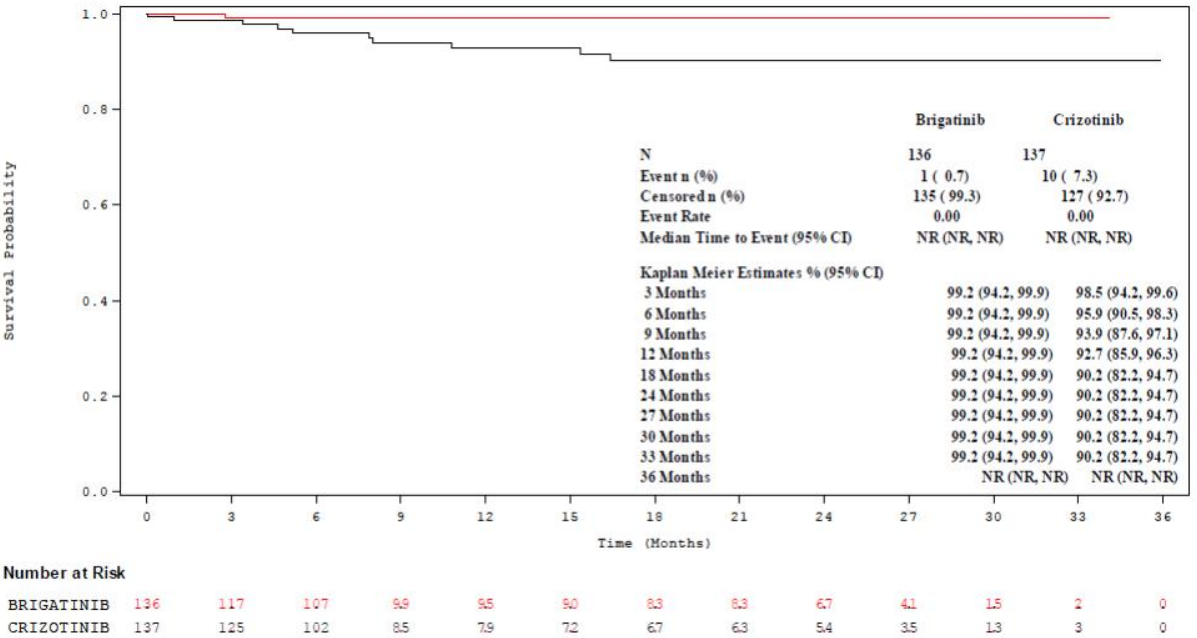


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Plot für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Hypotonie (PT) aus RCT –ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

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

- *- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *- Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT aus RCT – indirekten Vergleich (Safety-Analyseset)

CROWN				ALTA-1L				Indirekter Vergleich	
Lorlatinib		Crizotinib		Brigatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]	p-Wert[a]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)									
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)									
38/149 (25,5)	NA [NA; NA]	32/142 (22,5)	NA [NA; NA]	14/136 (10,3)	NA [NA; NA]	18/137 (13,1)	NA [NA; NA]	1,331 [0,570; 3,104]	0,509
Anämie (PT)									
29/149 (19,5)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7)	NA [NA; NA]	10/136 (7,4)	NA [NA; NA]	9/137 (6,6)	NA [NA; NA]	2,133 [0,682; 6,673]	0,193
Neutropenie (PT)									
10/149 (6,7)	NA [NA; NA]	21/142 (14,8)	NA [NA;NA]	NB	NB	NB	NB	NA	NA
Herzerkrankungen (SOC)									
Herzerkrankungen (SOC)									
32/149 (21,5)	NA [NA; NA]	39/142 (27,5)	NA [20,3; NA]	30/136 (22,1)	NA [NA; NA]	44/137 (32,1)	NA [24,67; NA]	1,050 [0,536; 2,058]	0,887
Bradykardie (PT)									
2/149 (1,3)	NA [NA; NA]	17/142 (12,0)	NA [NA; NA]	11/136 (8,1)	NA [31,70; NA]	21/137 (15,3)	NA [NA; NA]	0,174 [0,033; 0,916]	0,039
Sinusbradykardie (PT)									
4/149 (2,7)	NA [NA; NA]	15/142 (10,6)	NA [NA; NA]	8/136 (5,9)	NA [NA; NA]	11/137 (8,0)	NA [NA; NA]	0,300 [0,071; 1,268]	0,102

CROWN				ALTA-1L				Indirekter Vergleich	
Lorlatinib		Crizotinib		Brigatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]	p-Wert[a]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)									
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)									
17/149 (11,4)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	6/136 (4,4)	NA [31,84; NA]	12/137 (8,8)	NA [NA; NA]	11,302 [2,316; 55,157]	0,003
Augenerkrankungen (SOC)									
Augenerkrankungen (SOC)									
36/149 (24,2)	NA [NA; NA]	63/142 (44,4)	NA [2,3; NA]	22/136 (16,2)	NA [NA; NA]	75/137 (54,7)	2,79 [0,39; NA]	1,989 [1,045; 3,789]	0,036
Photopsie (PT)									
1/149 (0,7)	NA [NA; NA]	24/142 (16,9)	NA [NA; NA]	1/136 (0,7)	NA [NA; NA]	28/137 (20,4)	NA [NA; NA]	1,104[b] [0,067; 18,252]	0,945[b]
Sehen verschwommen (PT)									
11/149 (7,4)	NA [NA; NA]	4/142 (2,8)	29,5 [29,5; NA]	7/136 (5,1)	NA [NA; NA]	13/137 (9,5)	NA [NA; NA]	4,209 [0,969; 18,280]	0,055
Sehverschlechterung (PT)									
10/149 (6,7)	NA [NA; NA]	16/142 (11,3)	NA [NA; NA]	0/136 (0,0)	NA [NA; NA]	23/137 (16,8)	NA [NA; NA]	27,792[b] [1,542; 500,948)	0,024[b]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)									
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)									
93/149 (62,4)	5,5 [2,6; 8,3]	119/142 (83,8)	0,1 [0,1; 0,2]	104/136 (76,5)	0,98 [0,72; 2,00]	121/137 (88,3)	0,09 [0,07; 0,23]	0,738 [0,497; 1,096]	0,132
Abdominalschmerz (PT)									

CROWN				ALTA-1L				Indirekter Vergleich	
Lorlatinib		Crizotinib		Brigatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]	p-Wert[a]
7/149 (4,7)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7)	NA [NA; NA]	18/136 (13,2)	NA [NA; NA]	20/137 (14,6)	NA [NA; NA]	0,626 [0,199; 1,970]	0,423
Obstipation (PT)									
26/149 (17,4)	NA [NA; NA]	42/142 (29,6)	NA [NA; NA]	25/136 (18,4)	NA [NA; NA]	57/137 (41,6)	NA [7,56; NA]	1,446 [0,729; 2,865]	0,291
Diarrhoe (PT)									
32/149 (21,5)	NA [NA; NA]	74/142 (52,1)	5,5 [1,6; NA]	71/136 (52,2)	8,51 [2,73; NA]	77/137 (56,2)	2,10 [0,89; 19,35]	0,324 [0,188; 0,558]	< ,0001
Flatulenz (PT)									
11/149 (7,4)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	NB	NB	NB	NB	NA	NA
Übelkeit (PT)									
22/149 (14,8)	NA [NA; NA]	74/142 (52,1)	5,8 [1,1; NA]	41/136 (30,1)	NA [NA; NA]	80/137 (58,4)	2,79 [0,62; 11,70]	0,471 [0,253; 0,875]	0,017
Erbrechen (PT)									
19/149 (12,8)	NA [NA; NA]	55/142 (38,7)	NA [12,8; NA]	28/136 (20,6)	NA [NA; NA]	60/137 (43,8)	28,51 [10,91; NA]	0,616 [0,306; 1,239]	0,174
Schmerzen Oberbauch (PT)									
4/149 (2,7)	NA [NA; NA]	7/142 (4,9)	NA [NA; NA]	8/136 (5,9)	NA [NA; NA]	24/137 (17,5)	NA [NA; NA]	1,153 [0,256; 5,204]	0,853
Dyspepsie (PT)									
3/149 (2,0)	NA [NA; NA]	8/142 (5,6)	28,1 [28,1; NA]	11/136 (8,1)	NA [NA; NA]	22/137 (16,1)	NA [NA; NA]	0,647 [0,136; 3,080]	0,584

CROWN				ALTA-1L				Indirekter Vergleich	
Lorlatinib		Crizotinib		Brigatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]	p-Wert[a]
Dysphagie (PT)									
0/149 (0,0)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	3/136 (2,2)	NA	12/137 (8,8)	NA	0,291[b] [0,013; 6,628]	0,439[b]
Gastrooesophageale Refluxerkrankung (PT)									
5/149 (3,4)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	1/136 (0,7)	NA [NA; NA]	15/137 (10,9)	NA [NA; NA]	12,383 [1,266; 121,131]	0,031
Stomatitis (PT)									
5/149 (3,4)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	11/136 (8,1)	NA [NA; NA]	9/137 (6,6)	NA [NA; NA]	1,121 [0,207; 6,069]	0,895
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)									
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)									
113/149 (75,8)	2,4 [1,9; 2,9]	96/142 (67,6)	2,9 [1,9; 4,5]	78/136 (57,4)	8,96 [2,71; 16,00]	104/137 (75,9)	1,77 [1,02; 2,66]	1,772 [1,184; 2,650]	0,005
Asthenie (PT)									
20/149 (13,4)	NA [NA; NA]	27/142 (19,0)	NA [NA; NA]	21/136 (15,4)	NA [NA; NA]	26/137 (19,0)	NA [NA; NA]	0,732 [0,321; 1,665]	0,456
Brustkorbschmerz (PT)									
16/149 (10,7)	NA [NA; NA]	20/142 (14,1)	NA [NA; NA]	10/136 (7,4)	NA [NA; NA]	11/137 (8,0)	NA [NA; NA]	0,741 [0,252; 2,180]	0,586
Ermüdung (PT)									
11/149 (7,4)	NA [NA; NA]	24/142 (16,9)	NA [NA; NA]	26/136 (19,1)	NA [NA; NA]	31/137 (22,6)	NA [NA; NA]	0,479 [0,196; 1,170]	0,106

CROWN				ALTA-1L				Indirekter Vergleich	
Lorlatinib		Crizotinib		Brigatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]	p-Wert[a]
Ödem (PT)									
16/149 (10,7)	NA [NA; NA]	13/142 (9,2)	NA [NA; NA]	NB	NB	NB	NB	NA	NA
Ödem peripher (PT)									
65/149 (43,6)	NA [6,5; NA]	44/142 (31,0)	NA [13,8; NA]	9/136 (6,6)	NA [NA; NA]	61/137 (44,5)	17,90 [9,62; NA]	14,620 [6,342; 33,704]	< ,0001
Fieber (PT)									
25/149 (16,8)	NA [NA; NA]	18/142 (12,7)	NA [NA; NA]	20/136 (14,7)	NA [NA; NA]	21/137 (15,3)	NA [NA; NA]	1,067 [0,445; 2,557]	0,884
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)									
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)									
5/149 (3,4)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7)	NA [NA; NA]	NB	NB	NB	NB	NA	NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)									
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)									
71/149 (47,7)	14,1 [11,1; NA]	67/142 (47,2)	11,5 [7,1; 18,5]	68/136 (50,0)	18,43 [10,25; 24,87]	69/137 (50,4)	15,54 [9,00; 23,72]	0,811 [0,501; 1,312]	0,392
Bronchitis (PT)									
10/149 (6,7)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	NB	NB	NB	NB	NA	NA
Nasopharyngitis (PT)									

CROWN				ALTA-1L				Indirekter Vergleich	
Lorlatinib		Crizotinib		Brigatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]	p-Wert[a]
8/149 (5,4)	NA [NA; NA]	10/142 (7,0)	NA [NA; NA]	11/136 (8,1)	NA [NA; NA]	15/137 (10,9)	NA [NA; NA]	0,803 [0,232; 2,777]	0,729
Pneumonie (PT)									
11/149 (7,4)	NA [NA; NA]	12/142 (8,5)	NA [NA; NA]	10/136 (7,4)	NA [NA; NA]	7/137 (5,1)	NA [NA; NA]	0,470 [0,130; 1,698]	0,249
Atemwegsinfektion (PT)									
13/149(8,7)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	NB	NB	NB	NB	NA	NA
Infektion der oberen Atemwege (PT)									
17/149 (11,4)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7)	NA [23,2; NA]	16/136 (11,8)	NA [NA; NA]	13/137 (9,5)	NA [NA; NA]	0,901 [0,309; 2,625]	0,848
Harnwegsinfektion (PT)									
7/149 (4,7)	NA [NA; NA]	10/142 (7,0)	NA [NA; NA]	8/136 (5,9)	NA [NA; NA]	12/137 (8,8)	NA [NA; NA]	0,783 [0,209; 2,936]	0716
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)									
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)									
19/149 (12,8)	NA [NA; NA]	17/142 (12,0)	28,1 [28,1; NA]	24/136 (17,6)	NA [NA; NA]	18/137 (13,1)	NA [NA; NA]	0,588 [0,236; 1,465]	0,254
Untersuchungen (SOC)									
Untersuchungen (SOC)									
115/149 (77,2)	1,0 [0,5; 1,9]	95/142 (66,9)	1,9 [1,0; 3,7]	96/136 (70,6)	2,76 [1,41; 4,40]	89/137 (65,0)	1,87 [0,95; 6,41]	1,159 [0,778; 1,725]	0,468

CROWN				ALTA-1L				Indirekter Vergleich	
Lorlatinib		Crizotinib		Brigatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]	p-Wert[a]
Alaninaminotransferase erhöht (PT)									
26/149 (17,4)	NA [NA; NA]	48/142 (33,8)	NA [23,8; NA]	29/136 (21,3)	NA [NA; NA]	48/137 (35,0)	NA [NA; NA]	0,796 [0,405; 1,564]	0,508
Amylase erhöht (PT)									
13/149 (8,7)	NA [NA; NA]	16/142 (11,3)	NA [NA; NA]	24/136 (17,6)	NA [NA; NA]	12/137 (8,8)	NA [NA; NA]	0,322 [0,117; 0,890]	0,029
Aspartataminotransferase erhöht (PT)									
21/149 (14,1)	NA [NA; NA]	39/142 (27,5)	NA [NA; NA]	35/136 (25,7)	NA [NA; NA]	36/137 (26,3)	NA [NA; NA]	0,479 [0,236; 0,975]	0,042
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)									
7/149 (4,7)	NA [NA; NA]	18/142 (12,7)	NA [NA; NA]	16/136 (11,8)	NA [NA; NA]	17/137 (12,4)	NA [NA; NA]	0,334 [0,110; 1,017]	0,054
Cholesterin im Blut erhöht (PT)									
59/149 (39,6)	NA [13,9; NA]	4/142 (2,8)	NA [NA; NA]	6/136 (4,4)[c] 0/136 (0,0)[d]	NB	0/137 (0,0)[c] 6/137 (4,4)[d]	NB	1,073 [0,052, 22,255][b,c] 181,417 [8,751; 3.761,107][b,d]	0,963[c] < ,0001[d]
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT)									
16/149 (10,7)	NA [NA; NA]	24/142 (16,9)	NA [NA; NA]	63/136 (46,3)	13,79 [6,41; NA]	23/137 (16,8)	NA [NA; NA]	0,127 [0,057; 0,286]	< ,0001
Kreatin im Blut erhöht (PT)									
9/149 (6,0)	NA [NA; NA]	19/142 (13,4)	NA [NA; NA]	5/136 (3,7)	NA [NA; NA]	20/137 (14,6)	NA [NA; NA]	1,361 [0,380; 4,875]	0,636

CROWN				ALTA-1L				Indirekter Vergleich	
Lorlatinib		Crizotinib		Brigatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]	p-Wert[a]
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht (PT)									
3/149 (2,0)	NA [NA; NA]	15/142 (10,6)	NA [NA; NA]	NB	NB	NB	NB	NA	NA
Triglyceride im Blut erhöht (PT)									
19/149 (12,8)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4)	NA [NA; NA]	NB	NB	NB	NB	NA	NA
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT)									
22/149 (14,8)	NA [NA; NA]	22/142 (15,5)	NA [NA; NA]	2/136 (1,5)	NB	3/137 (2,2)	NB	1,419[b] [0,222; 9,071]	0,712[b]
Lipase erhöht (PT)									
14/149 (9,4)	NA [NA; NA]	17/142 (12,0)	NA [NA; NA]	31/136 (22,8)	NA [NA; NA]	21/137 (15,3)	NA [NA; NA]	0,443 [0,180; 1,095]	0,078
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)									
3/149 (2,0)	NA [NA; NA]	16/142 (11,3)	NA [NA; NA]	2/136 (1,5)	NA [NA; NA]	14/137 (10,2)	NA [NA; NA]	0,938 [0,133; 6,642]	0,949
Gewicht erniedrigt (PT)									
4/149 (2,7)	NA [NA; NA]	10/142 (7,0)	NA [NA; NA]	NB	NB	NB	NB	NA	NA
Gewicht erhöht (PT)									
57/149 (38,3)	NA [14,8; NA]	18/142 (12,7)	NA [NA; NA]	6/136 (4,4)[c] 0/136 (0,0)[d]	NB	0/137 (0,0)[c] 6/137 (4,4)[d]	NB	0,230 [0,013; 4,215][b,c] 38,948 [2,130; 712,295][b,d]	0,322[c] 0,014[d]

CROWN				ALTA-1L				Indirekter Vergleich	
Lorlatinib		Crizotinib		Brigatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]	p-Wert[a]
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)									
1/149 (0,7)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7)	NA [NA; NA]	NB	NB	NB	NB	NA	NA
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)									
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)									
116/149 (77,9)	0,5 [0,4; 0,9]	63/142 (44,4)	17,0 [7,4; NA]	51/136 (37,5)	NA [15,64; NA]	48/137 (35,0)	NA [26,42; NA]	2,642 [1,592; 4,384]	< ,0001
Appetit vermindert (PT)									
5/149 (3,4)	NA [NA; NA]	35/142 (24,6)	NA [24,6; NA]	12/136 (8,8)	NA [NA; NA]	26/137 (19,0)	NA [NA; NA]	0,229 [0,070; 0,751]	0,015
Hypercholesterinämie (PT)									
53/149 (35,6)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7)	NA [NA; NA]	6/136 (4,4)[c] 0/136 (0,0)[d]	NB	0/137 (0,0)[c] 6/137 (4,4)[d]	NB	3,857 [0,119; 124,651][b,c] 651,873 [20,172; 21.066,067][b,d]	0,446[c] < ,0001[d]
Hyperglykämie (PT)									
15/149 (10,1)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5)	NA [NA; NA]	8/136 (5,9)	NB	6/137 (4,4)	NB	3,811[b] [0,376; 38,659]	0,299[b]
Hyperlipidämie (PT)									
16/149 (10,7)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0)	NA [NA; NA]	NB	NB	NB	NB	NA	NA
Hypertriglyzeridämie (PT)									

CROWN				ALTA-1L				Indirekter Vergleich	
Lorlatinib		Crizotinib		Brigatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]	p-Wert[a]
78/149 (52,3)	9,2 [1,9; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	6/136 (4,4)[c] 0/136 (0,0)[d]	NB	0/137 (0,0)[c] 6/137 (434)[d]	NB	0,946 [0,048; 18,548][b,c] 159,893 [8,156; 3.134,563][b,d]	0,971[c] < ,0001[d]
Hyperurikämie (PT)									
12/149 (8,1)	NA [NA; NA]	4/142 (2,8)	NA [NA; NA]	NB	NB	NB	NB	NA	NA
Hypoalbuminämie (PT)									
8/149 (5,4)	NA [NA; NA]	18/142 (12,7)	NA [NA; NA]	1/136 (0,7)	NA [NA; NA]	10/137 (7,3)	NA [NA; NA]	3,811 [0,376; 38,659]	0,258
Hypokalzämie (PT)									
9/149 (6,0)	NA [NA; NA]	4/142 (2,8)	NA [NA; NA]	2/136 (1,5)	NA [NA; NA]	10/137 (7,3)	NA [NA; NA]	10,244 [1,472; 71,306]	0,019
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen (SOC)									
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen (SOC)									
91/149 (61,1)	7,0 [5,6; 11,1]	55/142 (38,7)	13,8 [9,7; NA]	80/136 (58,8)	11,99 [6,47; 16,59]	70/137 (51,1)	11,07 [5,72; 25,33]	1,344 [0,841; 2,148]	0,217
Arthralgie (PT)									
28/149 (18,8)	NA [NA; NA]	16/142 (11,3)	NA [NA; NA]	19/136 (14,0)	NA [NA; NA]	17/137 (12,4)	NA [NA; NA]	1,290 [0,523; 3,177]	0,580
Rückenschmerzen (PT)									
22/149 (14,8)	NA [NA; NA]	16/142 (11,3)	32,0 [NA; NA]	29/136 (21,3)	NA [31,84; NA]	23/137 (16,8)	NA [NA; NA]	0,802 [0,340; 1,894]	0,615

CROWN				ALTA-1L				Indirekter Vergleich	
Lorlatinib		Crizotinib		Brigatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]	p-Wert[a]
Myalgie (PT)									
16/149 (10,7)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5)	NA [NA; NA]	13/136 (9,6)	NA [NA; NA]	10/137 (7,3)	NA [NA; NA]	1,905 [0,514; 7,061]	0,335
Schmerz in einer Extremität (PT)									
26/149 (17,4)	NA [NA; NA]	12/142 (8,5)	NA [NA; NA]	7/136 (5,1)	NA [NA; NA]	20/137 (14,6)	NA [NA; NA]	5,188 [1,716; 15,688]	0,004
Muskelkrämpfe (PT)									
7/149 (4,7)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7)	NA [NA; NA]	19/136 (14,0)	NA [NA; NA]	14/137 (10,2)	NA [NA; NA]	4,030 [0,437; 37,133]	0,219
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend (PT)									
5/149 (3,4)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	11/136 (8,1)	NA [NA; NA]	11/137 (8,0)	NA [NA; NA]	0,528 [0,119; 2,355]	0,403
Schmerzen des Bewegungsapparates (PT)									
8/149 (5,4)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5)	NA [NA; NA]	13/136 (9,6)	NA [NA; NA]	11/137 (8,0)	NA [NA; NA]	1,111 [0,277; 4,452]	0,882
Gutartige. bösartige und nicht spezifierte Neubildung (einschl. Cysten und Polypen) (SOC)									
Gutartige. bösartige und nicht spezifierte Neubildung (einschl. Cysten und Polypen) (SOC)									
5/149 (3,4)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5)	NA [NA; NA]	17/136 (12,5)	NA [NA; NA]	11/137 (8,0)	NA [NA; NA]	0,397 [0,085; 1,842]	0,238
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)									
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)									

CROWN				ALTA-1L				Indirekter Vergleich	
Lorlatinib		Crizotinib		Brigatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]	p-Wert[a]
91/149 (61,1)	4,7 [3,5; 9,3]	72/142 (50,7)	8,4 [5,3; 15,6]	65/136 (47,8)	22,11 [14,39; 31,84]	70/137 (51,5)	7,72 [4,11; NA]	1,584 [0,997; 2,517]	0,052
Schwindelgefühl (PT)									
16/149 (10,7)	NA [NA; NA]	20/142 (14,1)	NA [NA; NA]	20/136 (14,7)	NA [NA; NA]	28/137 (20,4)	NA [NA; NA]	0,889 [0,365; 2,163]	0,795
Dysgeusie (PT)									
8/149 (5,4)	NA [NA; NA]	23/142 (16,2)	NA [NA; NA]	4/136 (2,9)	NA [NA; NA]	19/137 (13,9)	NA [NA; NA]	1,470 [0,386; 5,599]	0,572
Kopfschmerzen (PT)									
25/149 (16,8)	NA [NA; NA]	25/142 (17,6)	NA [NA; NA]	29/136 (21,3)	31,83 [29,90; NA]	23/137 (16,8)	NA [NA; NA]	0,684 [0,313; 1,494]	0,341
Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)									
13/149 (8,7)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	NB	NB	NB	NB	NA	NA
Periphere Neuropathie (PT)									
13/149 (8,7)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0)	NA [NA; NA]	NB	NB	NB	NB	NA	NA
Parästhesie (PT)									
18/149 (12,1)	NA [NA; NA]	7/142 (4,9)	NA [NA; NA]	11/136 (8,1)	NA [NA; NA]	9/137 (6,6)	NA [NA; NA]	2,121 [0,612; 7,352]	0,236
Periphere sensorische Neuropathie (PT)									

CROWN				ALTA-1L				Indirekter Vergleich	
Lorlatinib		Crizotinib		Brigatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]	p-Wert[a]
10/149 (6,7)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7)	NA [NA; NA]	NB	NB	NB	NB	NA	NA
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)									
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)									
45/149 (30,2)	NA [NA; NA]	23/142 (16,2)	NA [NA; NA]	19/136 (14,0)	NA [NA; NA]	23/137 (16,8)	NA [NA; NA]	2,122 [0,960; 4,689]	0,063
Angst (PT)									
10/149 (6,7)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	NB	NB	NB	NB	NA	NA
Schlaflosigkeit (PT)									
14/149 (9,4)	NA [NA; NA]	13/142 (9,2)	NA [NA; NA]	11/136 (8,1)	NA [NA; NA]	12/137 (8,8)	NA [NA; NA]	0,936 [0,293; 2,988]	0,910
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)									
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)									
21/149 (14,1)	NA [NA; NA]	10/142 (7,0)	NA [NA; NA]	10/136 (7,4)	NA [NA; NA]	11/137 (8,0)	NA [NA; NA]	1,836 [0,581; 5,803]	0,301
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)									
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)									
73/149 (49,0)	14,7 [6,6; NA]	65/142 (45,8)	14,9 [5,7; 25,8]	88/136 (64,7)	6,86 [2,79; 11,00]	70/137 (51,1)	10,51 [5,55; NA]	0,698 [0,440; 1,105]	0,125
Husten (PT)									

CROWN				ALTA-1L				Indirekter Vergleich	
Lorlatinib		Crizotinib		Brigatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]	p-Wert[a]
24/149(16,1)	NA [NA; NA]	26/142 (18,3)	NA [NA; NA]	47/136 (34,6)	NA [20,27; NA]	27/137 (19,7)	NA [NA; NA]	0,368 [0,176; 0,770]	0,008
Dyspnoe (PT)									
30/149 (20,1)	NA [NA; NA]	23/142 (16,2)	NA [NA; NA]	28/136 (20,6)	NA [NA; NA]	28/137 (20,4)	NA [NA; NA]	1,034 [0,481; 2,222]	0,931
Husten mit Auswurf (PT)									
12/149 (8,1)	NA [NA; NA]	4/142 (2,8)	NA [NA; NA]	12/136 (8,8)	NA [NA; NA]	11/137 (8,0)	NA [NA; NA]	1,905 [0,463; 7,840]	0,372
Oropharyngeale Schmerzen (PT)									
9/149 (6,0)	NA [NA; NA]	8/142 (5,6)	NA [NA; NA]	13/136 (9,6)	NA [NA; NA]	7/137 (5,1)	NA [NA; NA]	0,486 [0,128; 1,840]	0,288
Pleuraerguss (PT)									
6/149 (4,0)	NA [NA; NA]	8/142 (5,6)	NA [NA; NA]	3/136 (2,2)	NA [NA; NA]	11/137 (8,0)	NA [NA; NA]	2,396 [0,447; 12,848]	0,308
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)									
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)									
58/149 (38,9)	NA [14,8; NA]	28/142 (19,7)	NA [NA; NA]	73/136(53,7)	8,01 [5,49; 15,44]	42/137 (30,7)	NA [NA; NA]	0,885 [0,488; 1,603]	0,686
Ausschlag (PT)									
15/149 (10,1)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7)	NA [NA; NA]	NB	NB	NB	NB	NA	NA
Pruritus (PT)									

CROWN				ALTA-1L				Indirekter Vergleich	
Lorlatinib		Crizotinib		Brigatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]	p-Wert[a]
6/149 (4,0)	NA [NA; NA]	7/142 (4,9)	NA [NA; NA]	25/136 (18,4)	NA [NA; NA]	7/137 (5,1)	NA [NA; NA]	0,175 [0,044; 0,699]	0,014
Exanthem (PT)									
0/149 (0,0)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0)	NA [NA; NA]	20/136 (14,7)	NA [NA; NA]	4/137 (2,9)	NA [NA; NA]	0,189[b] [0,003; 10,874]	0,421
Akneiforme Dermatitis (PT)									
1/149 (0,7)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0)	NA [NA; NA]	12/136 (8,8)	NA [NA; NA]	3/137 (2,2)	NA [NA; NA]	0,710[b] [0,023; 21,824]	0,845[b]
Gefäßerkrankungen (SOC)									
Gefäßerkrankungen (SOC)									
37/149 (24,8)	NA [NA; NA]	20/142 (14,1)	29,6 [29,6; NA]	48/136 (35,3)	NA [23,00; NA]	35/137 (25,5)	NA [NA; NA]	1,108 [0,549; 2,234]	0,775
Hypertonie (PT)									
27/149 (18,1)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	43/136 (31,6)	NA [25,82; NA]	11/137 (8,0)	NA [NA; NA]	1,676 [0,426; 6,602]	0,460
Hypotonie (PT)									
0/149 (0,0)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	1/136 (0,7)	NA [NA; NA]	10/137 (7,3)	NA [NA; NA]	0,728[b] [0,022; 24,597]	0,860[b]

Quellen: (60, 66, 87, 88)

a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben, ermittelt.

b: Wenn mindestens in einem Studienarm kein Ergeinis vorlag, in ALTA-1L kein *Hazard Ratio* berichtet wurde oder kein *Hazard Ratio* für den indirekten Vergleich berechnet werden konnte, wurde ein Relatives Risiko berechnet, wobei eine Nullzellenkorrektur von 0,5 angewandt wurde.

CROWN				**ALTA-1L**				**Indirekter Vergleich**	
Lorlatinib		**Crizotinib**		**Brigatinib**		**Crizotinib**		**Lorlatinib vs. Brigatinib**	
n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)]**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR[a] [95 %-KI]**	**p-Wert[a]**
c: Ergebnisse einer Best Case Analyse für Ereignisse, die in der CROWN-Studie unter Lorlatinib häufig auftraten (> 15 %) und in ALTA-1L nicht berichtet wurden (Effektschätzer: RR) d: Ergebnisse einer Worst Case Analyse für Ereignisse, die in der CROWN-Studie unter Lorlatinib häufig auftraten (> 15 %) und in ALTA-1L nicht berichtet wurden (Effektschätzer: RR) n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend *(Not Applicable)*;NB: nicht berechnet; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus									

Beim indirekten Vergleich der häufigen UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) konnten einige der UE nicht analysiert werden, da für die ALTA-1L-Studie nur Daten aus dem eingereichten Dossier sowie aus Publikationen vorliegen. Das bedeutet, dass für SOC und PT der CROWN-Studie, die in ≥ 10 Patienten in einem Studienarm vorliegen, die aber in der ALTA-1L-Studie seltener waren, häufig keine Vergleichszahlen aus ALTA-1L vorliegen. Im gegenteiligen Fall konnte ein indirekter Vergleich berechnet werden, da für CROWN patientenindividuelle Zahlen vorliegen.

Um im Falle fehlender Daten aus der ALTA-1L-Studie eine Abschätzung der Spannweite möglicher Ergebnisse eines indirekten Vergleichs mit Brigatinib abzudecken, wurden für unter Lorlatinib gehäuft beobachtete Ereignisse (> 15 %) eine Best Case und eine Worst Case Analyse durchgeführt. Für die Best Case Analyse wurde dafür ein RR mit der maximal denkbaren Anzahl an Ereignissen unter Brigatinib (6 Patienten mit Ereignis) und der minimalen Anzahl an Ereignissen unter Crizotinib (kein Ereignis) berechnet, bei der Worst Case Analyse wurden die umgekehrten Annahmen getroffen.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib zeigen, dass für die häufigen UE bei 9 Ereignissen ein statistisch signifikanter Vorteil von Lorlatinib gegenüber der zVT Brigatinib vorliegt. Darunter fällt die PT Bradykardie der SOC Herzerkrankungen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,174 [0,033; 0,916]; 0,039), in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes die PTs Diarrhoe (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,324 [0,0188; 0,558]; < ,0001) und Übelkeit (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,471 [0,0253; 0,875]; 0,017), in der SOC Untersuchungen die PT Amylase erhöht (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,322 [0,117; 0,890]; 0,029), Asparatataminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,479 [0,236; 0,975]; 0,042) und Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,127 [0,057; 0,286]; < ,0001), in der SOC die PT Appetit vermindert (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,229 [0,070; 0,751]; 0,015) und in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums die PT Husten (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,368 [0,176; 0,770]; 0,008) und in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes die PT Pruritus (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,175 [0,044; 0,699]; 0,014).

Demgegenüber stehen 8 Ereignisse, bei denen ein statistisch signifikanter Nachteil von Lorlatinib gegenüber Brigatinib vorliegt. Darunter ist die SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (HR [95 %-KI]; p-Wert: 11,302 [2,316; 55,157]; 0,003), in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts die PT Gastrooesophageale Refluxerkrankung (HR [95 %-KI]; p-Wert: 12,383 [1,266, 121,131]; 0,031), die SOC Augenerkrankungen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 1,989 [1,045; 3,789]; 0,036) sowie die zugehörige PT Sehverschlechterung (RR [95 %-KI]; p-Wert: 27,792 [1,542; 500,948]; 0,024), die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR [95 %-KI]; p-Wert: 1,772 [1,184; 2,650]; 0,005) sowie das untergeordnete PT Ödem peripher (HR [95 %-KI]; p-Wert: 14,620 [6,342; 33,704]; < ,0001), die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 2,642 [1,592; 4,384]; < ,0001) mit dem dazugehörigen PT Hypokalzämie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 10,244 [1,472; 71,306]; 0,019) sowie die PT Schmerz in den Extremitäten (HR [95 %-KI]; p-Wert:

5,188 [1,716; 15,688]; 0,004) der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen.

Die Analysen der anderen Skalen ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Wie oben bereits beschrieben konnte nicht für sämtliche UE nach SOC und PT ein indirekter Vergleich zwischen Lorlatinib und Brigatinib berechnet werden. Deshalb sei hier explizit darauf hingewiesen, dass die Möglichkeit besteht, dass für SOC und PT, für die weder im Dossier von Brigatinib noch in einer Publikation der ALTA-1L-Studie Ergebnisse vorliegen, die jedoch in der CROWN-Studie häufig aufgetreten sind und bei denen ein Nachteil von Lorlatinib gegenüber Crizotinib beobachtet wurde, ebenfalls ein Nachteil von Lorlatinib gegenüber Brigatinib besteht. Best und Worst Case Analysen für die unter Lorlatinib gehäuft beobachteten PT Cholesterin im Blut erhöht, Gewicht erhöht, Hypercholesterinämie und Hypertriglyeridämie zeigen, dass für diese Ereignisse jeweils sowohl ein beobachteter statistisch signifikanter Nachteil für Lorlatinib, als auch ein nicht signifikanter Unterschied im Bereich des Möglichen ist.

Zusammenfassend kann demnach festgehalten werden, dass im Vergleich zu Lorlatinib bei der Therapie mit Brigatinib mehr Bradykardien entstanden, mehr gastrointestinale Probleme berichtet wurden und häufiger Husten auftrat. Demgegenüber wurden bei einer Therapie mit Lorlatinib mehr Fettstoffwechselstörungen als bei der Therapie mit Brigatinib berichtet. Außerdem wurden mehr Ödeme beobachtet und eine vermehrte Gewichtszunahme der mit Lorlatinib behandelten Patienten.

Häufige SUE (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Häufige SUE (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm in einer Studie) nach SOC und PT aus RCT – CROWN (Safety-Analyseset)

Studie: CROWN	**Lorlatinib**		**Crizotinib**		**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**		
Pat mit ≥ 1 SUE	51/149 (34,2)	NA [22,1; NA]	39/142 (27,5)	NA [19,5; NA]	1,038 [0,679; 1,587]	0,8593
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)[a]						
Safety-Analyseset	2/149 (1,3)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	0,500 [0,080; 3,113]	0,4498
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)[a]						
Safety-Analyseset	6/149 (4,0)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5)	NA [NA; NA]	0,831 [0,245; 2,817]	0,7656
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)						
Safety-Analyseset	15/149 (10,1)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7%)	NA [NA; NA]	1,016 [0,460; 2,241]	0,9694

Studie: CROWN	Lorlatinib n/N (%)	Lorlatinib Median (Monate) [95 %-KI]	Crizotinib n/N (%)	Crizotinib Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten und Polypen) (SOC)[a]						
Safety-Analyseset	3/149 (2,0)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	0,457 [0,074; 2,836]	0,3898
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)						
Safety-Analyseset	14/149 (9,4)	NA [NA; NA]	7/142 (4,9)	NA [NA; NA]	1,597 [0,640; 3,988]	0,3114
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)[a]						
Safety-Analyseset	4/149 (2,7)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4)	NA [NA; NA]	1,026 [0,172; 6,101]	0,9778

Quelle: (87)

Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach Behandlung, Vorhandensein von ZNS-Metastasten und Ethnie analysiert.

a: Endpunkt zusätzlich aufgeführt, da Ergebnisse aus der ALTA-1L-Studie vorliegen.

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend (*Not Applicable*); PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*); SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)

Für die beiden SOC, in denen SUE bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm in einer Studie aufgetreten sind, ergab die Ereigniszeitanalyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Häufige SUE (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT aus RCT – ALTA-1L (Safety-Analyseset)

Studie ALTA-1L	Brigatinib n/N (%)	Brigatinib Median (Monate) [95 %-KI]	Crizotinib n/N (%)	Crizotinib Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Pat mit ≥ 1 SUE	45/136 (33,1)	NA [NA;NA]	51/137 (37,2)	NA [27,60; NA]	0,81 [0,54; 1,22]	0,3325
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)						
Safety-Analyseset	8/136 (5,9)	NA [NA; NA]	9/137 (6,6)	NA [NA; NA]	0,86 [0,33; 2,24]	0,7563
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						
Safety-Analyseset	9/136 (6,6)	NA [NA; NA]	5/137 (3,6)	NA [NA; NA]	1,82 [0,61; 5,46]	0,2986
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)						

Studie ALTA-1L	Brigatinib n/N (%)	Brigatinib Median (Monate) [95 %-KI]	Crizotinib n/N (%)	Crizotinib Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Safety-Analyseset	9/136 (6,6)	NA [NA; NA]	17/137 (12,4)	NA [NA; NA]	0,49 [0,22; 1,12]	0,0802
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten und Polypen) (SOC)						
Safety-Analyseset	9/136 (6,6)	NA [NA; NA]	8/137 (5,8)	NA [NA; NA]	1,03 [0,40; 2,70]	0,8646
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						
Safety-Analyseset	8/136 (5,9)	33,31 [33,31; NA]	6/137 (4,4)	NA [NA; NA]	1,08 [0,37; 3,18]	0,9179
Erkrankungen der Atemwege. des Brustraums und Mediastinums (SOC)						
Safety-Analyseset	15/136 (11,0)	NA [NA; NA]	13/137 (9,5)	NA [NA; NA]	1,16 [0,55; 2,44]	0,6374

Quelle: (60)

HR [95%KI] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei *Baseline* und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend *(Not Applicable*); PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*); SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)

Hinsichtlich des mittleren Risikos für das erstmalige Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses über die Zeit bestand zwischen Brigatinib und Crizotinib kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,68 [0,44; 1,06]; 0,0787). Auf SOC- und PT-Ebene wurde für keines der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, das bei mindestens 5 % Studienteilnehmern pro Arm auftrat, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt.

In beiden Studien wurde kein statistisch signifikanter Unterschied auf SOC und PT-Ebene für SUE festgestellt, weshalb keine Kaplan-Meier-Plots dargestellt werden.

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

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

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

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Häufige SUE (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT aus RCT – Indirekter Vergleich (Safety-Analyseset)

CROWN				ALTA-1L				Indirekter Vergleich	
Lorlatinib		Crizotinib		Brigatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]	p-Wert[a]
Endpunkt: Verträglichkeit (Patienten mit ≥ 1 SUE)									
51/149 (34,2)	NA [22,1; NA]	39/142 (27,5)	NA [19,5; NA]	45/136(33,1)	NA [NA; NA]	51/137 (37,2)	NA [27,60; NA]	1,281 [0,797; 2,059]	0,305
Endpunkt nach MedDRA SOC/ PT									
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)									
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)									
2/149 (1,3)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	8/136 (5,9)	NA [NA; NA]	9/137 (6,6)	NA [NA;NA]	0,581 [0,073; 4,600]	0,607
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)									
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)									
6/149 (4,0)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5)	NA [NA; NA]	9/136 (6,6)	NA [NA; NA]	5/137 (3,6)	NA [NA;NA]	0,457 [0,089; 2,356]	0,349
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)									
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)									
15/149 (10,1)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7)	NA [NA; NA]	9/136 (6,6)	NA [NA; NA]	17/137 (12,4)	NA [NA;NA]	2,073 [0,666; 6,453]	0,208
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten und Polypen) (SOC)									
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten und Polypen) (SOC)									
3/149 (2,0)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	9/136 (6,6)	NA [NA; NA]	8/137 (5,8)	NA [NA; NA]	0,444 [0,057; 3,474]	0,439

CROWN				ALTA-1L				Indirekter Vergleich	
Lorlatinib		Crizotinib		Brigatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]	p-Wert[a]
Erkrankungen der Atemwege. des Brustraums und Mediastinums (SOC)									
Erkrankungen der Atemwege. des Brustraums und Mediastinums (SOC)									
14/149 (9,4)	NA [NA; NA]	7/142 (4,9)	NA [NA; NA]	15/136 (11,0)	NA [NA; NA]	13/137 (9,5)	NA [NA; NA]	1,377 [0,423; 4,479]	0,595
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)									
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)									
4/149 (2,7)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4)	NA [NA; NA]	8/136 (5,9)	33,31 [33,31; NA]	6/137 (4,4)	NA [NA; NA]	0,950 [0,118; 7,631]	0,962

Quellen: (60, 87)

a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben, ermittelt. wenn mindestens in einem Studienarm kein Ereignis vorlag oder wenn in ALTA-1L kein *Hazard Ratio* berichtet wurde, wurde ein Relatives Risiko berechnet.

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Acitvities; NA: Nicht zutreffend (*Not Applicable*); PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*); SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Beim indirekten Vergleich der häufigen SUE (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm in einer Studie) konnten einige der SUE nicht analysiert werden, da für die ALTA-1L-Studie nur Daten aus dem eingereichten Dossier sowie aus Publikationen vorliegen. Das bedeutet, dass für SOC und PT der CROWN-Studie, die in ≥ 5 % in einem Studienarm vorliegen, die aber in der ALTA-1L-Studie seltener waren, keine Vergleichszahlen aus ALTA-1L vorliegen. Im gegenteiligen Fall konnte ein indirekter Vergleich berechnet werden, da für CROWN patientenindividuelle Zahlen vorliegen.

Für diejenigen Ereignisse, für die ein indirekter Vergleich berechnet werden konnte, zeigen die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den häufigen SUE der beiden Studien.

Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm einer Studie) nach SOC und PT aus RCT- CROWN (Safety Analyseset)

Studie CROWN	Lorlatinib		Crizotinib		HR [95 %-KI]	p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]		
UE CTCAE Grad ≥ 3	115/149 (77,2)	4,3 [2,8; 6,2]	86/142 (60,6)	5,6 [4,6; 8,3]	1,239 [0,935; 1,644]	0,1328
Endpunkt: Verträglichkeit (Patienten mit ≥ 1 CTCAE Grad ≥ 3)						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)						
Safety-Analyseset	5/149 (3,4)	NA [NA; NA]	16/142 (11,3)	NA [NA; NA]	0,207 [0,073; 0,589]	0,0012
Neutropenie (PT)						
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	NA [NA; NA]	12/142 (8,5)	NA [NA; NA]	0,062 [0,008; 0,478]	0,0003
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)[a]						
Safety-Analyseset	6/149 (4,0)	NA [NA; NA]	7/142 (4,9)	NA [NA; NA]	0,608 [0,195; 1,898]	0,3876
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						
Safety-Analyseset	14/149 (9,4)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7)	NA [NA; NA]	0,937 [0,418; 2,100]	0,8740
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)						
Safety-Analyseset	12/149 (8,1)	NA [NA; NA]	12/142 (8,5)	NA [NA; NA]	0,749 [0,331; 1,695]	0,4864
Untersuchungen (SOC)						
Untersuchungen (SOC)						
Safety-Analyseset	55/149 (36,9)	NA [18,5; NA]	45/142 (31,7)	NA [NA; NA]	0,932 [0,622; 1,397]	0,7437
Alaninaminotransferase erhöht (PT)a						
Safety-Analyseset	4/149 (2,7)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	0,453 [0,113; 1,815]	0,2539
Amylase erhöht (PT)[a]						
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7)	NA [NA; NA]	0,3178[b] [0,0131; 7,7373]	0,305

Studie CROWN	Lorlatinib		Crizotinib		HR [95 %-KI]	p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]		
Aspartataminotransferase erhöht (PT)[a]						
Safety-Analyseset	3/149 (2,0)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5)	NA [NA; NA]	0,366 [0,071; 1,888]	0,2107
Kreatinphosphokinase erhöht (PT)[a]						
Safety-Analyseset	2/149 (1,3)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	0,276 [0,055; 1,376]	0,0934
Lipase erhöht (PT)[a]						
Safety-Analyseset	5/149 (3,4)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	0,734 [0,223; 2,415]	0,6095
Cholesterin im Blut erhöht (PT)						
Safety-Analyseset	13/149 (8,7)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0)	NA [NA; NA]	25,74[b] [1,544; 429,001]	0,0005
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT)						
Safety-Analyseset	9/149 (6,0)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	1,192 [0,414; 3,429]	0,7458
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)						
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	NA [NA; NA]	10/142 (7,0)	NA [NA; NA]	0,045[b] [0,0027; 0,7676]	0,0016
Gewicht erhöht (PT)						
Safety-Analyseset	25/149 (16,8)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	6,209 [1,862; 20,705]	0,0007
Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC)						
Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC)						
Safety-Analyseset	43/149 (28,9)	NA [NA; NA]	21/142 (14,8)	NA [NA; NA]	1,702 [1,004; 2,887]	0,0469
Hypercholesterinämie (PT)						
Safety-Analyseset	11/149 (7,4)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0)	NA [NA; NA]	21,927[b] [1,304; 368,67]	0,0016
Hypertriglyzeridämie (PT)						
Safety-Analyseset	24/149 (16,1)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0)	NA [NA; NA]	46,713[b] [2,867; 761,01]	< 0,0001
Gutartige. bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten und Poplyen) (SOC)						
Gutartige. bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten und Poplyen) (SOC)[a]						
Safety-Analyseset	4/149 (2,7)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	0,661 [0,130; 3,375]	0,6169
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						

Studie CROWN	Lorlatinib		Crizotinib		HR [95 %-KI]	p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]		
Safety-Analyseset	9/149 (6,0)	NA [NA; NA]	4/142 (2,8)	NA [NA; NA]	1,515 [0,459; 4,994]	0,4923
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)						
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)						
Safety-Analyseset	12/149 (8,1)	NA [NA; NA]	8/142 (5,6)	NA [NA; NA]	1,195 [0,484; 2,952]	0,6991
Gefäßerkrankungen (SOC)						
Gefäßerkrankungen (SOC)						
Safety-Analyseset	16/149 (10,7)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	29,6 [29,6; NA]	3,715 [1,062; 12,999]	0,0280
Hypertonie (PT)						
Safety-Analyseset	15/149 (10,1)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0)	NA [NA; NA]	29,553[b] [1,785; 489,349]	0,0002

Quelle: (87)

Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach Behandlung, Vorhandensein von ZNS-Metastasten und Ethnie analysiert.

a: Endpunkt zusätzlich aufgeführt, da Ergebnisse aus der ALTA-1L-Studie vorliegen.

b: Wenn mindestens in einem Studienarm kein Ergeinis vorlag oder wenn in ALTA-1L kein *Hazard Ratio* berichtet wurde oder wenn für den indirekten Vergleich kein *Hazard Ratio* berechnet werden konnte wurde ein Relatives Risiko berechnet.

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

CTCAE Grad ≥ 3: Schwere UE; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht zutreffend (*Not Applicable*); PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*); SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); ZNS: Zentralnervensystem

Bei der Analyse von UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm einer Studie aufgetreten sind, zeigten sich insgesamt 10 von 23 Ereignissen mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ergab sich für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,207 [0,073; 0,589]; 0,0012) sowie für die PT Neutropenie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,062 [0,008; 0,478]; 0,0003) ein statistisch signifikanter Vorteil für Lorlatinib gegenüber Crizotinib in den Ereigniszeitanalysen.

Für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 war in der SOC Untersuchungen die PT Neutrophilenzahl erniedrigt mit einem statistisch signifikanten Vorteil für Lorlatinib verbunden (RR [95 %-KI]; p-Wert: 0,045 [0,0027; 0,7676]; 0,0016). In den beiden PTs Cholesterin im Blut erhöht (RR [95 %-KI]; p-Wert: 25,72 [1,544; 429,0]; 0,0005) und Gewicht erhöht (HR [95 %-KI]; p-Wert:

6,209 [1,862; 20,705]; 0,0007) ergab sich dagegen ein statistisch signifikanter Nachteil für Lorlatinib in den Ereigniszeitanalysen der UE mit CTCAE-Grad ≥ 3.

Statistisch signifikante Nachteile für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ergaben sich ebenfalls für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (HR [95 %-KI]; p-Wert: 1,702 [1,004; 2,887]; 0,0469) sowie die damit assoziierten PTs Hypercholesterinämie (RR [95 %-KI]; p-Wert: 21,927 [1,304; 368,67]; 0,0016) und Hypertriglyzeridämie (RR [95 %-KI]; p-Wert: 46,713 [2,867; 761, 01]; < ,0001). Auch in der SOC Gefäßerkrankungen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 3,715 [1,062; 12,999]; 0,0280) sowie der untergeordneten PT Hypertonie (RR [95 %-KI]; p-Wert: 29,553 [1,785; 489,349]; 0,0002) waren in der Ereigniszeitanalyse der UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 statistisch signifikante Nachteil zuungunsten von Lorlatinib zu verzeichnen.

Die jeweiligen Kaplan-Meier-Plots der statistisch signifikanten Ereignisse sind weiter unten dargestellt, nach den Ergebnissen der häufigen UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 der ALTA-1L-Studie. Die Kaplan-Meier-Plots sind mit denen aus der ALTA-1L-Studie gegenübergestellt, ab Abbildung 4-130.

Für die übrigen 13 UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm einer Studie, aufgetreten sind, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen oder war das HR nicht interpretierbar. Die jeweiligen Kaplan-Meier-Plots der nicht statistisch signifikanten Ereignisse sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT aus RCT - ALTA-1L (Safety Analyseset)

Studie ALTA-1L	**Brigatinib**		**Crizotinib**		**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**		
UE CTCAE Grad ≥ 3	99/136 (72,8)	5,0 [2,76; 8,38]	84/137 (61,3)	6,47 [3,98; 12,12]	1,25 [0,94; 1,68]	0,1393
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)						
Safety-Analyseset	12/136 (8,8)	NA [NA; NA]	21/137 (15,3)	NA [NA; NA]	0,54 [0,27; 1,11]	0,0962
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)						
Safety-Analyseset	1/136 (0,7)	NB	3/137 (2,2)	NB	0,3358 [00,353; 3,1882]	0,317
Neutropenie (PT)						
Safety-Analyseset	0/136 (0,0)	NB	3/137 (2,2)	NB	0,143 [0,0075; 2,759]	0,1327
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						

Studie ALTA-1L	Brigatinib		Crizotinib		HR [95 %-KI]	p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						
Safety-Analyseset	6/136 (4,4)	NA [NA; NA]	8/137 (5,8)	NA [NA; NA]	0,76 [0,27; 2,21]	0,6058
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)						
Safety-Analyseset	11/136 (8,1)	NA [NA; NA]	12/137 (8,8)	NA [NA; NA]	0,86 [0,38; 1,95]	0,7099
Untersuchungen (SOC)						
Untersuchungen (SOC)						
Safety-Analyseset	62/136 (45,6)	17,21 [11,11; NA]	39/137 (28,5)	NA [NA; NA]	1,67 [1,12; 2,50]	0,0245
Alaninaminotransferase erhöht (PT)						
Safety-Analyseset	5/136 (3,7)	NA [NA; NA]	14/137 (10,2)	NA [NA; NA]	0,33 [0,12; 0,93]	0,0283
Amylase erhöht (PT)						
Safety-Analyseset	8/136 (5,9)	NA [NA; NA]	2/137 (1,5)	NA [NA; NA]	4,04 [0,85; 19,15]	0,069
Aspartataminotransferase erhöht (PT)						
Safety-Analyseset	5/136 (3,7)	NA [NA; NA]	9/137 (6,6)	NA [NA; NA]	0,53 [0,18; 1,59]	0,2314
Kreatinphosphokinase erhöht (PT)						
Safety-Analyseset	33/136 (24,3)	NA [NA; NA]	2/137 (1,5)	NA [NA; NA]	18,26 [4,38; 76,13]	< ,0001
Lipase erhöht (PT)						
Safety-Analyseset	19/136 (14,0)	NA [NA; NA]	9/137 (6,6)	NA [NA; NA]	2,13 [0,96, 4,72]	0,0841
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)						
Safety-Analyseset	0/136 (0,0)	NA [NA; NA]	7/137 (5,1)	NA [NA; NA]	0,067[b] [0,0038; 1,1644][b]	0,0124[b]
Cholesterin im Blut erhöht (PT)[a]						
Safety-Analyseset	0/136 (0,0)	NB	0/137 (0,0)	NB	1,007[b] [0,020; 50,407]	0,997[b]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)						
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)						
Safety-Analyseset	11/136 (8,1)	NA [NA; NA]	10/137 (7,3)	NA [NA; NA]	1,04 [0,44; 2,48]	0,8319
Hypercholesterinämie (PT)[a]						

Studie ALTA-1L	Brigatinib		Crizotinib		HR [95 %-KI]	p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]		
Safety-Analyseset	0/136 (0,0)	NB	0/137 (0,0)	NB	1,007[b] [0,020; 50,407]	0,997[b]
Gutartige. bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten un Poplyen) (SOC)						
Gutartige. bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten un Poplyen) (SOC)						
Safety-Analyseset	8/136 (5,9)	NA [NA; NA]	6/137 (4,4)	NA [NA; NA]	1,30 [0,45; 3,76]	0,5441
Erkrankungen der Atemwege. des Brustraums und Mediastinums (SOC)						
Erkrankungen der Atemwege. des Brustraums und Mediastinums (SOC)						
Safety-Analyseset	14/136 (10,3)	NA [NA; NA]	12/137 (8,8)	NA [NA; NA]	1,17 [0,54; 2,55]	0,6578
Gefäßerkrankungen (SOC)						
Gefäßerkrankungen (SOC)						
Safety-Analyseset	18/136 (13,2)	NA [NA; NA]	5/137 (3,6)	NA [NA; NA]	3,74 [1,39; 10,11]	0,0069
Hypertonie (PT)						
Safety-Analyseset	16/136 (11,8)	NA [NA; NA]	4/137 (2,9)	NA [NA; NA]	4,19 [1,40; 12,57]	0,0065
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						
Safety-Analyseset	10/136 (7,4)	33,31 [33,31; NA]	7/137 (5,1)	NA [NA; NA]	1,19 [0,45; 3,18]	0,7565

Quelle: (60, 66, 88)

HR [95%KI] berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei *Baseline* und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; „current“) als Kovariaten

a: Endpunkt bei weniger als 10 Patienten der ALTA-1L-Studie, jedoch bei ≥10 Patienten in einem Studienarm der CROWN-Studie, weshalb der Endpunkt hier zusätzlich dargestellt wird.

b: Wenn mindestens in einem Studienarm kein Ereignis vorlag oder wenn für den indirekten Vergleich kein *Hazard Ratio* berechnet werden konnte wurde ein Relatives Risiko berechnet. Um das RR rechnen zu können wurden in jedem Behandlungsarm 0,5 Ereignisse dazu addiert, für die p-Werte wurde ein Chi-Quadrat-Test verwendet.

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

CTCAE Grad ≥ 3: Schwere UE; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht zutreffend (*Not Applicable*); PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*); SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); ZNS: Zentralnervensystem

Bei der Analyse von UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm der ALTA-1L-Studie aufgetreten sind, zeigten sich insgesamt 6 von 16 Ereignissen mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ergab sich für die SOC Untersuchungen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 1,67 [1,12; 2,50]; 0,0245) sowie für die PT Kreatinphosphokinase erhöht (HR [95 %-KI]; p-Wert: 18,26 [4,38; 76,13]; < ,0001) ein statistisch signifikanter Nachteil für Brigatinib gegenüber Crizotinib in den Ereigniszeitanalysen. Für das PT Alaninaminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,33 [0,12; 0,93]; 0,0283) und da PT Neutrophilenzahl erniedrigt RR [95 %-KI]; p-Wert: 0,067 [0,0038; 1,1644]; 0,0124) liegt indes ein statistisch signifikanter Vorteil von Brigatinib gegenüber Crizotinib vor.

Sowohl für die SOC Gefäßerkrankungen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 3,74 [1,39; 10,11]; 0,0069) als auch für das zugehörige PT Hypertonie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 4,19 [1,40; 12,57]; 0,0065) liegt ein statistisch signifikanter Nachteil von Brigatinib gegenüber Crizotinib vor.

Nachfolgend werden die Kaplan-Meier-Plots der Studien CROWN und ALTA-1L dargestellt, für die zugrundeliegenden Ereignisse statistisch signifikant unterschiedlich sind.

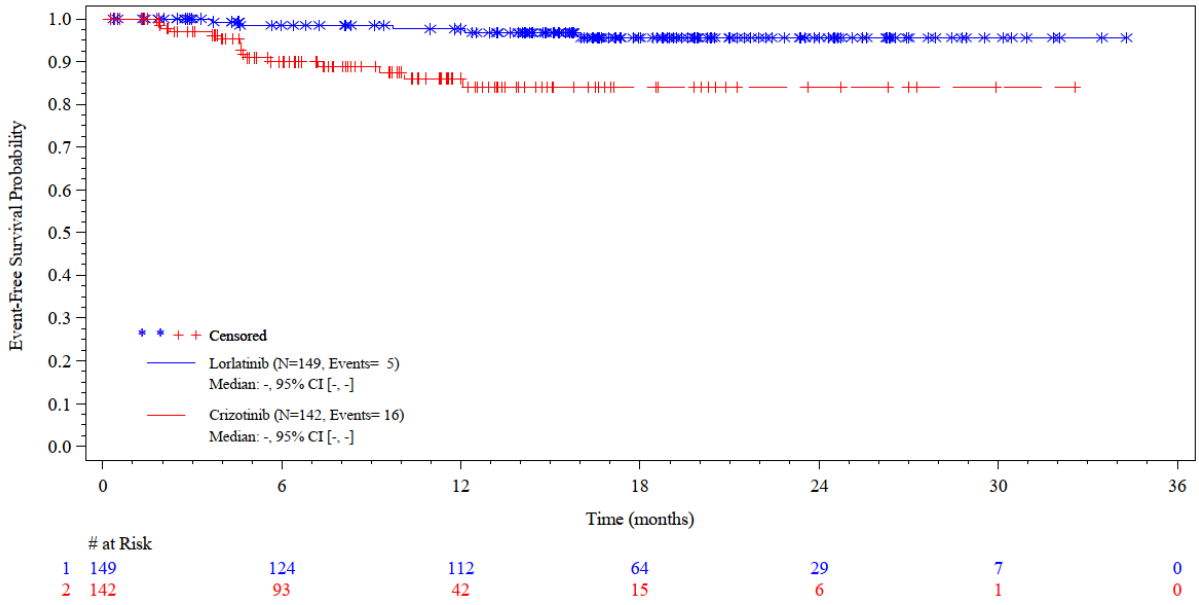


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) aus CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

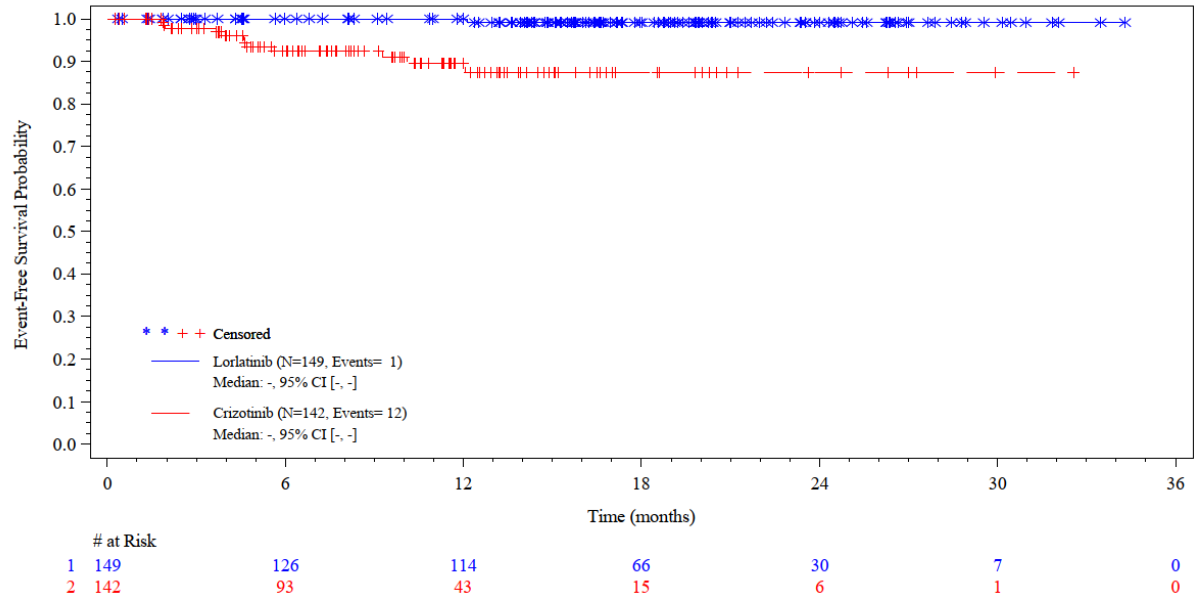


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Neutropenie (PT) aus CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

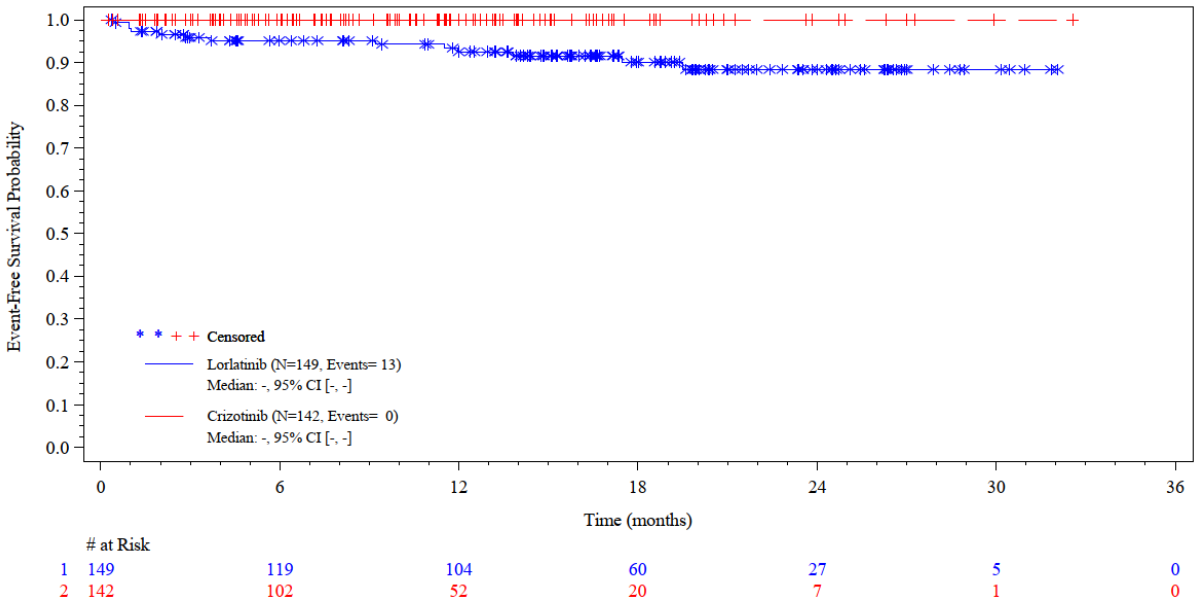


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Cholesterin im Blut erhöht (PT) aus CROWN (Safety-Analyseset)

Quelle: (87)

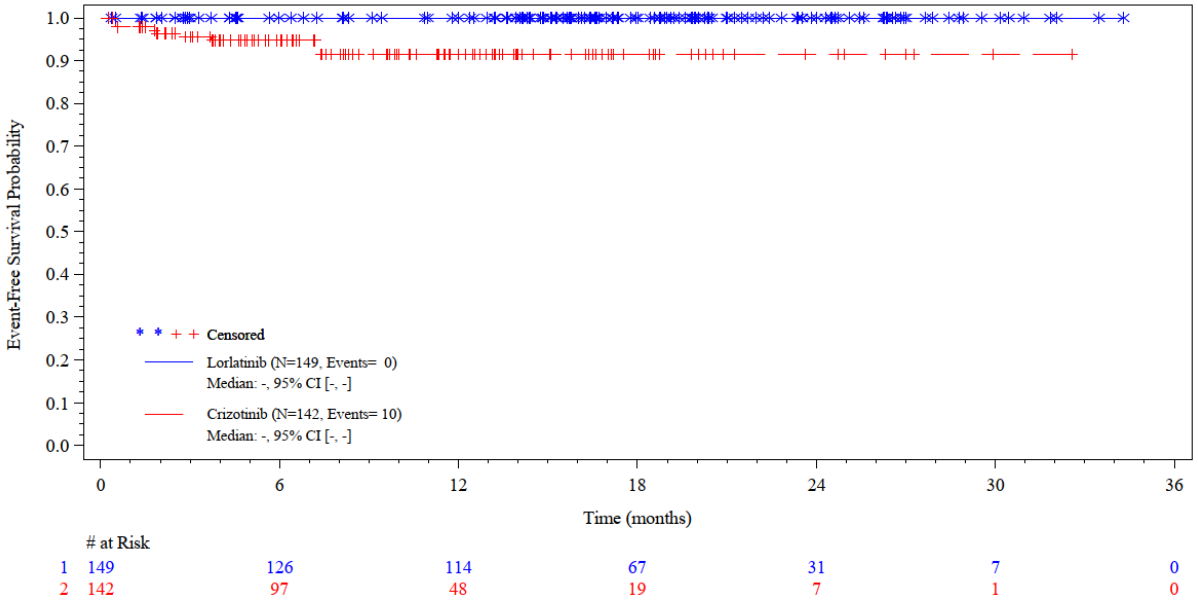


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT– Neutrophilenzahl erniedrigt (PT) aus CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

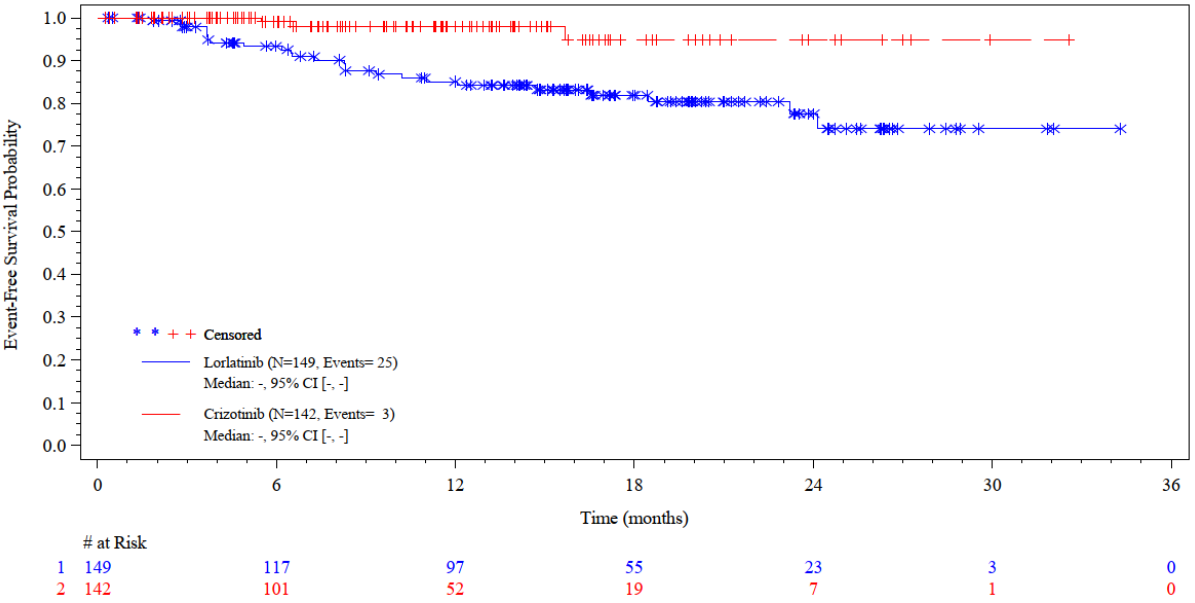


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Gewicht erhöht (PT) aus CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

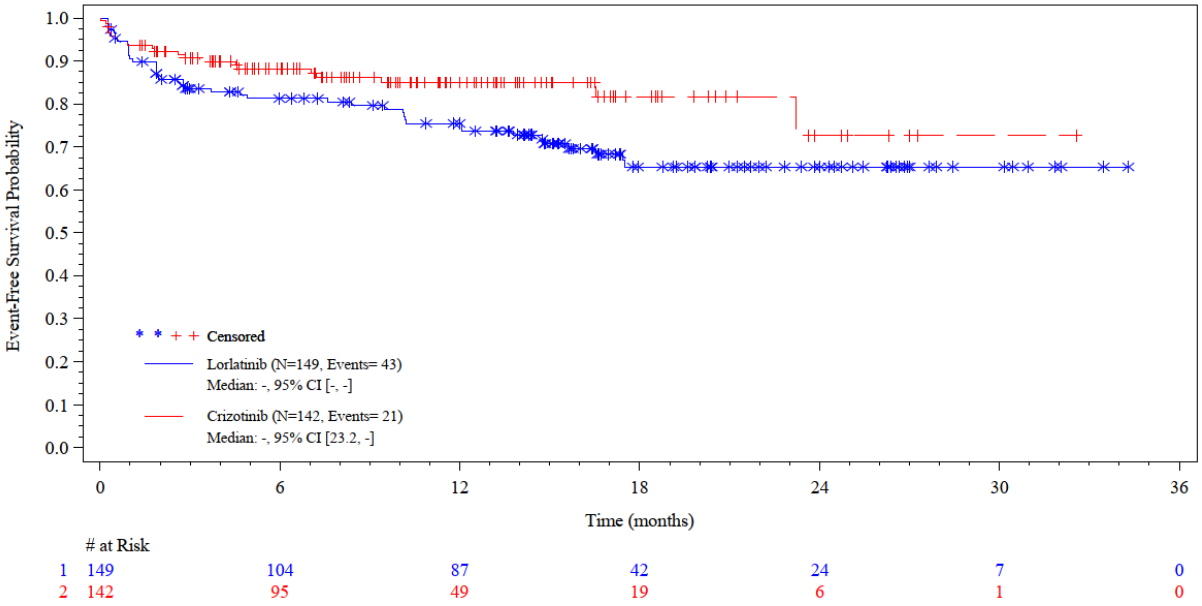


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC) aus CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

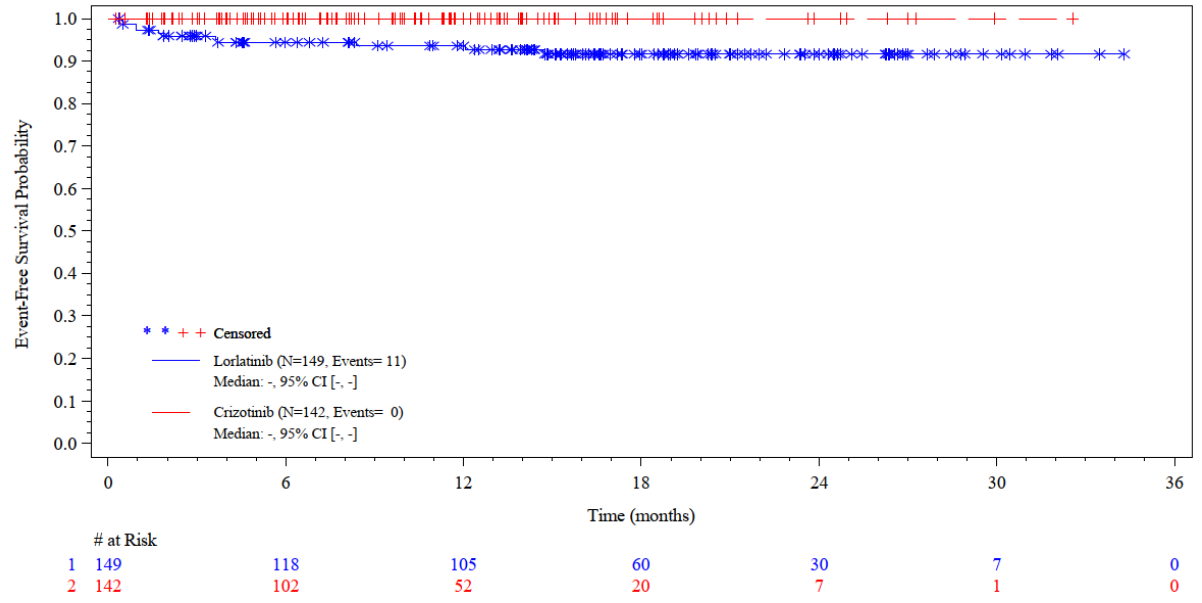


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Hypercholesterinämie (PT) aus CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

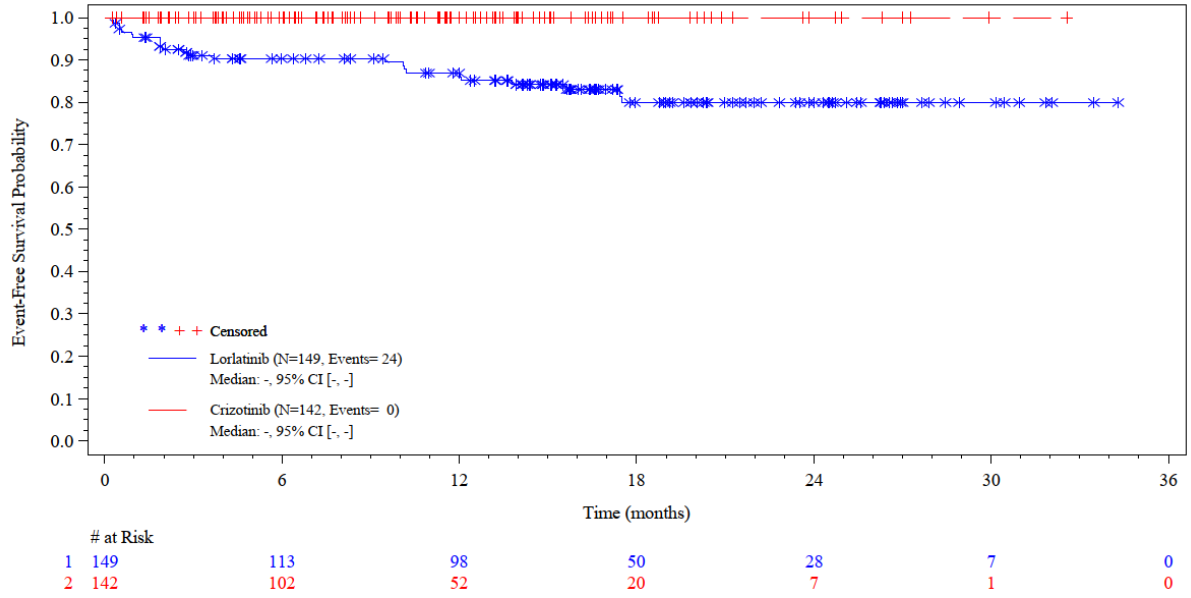


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Hypertriglyzeridämie (PT) aus CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

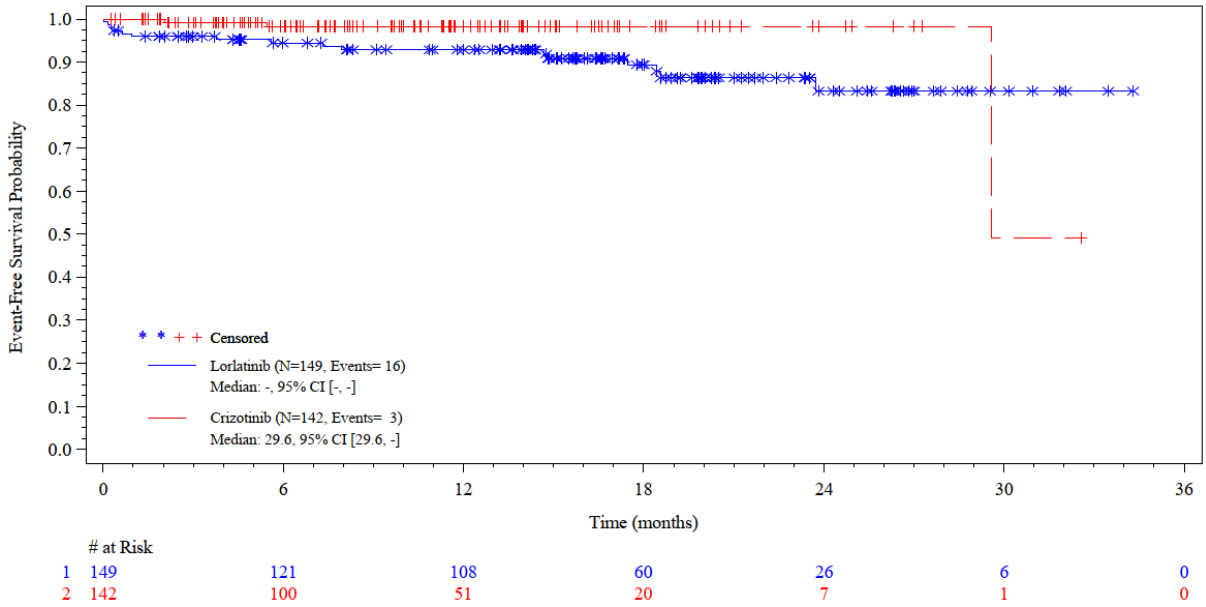


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Gefäßerkrankungen (SOC) aus CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

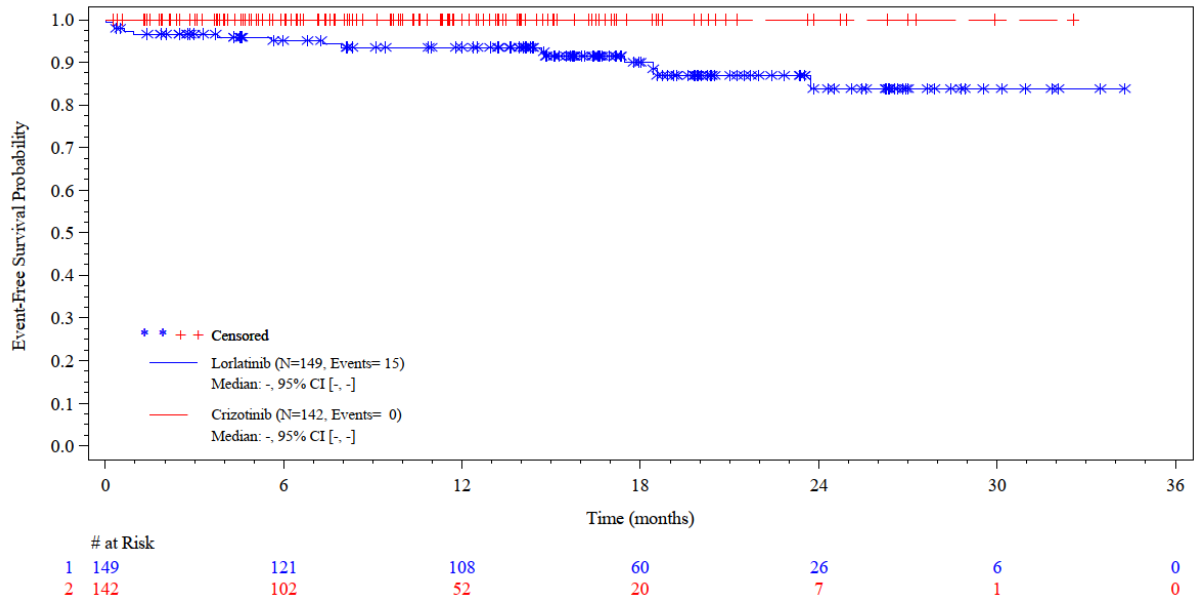


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Hypertonie (PT) aus CROWN (Safety-Analyseset)
Quelle: (87)

Nachfolgend werden die Kaplan-Meier-Plots der ALTA-1L-Studie dargestellt, für die zugrundeliegenden Ereignisse statistisch signifikant unterschiedlich sind.

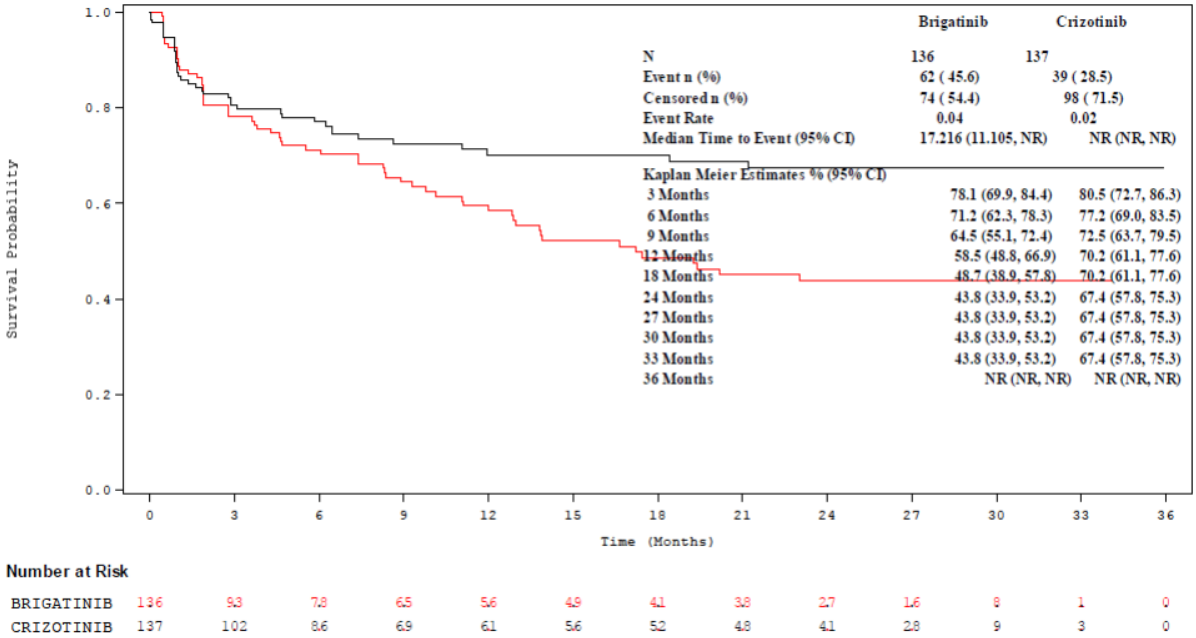


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Untersuchungen (SOC) aus ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

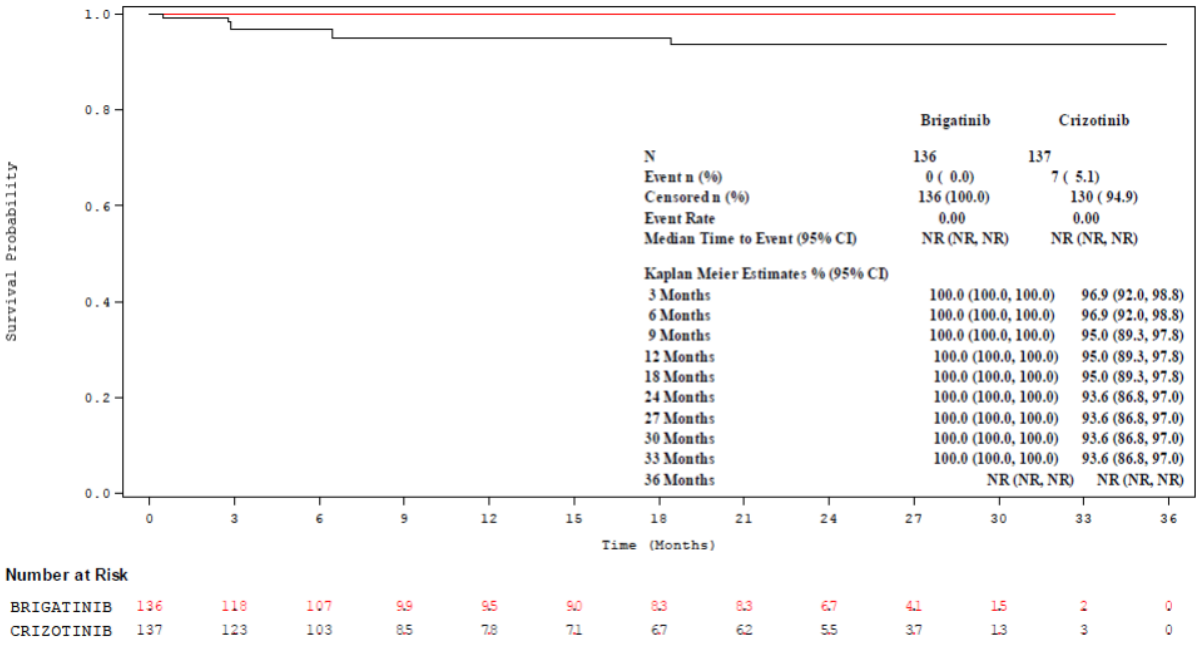


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT) aus ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

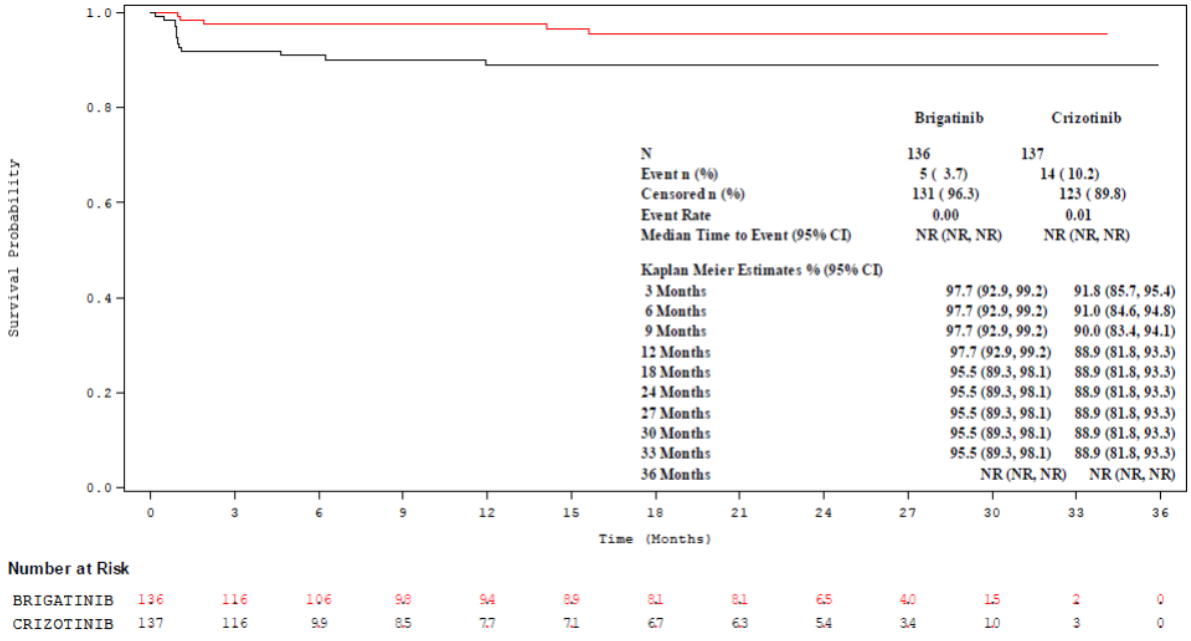


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Alaninaminotransferase erhöht (PT) aus ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

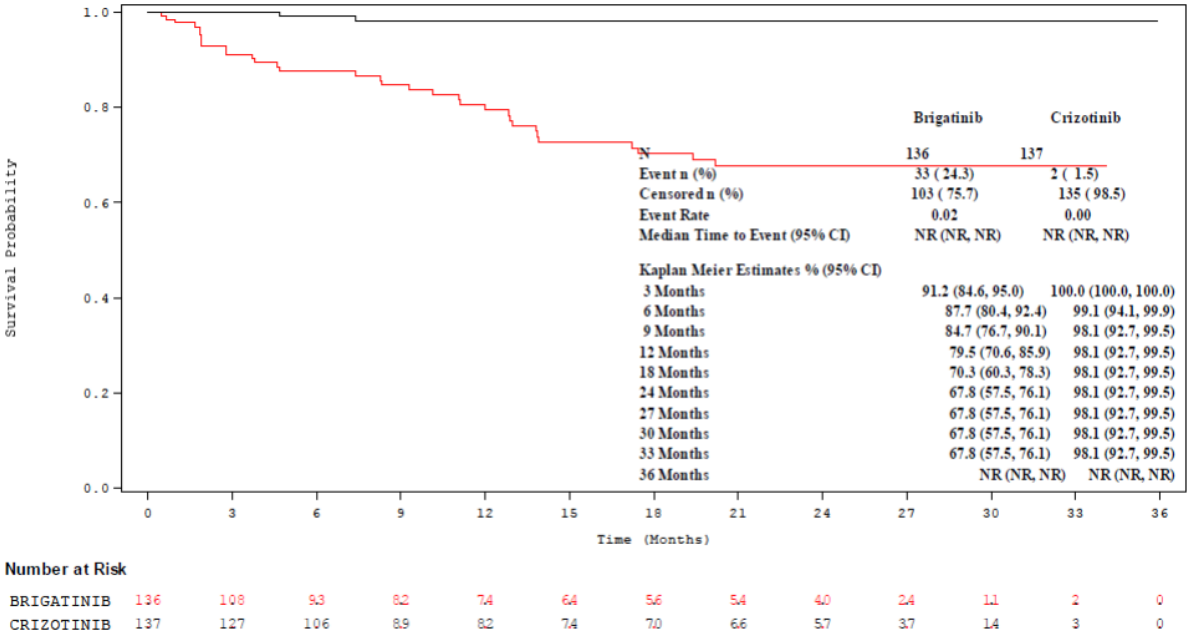


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Kreatinphosphokinase erhöht (PT) aus ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

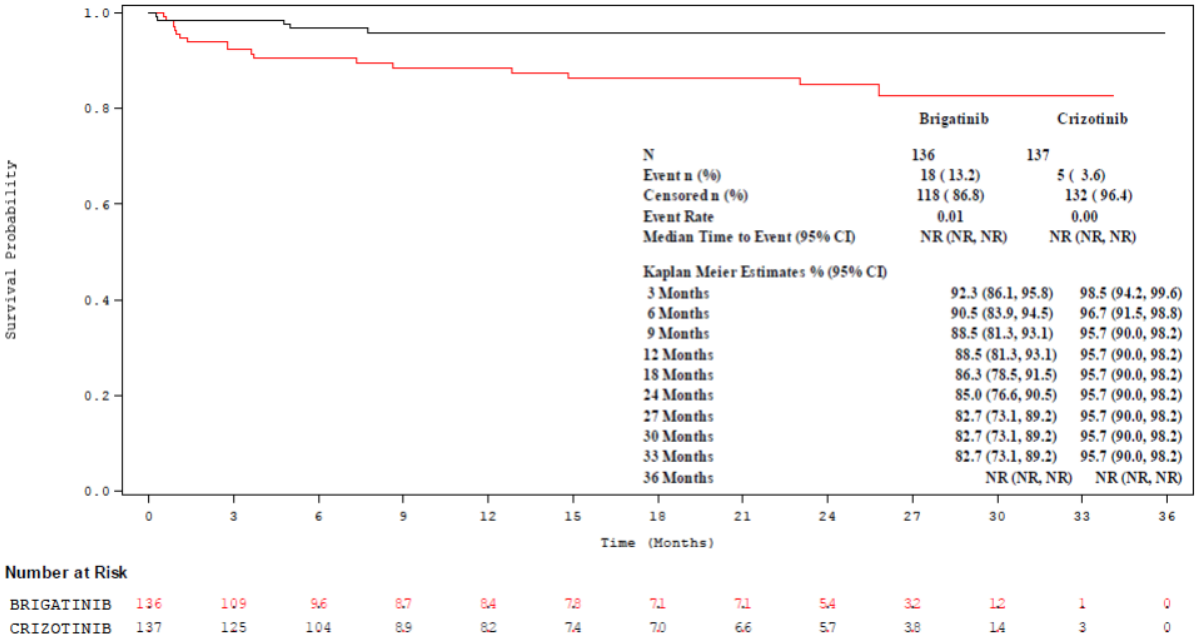


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT – Gefäßerkrankungen (SOC) aus ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

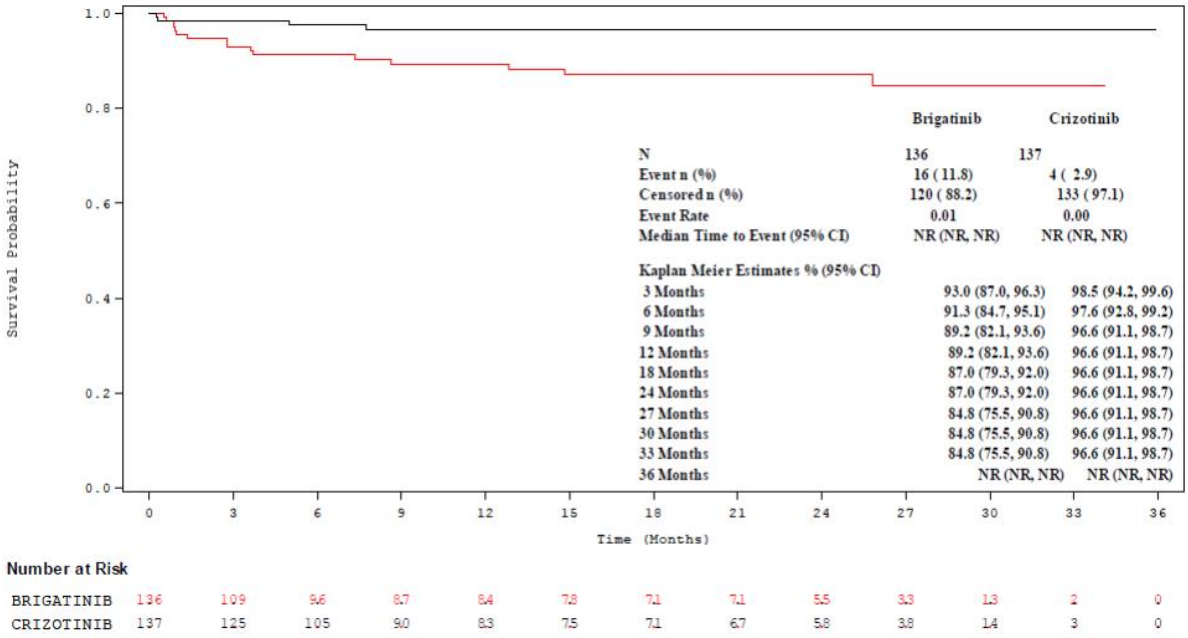


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT– Hypertonie (PT) aus ALTA-1L (Safety-Analyseset)
Quelle: (60)

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

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

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

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT indirekter Vergleich (Safety Analyseset)

CROWN				ALTA-1L				Indirekter Vergleich	
Lorlatinib		Crizotinib		Brigatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]	p-Wert[a]
Endpunkt: Verträglichkeit (Patienten mit ≥ 1 CTCAE Grad ≥ 3)									
115/149 (77,2)	4,3 [2,8; 6,2]	86/142 (60,6)	5,6 [4,6; 8,3]	99/136 (72,8)	5,09 [2,76; 8,38]	84/137 (61,3)	6,47 [3,98; 12,12]	0,991 [0,661; 1,486]	0,966
Endpunkt nach MedDRA SOC/PT									
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)									
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)									
5/149 (3,4)	NA [NA; NA]	16/142 (11,3)	NA [NA; NA]	1/136 (0,7)	NB	3/137 (2,2)	NB	0,887[b] [0,076; 10,318]	0,924[b]
Neutropenie (PT)									
1/149 (0,7)	NA [NA; NA]	12/142 (8,5)	NA [NA; NA]	0/136 (0,0)	NB	3/137 (2,2)	NB	0,552[b] [0,015; 19,847]	0,745[b]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)									
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)									
6/149 (4,0)	NA [NA; NA]	7/142 (4,9)	NA [NA; NA]	12/136 (8,8)	NA [NA; NA]	21/137 (15,3)	NA [NA; NA]	1,126 [0,295; 4,298]	0,862
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)									
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)									
14/149 (9,4)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7)	NA [NA; NA]	6/136 (4,4)	NA [NA; NA]	8/137 (5,8)	NA [NA; NA]	1,233 [0,328; 4,460]	0,757
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)									

CROWN				ALTA-1L				Indirekter Vergleich	
Lorlatinib		Crizotinib		Brigatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]	p-Wert[a]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)									
12/149 (8,1)	NA [NA; NA]	12/142 (8,5)	NA [NA; NA]	11/136 (8,1)	NA [NA; NA]	12/137 (8,8)	NA [NA; NA]	0,871 [0,274; 2,766]	0,815
Untersuchungen (SOC)									
Untersuchungen (SOC)									
55/149 (36,9)	NA [18,5; NA]	45/142 (31,7)	NA [NA; NA]	62/136 (45,6)	17,21 [11,11; NA]	39/137 (28,5)	NA [NA; NA]	0,558 [0,316; 0,987]	0,045
Cholesterin im Blut erhöht (PT)									
13/149 (8,7)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0)	NA [NA; NA]	0/136 (0,0)	NB	0/137 (0,0)	NB	25,553[b] [0,206; 3165,574]	0,187[b]
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT)									
9/149 (6,0)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	NB	NB	NB	NB	NA	NA
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)									
0/149 (0,0)	NA [NA; NA]	10/142 (7,0)	NA [NA; NA]	0/136 (0,0)	NA [NA; NA]	7/137 (5,1)	NA [NA; NA]	0,676[b] [0,012; 37,541]	0,848
Gewicht erhöht (PT)									
25/149 (16,8)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	NA [NA; NA]	6/136 (4,4)[c] 0/136 (0,0)[d]	NB	0/137 (0,0)[c] 6/137 (4,4)[d]	NB	0,606 [0,027; 13,440][b,c] 102,496 [4,625; 2.271,416][b,d]	0,752[c] 0,003[d]
Alaninaminotransferase erhöht (PT)									

CROWN				ALTA-1L				Indirekter Vergleich	
Lorlatinib		Crizotinib		Brigatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]	p-Wert[a]
4/149 (2,7)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	5/136 (3,7)	NA [NA; NA]	14/137 (10,2)	NA [NA; NA]	1,373 [0,245; 7,704]	0,719
Amylase erhöht (PT)									
0/149 (0,0)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7)	NA [NA; NA]	8/136 (5,9)	NA [NA; NA]	2/137 (1,5)	NA [NA; NA]	0,079[b] [0,002; 2,720]	0,160[b]
Aspartataminotransferase erhöht (PT)									
3/149 (2,0)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5)	NA [NA; NA]	5/136 (3,7)	NA [NA; NA]	9/137 (6,6)	NA [NA; NA]	0,691 [0,096; 4,947]	0,712
Kreatinphosphokinase erhöht (PT)									
2/149 (1,3)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	33/136 (24,3)	NA [NA; NA]	2/137 (1,5)	NA [NA; NA]	0,015 [0,002; 0,130]	< 0,001
Lipase erhöht (PT)									
5/149 (3,4)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2)	NA [NA; NA]	19/136 (14,0)	NA [NA; NA]	9/137 (6,6)	NA [NA; NA]	0,345 [0,082; 1,444]	0,145
Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC)									
Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC)									
43/149 (28,9)	NA [NA; NA]	21/142 (14,8)	NA [NA; NA]	11/136 (8,1)	NA [NA; NA]	10/137 (7,3)	NA [NA; NA]	1,637 [0,594; 4,507]	0,341
Hypercholesterinämie (PT)									
11/149 (7,4)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0)	NA [NA; NA]	0/136 (0,0)	NB	0/137 (0,0)	NB	21,768[b] [0,175; 2710,474]	0,211[b]
Hypertriglyzeridämie (PT)									

CROWN				ALTA-1L				Indirekter Vergleich	
Lorlatinib		Crizotinib		Brigatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]	p-Wert[a]
24/149 (16,1)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0)	NA [NA; NA]	6/136 (4,4)[c] 0/136 (0,0)[d]	NB	0/137 (0,0)[c] 6/137 (4,4)[d]	NB	3,567 [0,065; 194,910][b,c] 602,873 [11,034; 32.939,865][b,d]	0,533[c] 0,0002[d]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten und Polypen) (SOC)									
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Cysten und Polypen) (SOC)									
4/149 (2,7)	NA [NA; NA]	3/142 (2.1)	NA [NA; NA]	8/136 (5,9)	NA [NA; NA]	6/137 (4,4)	NA [NA; NA]	0,508 [0,073; 3,551]	0,495
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)									
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)									
9/149 (6,0)	NA [NA; NA]	4/142 (2,8)	NA [NA;NA]	10/136 (7,4)	33,31 [33,31; NA]	7/137 (5,1)	NA [NA; NA]	1,273 [0,272; 5,955]	0,759
Erkrankungen der Atemwege. des Brustraums und Mediastinums (SOC)									
Erkrankungen der Atemwege. des Brustraums und Mediastinums (SOC)									
12/149 (8,1)	NA [NA; NA]	8/142 (5,6)	NA [NA; NA]	14/136 (10,3)	NA [NA; NA]	12/137 (8,8)	NA [NA; NA]	1,021 [0,310; 3,362]	0,972
Gefäßerkrankungen (SOC)									
Gefäßerkrankungen (SOC)									
16/149 (10,7)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1)	29,6 [29,6; NA]	18/136 (13,2)	NA [NA; NA]	5/137 (3,6)	NA [NA; NA]	0,993 [0,201; 4,906]	0,993
Hypertonie (PT)									
15/149 (10,1)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0)	NA [NA; NA]	16/136 (11,8)	NA [NA; NA]	4/137 (2,9)	NA [NA; NA]	7,334[b] [0,364; 147,876]	0,194

CROWN				ALTA-1L				Indirekter Vergleich	
Lorlatinib		Crizotinib		Brigatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR[a] [95 %-KI]	p-Wert[a]

Quellen: (60, 66, 87, 88)

a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben, ermittelt.

b: Wenn mindestens in einem Studienarm kein Ergeignis vorlag, in ALTA-1L kein *Hazard Ratio* berichtet wurde oder wenn für den indirekten Vergleich kein *Hazard Ratio* berechnet werden konnte, wurde ein Relatives Risiko berechnet, wobei eine Nullzellenkorrektur von 0,5 angewandt wurde.

c: Ergebnisse einer Best Case Analyse für Ereignisse, die in der CROWN-Studie unter Lorlatinib häufig auftraten (> 15 %) und in ALTA-1L nicht berichtet wurden (Effektschätzer: RR)

d: Ergebnisse einer Worst Case Analyse für Ereignisse, die in der CROWN-Studie unter Lorlatinib häufig auftraten (> 15 %) und in ALTA-1L nicht berichtet wurden (Effektschätzer: RR)

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

CTCAE Grad ≥ 3: Schwere UE; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend (*Not Applicable*); NB: nicht berrechnet; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*); SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Beim indirekten Vergleich der häufigen UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm einer Studie) nach SOC und PT konnten einige der UE nicht analysiert werden, da für die ALTA-1L-Studie nur Daten aus dem eingereichten Dossier sowie Publikationen vorliegen. Das bedeutet, dass für SOC und PT der CROWN-Studie, die in ≥ 5 % in einem Studienarm vorliegen, die aber in der ALTA-1L-Studie seltener waren, keine Vergleichszahlen aus ALTA-1L vorliegen. Im gegenteiligen Fall konnte ein indirekter Vergleich berechnet werden, da für CROWN patientenindividuelle Zahlen vorliegen.

Um im Falle fehlender Daten aus der ALTA-1L-Studie eine Abschätzung der Spannweite möglicher Ergebnisse eines indirekten Vergleichs mit Brigatinib abzudecken, wurden für unter Lorlatinib gehäuft beobachtete Ereignisse (> 15 %) eine Best Case und eine Worst Case Analyse durchgeführt. Für die Best Case Analyse wurde dafür ein RR mit der maximal denkbaren Anzahl an Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 unter Brigatinib (6 Patienten mit Ereignis) und der minimalen Anzahl an Ereignissen unter Crizotinib (kein Ereignis) berechnet, bei der Worst Case Analyse wurden die umgekehrten Annahmen getroffen.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib zeigen, dass für häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) für die SOC Untersuchungen ein statistisch signifikanter Vorteil von Lorlatinib gegenüber der zVT Brigatinib vorliegt (nach Bucher et al.: HR: 0,558, 95 % KI: 0,316; 0,987, p-Wert: 0,045), sowie das untergeordneten PT Kreatinphosphokinase erhöht (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,015 [0,002; 0,130]; < ,0001).

Für die anderen Ereignisse lag entweder kein statistisch signifikantes Ergebnis vor oder es konnte kein indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Best und Worst Case Analysen für die unter Lorlatinib gehäuft beobachteten UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 Gewicht erhöht und Hypercholesterinämie zeigen, dass für diese Ereignisse jeweils sowohl ein beobachteter statistisch signifikanter Nachteil für Lorlatinib, als auch ein nicht signifikanter Unterschied im Bereich des Möglichen ist.

UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT

Tabelle 4-99: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT – CROWN

Studie CROWN	**Lorlatinib** **n/N (%)**	**Crizotinib** **n/N (%)**
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	10/149 (6,7)	13/142 (9,2)
Maßgebliche Analyse		
Endpunkt: Verträglichkeit (Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte)		
Herzerkrankungen (SOC)		

Studie CROWN	Lorlatinib n/N (%)	Crizotinib n/N (%)
Herzerkrankungen (SOC)		
Safety-Analyseset	2/149 (1,3)	1/142 (0,7)
Herzversagen (PT)		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	0/142 (0,0)
Funktionsstörung des linken Ventrikels (PT)		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	0/142 (0,0)
Bradykardie (PT)		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
Augenerkrankungen (SOC)		
Augenerkrankungen (SOC)		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	2/142 (1,4)
Rindenblindheit (PT)		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
Sehverschlechterung (PT)		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
Brustkorbschmerz (PT)		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)		
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	2/142 (1,4)
Leberfunktion anomal (PT)		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
Leberverletzung (PT)		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
Tuberkulose (PT)		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)

Studie CROWN	Lorlatinib n/N (%)	Crizotinib n/N (%)
Subdurales Hämatom (PT)		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
Untersuchungen (SOC)		
Untersuchungen (SOC)		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	2/142 (1,4)
Alaninaminotransferase erhöht (PT)		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
Aspartataminotransferase erhöht (PT)		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
Elektrokardiogramm QT verlängert (PT)		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	0/142 (0,0)
Hyperlipidämie (PT)		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	0/142 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)		
Gutartige, bösartige und nicht spezifierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	0/142 (0,0)
Follokelzentrisches Lymphom, Follikelgrad I, II, III (PT)		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	0/142 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)		
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)		
Safety-Analyseset	2/149 (1,3)	2/142 (1,4)
Periphere Neuropathie (PT)		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	0/142 (0,0)
Thalamusblutung (PT)		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	0/142 (0,0)
Hirninfarkt (PT)		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
Verlust des Bewusstseins (PT)		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)		
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)		
Safety-Analyseset	3/149 (2,0)	0/142 (0,0)

Studie CROWN	Lorlatinib n/N (%)	Crizotinib n/N (%)
Verwirrtheitszustand (PT)		
Safety-Analyseset	2/149 (1,3)	0/142 (0,0)
Alptraum (PT)		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	0/142 (0,0)
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)		
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	1/142 (0,7)
Proteinurie (PT)		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	0/142 (0,0)
Akute Nierenschädigung (PT)		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	5/142 (3,5)
Pneumonitis (PT)		
Safety-Analyseset	1/149 (0,7)	2/142 (1,4)
Dyspnoe (PT)		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	1/142 (0,7)
Pleuraerguss (PT)		
Safety-Analyseset	0/149 (0,0)	3/142 (2,1)

Quelle: (87)

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

Hinsichtlich des mittleren Risikos über die Zeit für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, bestand zwischen Lorlatinib und Crizotinib kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,659 [0,288; 1,509]; 0,3208).

Insgesamt war die Therapieabbruchrate in der CROWN-Studie aufgrund von UEs im Lorlatinib Arm niedriger als im Crizotinib Arm (6,7 % vs. 9,2 %). Bei der Analyse von UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT, wurden insgesamt 39 Ereignisse erfasst. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen liegt bei zwischen 0,7 % und maximal 2,8 %.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT – ALTA-1L

Studie ALTA-1L	**Brigatinib n/N (%)**	**Crizotinib n/N (%)**
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studien-behandlung führte	17/136 (12,5)	12/137 (8,8)
Herzerkrankungen (SOC)		
Herzerkrankungen (SOC)		
Safety-Analyseset	2/136 (1,5)	0/137 (0,0)
Bradykardie (PT)		
Safety-Analyseset	2/136 (1,5)	0/137 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)		
Safety-Analyseset	1/136 (0,7)	2/137 (1,5)
Diarrhoe (PT)		
Safety-Analyseset	0/136 (0,0)	1/137 (0,7)
Dysphagie (PT)		
Safety-Analyseset	1/136 (0,7)	0/137 (0,0)
Übelkeit (PT)		
Safety-Analyseset	0/136 (0,0)	1/137 (0,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)		
Safety-Analyseset	3/136 (2,2)	0/137 (0,0)
Pneumonie (PT)		
Safety-Analyseset	3/136 (2,2)	0/137 (0,0)
Untersuchungen (SOC)		
Untersuchungen (SOC)		
Safety-Analyseset	1/136 (0,7)	3/137 (2,2)
Alaninaminotransferase erhöht (PT)		
Safety-Analyseset	1/136 (0,7)	3/137 (2,2)
Aspartataminotransferase erhöht (PT)		
Safety-Analyseset	1/136 (0,7)	1/137 (0,7)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)		
Safety-Analyseset	1/136 (0,7)	0/137 (0,0)
Bilirubin im Blut erhöht (PT)		

Studie ALTA-1L	Brigatinib n/N (%)	Crizotinib n/N (%)
Safety-Analyseset	0/136 (0,0)	1/137 (0,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)		
Gutartige, bösartige und nicht spezifierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)		
Safety-Analyseset	2/136 (1,5)	3/137 (2,2)
Neoplastischer Progress (PT)		
Safety-Analyseset	0/136 (0,0)	2/137 (1,5)
Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (PT)		
Safety-Analyseset	1/136 (0,7)	0/137 (0,0)
ZNS-Metastasen (PT)		
Safety-Analyseset	1/136 (0,7)	0/137 (0,0)
Hodgkin-Lymphom (PT)		
Safety-Analyseset	0/136 (0,0)	1/137 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)		
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)		
Safety-Analyseset	1/136 (0,7)	2/137 (1,5)
Schlaganfall (PT)		
Safety-Analyseset	1/136 (0,7)	0/137 (0,0)
Ischämischer Schlaganfall (PT)		
Safety-Analyseset	0/136 (0,0)	1/137 (0,7)
Anfall (PT)		
Safety-Analyseset	0/136 (0,0)	1/137 (0,7)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)		
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)		
Safety-Analyseset	1/136 (0,7)	1/137 (0,7)
Delirium (PT)		
Safety-Analyseset	1/136 (0,7)	0/137 (0,0)
Schizophrenie (PT)		
Safety-Analyseset	0/136 (0,0)	1/137 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)		
Safety-Analyseset	5/136 (3,7)	2/137 (1,5)
Respiratorische Insuffizienz (PT)		
Safety-Analyseset	0/136 (0,0)	1/137 (0,7)
Interstitielle Lungenerkrankung (PT)		
Safety-Analyseset	2/136 (1,5)	0/137 (0,0)

Studie ALTA-1L	Brigatinib n/N (%)	Crizotinib n/N (%)
Pneumonitis (PT)		
Safety-Analyseset	3/136 (2,2)	1/137 (0,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)		
Safety-Analyseset	1/136 (0,7)	0/137 (0,0)
Juckender Ausschlag (PT)		
Safety-Analyseset	1/136 (0,7)	0/137 (0,0)

Quelle: (60)
n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe
PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

Hinsichtlich des mittleren Risikos über die Zeit für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, bestand zwischen Brigatinib und Crizotinib kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]; p-Wert: 1,42 [0,68; 2,99]; 0,2968).

Es lässt sich festhalten, dass die Therapieabbruchrate in der CROWN-Studie im Crizotinib-Arm (9,2 %) höher war als im Lorlatinib-Arm (6,7 %). In der ALTA-1L wurden im Brigatinib-Arm mit 12,5 % mehr Ereignisse festgestellt als im Crizotinib-Arm mit 8,8 %. Gemäß Modulvorlage wird bei den UE, die zum Therapieabbruch führten nur deskriptiv dargestellt, weshalb keine Teststatistik angewendet wird.

Folgenden SOC sind in beiden Studien aufgetreten

- Herzerkrankungen
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen
- Untersuchungen
- Gutartige, bösartige und nicht spezifierte Neubildung (einschl. Cysten und Polypen)
- Erkrankung des Nervensystems
- Psychiatrische Erkrankungen
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Die meisten Ereignisse wurden in CROWN auf der SOC-Ebene Psychiatrische Erkrankungen mit 3 Ereignissen festgestellt, in der ALTA-1L-Studie waren die meisten Beobachtungen auf der SOC Ebene Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums mit 6 Fällen.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

4.3.2.1.3.2 Sensitivitätsanalyse

Zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs werden, wie im Punkt 4.2.5.4 beschrieben, aufgrund der unterschiedlichen Einschlusskriterien (Patienten mit/ohne Vorbehandlung) die Ergebnisse der CROWN-Studie mit den Ergebnissen der Patientenpopulation der ALTA-1L-Studie verglichen, die keine vorherige Chemotherapie erhalten haben. Da für die ALTA-1L-Studie diese Daten nur für Endpunkte vorliegen, in denen der Interaktionstest in der für das Dossier gebildeten Subgruppe „Vorherige Chemotherapie (ja/nein)“ signfikant ausfiel, beschränken sich die Sensitivitätsanalysen auf diese Endpunkte.

Für folgende Endpunkte liegen Ergebnisse der ALTA-1L stratifiziert nach vorheriger Chemotherapie (ja/nein) vor:

- Endpunkt Morbidität
    - Symptomatik (EORTC QLQ-C30) Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (ITT-PRO Population)
        - Schlafstörungen (p = 0,0226)
- Endpunkt Verträglichkeit (Safety Population)
    - Unerwünschte Ereignisse
        - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
        - PT Alanin-Aminotransferase erhöht (p = 0,0129)
        - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (p = 0,029)
    - Schwere UE (NCI CTCAE Grad ≥ 3) (p = 0,0427)
        - SOC Untersuchungen (p = 0,0055)

Nachfolgend werden die einzelnen Ergebnisse der Studien tabellarisch dargestellt, für die Endpunkte von Lorlatinib sowie für die Ergebnisse der Population ohne vorherige Chemotherapie in der ALTA-1L-Studie werden darüber hinaus die Kaplan-Meier-Plots dargestellt. Anschließend wird der indirekte Vergleich durchgeführt.

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schlafstörungen – CROWN

Studie CROWN	**Lorlatinib**		**Crizotinib**		**Lorlatinib vs Crizotinib**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schlafstörungen						
ITT Population	41/148 (27,7)	NA [NA; NA]	46/140 (32,9)	NA [20,3; NA]	0,714 [0,467; 1,092]	0,1203
Quelle: (86) n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention To Treat*; KI: Konfidenzintervall; vs.: versus						

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schlafstörungen – ALTA-1L

Studie ALTA-1L	**Brigatinib**		**Crizotinib**		**Brigatinib vs Crizotinib**	
ITT Population	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schlafstörungen						
Vorherige Chemotherapie						
Ja	20/36 (55,6)	11,14 [2,79; NA]	11/35 (31,4)	NA [10,15; NA]	1,75 [0,82; 3,70]; 0,1037	0,0226
Nein	32/95 (33,7)	NA [24,02; NA]	37/96 (38,5)	22,11 [11,01; NA]	0,68 [0,42; 1,10]; 0,1349	
Quelle: (60) n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; vs.: versus; ITT: *Intention To Treat*						

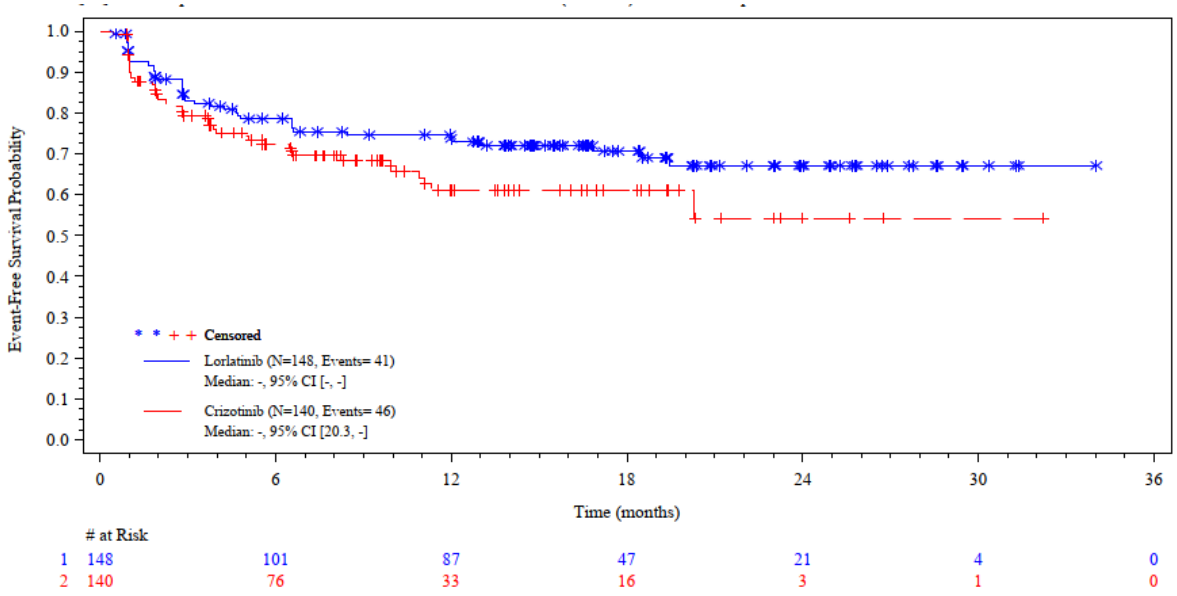


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier- Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schlafstörungen – CROWN
Quelle: (86)

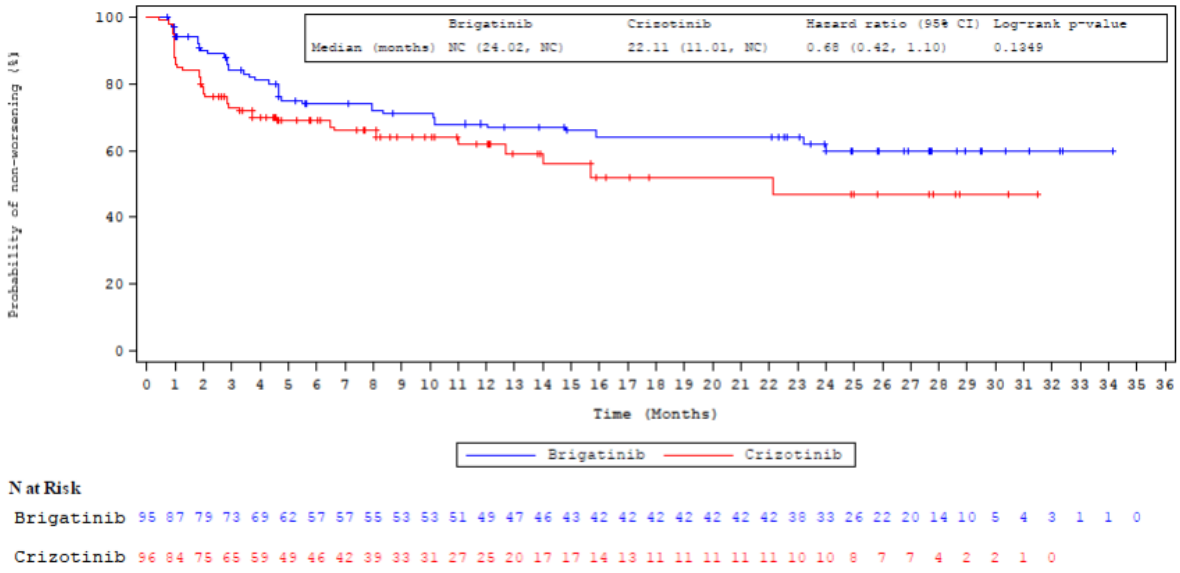


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier- Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schlafstörungen – Patienten ohne vorherige Chemotherapie – ALTA-1L
Quelle: (60)

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alaninaminotransferase erhöht – CROWN

Studie CROWN	**Lorlatinib**		**Crizotinib**		**Lorlatinib vs Crizotinib**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alaninaminotransferase erhöht						
Safety Population	26/149 (17,4)	NA [NA; NA]	48/142 (33,8)	NA [23,8; NA]	0,430 [0,265; 0,699]	0,0005
Quelle: (87) n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe HR*: Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; vs.: versus						

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alaninaminotransferase erhöht – ALTA-1L

Studie ALTA-1L	**Brigatinib**		**Crizotinib**		**Brigatinib vs Crizotinib**	
Safety Population	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alaninaminotransferase erhöht erhöht						
Vorherige Chemotherapie						
Ja	12/36 (33,3)	NA [23,26; NA]	9/37 (24,3)	NA [NA; NA]	1,27 [0,53; 3,05]; 0,6397	0,0129
Nein	17/100 (17,0)	NA [NA; NA]	39/100 (39,0)	NA [9,63; NA]	0,38 [0,21; 0,67]; 0,0007	
Quelle: (60) n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; vs.: versus						

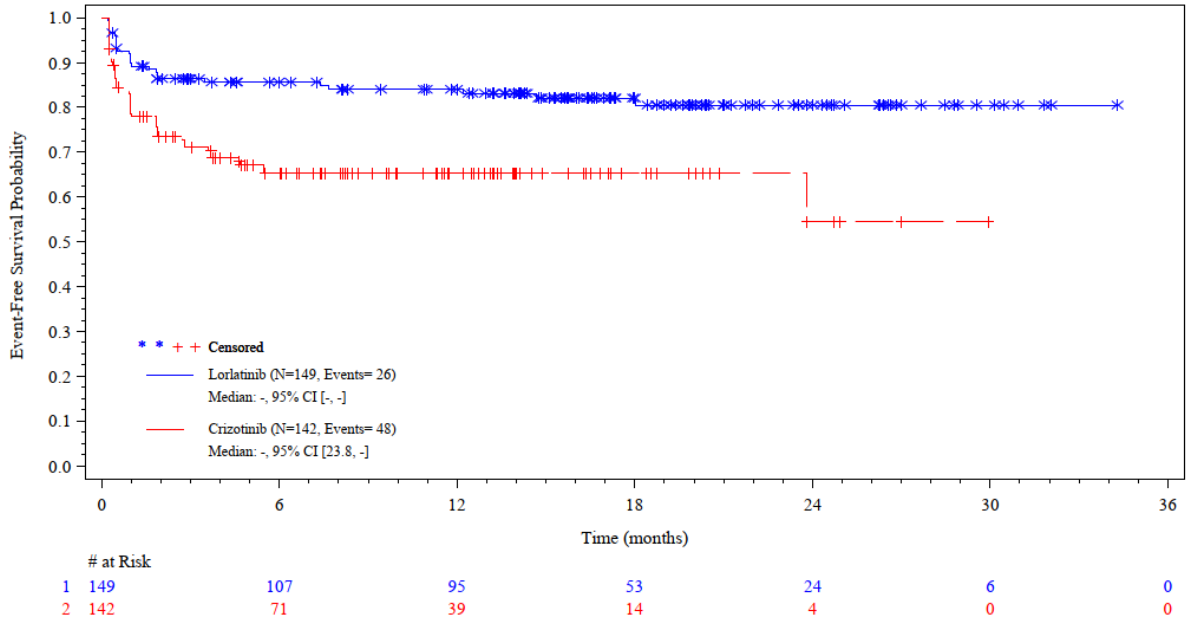


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alaninaminotransferase erhöht – CROWN
Quelle: (87)

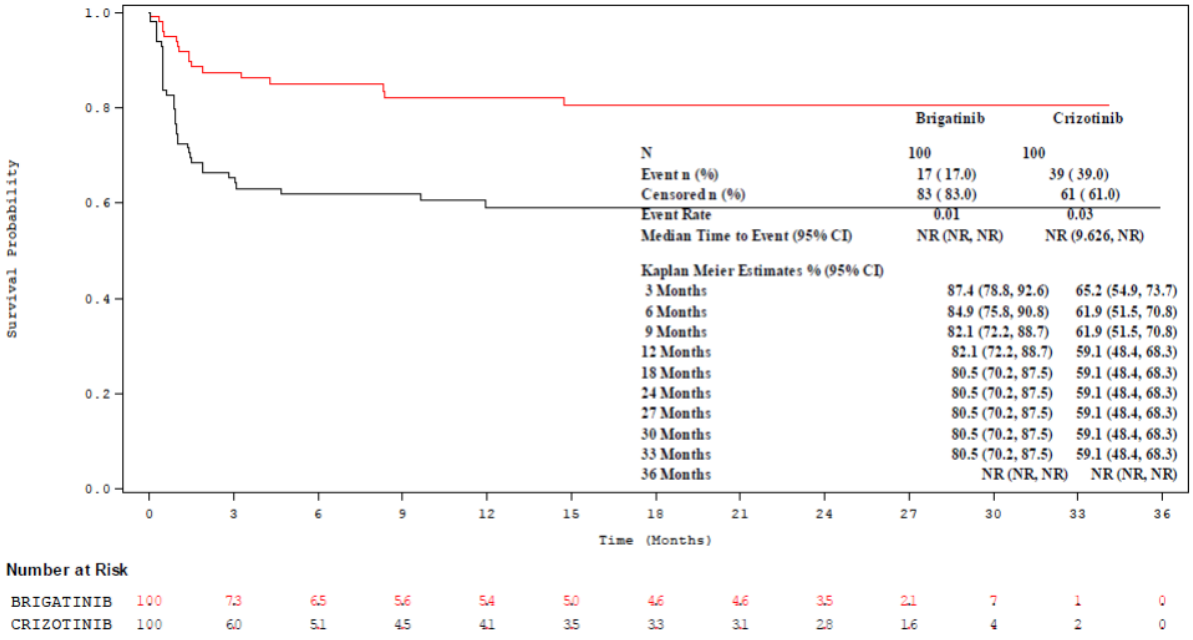


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier- Plot für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alaninaminotransferase erhöht – Patienten ohne vorherige Chemotherapie – ALTA-1L
Quelle: (60)

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – CROWN

Studie CROWN	Lorlatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs Crizotinib	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Safety-Population	58/149 (38,9)	NA [14,8; NA]	28/142 (19,7)	NA [NA; NA]	1,831 [1,161; 2,886]	0,0082
Quelle: (87) n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe HR*: Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; vs.: versus						

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – ALTA-1L

Studie ALTA-1L	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs Crizotinib	
Safety Population	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	p-Wert der Interaktion
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Vorherige Chemotherapie						
Ja	21/36 (58,3)	5,61 [2,76; 27,73]	7/37 (18,9)	NA [NA; NA]	4,68 [1,97; 11,14]; 0,0001	0,0297
Nein	52/100 (52,0)	10,02 [5,55; 16,95]	35/100 (35,0)	NA [12,91; NA]	1,62 [1,06; 2,50]; 0,0247	
Quelle: (60) n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; vs.: versus						

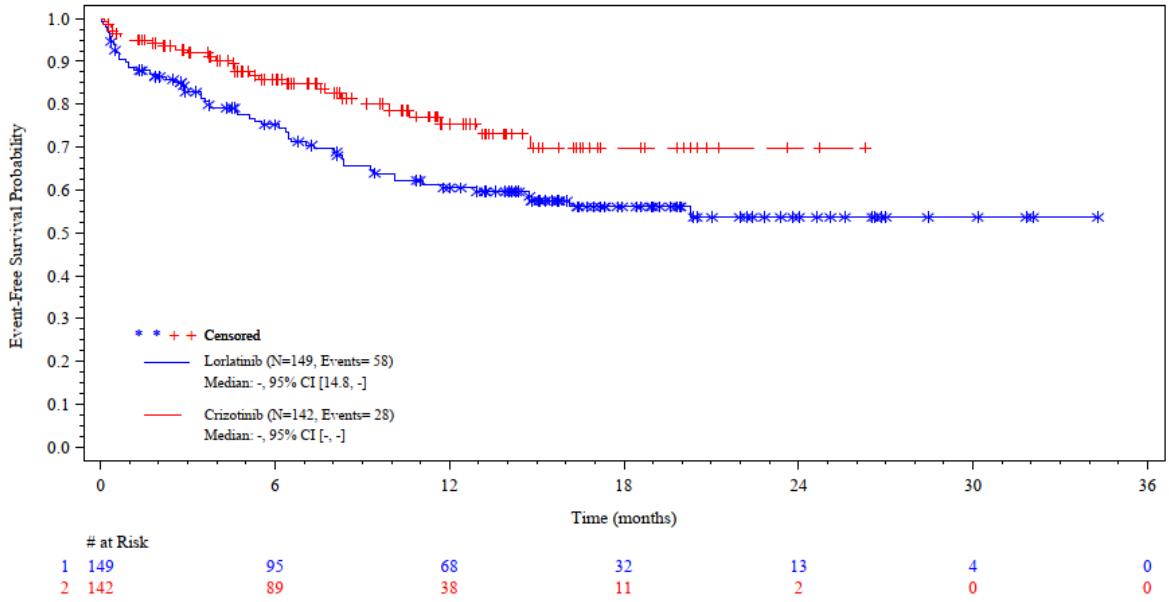


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier- Plot für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – CROWN
Quelle: (87)

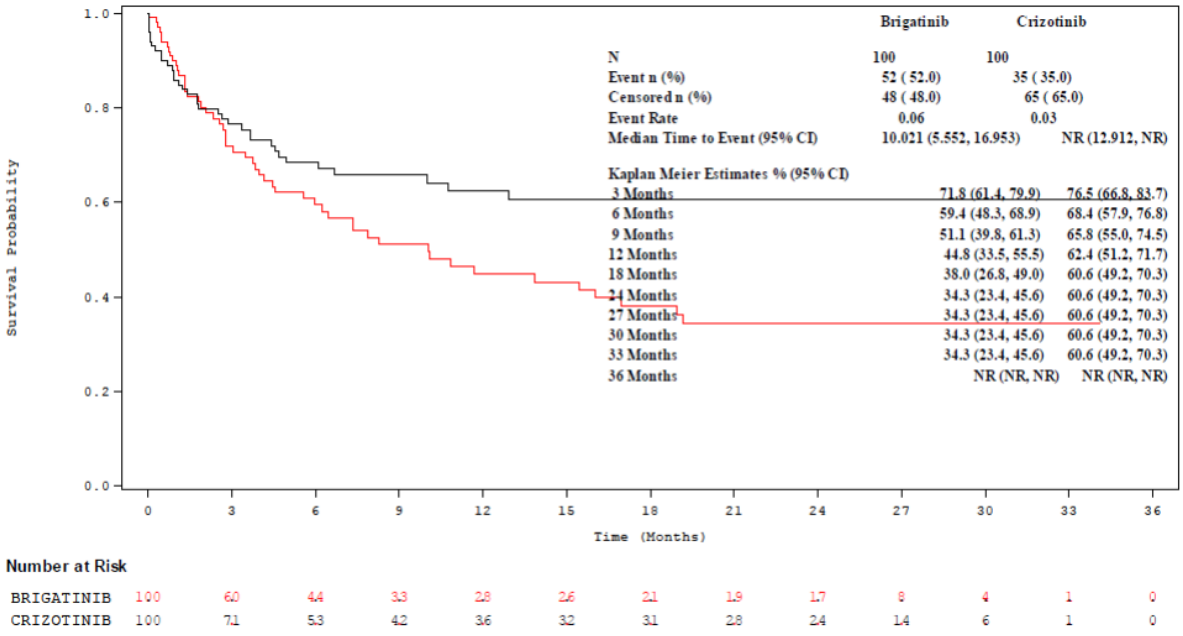


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier- Plot für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Patienten ohne vorherige Chemotherapie – ALTA-1L
Quelle: (60)

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren UE (NCI CTCAE Grad ≥ 3) – CROWN

Studie CROWN	**Lorlatinib**		**Crizotinib**		**Lorlatinib vs Crizotinib**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren UE (NCI CTCAE Grad ≥ 3)						
Safety Population	115/149 (77,2)	4,3 [2,8; 6,2]	86/142 (60,6)	5,6 [4,6; 8,3]	1,239 [0,935; 1,644]	0,1328

Quelle: (87)

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

CTCAE Grad ≥ 3: Schwere UE; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; NCI: National Cancer Institute; UE: unerwünschte(s) EReignis(se); vs.: versus

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren UE (NCI CTCAE Grad ≥ 3) – ALTA-1L

Studie ALTA-1L	**Brigatinib**		**Crizotinib**		**Brigatinib vs Crizotinib**	
Safety Population	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren UE (NCI CTCAE Grad ≥ 3)						
Vorherige Chemotherapie						
Ja	31/36 (86,1)	2,76 [0,95; 9,53]	21/37 (56,8)	15,67 [1,87; NA]	1,98 [1,13; 3,50]; 0,0161	0,0427
Nein	68/100 (68,0)	7,36 [2,79; 12,81]	63/100 (63,0)	6,04 [2,79; 8,64]	1,04 [0,74; 1,47]; 0,7947	

Quelle: (60)

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

CTCAE Grad ≥ 3: Schwere UE; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht zutreffend (*Not Applicable*); NCI: National Cancer Institute; UE: unerwünschte(s) EReignis(se); vs.: versus

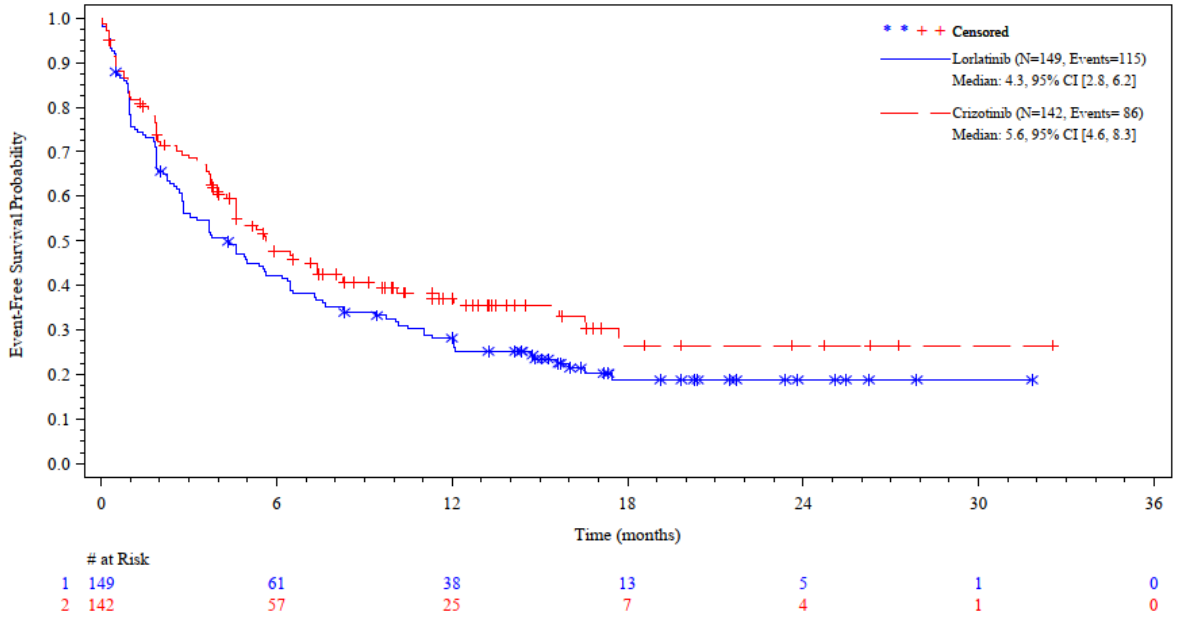


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren UE (NCI CTCAE Grad ≥ 3) – CROWN
Quelle: (87)

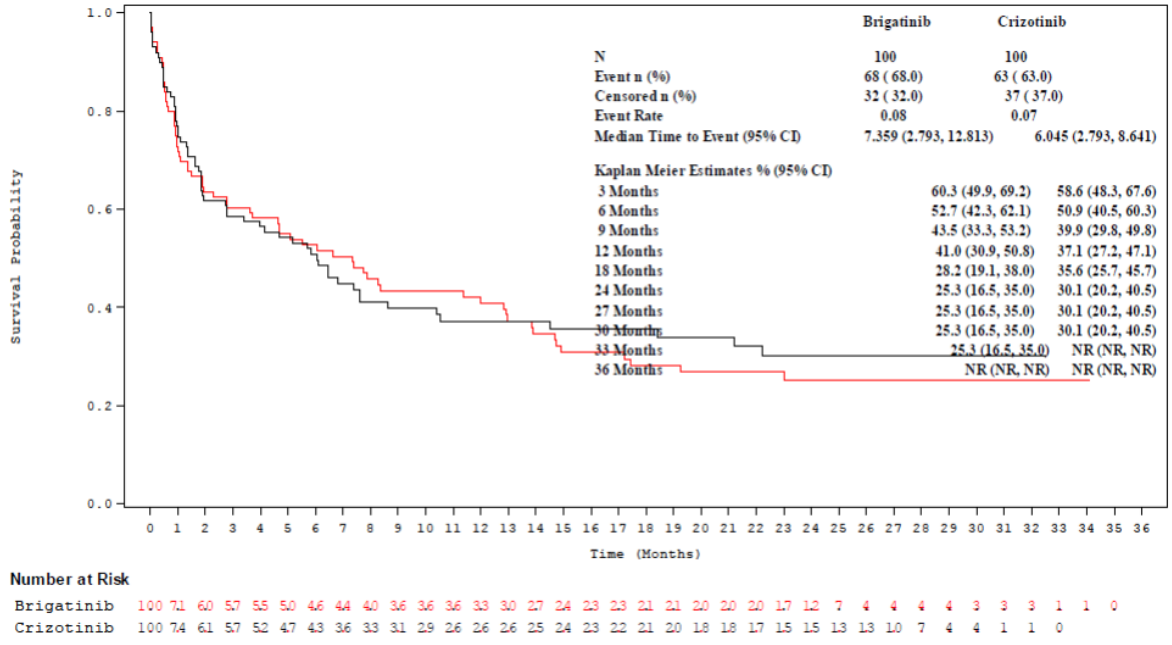


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier- Plot für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren UE (NCI CTCAE Grad ≥ 3) – Patienten ohne vorheriger Chemotherapie – ALTA-1L
Quelle: (60)

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Untersuchungen (NCI CTCAE Grad ≥ 3) – CROWN

Studie CROWN	**Lorlatinib**		**Crizotinib**		**Lorlatinib vs Crizotinib**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von UE der SOC Untersuchungen (NCI CTCAE-Grad ≥ 3)						
Safety Population	55/149 (36,9)	NA [18,5; NA]	45/142 (31,7)	NA [NA; NA]	0,932 [0,622; 1,397]	0,7437

Quelle: (87)

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

CTCAE Grad ≥ 3: Schwere UE; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht zutreffend (*Not Applicable*); NCI: National Cancer Institute; UE: unerwünschte(s) EReignis(se); vs.: versus

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Untersuchungen (NCI CTCAE Grad ≥ 3) – ALTA-1L

Studie ALTA-1L	**Brigatinib**		**Crizotinib**		**Brigatinib vs Crizotinib**	
Safety Population	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von UE der SOC Untersuchungen (NCI CTCAE-Grad ≥ 3)						
Vorherige Chemotherapie						
Ja	23/36 (63,9)	10,15 [1,87; 16,62]	7/37 (18,9)	NA [NA; NA]	3,96 [1,68; 9,35]; 0,0013	0,0055
Nein	39/100 (39,0)	NA [12,95; NA]	32/100 (32,0)	NA [21,19; NA]	1,16 [0,73; 1,86]; 0,5437	

Quelle: (60)

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

CTCAE Grad ≥ 3: Schwere UE; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht zutreffend (*Not Applicable*); NCI: National Cancer Institute; SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*); UE: unerwünschte(s) EReignis(se); vs.: versus

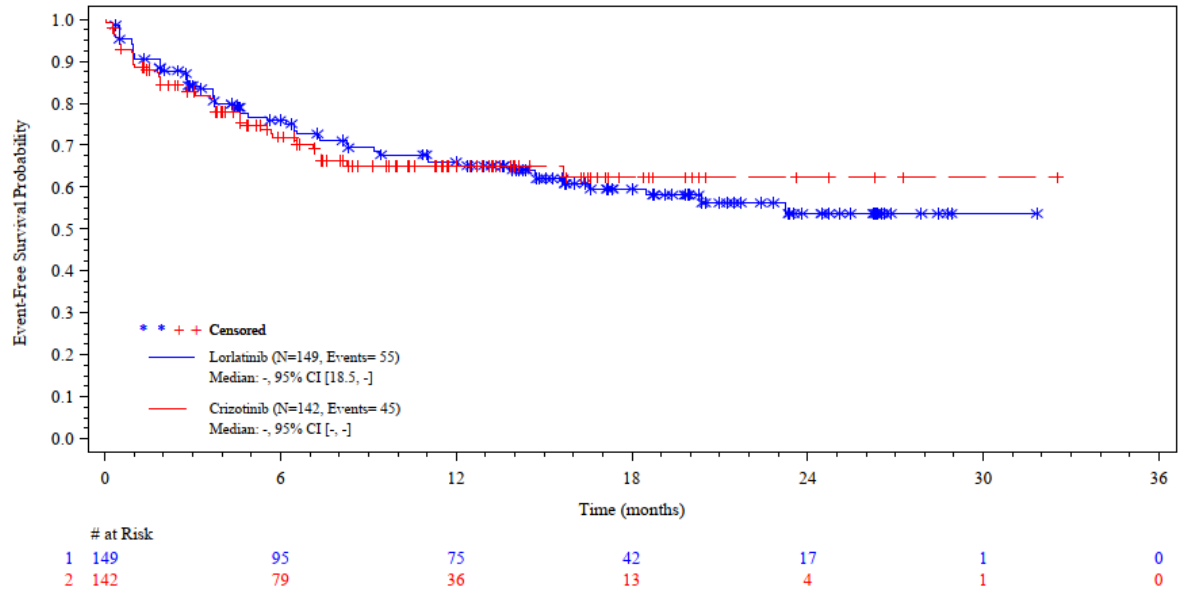


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier- Plot für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von UE der SOC Untersuchungen (NCI CTCAE Grad ≥ 3) – CROWN
Quelle: (87)

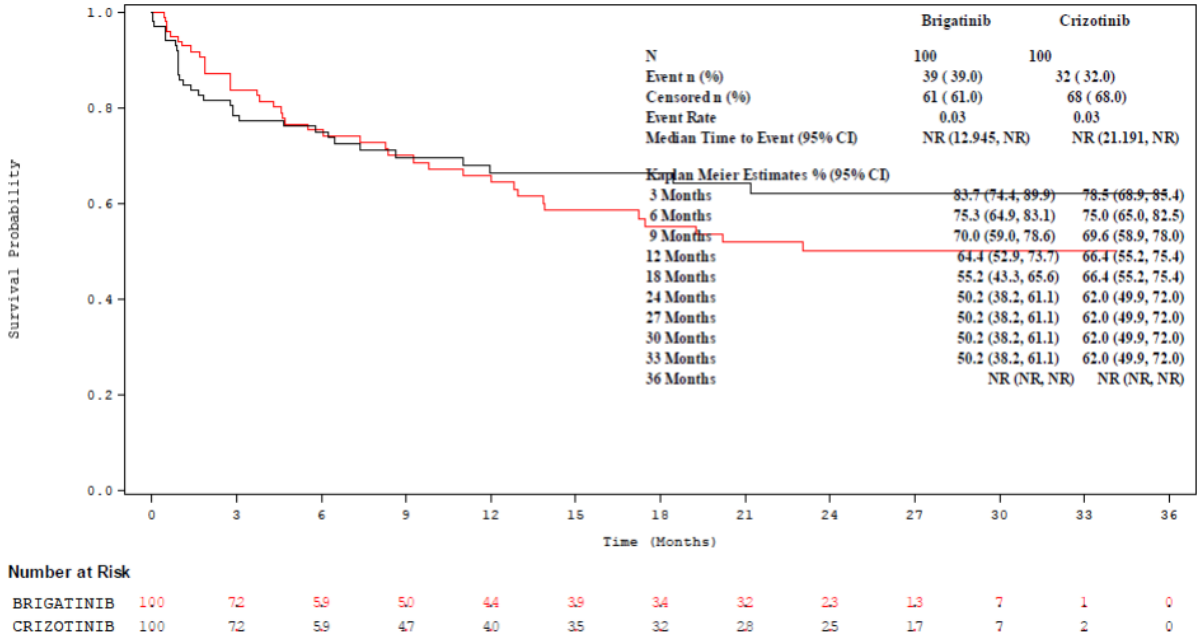


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier- Plot für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von UE der SOC Untersuchungen (NCI CTCAE Grad ≥ 3) – Patienten ohne vorherige Chemotherapie – ALTA-1L
Quelle: (60)

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse – indirekter Vergleich aus RCT

	CROWN				ALTA-1L (Subgruppe vorherige Chemotherapie: nein)				Indirekter Vergleich	
	Lorlatinib		Crizotinib		Brigatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI];	p-Wert[a]
Sensitivitätsanalyse										
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schlafstörungen										
ITT PRO Population	41/148 (27,7)	NA [NA; NA]	46/140 (32,9)	NA [20,3; NA]	32/95 (33,7)	NA [24,02; NA]	37/96 (38,5)	22,11 [11,01; NA]	1,050 [0,553; 1,995]	0,882
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Alaninaminotransferase erhöht										
Safety-Population	26/149 (17,4)	NA [NA; NA]	48/142 (33,8)	NA [23,8; NA]	17/100 (17,0)	NA [NA; NA]	39/100 (39,0)	NA [9,63; NA]	1,132 [0,531; 2,410]	0,749
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes										
Safety-Population	58/149 (38,9)	NA [14,8; NA]	28/142 (19,7)	NA [NA; NA]	52/100 (52,0)	10,02 [5,55; 16,95]	35/100 (35,0)	NA [12,91; NA]	1,130 [0,605; 2,113]	0,701
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren UE (NCI CTCAE Grad ≥ 3)										
Safety-Population	115/149 (77,2)	4,3 [2,8; 6,2]	86/142 (60,6)	5,6 [4,6; 8,3]	68/100 (68,0)	7,36 [2,79; 12,81]	63/100 (63,0)	6,04 [2,79; 8,64]	1,191 [0,764; 1,858]	0,440
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von UE der SOC Untersuchungen (NCI CTCAE Grad ≥ 3)										
Safety-Population	55/149 (36,9)	NA [18,5; NA]	45/142 (31,7)	NA [NA; NA]	39/100 (39,0)	NA [12,95; NA]	32/100 (32,0)	NA [21,19; NA]	0,803 [0,433; 1,491]	0,488

	CROWN				**ALTA-1L (Subgruppe vorherige Chemotherapie: nein)**				**Indirekter Vergleich**	
	Lorlatinib		**Crizotinib**		**Brigatinib**		**Crizotinib**		**Lorlatinib vs. Brigatinib**	
	n/N (%)	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI];**	**p-Wert[a]**
Quellen: (60, 87)										
a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben, ermittelt.										
n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe										
CTCAE Grad ≥ 3: Schwere UE; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention To Treat*; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht zutreffend (*Not Applicable*); NCI: National Cancer Institute; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (*Patient Reported Outcome*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); UE: unerwünschte(s) EReignis(se); vs.: versus										

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs in den für die Sensitivitätsanalyse herangezogenen Endpunkten ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied in den einzelnen Endpunkten. In der Tabelle 4-112 werden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mit den Ergebnissen der Hauptanalysen verglichen, um Rückschlüsse zur Robustheit der Ergebnisse ziehen zu können.

Tabelle 4-112: Vergleich der Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse und Hauptanalyse

	CROWN				ALTA-1L				Indirekter Vergleich	
	Lorlatinib		Crizotinib		Brigatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert[a]
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Schlafstörungen										
Hauptanalyse										
ITT-PRO-Popluation	41/148 (27,7)	NA [NA; NA]	46/140 (32,9)	NA [20,3; NA]	52/131 (39,7)	NA [18,36; NA]	48/131 (36,6)	22,11 [12,68; NA]	0,785 [0,439; 1,403]	0,414
Sensitivitätsanalyse (ALTA-1L beschränkt auf Patienten ohne vorherige Chemotherapie)										
ITT-PRO-Popluation	41/148 (27,7)	NA [NA; NA]	46/140 (32,9)	NA [20,3; NA]	32/95 (33,7)	NA [24,02; NA]	37/96 (38,5)	22,11 [11,01; NA]	1,050 [0,553; 1,995]	0,882
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Alaninaminotransferase erhöht										
Hauptanalyse										
Safety-Analyseset	26/149 (17,4)	NA [NA; NA]	48/142 (33,8)	NA [23,8; NA]	29/136 (21,3)	NA [NA; NA]	48/137 (35,0)	NA [NA; NA]	0,796 [0,405; 1,564]	0,508
Sensitivitätsanalyse (ALTA-1L beschränkt auf Patienten ohne vorherige Chemotherapie)										
Safety-Analyseset	26/149 (17,4)	NA [NA; NA]	48/142 (33,8)	NA [23,8; NA]	17/100 (17,0)	NA [NA; NA]	39/100 (39,0)	NA [9,63; NA]	1,132 [0,531; 2,410]	0,749
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes										
Hauptanalyse										
Safety -Analyseset	58/149 (38,9)	NA [14,8; NA]	28/142 (19,7)	NA [NA; NA]	73/136 (53,7)	8,01 [5,49; 15,44]	42/137 (30,7)	NA [NA; NA]	0,885 [0,488; 1,603]	0,686
Sensitivitätsanalyse (ALTA-1L beschränkt auf Patienten ohne vorherige Chemotherapie)										

	CROWN				ALTA-1L				Indirekter Vergleich	
	Lorlatinib		Crizotinib		Brigatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert[a]
Safety -Analyseset	58/149 (38,9)	NA [14,8; NA]	28/142 (19,7)	NA [NA; NA]	52/100 (52,0)	10,02 [5,55; 16,95]	35/100 (35,0)	NA [12,91; NA]	1,130 [0,605; 2,113]	0,701
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren UE (NCI CTCAE Grad ≥ 3)										
Hauptanalyse										
Safety -Analyseset	115/149 (77,2)	4,3 [2,8; 6,2]	86/142 (60,6)	5,6 [4,6; 8,3]	99/136 (72,8)	5,09 [2,76; 8,38]	84/137 (61,3)	6,47 [3,98; 12,12]	0,991 [0,661; 1,486]	0,966
Sensitivitätsanalyse (ALTA-1L beschränkt auf Patienten ohne vorherige Chemotherapie)										
Safety -Analyseset	115/149 (77,2)	4,3 [2,8; 6,2]	86/142 (60,6)	5,6 [4,6; 8,3]	68/100 (68,0)	7,36 [2,79; 12,81]	63/100 (63,0)	6,04 [2,79; 8,64]	1,191 [0,764; 1,858]	0,440
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von UE der SOC Untersuchungen (NCI CTCAE Grad ≥ 3)										
Hauptanalyse										
Safety -Analyseset	55/149 (36,9)	NA [18,5; NA]	45/142 (31,7)	NA [NA; NA]	62/136 (45,6)	17,21 [11,11; NA]	39/137 (28,5)	NA [NA; NA]	0,558 [0,316; 0,987]	0,045
Sensitivitätsanalyse (ALTA-1L beschränkt auf Patienten ohne vorherige Chemotherapie)										
Safety -Analyseset	55/149 (36,9)	NA [18,5; NA]	45/142 (31,7)	NA [NA; NA]	39/100 (39,0)	NA [12,95; NA]	32/100 (32,0)	NA	0,803 [0,433; 1,491]	0,488

Quellen: (60, 87)

a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben, ermittelt.

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

CTCAE Grad ≥ 3: Schwere UE; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention To Treat*; KI: Konfidenzintervall; NCI: National Cancer Institute; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (*Patient Reported Outcome*); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

In der Gesamtschau bestätigen die Sensitivitätsanalysen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Es ist zu berücksichtigen, dass die Sensitivitätsanalyse lediglich bei Subgruppenergebnissen durchgeführt werden konnte, bei denen im Dossier von Brigatinib ein statistisch signifikanter Interaktionsterm berechnet wurde. Für alle anderen Endpunkte ist davon auszugehen, dass die Unterschiede geringer sind, da der Interaktionsterm dort bei Brigatinib nicht signifikant war. Darüber hinaus kann man annehmen, dass die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Hauptanalyse auch in den anderen Endpunkten, für die keine separaten Daten für Patienten ohne vorherige Chemotherapie aus der ALTA-1L-Studie extrahiert werden konnten, gewährleistet ist.

Für die Endpunkte, für die aus der ALTA-1L-Studie Ergebnisse für die Patienten ohne vorherige Chemotherapie vorliegen, wurden Sensitivitätsanalysen gerechnet, deren Ergebnisse nicht im Widerspruch zu denen der Hauptanalyse stehen, in der die komplette Studienpopulation der ALTA-1L-Studie einging. Es liegen daher keine Indizien dafür vor, dass der Einschluss von Patienten mit vorheriger Chemotherapie in die ALTA-1L-Studie die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen in Bezug auf den Behandlungseffekt reduziert.

Den Unterschieden zwischen einzelnen Patientencharakteristika sowie potentiellen Effektmodifikatoren der Einzelstudien wurden bei der Durchführung des indirekten Vergleichs durch die präsentierten Sensitivitätsanalysen Rechnung getragen, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen.

4.3.2.1.3.3 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

In der nachfolgenden Tabelle werden für Subgruppen, für die sowohl aus der CROWN-Studie als auch aus der ALTA-1L-Studie geeignete Informationen vorlagen, Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen dargestellt.

Da für die ALTA-1L-Studie nur begrenzt Informationen über Subgruppenergebnisse vorliegen, können für das vorliegende Dossier indirekte Vergleiche nur für diejenigen Endpunkte auf Subgruppenebene durchgeführt werden, die im Nutzendossier von Brigatinib berichtet werden. Das sind ausschließlich Ergebnisse, bei denen der Interaktionsterm der Subgruppe in der ALTA-1L-Studie signifikant war. Darüber hinaus kann ein indirekter Vergleich nur durchgeführt werden, wenn das Subgruppenmerkmal in beiden Studien erhoben wurde. Für das häufige UE des PT Dyspepsie wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da die Anzahl an Ereignissen < 10 in der Crown Studie betrug und deswegen der indirekte Vergleich nicht durchgeführt wurde.

Für das vorliegende Dossier wurde ein indirekter Vergleich für die Endpunkte auf Subgruppenebene berechnet, wenn mindestens 10 Ereignisse in einem Studienarm der CROWN-Studie vorlagen.

Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse für die Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit, für die kongruenten Subgruppenergebnisse der CROWN-Studie und ALTA-1L-Studie – indirekter Vergleich

	CROWN				**ALTA-1L**				**Indirekter Vergleich**	
	Lorlatinib		**Crizotinib**		**Brigatinib**		**Crizotinib**		**Lorlatinib vs. Brigatinib**	
	n/N (%)	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI][a] p-Wert**	**p-Wert[b]**
Mortalität										
OS										
Subgruppe Hirnmetastasen zu *Baseline*										
Ja	8/38 (21,1)	NA [28,2; NA]	10/40 (25,0)	NA [NA; NA]	10/41 (24,4)	NA [28.06; NA]	18/40 (45,0)	NA [18,46; NA]	1,647 [0,489; 5,545] 0,421	0,1436
Nein	15/111 (13,5)	NA [NA; NA]	18/107 (16,8)	NA [NA; NA]	23/96 (24,0)	NA [NA; NA]	19/98 (19,4)	NA [NA; NA]	0,511 [0,204; 1,279] 0,152	
Morbidität										
PFS										
Subgruppe Hirnmetastasen zu *Baseline*										
Ja	11/38 (28,9)	NA [18,2; NA]	27/40 (67,5)	7,2 [3,7; 9,2]	20/41 (48,8)	23,95 [18,33; NA]	30/40 (75,0)	5,55 [3,84; 9,40]	0,989 [0,354; 2,764] 0,984	0,4027
Nein	30/111 (27,0)	NA [NA; NA]	59/107 (55,1)	11,0 [9,0; 14,6]	43/96 (44,8)	23,98 [15,74; NA]	57/98 (58,2)	13,01 [9,76; 21,13]	0,482 [0,265; 0,877] **0,017**	
Zeit bis zum ZNS-Progress										
Subgruppe: ECOG-PS										

	CROWN				ALTA-1L				Indirekter Vergleich	
	Lorlatinib		Crizotinib		Brigatinib		Crizotinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI][a] p-Wert	p-Wert[b]
0	2/67 (3,0)	NA [NA; NA]	18/57 (31,6)	NA [11,0; NA]	2/54 (3,7)	Kaplan-Meier-Schätzer: 12 Monate: 100 [NA; NA] 24 Monate: 96,9 [80; 100]	16/53 (30,2)	Kaplan-Meier-Schätzer: 12 Monate: 77,8 [64; 87] 24 Monate: 67,0 [51; 79]	0,914 [0,121; 6,918] 0,931	0,5679
≥ 1	3/82 (3,7)	NA [NA; NA]	27/90 (30,0)	16,6 [11,1; NA]	20/83 (24,1)	Kaplan-Meier-Schätzer: 12 Monate: 82,5 [70; 90] 24 Monate: 54,0 [36; 69]	20/85 (23,5)	Kaplan-Meier-Schätzer: 12 Monate: 63,6 [46; 77] 24 Monate: 47,1 [23; 68]	0,197 [0,049; 0,800] **0,023**	
Subgruppe Geografische Region										
Europa	3/72 (4,2 %)	NA [NA; NA]	22/70 (31,4 %)	16,6 [11,0; NA]	6/69 (8,7)	Kaplan-Meier-Schätzer: 12 Monate: 93,8 [82; 98] 24 Monate: 88,3 [74; 95]	22/74 (29,7)	Kaplan-Meier-Schätzer: 12 Monate: 67,3 [53; 78] 24 Monate: 53,4 [36; 68]	0,600 [0,126; 2,861] 0,522	0,6751
Andere Region	2/77 (2,6 %)	NA [NA; NA]	23/77 (29,9 %)	16,6 [11,0; NA]	16/68 (23,5)	Kaplan-Meier-Schätzer: 12 Monate: 87,1 [75; 94] 24 Monate: 62,5 [45; 76]	14/64 (21,9)	Kaplan-Meier-Schätzer: 12 Monate: 75,4 [59; 86] 24 Monate: 64,5 [43; 79]	0,105 [0,019; 0,579] **0,010**	
Krankheitsbedingte Symptome EORTC QLQ-C30										

	CROWN				**ALTA-1L**				**Indirekter Vergleich**	
	Lorlatinib		**Crizotinib**		**Brigatinib**		**Crizotinib**		**Lorlatinib vs. Brigatinib**	
	n/N (%)	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI][a] p-Wert**	**p-Wert[b]**
Schmerzen										
Subgruppe Geschlecht										
Weiblich	59/84 (70,2)	3,7 [2,0; 5,6]	46/86 (53,5)	8,2 [5,6; 14,8]	33/65 (50,8)	18,69 [6,37; NA]	50/76 (65,8)	6,47 [3,71; 8,64]	2,636 [1,437; 4,834] **0,002**	**<0,001**
Männlich	32/64 (50,0)	15,6 [4,9; NA]	23/54 (42,6)	NA [2,9; NA]	36/66 (54,5)	9,33 [3,78; 19,42]	25/55 (45,5)	15,64 [7,52; NA]	0,718 [0,335; 1,540] 0,395	
Schlafstörungen										
Subgruppe ECOG-PS										
0	20/67 (29,9)	NA [NA; NA]	18/52 (34,6)	NA [11,1; NA]	18/53 (34,0)	NA [21,16; NA]	24/51 (47,1)	19,42 [4,60; NA]	1,369 [0,562; 3,338] 0,490	0,1481
≥ 1	21/81 (25,9)	NA [NA; NA]	28/88 (31,8)	NA [20,3; NA]	34/78 (43,6)	23,20 [4,73; NA]	24/80 (30,0)	22,11 [21;68; NA]	0,490 [0,223; 1,080] 0,077	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30										
Rollenfunktion										
Subgruppe Geschlecht										
Weiblich	52/84 (61,9)	7,1 [3,7; 14,3]	46/86 (53,5)	8,3 [3,7; 17,2]	32/65 (49,2)	20,30 [4,67; NA]	49/76 (64,5)	3,91 [2,83; 7,66]	1,947 [1,051; 3,607] **0,034**	**0,0081**
Männlich	29/64 (45,3)	18,3 [5,5; NA]	20/54 (37,0)	NA [6,5; NA]	40/66 (60,6)	6,57 [1,94; 15,90]	28/55 (50,9)	8,11 [4,67; NA]	0,619 [0,288; 1,332] 0,220	
Soziale Funktion										
Subgruppe Geschlecht										

	CROWN				**ALTA-1L**				**Indirekter Vergleich**	
	Lorlatinib		**Crizotinib**		**Brigatinib**		**Crizotinib**		**Lorlatinib vs. Brigatinib**	
	n/N (%)	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI][a] p-Wert**	**p-Wert[b]**
Weiblich	49/84 (58,3)	7,6 [4,4; 26,5]	36/86 (41,9)	17,2 [8,3; NA]	23/65 (35,4)	NA [14,32: NA]	48/76 (63,2)	3,71 [1,97; 8,25]	3,620 [1,842; 7,116] **<0,001**	**<0,001**
Männlich	31/64 (48,4 %)	9,3 [4,7; NA]	21/54 (38,9 %)	NA [7,2; NA]	35/66 (53,0)	16,56 [3,78; 27,70]	26/55 (47,3)	12,71 [3,81; NA]	1,187 [0,547; 2,577] 0,664	
Verträglichkeit										
SUE										
Subgruppe Alter										
18 - 64	28/90 (31,1)	NA [NA; NA]	19/100 (19,0)	NA [NA; NA]	20/92 (21,7)	NA [NA; NA]	32/94 (34,0)	NA [29,470; NA]	2,604 [1,152; 5,885] **0,021**	**<0,001**
≥ 65	23/59 (39,0)	24,0 [16,0; NA]	20/42 (47,6)	11,3 [5,6; NA]	25/44 (56,8)	13,700 [1,938; NA]	19/43 (44,2)	16,85 [5,684; NA]	0,430 [0,181; 1,023] 0,056	
Häufige UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind										
SOC Augenerkrankungen										
Subgruppe Geschlecht										
Weiblich	23/84 (27,4)	NA [NA; NA]	44/87 (50,6)	9,0 [0,9; NA]	10/69 (14,5)	NA [NA; NA]	53/80 (66,3)	0,329 [0,197; 1,347]	3,475 [1,466; 8,236] **0,005**	**<0,001**
Männlich	13/65 (20,0)	NA [NA; NA]	19/55 (34,5)	NA [NA; NA]	12/67 (17,9)	NA [NA; NA]	22/57 (38,6)	NA [9,593; NA]	1,030 [0,359; 2,959] 0,956	
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort										
Subgruppe Geografische Region										

	CROWN				**ALTA-1L**				**Indirekter Vergleich**	
	Lorlatinib		**Crizotinib**		**Brigatinib**		**Crizotinib**		**Lorlatinib vs. Brigatinib**	
	n/N (%)	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI][a] p-Wert**	**p-Wert[b]**
Europa	59/72 (81,9)	2,1 [1,3; 2,8]	50/67 (74,6)	2,8 [1,4; 3,8]	36/68 (52,9)	13,470 [3,778; NA]	60/73 (82,2)	1,281 [0,723; 2,366]	2,674 [1,503; 4,759] **<0,001**	**<0,001**
Andere Region	54/77 (70,1)	2,6 [1,9; 9,1]	46/75 (61,3)	3,6 [1,8; 8,0]	42/68 (61,8)	4,961 [2,563; 14,784]	44/64 (68,8)	2,595 [1,150; 6,505]	1,140 [0,634; 2,051] 0,662	
PT Peripheres Ödem										
Subgruppe Geschlecht										
Weiblich	37/84 (44,0)	NA [2,9; NA]	28/87 (32,2)	NA [9,2; NA]	2/69 (2,9)	NA [NA; NA]	41/80 (51,3)	15,37 [3,713; NA]	35,450 [7,888; 159,314] **<0,001**	**<0,001**
Männlich	28/65 (43,1)	NA [5,8; NA]	16/55 (29,1)	NA [11,5; NA]	7/67 (10,4)	NA [NA; NA]	20/57 (35,1)	NA [11,762; NA]	8,528 [2,782; 26,136] **<0,001**	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes										
Subgruppe Alter										
18 - 64	36/90 (40,0)	NA [10,1; NA]	21/100 (21,0)	NA [NA; NA]	49/92 (53,3)	10,086 [4,567; 19,154]	35/94 (37,2)	NA [21,290; NA]	1,223 [0,606; 2,468] 0,574	0,214
≥ 65	22/59 (37,3)	NA [11,8; NA]	7/42 (16,7)	NA [NA; NA]	24/44 (54,5)	6,472 [2,793; 15,441]	7/43 (16,3)	NA [NA; NA]	0,332 [0,098; 1,122] 0,076	
SOC Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und Mediastinums										
PT Husten										
Subgruppe Geschlecht										

	CROWN				**ALTA-1L**				**Indirekter Vergleich**	
	Lorlatinib		**Crizotinib**		**Brigatinib**		**Crizotinib**		**Lorlatinib vs. Brigatinib**	
	n/N (%)	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI][a] p-Wert**	**p-Wert[b]**
Weiblich	11/84 (13,1)	NA [NA; NA]	14/87 (16,1)	NA [NA; NA]	27/69 (39,1)	27,99 [13,372; NA]	12/80 (15,0)	NA [NA; NA]	0,251 [0,087; 0,723] **0,010**	0,7289
Männlich	13/65 (20,0)	NA [NA; NA]	12/55 (21,8)	NA [18,4; NA]	20/67 (29,9)	NA [18,497; NA]	15/57 (26,3)	NA [26,678; NA]	0,516 [0,179; 1,489] 0,221	
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind										
SOC Untersuchungen										
Subgruppe ECOG-PS										
0	27/67 (40,3)	NA [11,0; NA]	15/53 (28,3)	NA [15,7; NA]	31/53 (58,5)	12,879 [7,392; 23,031]	11/53 (20,8)	NA [NA; NA]	0,320 [0,125; 0,824] **0,018**	0,555
≥ 1	28/82 (34,1)	NA [15,7; NA]	30/89 (33,7)	NA [NA; NA]	31/83 (37,3)	NA [12,813; NA]	28/84 (33,3)	NA [11,959; NA]	0,684 [0,322; 1,454] 0,324	

Quellen: (60, 87)

a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe des indirekten Vergleichs nach Bucher et al., wie in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben, ermittelt.

b: Der p-Wert der Interaktion wurde anhand des Cochran‘s Q-Test auf Heterogenität berechnet.

n: Anzahl an Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

CTCAE Grad ≥ 3: Schwere UE; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention To Treat*; KI: Konfidenzintervall; NCI: National Cancer Institute; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (*Patient Reported Outcome*); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Fazit zu den Subgruppenergebnissen

In insgesamt 7 der 15 berechneten Subgruppenvergleiche im Rahmen des indirekten Vergleichs lagen statistisch signifikante Interaktionsterme vor, auf die im Folgenden kurz eingegangen werden soll.

Für die Subgruppe Geschlecht lag bei mehreren Endpunkten ein statistisch signifikanter Interaktionsterm vor. So lag in der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 in der Subgruppe Geschlecht bei den weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Brigatinib gegenüber Lorlatinib vor, während bei männlichen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden konnte. Gleiches gilt in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Rollenfunktion und die soziale Funktion, auch hier liegt für Brigatinib ein statistisch signifikanter Vorteil bei den Frauen vor, während bei den Männern kein Unterschied zu beobachten war. Bei den häufigen UE nach SOC und PT lag bei der SOC Augenerkrankung für Frauen ein statistisch signifikanter Vorteil von Brigatinib gegenüber Lorlatinib vor, der bei den Männern nicht beobachtet werden konnte. In der PT peripheres Ödem lagen sowohl für Frauen als auch für Männer statistisch signifikante Vorteile von Brigatinib gegenüber Lorlatinib vor, jedoch war der Effekt bei den weiblichen Patienten ca. 4-mal so ausgeprägt wie bei den Männern, sodass der Interaktionsterm trotz der sich zum Großteil überlappenden KI statistisch signifikant war.

In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort der häufigen UE war in der Subgruppe geografische Region in Europa ein statistisch signifikanter Vorteil von Brigatinib gegenüber Lorlatinib zu beobachten, während in der Ausprägung „Andere Region“ kein Unterschied zwischen Lorlatinib und Brigatinib festgestellt werden konnte.

Für die Subgruppe Alter lag bei den SUE ein statistisch signifikanter Vorteil von Brigatinib in der Altergruppe der Patienten < 65 Jahren vor. Bei Patienten ≥ 65 Jahren lag ein entgegengerichteter, statistisch jedoch nicht signifikanter Unterschied vor.

Alle genannten Subgruppenergebnisse sind im Einklang mit den Ergebnissen auf Studienebene und insgesamt darüber hinaus nicht fazitrelevant. Es muss festgehalten werden, dass der indirekte Vergleich der Subgruppen unvollständig ist, da nur sehr wenige Daten für eine eingeschränkte Auswahl an Endpunkten zur Verfügung standen. Wie bereits erwähnt, konnte der indirekte Vergleich nur für Endpunkte berechnet werden, die im Nutzendossier von Brigatinib dargestellt sind, weil der Interaktionsterm in der entsprechenden Subgruppe dort statistisch signifikant war. Für diese Subgruppenergebnisse wurde ein indirekter Vergleich nach Bucher (wie in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben) und ein p-Wert auf Interaktion anhand des Cochran‘s Q-Test auf Heterogenität in Subgruppen berechnet. Die Aussagekraft des indirekten Vergleichs der Subgruppenergebnisse ist aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit von Ergebnissen aus der ALTA-1L-Studie sehr limitiert.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Studien und Untersuchungen verwendet:

CROWN

Studienunterlagen

Pfizer Europe MA EEIG 2019. Clinical Protocol: A phase 3, randomized, open-label study of lorlatinib (PF-06463992) monothrapy versus crizotinib monotherapy in the first-line treatment of patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer. (78)

Pfizer Europe MA EEIG 2020. Statistical Analysis Plan: Protocol B7461006 (PF 06463922), v2.0. (83)

Pfizer Europe MA EEIG 2020. Interim Clinical Study Report: Protocol B7461006. (61)

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov 2021. A Study Of Lorlatinib Versus Crizotinib In First Line Treatment Of Patients With ALK-Positive NSCLC. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03052608?term=B7461006&draw=2&rank=1, abgerufen am: 13.01.2022. (68)

EU Clinical Trials Register 2021. A Phase 3, randomized, open-label study of lorlatinib (PF-06463922) monotherapy versus crizotinib monotherapy in the first-line treatment of patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003315-35/DE, abgerufen am: 13.01.2022. (69)

Datenanalysen

Pfizer Europe MA EEIG 2020. Interim Clinical Study Report: Protocol B7461006 . (61)

Pfizer Europe MA EEIG 2021. B7461006 Zusatzanalysen Efficacy. (85)

Pfizer Europe MA EEIG 2021. B7461006 Zusatzanalysen Safety. (87)

Pfizer Europe MA EEIG 2021. Zusatzanalysen PRO. (86)

Publikationen

Shaw A. T., Bauer T. M., Marinis F. de et al. 2020. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. The New England journal of medicine 383 (21), S. 2018–2029. (65)

ALTA-1L

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov 2021. ALTA-1L Study: A Study of Brigatinib Versus Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase Positive (ALK+) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants: NCT02737501, AP26113-13-301|U1111-1210-4363|2015-003447-19. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02737501, abgerufen am: 13.01.2022. (72)

EU Clinical Trials Register 2021. A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) versus Crizotinib in Patients with ALK-positive Advanced Lung Cancer: 2015-003447-19, AP26113-13-301. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003447-19/DE, abgerufen am: 13.01.2022. (74)

Publikationen

Camidge D. R., Kim H. R., Ahn M.-J. et al. 2020. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor–Naive ALK-Positive Non–Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. Journal of Clinical Oncology 38 (31), S. 3592–3603. (66)

Camidge D. R., Kim H. R., Ahn M.-J. et al. 2018. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine 379 (21), S. 2027–2039. (71)

Nutzenbewertung

Takeda GmbH 2020. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Brigatinib (Albunbrig®): Modul 4 B. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3699/2020_04_24_Modul4B_Brigatinib.pdf, abgerufen am: 13.01.2022. (60)

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. A20-42 - Brigatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3700/2020-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Brigatinib_D-542.pdf, abgerufen am: 13.01.2022. (76)

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. A20-85 - Brigatinib - Addendum zum Auftrag A20-42 - Version 1.0. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3849/2020-10-15_Addendum-IQWiG_Brigatinib_D-542.pdf, abgerufen am: 13.01.2022. (77)

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-56 Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Studienqualität

Da für den Vergleich von Lorlatinib gegenüber der von G-BA festgelegten zVT Brigatinib keine direkt vergleichenden Studien identifiziert werden konnten, wurde zur Bewertung des

Zusatznutzens bezüglich patientenrelevanter Endpunkte ein adjustierter indirekter Vergleich gemäß Bucher über den Brückenkomparator Crizotinib vorgelegt.

Die Basis bilden 2 randomisierte, kontrollierte, multizentrische und internationale klinische Studien (CROWN und ALTA-1L), die beide durch die systematische Literaturrecherche identifiziert wurden.

Die Randomisierungssequenz wurde in beiden Studien adäquat mittels eines zentralen computergenerierten Randomisierungsplans erzeugt und die Zuteilung in die Behandlungsarme Lorlatinib oder Crizotinib bzw. Brigatinib oder Crizotinib erfolgte in einem Verhältnis von 1:1. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial der beiden Studien CROWN und ALTA-1L insgesamt auf Studienebene als niedrig einzuschätzen ist.

Es liegt ein methodisch adäquat durchgeführter adjustierter indirekter Vergleich vor. Die beiden zugrundeliegenden randomisierten klinischen Studien weisen eine hinreichende Vergleichbarkeit in ihren wesentlichen strukturellen Merkmalen auf.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Verträglichkeit im Rahmen der Nutzenbewertung von Lorlatinib herangezogen wurden, sind unmittelbar patientenrelevant.

Der aus Sicht von Pfizer patientenrelevante Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde objektiviert durch die Bewertung eines bezüglich der aktuellen Studientherapie verblindeten Prüf-Komitees eingeschätzt. Dieser Endpunkt besitzt daher kein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

Für die Endpunkte OS und PFS wurde jeweils eine objektive und unverzerrte Messbarkeit gewährleistet und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte OS und PFS als niedrig eingestuft.

Die eingesetzten und analysierten Instrumente zur Erhebung der krankheitsspezifischen Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13) sind jeweils im vorliegenden Indikationsgebiet validierte und allgemein anerkannte Fragebögen. Einige Dimensionen des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-LC13 ergeben patientenrelevante Aussagen zur Morbidität. Diese Analysen werden ebenfalls vorgelegt und bewertet. Eine mögliche Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns kann nicht ausgeschlossen werden, nichtsdestotrotz wird aufgrund der Verwendung validierter und standardisierter Fragebögen ein niedriges Verzerrungspotenzial für die damit erhobenen Endpunkte angenommen.

Evidenzstufe

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen eines indirekten Vergleichs, basierend auf zwei randomisierten klinischen Studien, die gemäß § 5 Abs. 6 Satz 3 Nr. 2, 5. Kapitel VerfO den Evidenzgrad Ib besitzen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

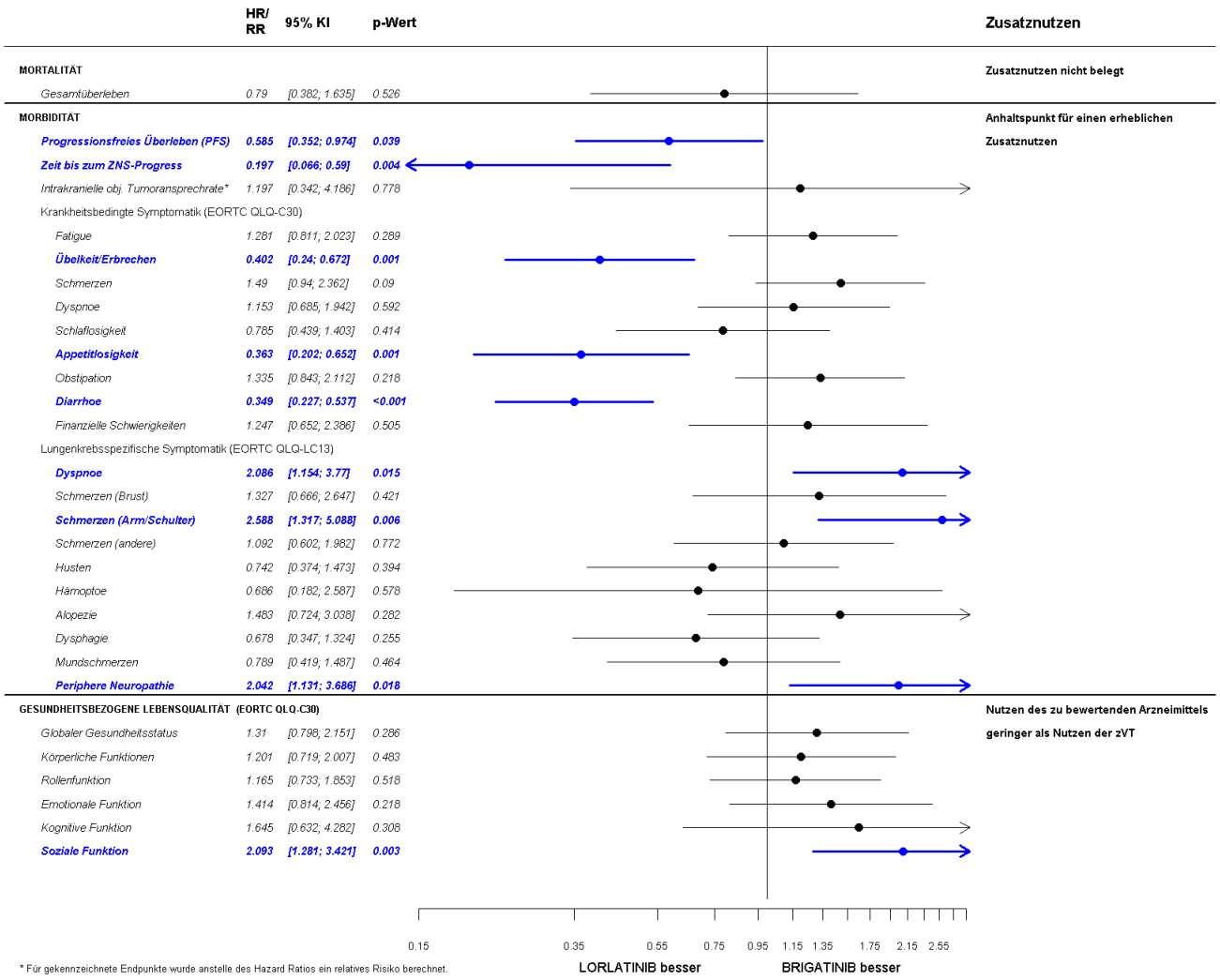


Abbildung 4-156: Forest Plot Wahrscheinlichkeit und Ausmaß Zusatznutzen der Wirksamkeit – Ergebnisse aus indirektem Vergleich

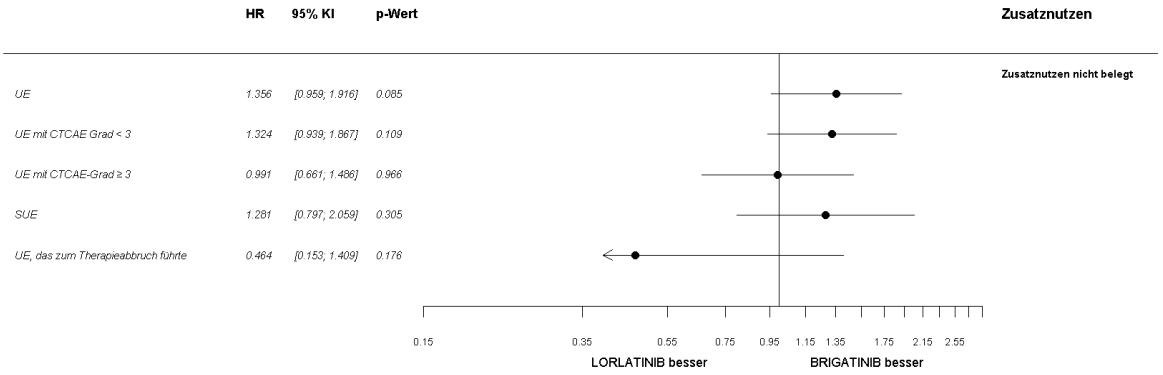
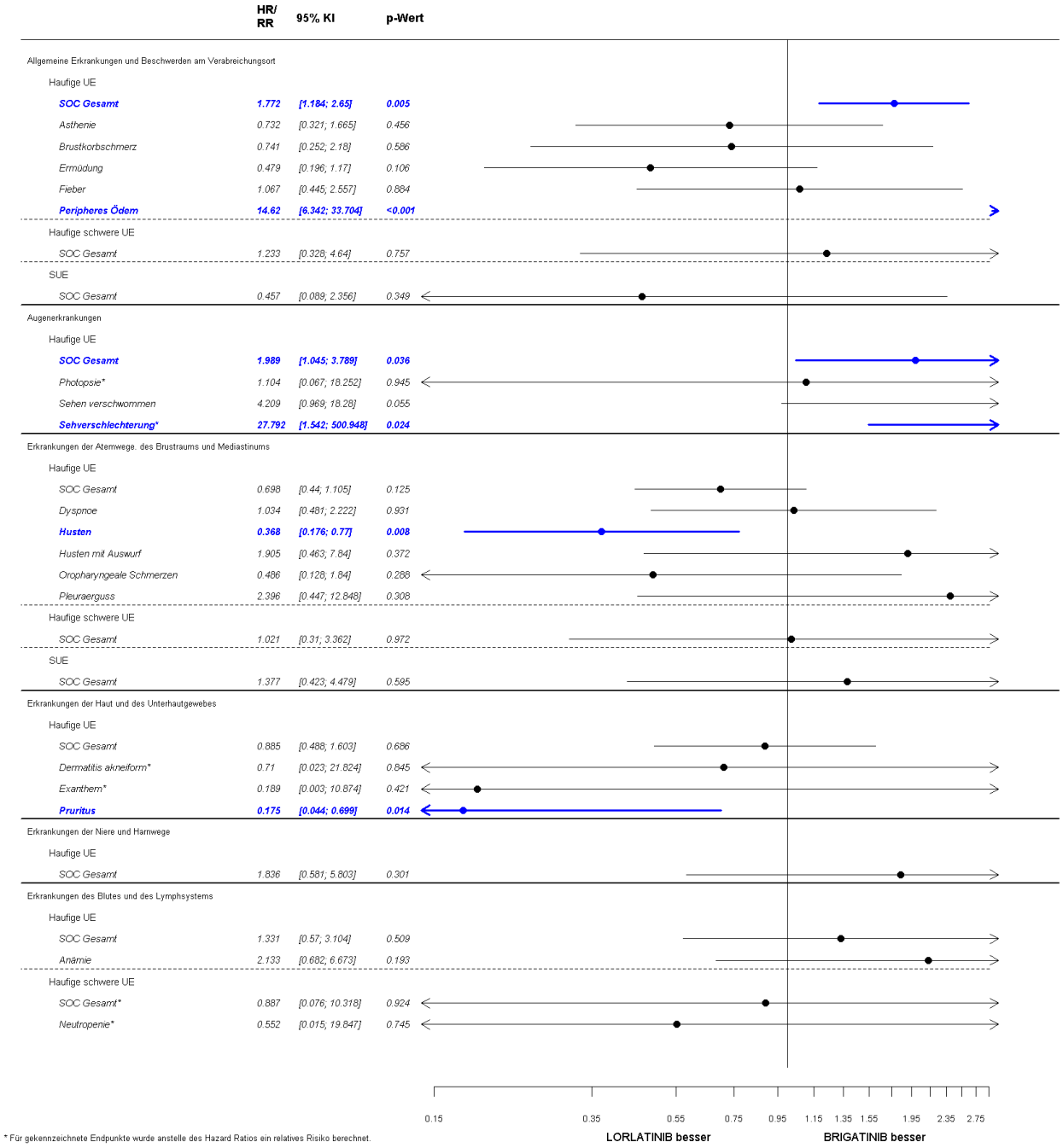
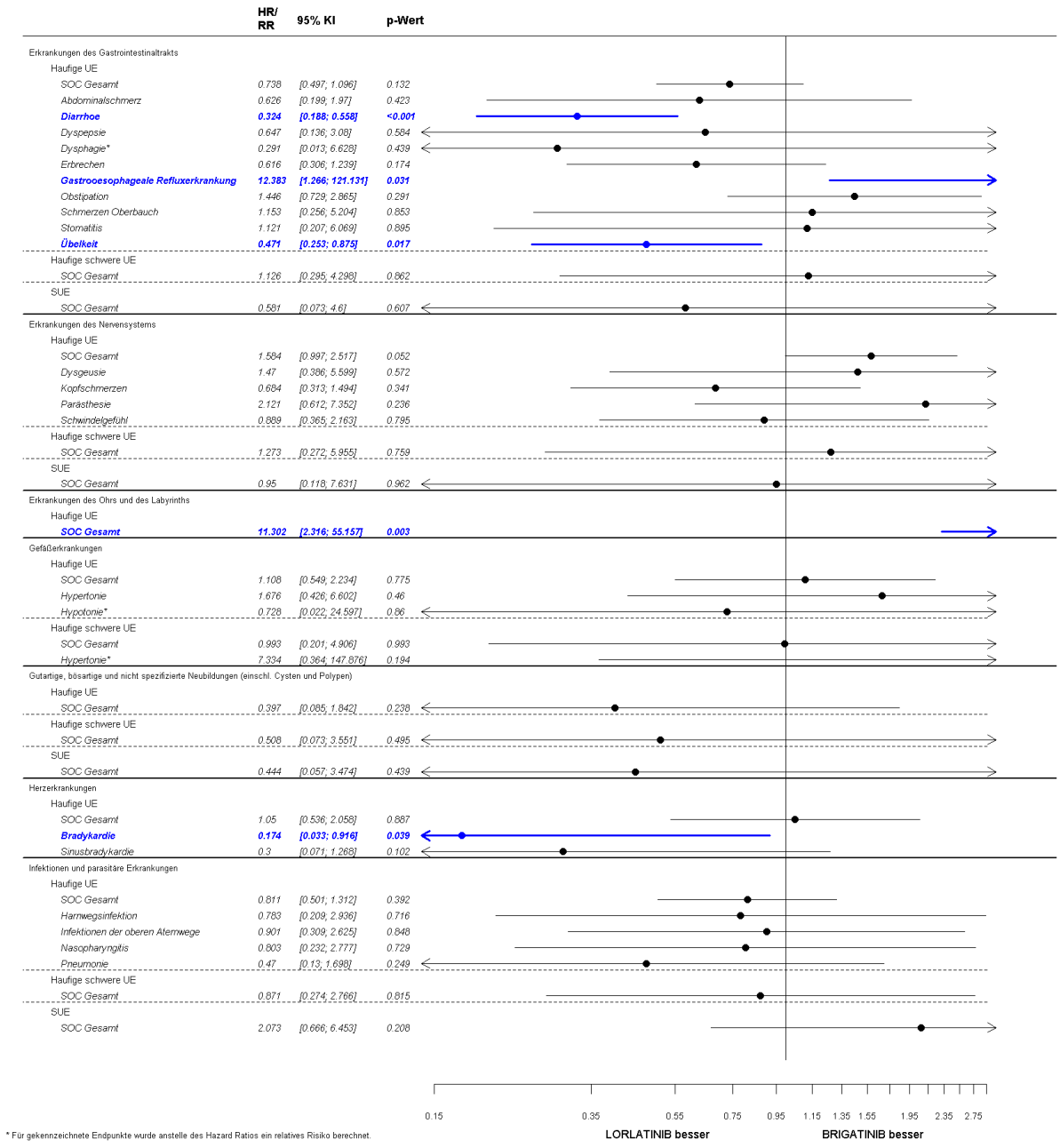


Abbildung 4-157: Forest Plot Wahrscheinlichkeit und Ausmaß Zusatznutzen UE allgemeine Raten – Ergebnisse aus indirektem Vergleich



* Für gekennzeichnete Endpunkte wurde anstelle des Hazard Ratios ein relatives Risiko berechnet.



* Für gekennzeichnete Endpunkte wurde anstelle des Hazard Ratios ein relatives Risiko berechnet.

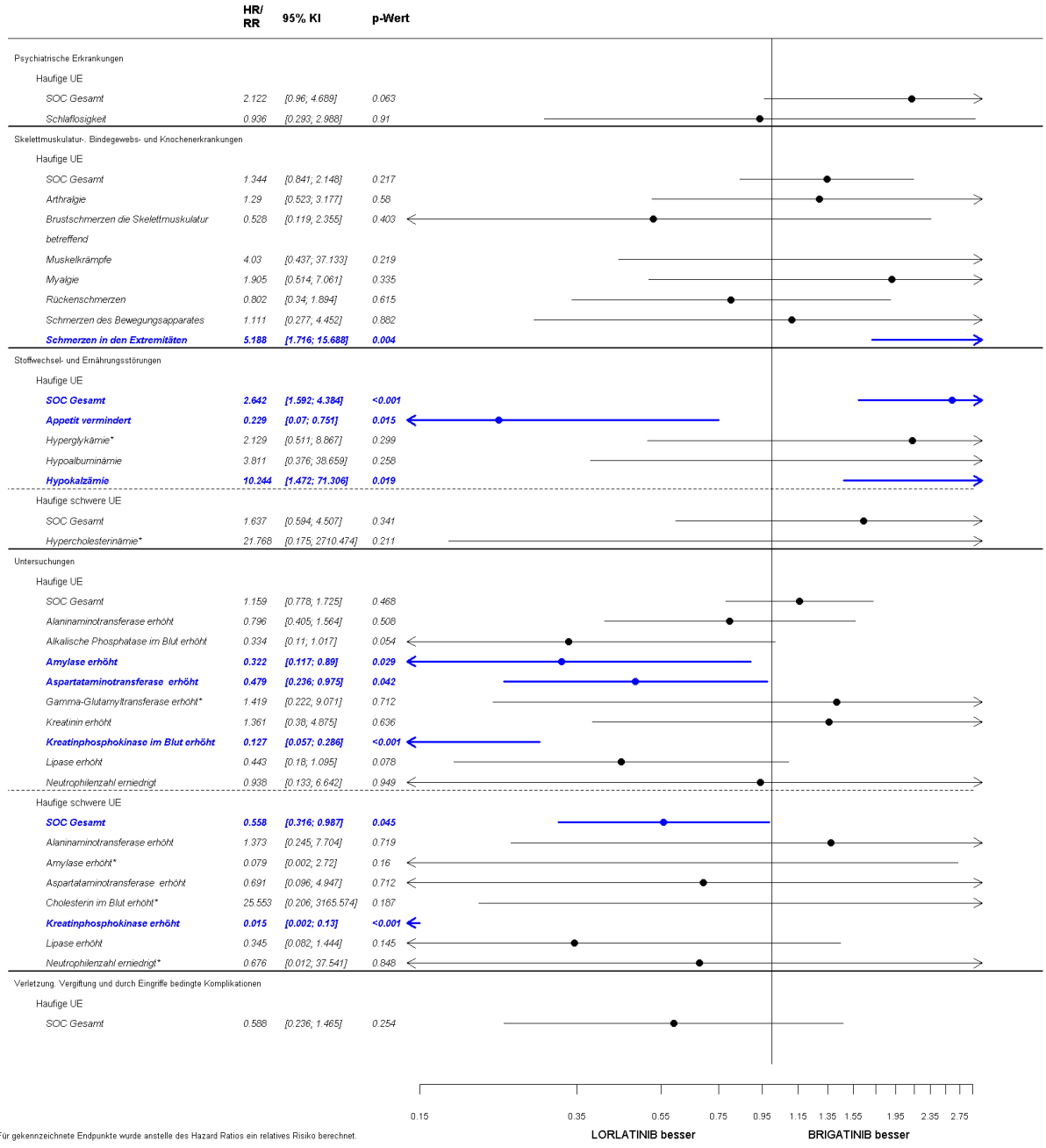


Abbildung 4-158: Forest Plot Zusatznutzen UE auf SOC/ PT Ebene – Ergebnisse aus indirektem Vergleich

Die Ergebnissicherheit des Vergleichs wird mit einem Anhaltspunkt angegeben, da die Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lorlatinib gegenüber der zVT Brigatinib auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher bewertet wurde.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib zeigen einen numerischen, jedoch statistisch nicht signifikanten Vorteil von Lorlatinib für den Endpunkt Gesamtüberleben (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,790 [0,382; 1,635]; 0.526).

Die HR für das Gesamtüberleben zeigte in der CROWN-Studie für Lorlatinib gegenüber Crizotinib ebenfalls einen numerischen, jedoch statistisch nicht signifikanten Vorteil von 0,719 (95 %-KI: 0,414; 1,249), wobei das mediane Überleben weder im Lorlatinib-Arm noch im Crizotinib-Arm erreicht wurde. In der ALTA-1L-Studie war das mediane Überleben ebenfalls weder in Brigatinib-Arm noch im Crizotinib-Arm erreicht, und die HR [95 %-KI] für das Gesamtüberleben lag bei 0,91 [0,57; 1,47] zugunsten von Brigatinib.

Eine Verlängerung der Überlebensdauer steht als Therapieziel für Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positiven NSCLC als Therapieziel im Vordergrund, das OS ist somit per se patientenrelevant.

Bei der Interpretation des OS im vorliegenden Dossier muss beachtet werden, wie die Patienten in den beiden zugrundeliegenden Studien nach dem Versagen der Erstlinientherapie weiter behandelt wurden. In der CROWN-Studie war ein Crossover zwischen den Studienarmen nicht erlaubt. Aus den Daten zur nachfolgenden Behandlung geht hervor, dass von den 149 Patienten im Lorlatinib-Arm 26 Patienten mindestens eine weitere Therapie begonnen haben. Demgegenüber stehen 86 Patienten, die nach der Behandlung mit Crizotinib (n=147) mindestens eine weitere Therapie begonnen haben. Von diesen 86 Personen im Crizotinib-Arm wurden 79 Patienten mit einem ALK-TKI behandelt, der überwiegende Teil davon mit Alectinib (n=53) oder Brigatinib (n=17). Es lässt sich demnach festhalten, dass 92 % der Patienten, die nach der Studienbehandlung durch Crizotinib noch eine weitere Behandlung in Anspruch genommen haben, mit einem ALK-TKI behandelt wurden. In der ALTA-1L Studie war ein Crossover erlaubt, was von keinem der 137 Patienten (0 %) des Brigatinib-Arms und von 61 Patienten der 138 Patienten (44,2 %) im Crizotinib-Arm in Anspruch genommen wurde. Darüber hinaus liegen Daten zur Inanspruchnahme von Folgetherapien für den primären Datenschnitt der ALTA-1L Studie vor. Von den 137 Patienten im Brigatinib-Arm nahmen 35 Patienten mindestens eine Folgetherapie in Anspruch, 31 Patienten davon mit einem ALK-TKI. Im Crizotinib-Arm begannen 97 Patienten mindestens eine Folgetherapie, 93 Patienten davon mit einem ALK-TKI. Die meisten Patienten hiervon wurden entweder mit Brigatinib (n=73) oder Alectinib (n=24) behandelt. Für die Studie ALTA-1L lässt sich demnach festhalten,

dass 96 % der Patienten im Crizotinib-Arm, die nach der Studienbehandlung eine Folgetherapie in Anspruch genommen haben, mit einem ALK-TKI behandelt wurden.

Insgesamt sind die Anteile der Patienten, die nach einer nicht erfolgreichen Behandlung durch Crizotinib im Rahmen der Studien in einer anschließenden Folgetherapie mit einem ALK-TKI behandelt wurden, sehr gut vergleichbar, sodass hier angenommen werden kann, dass keine Beeinflussung des OS durch unterschiedliche Ansätze in der Folgetherapie stattgefunden hat.

Insgesamt ist für den Endpunkt Mortalität, gemessen anhand des OS, **der Zusatznutzen durch die präsentierten Ergebnisse nicht belegt**.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das PFS war definiert als die Zeit ab dem Datum der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten, objektiven, durch das BICR beurteilten Krankheitsprogression oder Tod während der Studie aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignete.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zeigen, dass das PFS mit Lorlatinib gegenüber Brigatinib statistisch signifikant verlängert wurde (HR [95 % -KI]; p-Wert: 0,585 [0,352; 0,974]; 0,039). Das Risiko im Verlauf der Erkrankung eine Progression zu erleiden oder zu sterben war demnach unter Lorlatinib um ca. 41 % niedriger als unter Brigatinib.

Das PFS ist in Studien onkologischer Wirkstoffe zur Therapie fortgeschrittener Erkrankungsstadien ein gebräuchlicher Wirksamkeitsendpunkt (33). Dies gilt auch für Studien im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen NSCLC (34). Das PFS wird schneller erreicht als OS und kann zudem nicht durch die Effekte von Folgetherapien beeinflusst werden (7, 34). Die standardisierte bildgebende Endpunkterhebung anhand der RECIST-Kriterien (v 1.1) und die Beurteilung von einem BICR gewährleisten in den vorliegenden Studien die Validität des Endpunktes.

Das PFS ist für Patienten mit Lungenkarzinom per se auch dann relevant, wenn es nicht mit einem Vorteil für das Gesamtüberleben verbunden ist. Untersuchungen bei Patienten mit NSCLC zeigten, dass eine Verlängerung des PFS neben der Verbesserung der Symptomatik als besonders wichtig von den Patienten bewertet wurde (44–46). Auch eine weitere Patientenpräferenzstudie mit 211 deutschen NSCLC-Patienten in Stadium IIIB/IV kommt zu dem Ergebnis, dass unabhängig voneinander die Verlängerung des PFS und die Reduktion von tumorassoziierten Symptomen die beiden wichtigsten Faktoren für die Präferenz der Patienten bei einer Therapieentscheidung sind (47).

Für Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC gelten die oben genannten Gründe in besonderem Maße, da die Überlebensraten deutlich höher sind als bei nicht-treiber-mutiertem NSCLC. Während valide Zahlen zum Überleben demnach erst nach langer Zeit

vorliegen, kann eine Betrachtung des PFS bereits zum jetzigen Zeitpunkt Auskunft über die Wirksamkeit der Behandlung geben. Ein verlängertes PFS geht mit einer Stabilisierung der Erkrankung einher, wobei gleichzeitig relevante Nebenwirkungen durch Folgetherapien vermieden werden. Auch von Klinikern wird deshalb die Bedeutung des PFS für die Behandlung der Patienten immer wieder hervorgehoben, wobei bei der Entscheidung über das Mittel der Wahl bei einem vergleichbaren Gesamtüberleben neben dem Verträglichkeitsprofil das zu erwartende PFS eine wichtige Rolle spielt.

Für den Endpunkt PFS ist ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen festzuhalten.

Intrakranielles Tumoransprechen

Das intrakranielle Ansprechen war definiert als CR oder PR bewertet durch eine modifizierte Version der RECIST-Kriterien v1.1 durch das BICR vom Tag der Randomisierung bis zu einer dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Beginn einer neuen Antitumor-Behandlung unter ausschließlicher Berücksichtigung der intrakraniellen Läsionen in dem Teil der Gesamtpopulation mit mindestens einer Metastase im Zentralnervensystem bei Studieneintritt. CR und PR mussten durch eine erneute Bewertung mindestens 4 Wochen nachdem die Kriterien für ein Ansprechen erfüllt wurden, bestätigt werden. Die intrakranielle Ansprechrate (IC-ORR) war definiert als der Anteil an Patienten mit intrakraniellem Ansprechen.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der vom G-BA festgelegten zVT Brigatinib zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Lorlatinib und Brigatinib. Beide weisen eine sehr gute intrakranielle Tumoransprechrate gegenüber Crizotinib auf, wobei die gute Durchdringung der Blut-Hirn-Schranke unter Lorlatinib dazu beiträgt, dass mehr Patienten (70,6 %) ein vollständiges Ansprechen erreichen als unter Brigatinib (27,8 %).

Klinische Studien bei ALK-positiven Patienten zeigen, dass bereits vor Beginn einer Erstlinientherapie etwa ein Viertel bis ein Drittel der Patienten ZNS-Metastasen aufweisen und die Inzidenzen im Laufe der Erkrankung ständig ansteigen, wobei bis zu 70 % der Patienten mit ALK-positivem NSCLC im Verlauf ihrer Erkrankung ZNS-Metastasen entwickeln (12–17). Vermutlich liegt die tatsächliche Häufigkeit sogar noch höher, da es Hinweise darauf gibt, dass pathologisch zum Teil mehr ZNS-Metastasen nachgewiesen werden können, als zuvor klinisch feststellbar waren (18). Durch die bisher erzielten längeren Überlebenszeiten, durch die z. T. auch schlechte Liquorgängigkeit oder das unzureichende intrakranielle Ansprechen der zuvor verwendeten Wirkstoffe steigt auch das Risiko für ZNS-Metastasen (19–21).

ZNS-Metastasen sind ein häufiger und relevanter Ort des Progresses bei NSCLC allgemein und beim ALK-positiven NSCLC im Speziellen und verschlechtern neben der Prognose auch die Lebensqualität (14, 22–24). ZNS-Metastasen können in Abhängigkeit von ihrer Lage und Größe schwerwiegende und sehr belastende Symptome verursachen. Zu diesen Symptomen gehören Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, kognitive Störungen, Sprachstörungen, Sehstörungen, Gangstörungen und epileptische Anfälle bis hin zum Delir (25,

26). All diese Symptome stellen einen massiven Eingriff in das alltägliche Leben dar und sind für die Patienten selbst wie für das Umfeld der Patienten sehr belastend.

Sprechen die ZNS-Metastasen nicht ausreichend auf eine Therapie an, ist ein Therapiewechsel zu einer Ganzhirnbestrahlung fast unerlässlich, was langfristig mit irreversiblen Einschränkungen der Lebensqualität verbunden sein kann. Gerade für das beim ALK-positiven NSCLC durchschnittlich jüngere Patientenkollektiv gilt es die meist irreversiblen und z. T. tödlich verlaufenden Spätfolgen zu vermeiden (27–30).

Das zeitnahe Ansprechen auf eine Therapie und damit die Kontrolle über den Tumor ermöglicht es, die Progression der Krankheit und das Auftreten von Krankheitssymptomen zu verzögern (31). Durch das Ansprechen der intrakraniellen Tumore auf eine Therapie, gerade auch beim Vorliegen von Resistenzmutationen, verzögert sich die Verschlechterung der Symptome bei Patienten mit Hirnmetastasen und die Entwicklung von Symptomen bei asymptomatischen Patienten. So kann eine für die z. T. noch sehr jungen Patienten stark belastende Ganzhirnbestrahlung verhindert oder zumindest hinausgezögert werden (32).

Die Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich zwischen Lorlatinib und Brigatinib sowie die Ergebnisse der CROWN-Studie zeigen deutlich, dass unter Lorlatinib eine gute intrakranielle Ansprechrate erreicht werden kann, wobei ca. drei Viertel der Patienten mit Hirnmetastasen zu Beginn der Therapie ein vollständiges Ansprechen aufweisen. Es ist daher davon auszugehen, dass durch die Behandlung mit Lorlatinib die Belastungen durch die oben genannten Symptome und Begleiterscheinungen der ZNS-Metastasen weniger bzw. weniger stark auftreten.

Da unter dem Endpunkt IC-ORR sowohl das vollständige Ansprechen als auch das partielle Ansprechen zusammengefasst werden und dafür im indirekten Vergleich kein Unterschied zwischen Brigatinib und Lorlatinib beobachtet werden konnte, wird für den Endpunkt intrakranielles Ansprechen insgesamt kein Zusatznutzen beansprucht.

Zeit bis zur intrakraniellen Progression

Die gute intrakranielle Wirksamkeit von Lorlatinib spiegelt sich auch im Endpunkt Zeit bis zur intrakraniellen Progression wider. Diese ist definiert als die Zeit ab der ersten Studienmedikation bis zum Datum der ersten dokumentierten objektiven Progression der intrakraniellen Erkrankung beurteilt durch das BICR, die auf dem Auftreten neuer ZNS-Metastasen oder der Progression existierender ZNS-Metastasen beruhte.

Wie beim Endpunkt intrakranielle Ansprechrate beschrieben, ist die intrakranielle Wirksamkeit speziell beim ALK-positiven NSCLC von enormer Bedeutung. So sind Patienten mit treibermutierten ALK-positiven NSCLC gegenüber Patienten mit unselektiertem NSCLC aufgrund des längeren Gesamtüberlebens einem höheren Risiko ausgesetzt, im Laufe der Therapie ZNS-Metastasen zu bekommen.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib zeigen klar, dass die Zeit bis zum intrakraniellen Progress mit Lorlatinib statistisch signifikant verlängert wurde (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,197 [0,066; 0,590]; 0,004).

In der ALTA-1L Studie wurde in Bezug auf die ITT-Population bei 22 der 137 Patienten (16,1 %) im Brigatinib-Arm und 36 der 138 Patienten (26,1 %) im Crizotinib-Arm ein ZNS-Progress beobachtet. Das Risiko eines ZNS-Progresses war unter Brigatinib gegenüber der Behandlung mit Crizotinib statistisch signifikant um 70 % reduziert (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,30 [0,17; 0,53]; < 0,0001). Mit Brigatinib konnte somit die Progression bestehender Hirnmetastasen als auch die Entstehung neuer Hirnmetastasen vermieden bzw. hinausgezögert werden. In der CROWN-Studie wurde bei insgesamt n=50 Patienten ab dem Zeitpunkt der Randomisierung eine intrakranielle Progression beobachtet. Es ergab sich ein signifikanter Vorteil von Lorlatinib gegenüber Crizotinib, welcher sich in einer Risikoreduktion von 94 % ausdrückt (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,059 [0,023; 0,151]; < 0,001). Die mediane Zeit bis zur intrakraniellen Progression war bei Patienten im Lorlatinib-Arm noch nicht erreicht, während sie bei Patienten im Crizotinib-Arm 16,6 Monate betrug. Mit Lorlatinib konnte demnach äquivalent zu Brigatinib die Progression bestehender Hirnmetastasen als auch die Entstehung neuer Hirnmetastasen vermieden bzw. hinausgezögert werden, jedoch in einem noch größeren Ausmaß, was sich im indirekten Vergleich auch in dem oben erwähnten statistisch signifikanten Vorteil von Lorlatinib gegenüber Brigatinib ausdrückt.

Für den Endpunkt Zeit bis zur intrakraniellen Progression ist ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen festzuhalten.

Krankheitsbezogene und lungenkrebsspezifische Symptomatik

Symptome sind in der Regel durch den Patienten selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen einer Erkrankung, die zum einen durch die Erkrankung selbst, zum anderen aber auch durch die zur Behandlung eingesetzte Therapie verursacht werden können. Die Patientenrelevanz ergibt sich daraus, dass es sich um durch den Patienten selbst erfahrbare Faktoren handelt. Patienten mit NSCLC leiden erheblich unter der krankheitsbedingten Symptomatik und sind massiv in ihrer Lebensqualität eingeschränkt (32). Die Verbesserung der Symptomatik der schwerkranken NSCLC-Patienten, gemessen anhand der patientenberichteten Angaben des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-LC13 sind entsprechend als patientenrelevant einzustufen.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs des EORTC QLQ-C30 zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib zeigen, dass die Zeit bis zur Verschlechterung (mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz) in drei der neun Symptome statistisch signifikant länger zugunsten von Lorlatinib gegenüber Brigatinib ist. Dazu zählen die Symptome Übelkeit/Erbrechen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,402 [0,240; 0,672]; < ,0001), Appetitlosigkeit (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,363, [0,202; 0,652]; < ,0001) und Diarrhoe (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,349, [0,227; 0,537]; < ,0001). Für die Symptomskala Übelkeit/Erbrechen liegt in der Studie ALTA-1L für Brigatinib eine mediane Zeit bis zur Verschlechterung von ca. 12 Monaten vor. Im Crizotinib-Arm der Studie wird die mediane Zeit bis zur Verschlechterung

mit 2,8 Monaten angegeben. Während diese Zeit bis zur Verschlechterung in der CROWN-Studie im Crizotinib-Arm mit 2 Monaten in etwa vergleichbar ist, ist die mediane Zeit im Lorlatinib-Arm noch nicht erreicht. Für die Symptomskala Diarrhoe konnte in der CROWN-Studie unter Lorlatinib die Zeit bis zur ersten Verschlechterung gegenüber Crizotinib mehr als verachtfacht werden (15,7 Monate vs. 1,9 Monate) während in der ALTA-1L Studie die Zeit bis zur Verschlechterung unter Brigatinib kürzer war als unter Crizotinib (2,1 vs. 2,8 Monate).

Für die Symptome Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten zeigte der indirekte Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Lorlatinib und Brigatinib.

Um die lungenkrebsspezifische Symptomatik abzubilden, wurde der EORTC QLQ-LC13 eingesetzt. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib zeigen, dass für den Endpunkt Symptomatik gemessen anhand der Zeit bis zur ersten Verschlechterung in 3 Skalen des QLQ-LC13 ein Nachteil von Lorlatinib gegenüber der zVT Brigatinib vorliegt. Diese 3 Skalen sind Dyspnoe (HR [95 %-KI]; p-Wert: 2,086, [1,154; 3,770]; 0,015), Schmerzen im Arm oder der Schulter (HR [95 %-KI]; p-Wert: 2,588, [1,317; 5,088]; 0,006) sowie periphere Neuropathie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 2,042, [1,131; 3,686]; 0,018), wobei sich der Nachteil in der Skala Dyspnoe bei den Verträglichkeitsendpunkten nicht zeigt. Die Analysen der anderen Skalen ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Gesamtschau zur krankheitsbezogenen Symptomatik gemessen anhand patientenberichteter Endpunkte ist festzuhalten, dass bei 3 Symptomskalen ein Vorteil für Lorlatinib gegenüber der zVT Brigatinib und bei weiteren 3 Skalen ein Nachteil von Lorlatinib vorliegt. In der Mehrzahl der Skalen ergab der indirekte Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Der in der lungenkrebsspezifischen Symptomatik beobachtete Nachteil von Lorlatinib gegenüber Brigatinib wird durch den erkennbaren erheblichen Zusatznutzen für krankheitsbezogene Symptome anhand des EORTC QLQ-C30 aufgewogen, weshalb insgesamt im Hinblick auf krankheitsbezogene und lungenkrebsspezifische Symptomatik kein Zusatznutzen für Lorlatinib gegenüber der zVT Brigatinib abgeleitet wird.

Fazit zur Morbidität

In der Gesamtschau der Endpunkte der Morbidität (PFS, intrakranielles Ansprechen, Zeit bis zur intrakraniellen Progression, krankheitsbezogene und lungenkrebsspezifische Symptomatik) überwiegt der Vorteil von Lorlatinib gegenüber Brigatinib, weshalb für diese Nutzendimension ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet wird.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß QLQ-C30

Der möglichst lange Erhalt einer möglichst hohen Lebensqualität ist von entscheidender Patientenrelevanz und zählt zu den grundlegenden Therapiezielen bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (37). Ergänzend hierzu gilt die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als auch nach Ansicht des IQWiG zu den unbestreitbar patientenrelevanten Endpunkten einer klinischen Untersuchung und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden (11, 55, 56).

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zeigen, dass in vier der fünf Funktionsskalen kein statistisch signifikanter Unterschied für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib vorliegt. Auch für den globalen Gesundheitsstatus ist kein Unterschied zwischen Lorlatinib und Brigatinib zu verzeichnen. Lediglich in der Funktionsskala soziale Funktion liegt ein statistisch signifikanter Nachteil von Lorlatinib vor (HR [95%-KI]; p-Wert: 2,093, [1,281; 3,421], 0,003).

In der Gesamtschau wird für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß QLQ-C30 ein geringerer Nutzen** von Lorlatinib im Vergleich zur zVT abgeleitet.

Verträglichkeit

Der indirekte Vergleich für die Verträglichkeitsendpunkte UE, SUE, UE mit CTCAE-Grad < 3, UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib. Die Verträglichkeitsprofile der beiden Medikamente sind für die Gesamtraten entsprechend gut vergleichbar. Ein numerischer Vorteil von Lorlatinib gegenüber Brigatinib, wenn auch statistisch nicht signifikant, liegt bei den Gesamtraten für UE vor, die zum Therapieabbruch führten.

Beim indirekten Vergleich der häufigen UE (Inzidenz ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm) konnten einige der UE nicht analysiert werden, da für die Studie ALTA-1L nur Daten aus dem eingereichten Dossier sowie aus Publikationen vorliegen. Das bedeutet, dass für SOC und PT der CROWN-Studie, die in ≥ 10 Patienten in einem Studienarm vorliegen, die aber in der Studie ALTA-1L seltener waren, häufig keine Vergleichszahlen aus ALTA-1L vorliegen. Im gegenteiligen Fall konnte ein indirekter Vergleich berechnet werden, da für CROWN patientenindividuelle Zahlen vorliegen.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib zeigen, dass für die häufigen UE bei 9 Ereignissen ein statistisch signifikanter Vorteil von Lorlatinib gegenüber der zVT Brigatinib vorliegt. Darunter fallen die PT Bradykardie der SOC Herzerkrankungen, in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes die PTs Diarrhoe und

Übelkeit, in der SOC Untersuchungen die PTs Amylase erhöht, Asparatataminotransferase erhöht und Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörung der PT Appetit vermindert, in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums der PT Husten und in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes der PT Pruritus.

Demgegenüber stehen 8 Ereignisse, bei denen ein statistisch signifikanter Nachteil von Lorlatinib gegenüber Brigatinib vorliegt. Darunter sind die SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts die PT Gastrooesophageale Refluxerkrankung, die SOC Augenerkrankungen, die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie der untergeordnete PT Ödem peripher, die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen mit dem dazugehörigen PT Hypokalzämie sowie der PT Schmerz in den Extremitäten der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Lorlatinib und der zVT Brigatinib zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der häufigen SUE in den beiden Studien.

Für häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Lorlatinib gegenüber der zVT Brigatinib für die SOC Untersuchungen sowie den untergeordneten PT erhöhte Kreatinphosphokinase.

Wie oben bereits beschrieben, konnte nicht für sämtliche UE nach SOC und PT ein indirekter Vergleich zwischen Lorlatinib und Brigatinib berechnet werden. Deshalb sei hier explizit darauf hingewiesen, dass die Möglichkeit besteht, dass für SOC und PT, für die weder im Dossier von Brigatinib noch in einer Publikation der Studie ALTA-1L Ergebnisse vorliegen, die jedoch in der Studie CROWN häufig aufgetreten sind und bei denen ein Nachteil von Lorlatinib gegenüber Crizotinib beobachtet wurde, ebenfalls ein Nachteil von Lorlatinib gegenüber Brigatinib besteht. Das ist unter anderem für die unter Lorlatinib gehäuft beobachteten UE Cholesterin im Blut erhöht, Triglyzeride im Blut und Gewicht erhöht der Fall, bei denen in der CROWN-Studie ein Nachteil von Lorlatinib gegenüber Crizotinib vorliegt, jedoch keine Vergleichszahlen für Brigatinib gefunden wurden. Das lässt darauf schließen, dass die Ereignisse in der Studie ALTA-1L in den jeweiligen UE so selten waren, dass sie nicht berichtet wurden. Best und Worst Case Analysen für diese unter Lorlatinib häufigeren Ereignisse zeigen, dass jeweils sowohl ein beobachteter statistisch signifikanter Nachteil für Lorlatinib gegenüber Brigatinib, als auch ein nicht signifikanter Unterschied im Bereich des Möglichen sind. Die oben Nebenwirkungen können jedoch gut behandelt und in den Griff bekommen werden.

Bezüglich der unmittelbaren Patientenrelevanz gibt es Unterschiede bei den einzelnen UE. Manche Parameter werden objektiv gemessen und stellen u. U. Risikofaktoren für andere Komplikationen dar, sind aber vom Patienten nicht primär wahrnehmbar: eine Bradykardie kann beispielsweise bei entsprechender Ausprägung zu lebensbedrohlichen Situationen führen und die Patienten sollten diesbezüglich überwacht werden, allerdings hat ein solches Ereignis per se (definitionsgemäß ab einer Herzfrequenz < 60) nicht automatisch Krankheitswert.

Der Fokus bei der Bewertung liegt daher auf den Nebenwirkungen mit unmittelbaren Konsequenzen für den Patienten.

Es lässt sich bzgl. dieser unmittelbar patientenrelevanten UE feststellen, dass Lorlatinib insbesondere bei den gastrointestinalen UE Vorteile gegenüber Brigatinib aufweist. Zwar ist bei der gastrooesophagealen Refluxerkrankung ein Nachteil zu sehen, es bestehen aber andererseits Vorteile bei Diarrhoe (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,324 [0,0188; 0,558]; < ,0001), Übelkeit (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,471 [0,0253; 0,875]; 0,017) und Appetitverlust (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,229 [0,070; 0,751]; 0,015). Unterstrichen werden diese Vorteile durch die Ergebnisse in den entsprechenden Symptomskalen des EORTC QLQ-C30: hier liegen nicht nur deutliche Vorteile von Lorlatinib gegenüber Crizotinib vor, sondern auch gegenüber der zVT Brigatinib. Diarrhoe ist bei der Behandlung mit zielgerichteten Therapien ein häufiges UE und für den Patienten nicht nur eine unangenehme Nebenwirkung, sondern ein störender und die Lebensqualität beeinflussender Faktor, der nicht immer leicht zu therapieren ist (89, 90).

Zu den Ereignissen mit unmittelbaren Konsequenzen für den Patienten zählt auch Juckreiz, bei dem sich ein signifikanter Vorteil für Lorlatinib zeigte (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,175 [0,044; 0,699]; 0,014).

Besonders hervorzuheben sind die Ergebnisse zum PT Husten. Hier liegt für Lorlatinib ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der zVT Brigatinib vor (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,368 [0,176; 0,770]; 0,008). Husten ist nicht nur als prädiktiver Marker für das Überleben eng mit der Erkrankung assoziiert, sondern gehört bei vielen Patienten mit NSCLC zur gewöhnlichen Begleiterscheinung und kann entsprechend zu einem gewissen Grad als Surrogat der Erkrankung gesehen werden (91, 92). Die Häufigkeit des Auftretens von Husten wird häufig als Marker für das Ansprechen der Therapie interpretiert, sodass dem PT Husten sowohl für Patienten als auch für Kliniker von besonderer Bedeutung ist.

Bei den Nachteilen für Lorlatinib gegenüber Brigatinib sind insbesondere die peripheren Ödeme als vom Patienten spürbares Symptom patientenrelevant (HR [95 %-KI]; p-Wert: 14,620 [6,342; 33,704]; < ,0001). Es scheint plausibel, dass die Schmerzen in den Extremitäten (HR [95 %-KI]; p-Wert: 5,188 [1,716; 15,688]; 0,004) damit in Zusammenhang stehen. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in den mittels EORTC QLQ-LC13 erhobenen lungenkrebsspezifischen Symptomen wider.

Weitere Ereignisse mit unmittelbaren Konsequenzen für den Patienten, bei denen sich ein Nachteil für Lorlatinib zeigte, sind Augenerkrankungen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 1,989 [1,045; 3,789]; 0,036) und Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (HR [95 %-KI]; p-Wert: 11,302 [2,316; 55,157]; 0,003), die jedoch überwiegend niedrige CTCAE-Grade aufwiesen.

Zusammenfassend zeigt sich beim Vergleich der nach der formalen Methodik auswertbaren und unmittelbar patientenrelevanten UE, dass Lorlatinib bei Pruritus und Husten Vorteile

aufweist sowie insbesondere bei mehreren gastrointestinalen Beschwerden, was sich auch in den krankheitsbedingten Symptomen widerspiegelt.

Auf der anderen Seite zeigen sich Nachteile bei (vermutlich teils schmerzhaften) Ödemen sowie leichten (überwiegend Grad 1) Erkrankungen der Augen und des Labyrinths.

Es ist davon auszugehen (kann aber nicht mit der gleichen Methodik ausgewertet werden), dass Nachteile auch bei Gewichtszunahme, Neuropathie und bei Gedächtnisstörungen bestehen.

Insgesamt lässt sich schlussfolgern, dass für Lorlatinib ein sehr unterschiedliches, aber nicht eindeutig besseres oder schlechteres Sicherheitsprofilprofil im Vergleich zu Brigatinib besteht, was sich insbesondere auch bei den Gesamtraten von UE bzw. den Abbruchraten aufgrund von UE zeigt.

Fazit zur Verträglichkeit

In der Gesamtschau wird für den Endpunkt **Verträglichkeit kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher von Lorlatinib mit der zVT Brigatinib über den Brückenkomparator Crizotinib. Dafür werden die Ergebnisse der CROWN-Studie (Lorlatinib vs. Crizotinib) und die der ALTA-1L-Studie (Brigatinib vs. Crizotinib) verwendet.

Die Behandlung der Patienten mit Lorlatinib erzielte nachhaltige und gegenüber der zVT große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA durch eine **Verlängerung des PFS und der Zeit bis zu einer intrakraniellen Progression**. Insbesondere Letzteres unterstreicht die durch Lorlatinib im Vergleich zu anderen ALK-Inhibitoren verbesserte Durchdringung der Blut-Hirn-Schranke und die damit einhergehende erhöhte Wirksamkeit bezogen auf die Behandlung von Hirnmetastasen. Es bestehen erkennbare Vorteile bezogen auf die erkrankungsbezogenen Symptome, sowie Nachteile im Hinblick auf die lungenkrebsspezifische Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das Sicherheitsprofil von Lorlatinib unterscheidet sich deutlich von dem der zVT. Bei gastrointestinalen UE, Husten und Juckreiz sind Vorteile gegenüber der zVT sichtbar, während bei Ödemen und leichten Erkrankungen der Augen und des Labyrinths ein Nachteil beobachtet wurde. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass Nachteile bezüglich Gewichtszunahme, Neuropathie und bei Gedächtnisstörungen bestehen. Im Hinblick auf die Gesamtraten schwerer und schwerwiegender UE besteht kein signifikanter Unterschied zur zVT, während die Rate an UE, die zum Therapieabbruch führten, unter Lorlatinib etwas geringer war. In der Summe zeigte sich ein zwar deutlich unterschiedliches,

jedoch nicht eindeutig besseres oder schlechteres Sicherheitsprofil von Lorlatinib im Vergleich zur zVT.

In der Gesamtabwägung ergibt sich für Lorlatinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Unter Behandlung mit Lorlatinib erfuhren die Patienten insbesondere eine deutliche Verlängerung der Zeit bis zu einer intrakraniellen Progression und somit einer Verzögerung langfristiger, irreversibler Einschränkungen der Lebensqualität.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-114: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Für den Vergleich von Lorlatinib gegenüber der seitens des G-BA festgelegten zVT Brigatinib oder Alectinib liegen im relevanten Anwendungsgebiet keine direkt vergleichende Studie vor. Über den Brückenkomparator Crizotinib wurde ein indirekter Vergleich berechnet, welcher für den Vergleich von Lorlatinib mit der zVT Brigatinib die beste verfügbare Evidenz darstellt.

Dafür sind mit den CROWN-Studie (Lorlatinib vs. Crizotinib) und ALTA-1L-Studie (Brigatinib vs. Crizotinib) 2 RCTs verfügbar. Für eine valide und methodisch korrekte Durchführung eines indirekten Vergleichs muss sichergestellt sein, dass die hierfür herangezogenen Studien in ihrem Design (allgemeine Merkmale und Vergleichbarkeit der

Behandlung, Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext), ihrer Patientenpopulation (Anwendungsgebiet, Patientencharakteristika, mögliche Effektmodifikatoren) sowie der Operationalisierung und den Analysemethoden der patientenrelevanten Endpunkte hinreichend homogen sind.

Die beiden Studien für den indirekten Vergleich von Lorlatinib gegen die seitens des G-BA vorgegebene zVT Brigatinib sind aus Sicht von Pfizer hinsichtlich der oben beschriebenen wesentlichen Merkmale vergleichbar (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Es wurden keine potenziellen Effektmodifikatoren oder relevanten Unterschiede zwischen den Studien festgestellt. Sensitivitätsanalysen bestätigten die Robustheit der Ergebnisse. Der Zusatznutzen von Lorlatinib gegenüber der zVT kann somit über den im Dossier berechneten indirekten Vergleich abgeleitet werden.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Lorviqua® 25 mg/ 100 mg Filmtabletten: Stand der Information: Januar 2022; 2022 [Abgerufen am: 01.02.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022462.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen-V: Beratungsanforderung 2021-B-135; 2021.

3. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6):683–91.

4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 6.1; 2022 [Abgerufen am: 26.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf.

5. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4):451–5.

6. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist 2008; 13 Suppl 2:19–21.

7. Saad ED, Buyse M. Statistical controversies in clinical research: end points other than overall survival are vital for regulatory approval of anticancer agents. Ann Oncol 2016; 27(3):373–8.

8. European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials; 2012 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf.

9. Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics 2018 [Abgerufen am: 13.07.2021]. Abrufbar unter: URL: https://www.fda.gov/media/71195/download.

10. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: EMA/CHMP/205/95 Rev.5; 2018 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.

11. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. AM-NutzenV - Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V; 2021 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html.

12. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2014; 371(23):2167–77.

13. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. The Lancet 2017; 389(10072):917–29.

14. Fallet V, Cadranel J, Doubre H, Toper C, Monnet I, Chinet T et al. Prospective screening for ALK: clinical features and outcome according to ALK status. Eur J Cancer 2014; 50(7):1239–46.

15. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. The Lancet 2017 [Abgerufen am: 06.07.2017]; 390(10089):29–39.

16. Gainor JF, Tseng D, Yoda S, Dagogo-Jack I, Friboulet L, Lin JJ et al. Patterns of Metastatic Spread and Mechanisms of Resistance to Crizotinib in ROS1-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. JCO Precision Oncology 2017; (1):1–13.

17. Patil T, Smith DE, Bunn PA, Aisner DL, Le AT, Hancock M et al. The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non–Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 2018; 13(11):1717–26.

18. Fuchs J, Früh M, Papachristofilou A, Bubendorf L, Häuptle P, Jost L et al. Resection of isolated brain metastases in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients – evaluation of outcome and prognostic factors: A retrospective multicenter study. PLOS ONE 2021; 16(6):e0253601.

19. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. Lung Cancer 2015; 88(1):108–11.

20. Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo W-L, Shen Z, Tan W et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. J Clin Oncol 2011; 29(15):e443-5.

21. Metro G, Lunardi G, Floridi P, Pascali JP, Marcomigni L, Chiari R et al. CSF Concentration of Crizotinib in Two ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with CNS Metastases Deriving Clinical Benefit from Treatment. J Thorac Oncol 2015; 10(5):e26-e27.

22. Owen S, Souhami L. The Management of Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer. Front Oncol 2014; 4:248. Abrufbar unter: URL: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2014.00248.

23. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. J Clin Oncol 2012; 30(4):419–25.

24. Ali A, Goffin JR, Arnold A, Ellis PM. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. Curr Oncol 2013; 20(4):e300-6.

25. Chamberlain MC, Baik CS, Gadi VK, Bhatia S, Chow LQ. Systemic therapy of brain metastases: non-small cell lung cancer, breast cancer, and melanoma. Neuro-oncology 2017; 19(1):i1-i24.

26. Guérin A, Sasane M, Zhang J, Culver KW, Dea K, Nitulescu R et al. Brain metastases in patients with ALK+ non-small cell lung cancer: clinical symptoms, treatment patterns and economic burden. Journal of medical economics 2015; 18(4):312–22.

27. Shaw MG, Ball DL. Treatment of brain metastases in lung cancer: strategies to avoid/reduce late complications of whole brain radiation therapy. Current treatment options in oncology 2013; 14(4):553–67.

28. Brown PD, Asher AL, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK et al. NCCTG N0574 (Alliance): A phase III randomized trial of whole brain radiation therapy (WBRT) in addition to radiosurgery (SRS) in patients with 1 to 3 brain metastases. (Abstract LBA4); 2015 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.18_suppl.lba4.

29. Chang E, Wefel J, Hess K, Allen P, Lang F, Kornguth D et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2009; 10(11):1037–44.

30. Landi L, Cappuzzo F. Achievements and future developments of ALK-TKIs in the management of CNS metastases from ALK-positive NSCLC. Transl Lung Cancer Res 2016; 5(6):579–87.

31. Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandjian D et al. Overall Response Rate, Progression-Free Survival, and Overall Survival With Targeted and Standard Therapies in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: US Food and Drug Administration Trial-Level and Patient-Level Analyses. Journal of Clinical Oncology 2015; 33(9):1008–14.

32. Marinis F de, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 2008; 3(1):30–6.

33. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45(2):228–47.

34. Pilz LR, Manegold C, Schmid-Bindert G. Statistical considerations and endpoints for clinical lung cancer studies: Can progression free survival (PFS) substitute overall survival (OS) as a valid endpoint in clinical trials for advanced non-small-cell lung cancer? Transl Lung Cancer Res 2012; 1(1):26–35.

35. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol 2017; 28(10):2340–66.

36. ESMO. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; 2020 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer.

37. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Lungenkarzinom; 2018 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_l_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf.

38. Onkopedia. Leitlinie Lungenkarzinom, nicht kleinzellig (NSCLC); 2021 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html.

39. Garon EB. Issues surrounding clinical trial endpoints in solid malignancies with a focus on metastatic non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2012; 77(3):475–81.

40. Plunkett TA, Chrystal KF, Harper PG. Quality of life and the treatment of advanced lung cancer. Clin Lung Cancer 2003; 5(1):28–32.

41. Tse BC, Said BI, Fan ZJ, Hueniken K, Patel D, Gill G et al. Longitudinal Health Utilities, Symptoms and Toxicities in Patients with ALK-Rearranged Lung Cancer Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors: A Prospective Real-World Assessment 2020; 27(6).

42. Degner LF, Sloan JA. Symptom distress in newly diagnosed ambulatory cancer patients and as a predictor of survival in lung cancer. J Pain Symptom Manage 1995; 10(6):423–31.

43. McCannon J, Temel J. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. J Support Oncol 2012; 10(1):1–9.

44. Bridges JFP, Mohamed AF, Finnern HW, Woehl A, Hauber AB. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. Lung Cancer 2012; 77(1):224–31.

45. Bridges JFP, La Cruz M de, Pavilack M, Flood E, Janssen EM, Chehab N et al. Patient preferences for attributes of tyrosine kinase inhibitor treatments for EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. Future Oncology 2019; 15(34):3895–907.

46. Sun H, Wang H, Xu N, Li J, Shi J, Zhou N et al. Patient Preferences For Chemotherapy In The Treatment Of Non-Small Cell Lung Cancer: A Multicenter Discrete Choice Experiment (DCE) Study In China. Patient Prefer Adherence 2019; 13:1701–9. Abrufbar unter: URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31631985.

47. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. Eur J Health Econ 2015; 16(6):657–70.

48. Cordes M-C, Scherwath A, Ahmad T, Cole AM, Ernst G, Oppitz K et al. Distress, anxiety and depression in patients with brain metastases before and after radiotherapy. BMC Cancer 2014; 14(1):731.

49. Roughley A, Damonte E, Taylor-Stokes G, Rider A, Munk VC. Impact of Brain Metastases on Quality of Life and Estimated Life Expectancy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Value Health 2014; 17(7):A650.

50. Mehta MP. The controversy surrounding the use of whole-brain radiotherapy in brain metastases patients. Neuro Oncol 2015; 17(7):919–23.

51. Chi A, Komaki R. Treatment of brain metastasis from lung cancer. Cancers (Basel) 2010; 2(4):2100–37.

52. Fayers PM, A. N., Bjordal K, Groenvold M, Curran D. The EORTC QLQ-C30 scoring manual Brussels: European Organization for Research and Treatment of Cancer; 2001 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf.

53. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 1998; 16(1):139–44.

54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie(AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib; 2016 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4106/2016-12-15_AM-RL-XII_Crizotinib_D-240_TrG.pdf.

55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib (Ablauf der Befristung); 2017 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4249/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_TrG.pdf.

56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Atezolizumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); 2018 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4876/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-313_TrG.pdf.

57. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz -AMG): AMG. Berlin: Springer; 2021. (Kommentare).

58. European Medicines Agency (EMA). ICH: E 6 (R2): Guideline for good clinical practice - Step 5; 2016 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf.

59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung; 2021 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/a8c7ee220d417aec79fd1420bcc30151/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf.

60. Takeda GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Brigatinib (Albunbrig®): Modul 4 B; 2020 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3699/2020_04_24_Modul4B_Brigatinib.pdf.

61. Pfizer Europe MA EEIG. Interim Clinical Study Report: Protocol B7461006; 2020.

62. Deeks J, Higgins J. Statistical algorithms in Review Manager 5: Cochrane Collaboration; 2010 [Abgerufen am: 01.02.2022]. Abrufbar unter: URL: https://training.cochrane.org/handbook/statistical-methods-revman5.

63. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. Value Health 2011; 14(4):429–37.

64. Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR; 2012 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.iqwig.de/printprodukte/12-03-07_gemeinsame_stellungnahme_iqwig_gmds_ibs-dr_zum_indirekten_vergleich.pdf.

65. Shaw AT, Bauer TM, Marinis F de, Felip E, Goto Y, Liu G et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med 2020; 383(21):2018–29.

66. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JCH, Han J-Y, Hochmair MJ et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor–Naive ALK-Positive Non–Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. Journal of Clinical Oncology 2020; 38(31):3592–603.

67. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC, Han J-Y, Hochmair MJ et al. Brigatinib versus Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Final Results of the Phase 3 ALTA-1L Trial. J Thorac Oncol 2021; 16(12):2091–108. Abrufbar unter: URL: https://dialog.proquest.com/professional/docview/2574428576?accountid=207779.

68. ClinicalTrials.gov. A Study Of Lorlatinib Versus Crizotinib In First Line Treatment Of Patients With ALK-Positive NSCLC; 2021 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03052608?term=B7461006&draw=2&rank=1.

69. EU Clinical Trials Register. A Phase 3, randomized, open-label study of lorlatinib (PF-06463922) monotherapy versus crizotinib monotherapy in the first-line treatment of patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer; 2021 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003315-35/DE.

70. ICTRP Search Portal. A Study Of Lorlatinib Versus Crizotinib In First Line Treatment Of Patients With ALK-Positive NSCLC; 2021 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03052608.

71. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine 2018; 379(21):2027–39.

72. ClinicalTrials.gov. ALTA-1L Study: A Study of Brigatinib Versus Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase Positive (ALK+) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants: NCT02737501, AP26113-13-301|U1111-1210-4363|2015-003447-19; 2021 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02737501.

73. Gainor JF, Shaw AT. J-ALEX: alectinib versus crizotinib in ALK-positive lung cancer. The Lancet 2017; 390(10089):3–4.

74. EU Clinical Trials Register. A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) versus Crizotinib in Patients with ALK-positive Advanced Lung Cancer: 2015-003447-19, AP26113-13-301; 2021 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003447-19/DE.

75. ICTRP Search Portal. A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib versus Crizotinib in ALK-positive Advanced Lung Cancer patients; 2021 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003447-19-GB.

76. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A20-42 - Brigatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0; 2020 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3700/2020-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Brigatinib_D-542.pdf.

77. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A20-85 - Brigatinib - Addendum zum Auftrag A20-42 - Version 1.0; 2020 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3849/2020-10-15_Addendum-IQWiG_Brigatinib_D-542.pdf.

78. Pfizer Europe MA EEIG. Clinical Protocol: A phase 3, randomized, open-label study of lorlatinib (PF-06463992) monothrapy versus crizotinib monotherapy in the first-line treatment of patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer; 2019.

79. Takeda GmbH. A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) versus Crizotinib in Patients with ALK-positive Advanced Lung Cancer: Study Protocol; 2020 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/01/NCT02737501/Prot_000.pdf.

80. Tufman ALH, Edelmann M, Gamarra F, Reu S, Borgmeier A, Schrödl K et al. Preselection Based on Clinical Characteristics in German Non–Small-Cell Lung Cancer Patients Screened for EML4-ALK Translocation. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 2014; 9(1):109–13.

81. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018; 2021 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile.

82. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Zahn M-O, Maintz C et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). Lung Cancer 2021; 152:174–84.

83. Pfizer Europe MA EEIG. Statistical Analysis Plan: Protocol B7461006 (PF 06463922), v2.0; 2020.

84. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Analage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brigatinib (Neues Anwendungsgebiet: NSCLC, ALK+, ALK-Inhibitor-naive Patienten) 2020 [Abgerufen am: 22.03.2021]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6935/2020-10-15_AM-RL_XII_Brigatinib_D-542_TrG.pdf.

85. Pfizer Europe MA EEIG. B7461006 Zusatzanalysen Efficacy; 2021.

86. Pfizer Europe MA EEIG. Zusatzanalysen PRO; 2021.

87. Pfizer Europe MA EEIG. B7461006 Zusatzanalysen Safety; 2021.

88. Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP extension of indication variation assessment report: Alunbrig 2020 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alunbrig-h-c-4248-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

89. Bishay K, Tandon P, Bourassa-Blanchette S, Laurie SA, McCurdy JD. The risk of diarrhea and colitis in patients with lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Curr Oncol 2020; 27(5):e486-e494. Abrufbar unter: URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33173388.

90. Hirsh V. Managing treatment-related adverse events associated with egfr tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. Curr Oncol 2011; 18(3):126–38.

91. Berghmans T, Pasleau F, Paesmans M, Bonduelle Y, Cadranel J, Cs Toth I et al. Surrogate markers predicting overall survival for lung cancer: ELCWP recommendations. European Respiratory Journal 2012; 39(1):9.

92. Molassiotis A, Smith JA, Mazzone P, Blackhall F, Irwin RS, CHEST Expert Cough Panel. Symptomatic Treatment of Cough Among Adult Patients With Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2017; 151(4):861–74. Abrufbar unter: URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28108179.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Dialog
Datum der Suche	10.01.2022
Zeitsegment	1974 bis 10.01.2022
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[22]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Lorlatinib*	306
2	lorviqua*	0
3	PF-6463922	0
4	PF6463922	0
5	„PF 6463922“	0
6	PF-06463922	33
7	PF06463922	2
8	„PF 06463922“	33
9	1454846-35-5	0
10	S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	317
11	ti(randomized) OR ab(randomized)	704.162
12	ti(randomly) OR ab(randomly)	374.088
13	ti(placebo) OR ab(placebo)	231.355
14	ti(trial)	336.717
15	MESH.EXACT("Clinical Trials as Topic")	198.745
16	rtype.exact("Clinical Trial, Phase III")	19.728
17	rtype.exact("Controlled Clinical Trial")	94.630
18	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	555.194
19	S18 OR S17 OR S16 OR S15 OR S14 OR S13 OR S12 OR S11	1.495.749
20	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")	4.939.666
21	S19 NOT S20	1.379.235
22	S21 AND S10	30°
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

[22] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Dialog	
Datum der Suche	10.01.2022	
Zeitsegment	1974 bis 10.01.2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[23]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Lorlatinib*	1.000
2	lorviqua*	9
3	"PF-6463922"	4
4	PF6463922	0
5	"PF 6463922"	4
6	"PF-06463922"	148
7	PF06463922	7
8	"PF 06463922"	148
9	1454846-35-5	929
10	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9	1.049
11	ti(random*) OR ab(random*)	1.755.155
12	ti(placebo*) OR ab(placebo*)	342.862
13	ti(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*)	232.498
14	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	415.302
15	S11 OR S12 OR S13 OR S14	2.033.108
16	S10 AND S15	61°
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

[23] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Datenbankname	CENTRAL	
Suchoberfläche	Cochrane CENTRAL	
Datum der Suche	10.01.2022	
Zeitsegment	1974 to 10.01.2022	
Suchfilter	keine	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Lorlatinib	38
2	lorviqua	0
3	PF-6463922	0
4	PF6463922	0
5	PF-06463922	6
6	PF06463922	1
7	„1454846-35-5“	0
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	38[a]
a. Davon 1 Ergebnis in „Cochrane Protocols“ und 37 Ergebnisse in „Trials“		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Dialog	
Datum der Suche	10.01.2022	
Zeitsegment	1974 bis 10.01.2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[24]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Lorlatinib*	306
2	lorviqua*	0
3	PF-6463922	0
4	PF6463922	0
5	„PF 6463922“	0
6	PF-06463922	33
7	PF06463922	2

[24] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

8	„PF 06463922“	33
9	1454846-35-5	0
10	S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	317
11	ti(randomized) OR ab(randomized)	704.162
12	ti(randomly) OR ab(randomly)	374.088
13	ti(placebo) OR ab(placebo)	231.355
14	ti(trial)	336.717
15	MESH.EXACT("Clinical Trials as Topic")	198.745
16	rtype.exact("Clinical Trial, Phase III")	19.728
17	rtype.exact("Controlled Clinical Trial")	94.630
18	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	555.194
19	S18 OR S17 OR S16 OR S15 OR S14 OR S13 OR S12 OR S11	1.495.749
20	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")	4.939.666
21	S19 NOT S20	1.379.235
22	S21 AND S10	30°
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Dialog	
Datum der Suche	10.01.2022	
Zeitsegment	1974 bis 10.01.2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[25]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Lorlatinib*	1.000
2	lorviqua*	9
3	"PF-6463922"	4
4	PF6463922	0
5	"PF 6463922"	4
6	"PF-06463922"	148
7	PF06463922	7

[25] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

8	"PF 06463922"	148
9	1454846-35-5	929
10	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9	1.049
11	ti(random*) OR ab(random*)	1.755.155
12	ti(placebo*) OR ab(placebo*)	342.862
13	ti(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*)	232.498
14	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	415.302
15	S11 OR S12 OR S13 OR S14	2.033.108
16	S10 AND S15	61°
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Datenbankname	CENTRAL	
Suchoberfläche	Cochrane CENTRAL	
Datum der Suche	10.01.2022	
Zeitsegment	1974 to 10.01.2022	
Suchfilter	keine	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Lorlatinib	38
2	lorviqua	0
3	PF-6463922	0
4	PF6463922	0
5	PF-06463922	6
6	PF06463922	1
7	„1454846-35-5“	0
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	38[a]
a. Davon 1 Ergebnis in „Cochrane Protocols“ und 37 Ergebnisse in „Trials“		

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Dialog
Datum der Suche	10.01.2022
Zeitsegment	1974 bis 10.01.2022
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[26]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	non small cell lung cancer	93.992
2	NSCLC	51.622
3	(non small cell OR nonsmall cell) AND (cancer* OR carcino* OR tumour* OR tumor* OR neoplas* OR malign* OR adenocarcino* OR sarcom*) AND (lung* OR pulmon* OR bronch* OR peribronch*)	103.398
4	S1 OR S2 OR S3	105.173
5	Brigatinib	246
6	Alunbrig	5
7	(AP26113 OR "AP 26113")	44
8	(1197953-54-0 OR "1197953540")	0
9	S5 OR S6 OR S7 OR S8	266
10	S4 AND S9	224
11	ti(randomized) OR ab(randomized)	704.162
12	ti(randomly) OR ab(randomly)	374.088
13	ti(placebo) OR ab(placebo)	231.355
14	ti(trial)	336.717
15	MESH.EXACT("Clinical Trials as Topic")	198.745
16	rtype.exact("Clinical Trial, Phase III")	19.728
17	rtype.exact("Controlled Clinical Trial")	94.630
18	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	555.194
19	S18 OR S17 OR S16 OR S15 OR S14 OR S13 OR S12 OR S11	1.495.749
20	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")	4.939.666
21	S19 NOT S20	1.379.235
22	S21 AND S10	57°

° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

[26] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Dialog	
Datum der Suche	16.08.2021	
Zeitsegment	1974 bis 16. August 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[27]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	lung non small cell cancer OR non small cell lung cancer	167.482
2	NSCLC	96.401
3	(non small cell OR nonsmall cell) AND (cancer* OR carcino* OR tumour* OR tumor* OR neoplas* OR malign* OR adenocarcino* OR sarcom*) AND (lung* OR pulmon* OR bronch* OR peribronch*)	170.620
4	S1 OR S2 OR S3	176.535
5	Brigatinib	1.093
6	Alunbrig	44
7	(AP26113 OR "AP 26113")	273
8	(1197953-54-0 OR "1197953540")	1.006
9	S5 OR S6 OR S7 OR S8	1.236
10	S4 AND S9	1.006
11	ti(random*) OR ab(random*)	1.755.155
12	ti(placebo*) OR ab(placebo*)	342.862
13	ti(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*)	232.498
14	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	415.302
15	S11 OR S12 OR S13 OR S14	2.033.108
16	S10 AND S15	145°
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

[27] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Datenbankname	CENTRAL	
Suchoberfläche	Cochrane CENTRAL	
Datum der Suche	10.01.2022	
Zeitsegment	1974 to 10.01.2022	
Suchfilter	keine	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Brigatinib	97
2	Alunbrig	3
3	AP26113	15
4	„1197953-54-0“	2
5	NSCLC	10.361
6	non small lung cancer	15.567
7	#5 or #6	16.310
8	(#1 or #2 or #3 or #4) and #7	97[a]
a. Davon 1 Ergebnis in „Cochrane Protocols“ und 96 Ergebnisse in „Trials“		

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	10.01.2022
Eingabeoberfläche	Other terms
Suchstrategie	Lorlatinib OR lorviqua OR PF-6463922 OR PF6463922 OR PF-06463922 OR PF06463922 OR 1454846-35-5
Treffer	40

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	10.01.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Lorlatinib OR lorviqua OR PF-6463922 OR PF6463922 OR PF-06463922 OR PF06463922 OR 1454846-35-5
Treffer	13

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	10.01.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Lorlatinib OR lorviqua OR PF-6463922 OR PF6463922 OR PF-06463922 OR PF06463922 OR 1454846-35-5
Treffer	69 Einträge für 49 Trials

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	10.01.2022
Eingabeoberfläche	Other terms
Suchstrategie	Lorlatinib OR lorviqua OR PF-6463922 OR PF6463922 OR PF-06463922 OR PF06463922 OR 1454846-35-5
Treffer	40

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	10.01.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Lorlatinib OR lorviqua OR PF-6463922 OR PF6463922 OR PF-06463922 OR PF06463922 OR 1454846-35-5
Treffer	13

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	10.01.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Lorlatinib OR lorviqua OR PF-6463922 OR PF6463922 OR PF-06463922 OR PF06463922 OR 1454846-35-5
Treffer	69 Einträge für 49 Trials

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	10.01.2022
Eingabeoberfläche	Other terms
Suchstrategie	BRIGATINIB OR ALUNBRIG OR AP26113 OR AP 26113 OR AP-26113 OR 1197953-54-0 OR 1197953540
Treffer	33

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	10.01.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	BRIGATINIB OR ALUNBRIG OR AP26113 OR "AP 26113" OR AP-26113 OR 1197953-54-0 OR 1197953540
Treffer	14

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	10.01.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	BRIGATINIB OR ALUNBRIG OR AP26113 OR AP 26113 OR AP-26113 OR 1197953-54-0 OR 1197953540
Treffer	82 Einträge für 45 Trials

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.3 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Keine Volltexte gesichtet.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

#	Publikation	Ausschlussgrund
1	Shaw A. T., Bauer T. M., Takahashi T., Baik C. S., Polli A., Carpentieri M., Martini J.-F. und Solomon, B. J. 2017. A randomized, open-label comparison of lorlatinib versus crizotinib as first-line treatment for advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer. Annals of Oncology 28, S. v493.	A4 - Endpunkte
2	Solomon B., Bauer T. M., Marinis F. de, Felip E., Goto Y., Liu G., Mazieres J., Kim D.-W., Mok T., Polli A., Thurm H., Calella A. M., Peltz G. und Shaw, A. 2020. Lorlatinib vs crizotinib in the first-line treatment of patients (pts) with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the phase III CROWN study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 31, S. S1180-S1181.	A7 - Publikationstyp

#	Publikation	Ausschlussgrund
1	Ahn M.-J., Kim H. R., Yang J.-H., Han J.-Y., Lee J. S., Hochmair M. J., Li J.-C., Chang G.-C., Lee K. H., Gridelli C. und et, al. 2019. Brigatinib (BRG) versus crizotinib (CRZ) in Asian versus non-Asian patients (pts) in the phase III ALTA-1L trial. Journal of Clinical Oncology 37.	A7 - Publikationstyp
2	Ahn M.-J., Kim H. R., Yang J.-H., Han J.-Y., Li J.-C., Hochmair M. J., Chang G.-C., Delmonte A., Lee K. H., Campelo M. G., Gridelli C., Spira A., Califano R., Griesinger	A7 - Publikationstyp

	F., Ghosh S., Felip E., Kim D.-W., Zhang P., Popat S. und Camidge, D. R. 2020. Brigatinib (BRG) vs crizotinib (CRZ) in Asian vs non-Asian patients (pts): Update from ALTA-1L. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 31, S. S843-S844.	
3	Califano R., Camidge D., Kim H.-R., Ahn M.-J., Yang J., Han J.-Y., Hochmair M., Lee K. H., Delmonte A., Garcia Campelo M. R., Kim D.-W., Griesinger F., Felip E., Spira A., Gettinger S., Tiseo M., Ni Q., Zhang P. und Popat, S. 2020. Brigatinib versus crizotinib in patients with ALK inhibitor–naive advanced ALK+ NSCLC: results from the phase 3 ALTA-1L trial. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 139, S. S59-S60.	A7 - Publikationstyp
4	Califano R., Hochmair M. J., Gridelli C., Delmonte A., Garcia C., Bearz A., Griesinger F., Morabito A., Felip E., Ghosh S. und et, al. 2019. Brigatinib (BRG) vs crizotinib (CRZ) in the phase III ALTA-1L trial. Annals of Oncology 30 ([Heftnummer fehlt!]), S. ii41-.	A7 - Publikationstyp
5	Camidge R., Kim H. R., Ahn M., Yang J. C., Han J., Lee J., Hochmair M., Li J. Y., Chang G., Lee K. und et, al. 2018b. Brigatinib vs Crizotinib in Patients With ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK+ NSCLC: first Report of a Phase 3 Trial (ALTA-1L) 13 (10), S. S184-S185.	A7 - Publikationstyp
6	Camidge R., Kim H. R., Ahn M.-J., Yang J.-H., Han J.-Y., Hochmair M. J., Lee K. H., Delmonte A., Garcia Campelo M. R., Kim D.-W., Griesinger F., Felip E., Califano R., Spira A., Gettinger S., Tiseo M., Ni Q., Zhang P. und Popat, S. 2019. Brigatinib vs crizotinib in patients with ALK inhibitor-naive advanced ALK+ NSCLC: Updated results from the phase III ALTA-1L trial. Annals of Oncology, S. ix195-ix196.	A7 - Publikationstyp
7	Campelo M. G., Zhu Y., Lin H. M., Pérol M., Jahanzeb M., Popat S., Zhang P., Goodman E. und Camidge, D. R. 2020. Health-related quality of life (HRQoL) in a phase III study of first-line brigatinib (BRG) vs crizotinib (CRZ) in NSCLC: Updated results from ALTA-1L. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 31, S. S844.	A7 - Publikationstyp
8	Campelo R. G., Lin H., Perol M., Jahanzeb M., Popat S., Zhu Y., Zhang P. und Camidge 2019a. P1.01-124 Health-Related Quality of Life (HRQoL) Data in a Phase 3 Study of First-Line Brigatinib vs Crizotinib in NSCLC (ALTA-1L) 14 (10), S. S411-S412.	A7 - Publikationstyp
9	Campelo R. G., Lin H. M., Perol M., Jahanzeb M., Popat S., Zhu Y., Zhang P. und Camidge 2019b. Health-related quality of life (HRQoL) results from ALTA-1L: phase 3 study of brigatinib vs crizotinib as first-line (1L) ALK therapy in	A7 - Publikationstyp

	advanced ALK+ nonsmall cell lung cancer (NSCLC). Journal of Clinical Oncology 37.	
10	Griesinger F., Camidge, Kim H. R., Ahn M.-J., Yang J.-H., Han J. Y., Hochmair M., Hyeong L. K., Delmonte A., Campelo M. R. und et, al. 2020. Updated results from the phase 3 ALTA-1L trial of brigatinib (BRG) vs. Crizotinib (CRZ) in ALK inhibitor-naive advanced ALK + NSCLC. Oncology Research and Treatment 43 ([Heftnummer fehlt!]), S. 232-.	A7 - Publikationstyp
11	Popat S., Kim H. R., Ahn M.-J., Yang J. C., Han J.-Y., Hochmair M., Lee K. H., Delmonte A., Garcia Campelo M. R., Kim D.-W., Griesinger F., Felip E., Califano R., Spira A., Gettinger S., Tiseo M., Lin H., Liu Y., Zhang P. und Camidge, D. R. 2021a. OFP01.03 Systemic and Intracranial Efficacy of Brigatinib vs.Crizotinib: Updated Results from the ALTA-1L Trial. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 16 (1), S. S8-S9.	A7 - Publikationstyp
12	Popat S., Kim H. R., Ahn M.-J., Yang J. C., Han J.-Y., Hochmair M. J., Lee K. H., Delmonte A., Campelo M. G., Kim D.-W., Griesinger F., Felip E., Califano R., Spira A., Gettinger S. N., Tiseo M., Lin H. M., Liu Y., Vranceanu F. und Camidge, D. R. 2021b. 1195P Brigatinib (BRG) vs crizotinib (CRZ) in ALK TKI–naive ALK+ NSCLC: Final results from ALTA-1L. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 32 ([Heftnummer fehlt!]), S. S954-S955.	A7 - Publikationstyp
13	Popat S., Kim H. R., Ahn M.-J., Yang J.-H., Han J.-Y., Hochmair M. J., Lee K. H., Delmonte A., Campelo M. G., Kim D.-W., Griesinger F., Felip E., Califano R., Spira A., Gettinger S., Tiseo M., Ni Q., Zhang P. und Camidge, D. R. 2020. Intracranial efficacy of brigatinib (BRG) vs crizotinib (CRZ): Updated results from the ALTA-1L trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 31, S. S840-S841.	A7 - Publikationstyp
14	Popat S., Kim H. R., Ahn M.-J., Yang J.-H., Han J.-Y., Hochmair M. J., Lee K. H., Delmonte A., Garcia Campelo M. R., Kim D.-W., Griesinger F., Felip E., Califano R., Spira A. I., Gettinger S., Tiseo M., Haney J., Kerstein D. und Camidge, D. R. 2018. Intracranial efficacy of brigatinib (BRG) vs crizotinib (CRZ) in the phase III ALTA-1L trial. Annals of Oncology 29, S. viii746.	A7 - Publikationstyp
15	Yang J. C., Kim H. R., Ahn M.-J., Han J.-Y., Hochmair M. J., Lee K. H., Delmonte A., Campelo M. R. G., Kim D.-W., Felip E., Califano R., Spira A., Gettinger S., Tiseo M., Haney J., Kerstein D., Popat S. und Camidge, D. R. 2019. Brigatinib (BRG) vs Crizotinib (CRZ) in Patients (Pts) With ALK	A7 - Publikationstyp

	Inhibitor-Naive Advanced ALK+ NSCLC from ALTA-1L. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 30, S. vi83.	

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.3 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
1	NCT03833934	Study of Plasma NGS for Assessment, Characterization, Evaluation of Patients With ALK Resistance [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833934	A5 - Studientyp
2	NCT04127110	Activity of Lorlatinib Based on ALK Resistance Mutations Detected on Blood in ALK Positive NSCLC Patients [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04127110	A5 - Studientyp
3	NCT03439215	PF-06463922 for Crizotinib Pretreated ROS1 Positive Non-small-cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439215	A5 - Studientyp
4	NCT04111705	Lorlatinib After Failure of First-line Second-generation ALK Kinase Inhibitor in Patients With Advanced ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04111705	A5 - Studientyp
5	NCT04621188	Lorlatinib After Failure of First-line TKI in Patients With Advanced ROS1-positive NSCLC (ALBATROS) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04621188	A5 - Studientyp
6	NCT03727477	Efficacy of Treatment Sequences in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Receiving Lorlatinib [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03727477	A5 - Studientyp

7	NCT02927340	A Study of Lorlatinib in Advanced ALK and ROS1 Rearranged Lung Cancer With CNS Metastasis in the Absence of Measurable Extracranial Lesions [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927340	A5 - Studientyp
8	NCT04292119	Lorlatinib Combinations in Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04292119	A5 - Studientyp
9	NCT03546894	A Study to Determine Progression-free Survival (PFS) and Evaluate Participant Experience for Participants With Metastatic Anaplastic Lymphoma Kinase-positive (ALK+) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546894	A5 - Studientyp
10	NCT03612154	Study of Lorlatinib in ROS1 Rearranged NSCLC [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03612154	A1 - Patienten-population
11	NCT03737994	Targeted Treatment for ALK Positive Patients Who Have Previously Been Treated for Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737994	A1 - Patienten-population
12	NCT03107988	NANT 2015-02: A Phase 1 Study of Lorlatinib (PF-06463922) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03107988	A5 - Studientyp
13	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878524	A5 - Studientyp
14	NCT03909971	A Study of Lorlatinib in ALK Inhibitor-Treated ALK-Positive NSCLC in China [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03909971	A5 - Studientyp
15	NCT03052608	A Study Of Lorlatinib Versus Crizotinib In First Line Treatment Of Patients With ALK-Positive NSCLC [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03052608	A3 - Vergleichs-therapie

16	NCT01970865	A Study Of PF-06463922 An ALK/ROS1 Inhibitor In Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer With Specific Molecular Alterations [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970865	A5 - Studientyp
17	NCT02838264	A Study To Evaluate The Effect Of Itraconazole On Pharmacokinetics Of PF-06463922 In Healthy Volunteers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02838264	A1 - Patienten-population
18	NCT02804399	A Study To Evaluate The Effect Of Rifampin On Pharmacokinetics Of PF-06463922 In Healthy Volunteers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02804399	A1 - Patienten-population
19	NCT02564562	A Study To Investigate The Absorption, Distribution, Metabolism, And Excretion Of [14c]PF-06463922 In Healthy Male Volunteers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564562	A1 - Patienten-population
20	NCT03961997	Effect of Multiple Doses of Modafinil on the Pharmacokinetics of Single Dose Lorlatinib in Healthy Participants [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03961997	A1 - Patienten-population
21	NCT03178071	Expanded Access For Lorlatinib For Patients With Non Small Cell Lung Cancer ALK Positive or ROS1 Positive [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178071	A5 - Studientyp
22	NCT03726333	Hepatic Impairment Study for Lorlatinib in Cancer Patients [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03726333	A5 - Studientyp
23	NCT03127618	Lorlatinib - PF-06463922 [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03127618	A5 - Studientyp
24	NCT04541706	Lorlatinib in ALK Inhibitor Treated Unresectable Advanced/Recurrent ALK-Positive Non Small Cell Lung Cancer Patients in India [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04541706	A5 - Studientyp

25	NCT03542305	Lorlatinib Renal Impairment Study [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03542305	A5 - Studientyp
26	NCT04800822	PF-07284892 in Participants With Advanced Solid Tumors [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04800822	A5 - Studientyp
27	NCT02569554	PPI And Food Effect Study For PF-06463922 In Healthy Volunteers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569554	A1 - Patienten-population
28	NCT04753658	Real World Data Collection Pediatric Neuroblastoma Treated With Lorlatinib [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04753658	A1 - Patienten-population
29	NCT04647110	Real-world Therapy of ALK-positive NSCLC in Sweden: the Sequencing of ALK Tyrosine Kinase Inhibitor Drugs and Their Therapeutic Outcomes Based on Data From National Registers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04647110	A5 - Studientyp
30	NCT03184168	Single-dose Study of [14C]Lorlatinib (PF-06463922) Metabolism In Healthy Male Volunteers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184168	A1 - Patienten-population
31	NCT04362072	Study of Lorlatinib In Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) -Positive NSCLC [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04362072	A5 - Studientyp
32	NCT04979988	Study to Evaluate Clinical Real World Outcomes of Lorlatinib After Alectinib in ALK-Positive NSCLC Japanese Patients [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04979988	A5 - Studientyp
33	NCT02584634	Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Avelumab In Combination With Either Crizotinib Or PF-06463922 In Patients With NSCLC. (Javelin Lung 101) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584634	A5 - Studientyp

34	NCT02925234	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP Trial) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925234	A5 - Studientyp
35	NCT04634110	Brigatinib Before Brain Irradiation Trial (B3i Trial) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04634110	A5 - Studientyp
36	NCT04541407	Temodar Plus Tyrosine Kinase Inhibitors for Progressive CNS Disease [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04541407	A5 - Studientyp
37	NCT03505554	A Study of Oral Lorlatinib in Patients With Relapsed ALK Positive Lymphoma [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505554	A1 - Patienten-population
38	2019-003296-19	A Phase 1/2a Open Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of AFM24 in Patients with Advanced Solid Cancers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003296-19	A1 - Patienten-population
39	2019-003862-41	Activity of Lorlatinib based on ALK resistance mutations on blood in ALK positive NSCLC patients previously treated with 2nd generation ALK inhibitor [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003862-41	A1 - Patienten-population
40	2016-001259-34	PF-06463922 for crizotinib pretreated ROS1 positive non-small-cell lung cancer: a phase II Trial (PFROST) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001259-34	A1 - Patienten-population
41	2019-002230-37	A phase II non-randomized, single group assignment, open-label, multicenter study of efficacy and safety of lORlatinib (PF-06463922) monotherapy after failure of first-line second-generation ALK ki [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002230-37	A5 - Studientyp
42	2020-004466-19	A phase II single-group assignment, multicenter study of efficacy and safety of lorlatinib monotherapy after failure of	A5 - Studientyp

		first-line tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced ROS1-positive [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004466-19	
43	2017-000640-18	NANT 2015-02: PHASE 1 STUDY OF LORLATANIB (PF-06463922), AN ORAL SMALL MOLECULE INHIBITOR OF ALK/ROS1, FOR PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY NEUROBLASTOMA [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000640-18	A1 - Patienten-population
44	2016-003315-35	A Phase 3, randomized, open-label study of lorlatinib (PF-06463922) monotherapy versus crizotinib monotherapy in the first-line treatment of patients with advanced ALK-positive non-small cell lung [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003315-35	A3 - Vergleichs-therapie
45	2015-001879-43	A Phase 1b/2, Open-Label, Dose-Finding Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Avelumab (MSB0010718C) in Combination with Either Crizotinib or PF-06463922 in Pa [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001879-43	A5 - Studientyp
46	2013-002620-17	Phase 1/2 study of PF-06463922 (an ALK/ROS1 tyrosine kinase inhibitor) in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring specific molecular alterations [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002620-17	A5 - Studientyp
47	2019-002504-41	Single-Arm Study of Lorlatinib in Participants with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Whose Disease Progressed After One Prior Second-Generation ALK Tyros [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002504-41	A5 - Studientyp
48	2016-003616-13	A Phase 1/2, Open-Label, Multi-Center, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of TPX-0005 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring ALK, [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter:	A2 - Intervention

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003616-13	
49	2016-003970-41	A PHASE 2 OPEN LABEL STUDY OF ORAL LORLATINIB (PF-06463922) IN PATIENTS WITH RELAPSED ALK POSITIVE LYMPHOMA PREVIOUSLY TREATED WITH ALK INHIBITORS [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003970-41	A1 - Patienten-population
50	7357	Neurocognitieve effecten van lorlatinib: hoe de zorg te verbeteren [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://trialregister.nl/trial/7357	A5 - Studientyp
51	NCT04127110	Activity of Lorlatinib Based on ALK Resistance Mutations Detected on Blood in ALK Positive NSCLC Patients [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04127110	A5 - Studientyp
52	NCT03439215	PF-06463922 for Crizotinib Pretreated ROS1 Positive Non-small-cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03439215	A5 - Studientyp
53	2020-004466-19	Study of lorlatinib in patients wih lung cancer characterized by a modification of a gene called ROS1 after a first line treatment by crizotinib or entrectinib [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004466-19	A5 - Studientyp
54	2019-002230-37	Study of lorlatinib in patients with Lung cancer characterized by a modification of a gene called ALK after after a first line treatment by brigatinib or alectinib [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002230-37	A5 - Studientyp
55	NCT03727477	Efficacy of Treatment Sequences in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Receiving Lorlatinib [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03727477	A5 - Studientyp
56	NCT04111705	Lorlatinib After Failure of First-line Second-generation ALK Kinase Inhibitor in Patients With Advanced ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022].	A5 - Studientyp

		Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04111705	
57	NCT04621188	Lorlatinib After Failure of First-line TKI in Patients With Advanced ROS1-positive NSCLC (ALBATROS) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04621188	A5 - Studientyp
58	R000048196	Evaluation of lorlatinib efficacy of patients with EML4-ALK [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000048196	A5 - Studientyp
59	NCT02927340	A Study of Lorlatinib in Advanced ALK and ROS1 Rearranged Lung Cancer With CNS Metastasis in the Absence of Measurable Extracranial Lesions [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02927340	A5 - Studientyp
60	NCT04292119	Lorlatinib Combinations in Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04292119	A5 - Studientyp
61	NCT03546894	A Study to Determine Progression-free Survival (PFS) and Evaluate Participant Experience for Participants With Metastatic Anaplastic Lymphoma Kinase-positive (ALK+) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03546894	A5 - Studientyp
62	NCT03107988	Study of the drug lorlatinib for children and young people with relapsed neuroblastoma that has changes in the ALK gene [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000640-18	A1 - Patienten-population
63	NCT03612154	Study of Lorlatinib in ROS1 Rearranged NSCLC [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03612154	A5 - Studientyp
64	NCT03737994	Targeted Treatment for ALK Positive Patients Who Have Previously Been Treated for Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03737994	A1 - Patienten-population

65	NCT03612154	A phase II study of Lorlatinib in ROS1-rearranged advanced NSCLC [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=12186	A1 - Patienten-population
66	NCT02925234	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch national study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to improve patient access to commercially available, registered anti-cancer drugs that target specific cancer cell alterations, to determine the efficacy of these drugs when used for treatment of patients with advanced cancers, harboring alterations that can potentially be targeted by these drugs [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33	A5 - Studientyp
67	NCT03107988	NANT 2015-02: A Phase 1 Study of Lorlatinib (PF-06463922) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03107988	A5 - Studientyp
68	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03878524	A5 - Studientyp
69	NCT03909971	A Study of Lorlatinib in ALK Inhibitor-Treated ALK-Positive NSCLC in China [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03909971	A1 - Patienten-population
70	NCT03052608	A Study Of Lorlatinib Versus Crizotinib In First Line Treatment Of Patients With ALK-Positive NSCLC [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03052608	A3 - Vergleichs-therapie
71	NCT01970865	A Study Of PF-06463922 An ALK/ROS1 Inhibitor In Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer With Specific Molecular Alterations [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01970865	A5 - Studientyp
72	NCT02838264	A Study To Evaluate The Effect Of Itraconazole On Pharmacokinetics Of PF-06463922 In Healthy Volunteers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02838264	A1 - Patienten-population

73	NCT02804399	A Study To Evaluate The Effect Of Rifampin On Pharmacokinetics Of PF-06463922 In Healthy Volunteers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02804399	A1 - Patienten-population
74	NCT02564562	A Study To Investigate The Absorption, Distribution, Metabolism, And Excretion Of 14cPF-06463922 In Healthy Male Volunteers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02564562	A1 - Patienten-population
75	NCT03961997	Effect of Multiple Doses of Modafinil on the Pharmacokinetics of Single Dose Lorlatinib in Healthy Participants [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03961997	A1 - Patienten-population
76	NCT03178071	Expanded Access For Lorlatinib For Patients With Non Small Cell Lung Cancer ALK Positive or ROS1 Positive [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03178071	A5 - Studientyp
77	NCT03726333	Hepatic Impairment Study for Lorlatinib in Cancer Patients [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03726333	A5 - Studientyp
78	NCT03127618	Lorlatinib - PF-06463922 [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03127618	A5 - Studientyp
79	NCT04541706	Lorlatinib in ALK Inhibitor Treated Unresectable Advanced/Recurrent ALK-Positive Non Small Cell Lung Cancer Patients in India [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04541706	A5 - Studientyp
80	NCT03542305	Lorlatinib Renal Impairment Study [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03542305	A5 - Studientyp
81	NCT04800822	PF-07284892 in Participants With Advanced Solid Tumors [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04800822	A5 - Studientyp
82	NCT02569554	PPI And Food Effect Study For PF-06463922 In Healthy Volunteers [Zugriffsdatum: 10.01.2022].	A1 - Patienten-population

		Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02569554	
83	NCT04753658	Real World Data Collection Pediatric Neuroblastoma Treated With Lorlatinib [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04753658	A1 - Patienten-population
84	NCT04647110	Real-world Therapy of ALK-positive NSCLC in Sweden: the Sequencing of ALK Tyrosine Kinase Inhibitor Drugs and Their Therapeutic Outcomes Based on Data From National Registers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04647110	A5 - Studientyp
85	NCT03184168	Single-dose Study of 14CLorlatinib (PF-06463922) Metabolism In Healthy Male Volunteers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03184168	A1 - Patienten-population
86	NCT04362072	Study of Lorlatinib In Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) -Positive NSCLC [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04362072	A5 - Studientyp
87	NCT02584634	Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Avelumab In Combination With Either Crizotinib Or PF-06463922 In Patients With NSCLC. (Javelin Lung 101) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02584634	A2 - Intervention
88	44626	Lorlatinib in ALK Inhibitor Treated Unresectable Advanced/Recurrent ALK-Positive Non Small Cell Lung Cancer Patients in India [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=44626	A5 - Studientyp
89	22321	PStudy with investigational drug PF-06463922 and comparator crizotinib in patients with a specific type of advanced lung cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=22321	A3 - Vergleichs-therapie
90	2016-003315-35	Study with investigational drug PF-06463922 and comparator crizotinib in patients with a specific type of advanced lung cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter:	A3 - Vergleichs-therapie

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003315-35	
91	ACTRN12619000844145	Proof of concept trial alternating lorlatinib with crizotinib in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12619000844145.aspx	A5 - Studientyp
92	R000050243	Comparative efficacy and safety of lorlatinib and alectinib for ALK rearrangement positive advanced non-small cell lung cancer in Asian and non-Asian patients: systematic review and network meta-analysis [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000050243	A5 - Studientyp
93	NCT04541407	Temodar Plus Tyrosine Kinase Inhibitors for Progressive CNS Disease [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04541407	A2 - Intervention
94	NCT03505554	A Study of Oral Lorlatinib in Patients With Relapsed ALK Positive Lymphoma [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03505554	A1 - Patienten-population
95	2021-002457-29	AVELUMAB MASTER PROTOCOL: AN OPEN-LABEL CONTINUATION STUDY FOR PARTICIPANTS CONTINUING FROM PFIZER SPONSORED AVELUMAB CLINICAL STUDIES [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002457-29	A5 - Studientyp
96	2016-001259-34	PF-06463922 for crizotinib pretreated ROS1 positive non-small-cell lung cancer: a phase II Trial (PFROST) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001259-34	A1 - Patienten-population
97	NCT05144997	Lorlatinib Continuation Study [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05144997	A5 - Studientyp
98	NCT04979988	Study to Evaluate Clinical Real World Outcomes of Lorlatinib After Alectinib in ALK-Positive NSCLC Japanese Patients [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04979988	A5 - Studientyp

99	2016-003970-41	Clinical trial with the drug lorlatinib in patients affected by a lymphoma that expresses the protein ALK, previously treated with ALK inhibitors but for whom the therapy is not anymore effective [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003970-41	A1 - Patienten-population
100	NCT05167500	Efficacy & Safety Study of Lorlatinib in ALK/ROS1 Metastatic NSCLC Patients With Compassionate Use Treatment [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05167500	A5 - Studientyp
101	NCT05144997	Lorlatinib Continuation Study [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05144997	A5 - Studientyp
102	NCT05097599	Strata PATH™ (Precision Indications for Approved Therapies) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05097599	A5 - Studientyp

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
1	NCT03833934	Study of Plasma NGS for Assessment, Characterization, Evaluation of Patients With ALK Resistance [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833934	A5 - Studientyp
2	NCT04127110	Activity of Lorlatinib Based on ALK Resistance Mutations Detected on Blood in ALK Positive NSCLC Patients [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04127110	A5 - Studientyp
3	NCT03439215	PF-06463922 for Crizotinib Pretreated ROS1 Positive Non-small-cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439215	A5 - Studientyp
4	NCT04111705	Lorlatinib After Failure of First-line Second-generation ALK Kinase Inhibitor in Patients With Advanced ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04111705	A5 - Studientyp

5	NCT04621188	Lorlatinib After Failure of First-line TKI in Patients With Advanced ROS1-positive NSCLC (ALBATROS) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04621188	A5 - Studientyp
6	NCT03727477	Efficacy of Treatment Sequences in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Receiving Lorlatinib [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03727477	A5 - Studientyp
7	NCT02927340	A Study of Lorlatinib in Advanced ALK and ROS1 Rearranged Lung Cancer With CNS Metastasis in the Absence of Measurable Extracranial Lesions [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927340	A5 - Studientyp
8	NCT04292119	Lorlatinib Combinations in Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04292119	A5 - Studientyp
9	NCT03546894	A Study to Determine Progression-free Survival (PFS) and Evaluate Participant Experience for Participants With Metastatic Anaplastic Lymphoma Kinase-positive (ALK+) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546894	A5 - Studientyp
10	NCT03612154	Study of Lorlatinib in ROS1 Rearranged NSCLC [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03612154	A1 - Patienten-population
11	NCT03737994	Targeted Treatment for ALK Positive Patients Who Have Previously Been Treated for Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737994	A1 - Patienten-population
12	NCT03107988	NANT 2015-02: A Phase 1 Study of Lorlatinib (PF-06463922) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03107988	A5 - Studientyp
13	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial [Zugriffsdatum: 10.01.2022].	A5 - Studientyp

		Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878524	
14	NCT03909971	A Study of Lorlatinib in ALK Inhibitor-Treated ALK-Positive NSCLC in China [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03909971	A5 - Studientyp
15	NCT01970865	A Study Of PF-06463922 An ALK/ROS1 Inhibitor In Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer With Specific Molecular Alterations [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970865	A5 - Studientyp
16	NCT02838264	A Study To Evaluate The Effect Of Itraconazole On Pharmacokinetics Of PF-06463922 In Healthy Volunteers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02838264	A1 - Patienten-population
17	NCT02804399	A Study To Evaluate The Effect Of Rifampin On Pharmacokinetics Of PF-06463922 In Healthy Volunteers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02804399	A1 - Patienten-population
18	NCT02564562	A Study To Investigate The Absorption, Distribution, Metabolism, And Excretion Of [14c]PF-06463922 In Healthy Male Volunteers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564562	A1 - Patienten-population
19	NCT03961997	Effect of Multiple Doses of Modafinil on the Pharmacokinetics of Single Dose Lorlatinib in Healthy Participants [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03961997	A1 - Patienten-population
20	NCT03178071	Expanded Access For Lorlatinib For Patients With Non Small Cell Lung Cancer ALK Positive or ROS1 Positive [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178071	A5 - Studientyp
21	NCT03726333	Hepatic Impairment Study for Lorlatinib in Cancer Patients [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03726333	A5 - Studientyp
22	NCT03127618	Lorlatinib - PF-06463922 [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03127618	A5 - Studientyp

23	NCT04541706	Lorlatinib in ALK Inhibitor Treated Unresectable Advanced/Recurrent ALK-Positive Non Small Cell Lung Cancer Patients in India [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04541706	A5 - Studientyp
24	NCT03542305	Lorlatinib Renal Impairment Study [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03542305	A5 - Studientyp
25	NCT04800822	PF-07284892 in Participants With Advanced Solid Tumors [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04800822	A5 - Studientyp
26	NCT02569554	PPI And Food Effect Study For PF-06463922 In Healthy Volunteers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569554	A1 - Patienten-population
27	NCT04753658	Real World Data Collection Pediatric Neuroblastoma Treated With Lorlatinib [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04753658	A1 - Patienten-population
28	NCT04647110	Real-world Therapy of ALK-positive NSCLC in Sweden: the Sequencing of ALK Tyrosine Kinase Inhibitor Drugs and Their Therapeutic Outcomes Based on Data From National Registers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04647110	A5 - Studientyp
29	NCT03184168	Single-dose Study of [14C] Lorlatinib (PF-06463922) Metabolism In Healthy Male Volunteers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184168	A1 - Patienten-population
30	NCT04362072	Study of Lorlatinib In Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) -Positive NSCLC [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04362072	A5 - Studientyp
31	NCT04979988	Study to Evaluate Clinical Real World Outcomes of Lorlatinib After Alectinib in ALK-Positive NSCLC Japanese Patients [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04979988	A5 - Studientyp
32	NCT02584634	Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Avelumab In Combination With Either	A5 - Studientyp

		Crizotinib Or PF-06463922 In Patients With NSCLC. (Javelin Lung 101) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584634	
33	NCT02925234	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP Trial) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925234	A5 - Studientyp
34	NCT04634110	Brigatinib Before Brain Irradiation Trial (B3i Trial) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04634110	A5 - Studientyp
35	NCT04541407	Temodar Plus Tyrosine Kinase Inhibitors for Progressive CNS Disease [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04541407	A5 - Studientyp
36	NCT03505554	A Study of Oral Lorlatinib in Patients With Relapsed ALK Positive Lymphoma [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505554	A1 - Patienten-population
37	2019-003296-19	A Phase 1/2a Open Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of AFM24 in Patients with Advanced Solid Cancers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003296-19	A1 - Patienten-population
38	2019-003862-41	Activity of Lorlatinib based on ALK resistance mutations on blood in ALK positive NSCLC patients previously treated with 2nd generation ALK inhibitor [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003862-41	A1 - Patienten-population
39	2016-001259-34	PF-06463922 for crizotinib pretreated ROS1 positive non-small-cell lung cancer: a phase II Trial (PFROST) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001259-34	A1 - Patienten-population
40	2019-002230-37	A phase II non-randomized, single group assignment, open-label, multicenter study of efficacy and safety of lORlatinib (PF-06463922) monotherapy after failure of first-line second-generation ALK ki [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter:	A5 - Studientyp

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002230-37	
41	2020-004466-19	A phase II single-group assignment, multicenter study of efficacy and safety of lorlatinib monotherapy after failure of first-line tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced ROS1-positive [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004466-19	A5 - Studientyp
42	2017-000640-18	NANT 2015-02: PHASE 1 STUDY OF LORLATANIB (PF-06463922), AN ORAL SMALL MOLECULE INHIBITOR OF ALK/ROS1, FOR PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY NEUROBLASTOMA [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000640-18	A1 - Patienten-population
43	2015-001879-43	A Phase 1b/2, Open-Label, Dose-Finding Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Avelumab (MSB0010718C) in Combination with Either Crizotinib or PF-06463922 in Pa [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001879-43	A5 - Studientyp
44	2013-002620-17	Phase 1/2 study of PF-06463922 (an ALK/ROS1 tyrosine kinase inhibitor) in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring specific molecular alterations [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002620-17	A5 - Studientyp
45	2019-002504-41	Single-Arm Study of Lorlatinib in Participants with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Whose Disease Progressed After One Prior Second-Generation ALK Tyros [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002504-41	A5 - Studientyp
46	2016-003616-13	A Phase 1/2, Open-Label, Multi-Center, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of TPX-0005 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring ALK, [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003616-13	A2 - Intervention

47	2016-003970-41	A PHASE 2 OPEN LABEL STUDY OF ORAL LORLATINIB (PF-06463922) IN PATIENTS WITH RELAPSED ALK POSITIVE LYMPHOMA PREVIOUSLY TREATED WITH ALK INHIBITORS [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003970-41	A1 - Patienten-population
48	7357	Neurocognitieve effecten van lorlatinib: hoe de zorg te verbeteren [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://trialregister.nl/trial/7357	A5 - Studientyp
49	NCT04127110	Activity of Lorlatinib Based on ALK Resistance Mutations Detected on Blood in ALK Positive NSCLC Patients [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04127110	A5 - Studientyp
50	NCT03439215	PF-06463922 for Crizotinib Pretreated ROS1 Positive Non-small-cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03439215	A5 - Studientyp
51	2020-004466-19	Study of lorlatinib in patients wih lung cancer characterized by a modification of a gene called ROS1 after a first line treatment by crizotinib or entrectinib [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004466-19	A5 - Studientyp
52	2019-002230-37	Study of lorlatinib in patients with Lung cancer characterized by a modification of a gene called ALK after after a first line treatment by brigatinib or alectinib [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002230-37	A5 - Studientyp
53	NCT03727477	Efficacy of Treatment Sequences in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Receiving Lorlatinib [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03727477	A5 - Studientyp
54	NCT04111705	Lorlatinib After Failure of First-line Second-generation ALK Kinase Inhibitor in Patients With Advanced ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04111705	A5 - Studientyp

55	NCT04621188	Lorlatinib After Failure of First-line TKI in Patients With Advanced ROS1-positive NSCLC (ALBATROS) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04621188	A5 - Studientyp
56	R000048196	Evaluation of lorlatinib efficacy of patients with EML4-ALK [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000048196	A5 - Studientyp
57	NCT02927340	A Study of Lorlatinib in Advanced ALK and ROS1 Rearranged Lung Cancer With CNS Metastasis in the Absence of Measurable Extracranial Lesions [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02927340	A5 - Studientyp
58	NCT04292119	Lorlatinib Combinations in Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04292119	A5 - Studientyp
59	NCT03546894	A Study to Determine Progression-free Survival (PFS) and Evaluate Participant Experience for Participants With Metastatic Anaplastic Lymphoma Kinase-positive (ALK+) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03546894	A5 - Studientyp
60	NCT03107988	Study of the drug lorlatinib for children and young people with relapsed neuroblastoma that has changes in the ALK gene [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000640-18	A1 - Patienten-population
61	NCT03612154	Study of Lorlatinib in ROS1 Rearranged NSCLC [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03612154	A5 - Studientyp
62	NCT03737994	Targeted Treatment for ALK Positive Patients Who Have Previously Been Treated for Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03737994	A1 - Patienten-population
63	NCT03612154	A phase II study of Lorlatinib in ROS1-rearranged advanced NSCLC [Zugriffsdatum: 10.01.2022].	A1 - Patienten-population

		Verfügbar unter: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=12186	
64	NCT02925234	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch national study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to improve patient access to commercially available, registered anti-cancer drugs that target specific cancer cell alterations, to determine the efficacy of these drugs when used for treatment of patients with advanced cancers, harboring alterations that can potentially be targeted by these drugs [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33	A5 - Studientyp
65	NCT03107988	NANT 2015-02: A Phase 1 Study of Lorlatinib (PF-06463922) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03107988	A5 - Studientyp
66	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03878524	A5 - Studientyp
67	NCT03909971	A Study of Lorlatinib in ALK Inhibitor-Treated ALK-Positive NSCLC in China [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03909971	A1 - Patienten-population
68	NCT01970865	A Study Of PF-06463922 An ALK/ROS1 Inhibitor In Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer With Specific Molecular Alterations [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01970865	A5 - Studientyp
69	NCT02838264	A Study To Evaluate The Effect Of Itraconazole On Pharmacokinetics Of PF-06463922 In Healthy Volunteers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02838264	A1 - Patienten-population
70	NCT02804399	A Study To Evaluate The Effect Of Rifampin On Pharmacokinetics Of PF-06463922 In Healthy Volunteers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02804399	A1 - Patienten-population
71	NCT02564562	A Study To Investigate The Absorption, Distribution, Metabolism, And Excretion Of 14cPF-06463922 In Healthy Male Volunteers [Zugriffsdatum: 10.01.2022].	A1 - Patienten-population

		Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02564562	
72	NCT03961997	Effect of Multiple Doses of Modafinil on the Pharmacokinetics of Single Dose Lorlatinib in Healthy Participants [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03961997	A1 - Patienten-population
73	NCT03178071	Expanded Access For Lorlatinib For Patients With Non Small Cell Lung Cancer ALK Positive or ROS1 Positive [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03178071	A5 - Studientyp
74	NCT03726333	Hepatic Impairment Study for Lorlatinib in Cancer Patients [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03726333	A5 - Studientyp
75	NCT03127618	Lorlatinib - PF-06463922 [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03127618	A5 - Studientyp
76	NCT04541706	Lorlatinib in ALK Inhibitor Treated Unresectable Advanced/Recurrent ALK-Positive Non Small Cell Lung Cancer Patients in India [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04541706	A5 - Studientyp
77	NCT03542305	Lorlatinib Renal Impairment Study [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03542305	A5 - Studientyp
78	NCT04800822	PF-07284892 in Participants With Advanced Solid Tumors [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04800822	A5 - Studientyp
79	NCT02569554	PPI And Food Effect Study For PF-06463922 In Healthy Volunteers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02569554	A1 - Patienten-population
80	NCT04753658	Real World Data Collection Pediatric Neuroblastoma Treated With Lorlatinib [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04753658	A1 - Patienten-population
81	NCT04647110	Real-world Therapy of ALK-positive NSCLC in Sweden: the Sequencing of ALK Tyrosine Kinase Inhibitor Drugs and Their Therapeutic Outcomes Based on Data From National Registers	A5 - Studientyp

		[Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04647110	
82	NCT03184168	Single-dose Study of 14CLorlatinib (PF-06463922) Metabolism In Healthy Male Volunteers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03184168	A1 - Patienten-population
83	NCT04362072	Study of Lorlatinib In Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) -Positive NSCLC [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04362072	A5 - Studientyp
84	NCT02584634	Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Avelumab In Combination With Either Crizotinib Or PF-06463922 In Patients With NSCLC. (Javelin Lung 101) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02584634	A2 - Intervention
85	44626	Lorlatinib in ALK Inhibitor Treated Unresectable Advanced/Recurrent ALK-Positive Non Small Cell Lung Cancer Patients in India [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=44626	A5 - Studientyp
86	ACTRN12619000844145	Proof of concept trial alternating lorlatinib with crizotinib in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12619000844145.aspx	A5 - Studientyp
87	R000050243	Comparative efficacy and safety of lorlatinib and alectinib for ALK rearrangement positive advanced non-small cell lung cancer in Asian and non-Asian patients: systematic review and network meta-analysis [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000050243	A5 - Studientyp
88	NCT04541407	Temodar Plus Tyrosine Kinase Inhibitors for Progressive CNS Disease [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04541407	A2 - Intervention
89	NCT03505554	A Study of Oral Lorlatinib in Patients With Relapsed ALK Positive Lymphoma [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03505554	A1 - Patienten-population

90	2021-002457-29	AVELUMAB MASTER PROTOCOL: AN OPEN-LABEL CONTINUATION STUDY FOR PARTICIPANTS CONTINUING FROM PFIZER SPONSORED AVELUMAB CLINICAL STUDIES [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002457-29	A5 - Studientyp
91	2016-001259-34	PF-06463922 for crizotinib pretreated ROS1 positive non-small-cell lung cancer: a phase II Trial (PFROST) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001259-34	A1 - Patienten-population
92	NCT05144997	Lorlatinib Continuation Study [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05144997	A5 - Studientyp
93	NCT04979988	Study to Evaluate Clinical Real World Outcomes of Lorlatinib After Alectinib in ALK-Positive NSCLC Japanese Patients [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04979988	A5 - Studientyp
94	2016-003970-41	Clinical trial with the drug lorlatinib in patients affected by a lymphoma that expresses the protein ALK, previously treated with ALK inhibitors but for whom the therapy is not anymore effective [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003970-41	A1 - Patienten-population
95	NCT05167500	Efficacy & Safety Study of Lorlatinib in ALK/ROS1 Metastatic NSCLC Patients With Compassionate Use Treatment [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05167500	A5 - Studientyp
96	NCT05144997	Lorlatinib Continuation Study [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05144997	A5 - Studientyp
97	NCT05097599	Strata PATH™ (Precision Indications for Approved Therapies) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05097599	A5 - Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund

1	NCT03389399	Pulmonary Physiology and Systemic Inflammatory in EO Pulmonary Events With Brigatinib Use in NSCLC and Other Diseases [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389399	A5 - Studientyp
2	NCT03833934	Study of Plasma NGS for Assessment, Characterization, Evaluation of Patients With ALK Resistance [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833934	A5 - Studientyp
3	NCT03420742	A Phase 1 Drug-Drug Interaction Study Between Brigatinib and the CYP3A Substrate, Midazolam, in Patients With ALK-Positive or ROS1-Positive Solid Tumors [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03420742	A2 - Intervention
4	NCT03535740	A Study of Brigatinib in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+), Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Progressed on Alectinib or Ceritinib [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535740	A5 - Studientyp
5	NCT02094573	A Study to Evaluate the Efficacy of Brigatinib (AP26113) in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094573	A1 - Patienten-population
6	NCT01449461	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of the Oral Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)/Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitor Brigatinib (AP26113) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449461	A5 - Studientyp
7	NCT02784158	An Expanded Access Study of Brigatinib for Patients With ALK-positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784158	A5 - Studientyp
8	NCT04718012	Retrospective, Observational, Multi-center Study Evaluating the Efficacy and Tolerance of Brigatinib in the Management of Rearranged CBNPC ROS1 [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04718012	A5 - Studientyp

9	NCT02706626	Trial of Brigatinib After Treatment With Next-Generation ALK Inhibitors [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706626	A1 - Patienten-population
10	NCT04591431	The Rome Trial From Histology to Target: the Road to Personalize Target Therapy and Immunotherapy [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04591431	A1 - Patienten-population
11	NCT03719898	Brigatinib in Relapsed or Refractory ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03719898	A1 - Patienten-population
12	NCT04223596	Clinical Utility of Liquid Biopsy in Brigatinib ALK+ Patients [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04223596	A5 - Studientyp
13	NCT04318938	Advancing Brigatinib Properties in ALK+ NSCLC Patients by Deep Phenotyping [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04318938	A3 - Vergleichs-therapie
14	NCT04111705	Lorlatinib After Failure of First-line Second-generation ALK Kinase Inhibitor in Patients With Advanced ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04111705	A2 - Intervention
15	NCT04074993	Brigatinib in ALK-positive NSCLC Identified Via Blood-based Assays [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04074993	A5 - Studientyp
16	NCT03707938	Local Consolidative Therapy and Brigatinib in Treating Patients With Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03707938	A5 - Studientyp
17	NCT03546894	A Study to Determine Progression-free Survival (PFS) and Evaluate Participant Experience for Participants With Metastatic Anaplastic Lymphoma Kinase-positive (ALK+) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546894	A5 - Studientyp

18	NCT03737994	Targeted Treatment for ALK Positive Patients Who Have Previously Been Treated for Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737994	A1 - Patienten-population
19	NCT04227028	Brigatinib and Bevacizumab for the Treatment of ALK-Rearranged Locally Advanced, Metastatic, or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04227028	A5 - Studientyp
20	NCT04647110	Real-world Therapy of ALK-positive NSCLC in Sweden: the Sequencing of ALK Tyrosine Kinase Inhibitor Drugs and Their Therapeutic Outcomes Based on Data From National Registers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04647110	A5 - Studientyp
21	NCT04925609	Brigatinib in Pediatric and Young Adult Patients With ALK+ ALCL, IMT or Other Solid Tumors [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04925609	A5 - Studientyp
22	NCT03868423	Brigatinib in Treating Patients With ALK and ROS1 Gene Alterations and Locally Advanced or Metastatic Solid Cancers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868423	A5 - Studientyp
23	NCT04374305	Innovative Trial for Understanding the Impact of Targeted Therapies in NF2 [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04374305	A5 - Studientyp
24	NCT03596866	A Study of Brigatinib Compared to Alectinib in Adults With Non-Small-Cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03596866	A3 - Vergleichs-therapie
25	NCT04887519	A Study of Brigatinib to Treat Adults With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Positive Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04887519	A5 - Studientyp
26	NCT04592523	A Study of Usage of Brigatinib in the Treatment of Adult Participants for Approved Indications In South Korea [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04592523	A5 - Studientyp

27	NCT04260009	Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Brigatinib Monotherapy in Pediatric and Young Adult Participants With ALK+ Anaplastic Large Cell Lymphoma, Inflammatory Myofibroblastic Tumors or Other Solid Tumors [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04260009	A5 - Studientyp
28	NCT03410108	Phase 2 Study of Brigatinib in Japanese Patients With ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03410108	A5 - Studientyp
29	NCT03087448	Ceritinib + Trametinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087448	A2 - Intervention
30	NCT04005144	Brigatinib and Binimetinib in Treating Patients With Stage IIIB-IV ALK or ROS1-Rearranged Non-small Cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04005144	A5 - Studientyp
31	NCT04634110	Brigatinib Before Brain Irradiation Trial (B3i Trial) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04634110	A5 - Studientyp
32	2011-005718-12	A Phase 1/2 Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of the Oral ALK/EGFR Inhibitor AP26113 [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005718-12	A5 - Studientyp
33	2018-001957-29	A Phase 3 Randomized Open-label Study of Brigatinib (ALUNBRIGTM) Versus Alectinib (ALECENSA®) in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive on–Small-Cell Lung Cancer Patients Who Have Progresse [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001957-29	A3 - Vergleichs-therapie
34	2013-002134-21	A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients with ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated with Crizotinib [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter:	A1 - Patienten-population

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002134-21	
35	2018-000635-27	Brigatinib in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+), Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Progressed on Alectinib or Ceritinib [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000635-27	A1 - Patienten-population
36	2018-003954-26	CYP3A4*22 genotype-guided dosing of TKIs in cancer patients: a new way of personalized therapy [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003954-26	A5 - Studientyp
37	2019-003862-41	Activity of Lorlatinib based on ALK resistance mutations on blood in ALK positive NSCLC patients previously treated with 2nd generation ALK inhibitor [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003862-41	A2 - Intervention
38	2018-002190-21	The ROME trial from histology to target: the road to personalize target therapy and immunotherapy [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002190-21	A1 - Patienten-population
39	2019-002369-36	Clinical Utility of Liquid Biopsy as a tool to assess the evolution of brigatinib treated patients with non-small cell lung cancer with EML4-ALK translocation: an exploratory study [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002369-36	A5 - Studientyp
40	2019-002230-37	A phase II non-randomized, single group assignment, open-label, multicenter study of efficacy and safety of lORlatinib (PF-06463922) monotherapy after failure of first-line second-generation ALK ki [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002230-37	A5 - Studientyp
41	2019-001828-36	Advancing Brigatinib Properties in anaplastic lymphoma kinase positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC) patients by deep phenotyping [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter:	A3 - Vergleichs-therapie

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001828-36	
42	2016-003616-13	A Phase 1/2, Open-Label, Multi-Center, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of TPX-0005 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring ALK, [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003616-13	A5 - Studientyp
43	2019-004070-26	A Phase 1/2 Study Exploring Safety, Tolerability and Efficacy of BRIgatinib in Combination With CEtuximab in Subjects With Advanced EGFR mutated or ALK or ROS1 positive Non-Small Cell Lung Cancer a [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004070-26	0
44	NCT03389399	Pulmonary Physiology and Systemic Inflammatory in EO Pulmonary Events With Brigatinib Use in NSCLC and Other Diseases [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03389399	A5 - Studientyp
45	NCT03420742	A Phase 1 Drug-Drug Interaction Study Between Brigatinib and the CYP3A Substrate, Midazolam, in Patients With ALK-Positive or ROS1-Positive Solid Tumors [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03420742	A5 - Studientyp
46	NCT03535740	A Study of Brigatinib in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+), Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Progressed on Alectinib or Ceritinib [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03535740	A1 - Patienten-population
47	NCT02094573	A Study to Evaluate the Efficacy of Brigatinib (AP26113) in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02094573	A1 - Patienten-population
48	NCT01449461	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of the Oral Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)/Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitor Brigatinib (AP26113) [Zugriffsdatum: 10.01.2022].	A5 - Studientyp

		Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01449461	
49	NCT02784158	An Expanded Access Study of Brigatinib for Patients With ALK-positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02784158	A5 - Studientyp
50	19608	Real-world outcomes of brigatinib compared to alectinib as a second-line therapy after crizotinib in advanced anaplastic lymphoma kinase positive non-small cell lung cancer patients [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearchEn.do?seq=19608	A5 - Studientyp
51	NCT04718012	Retrospective, Observational, Multi-center Study Evaluating the Efficacy and Tolerance of Brigatinib in the Management of Rearranged CBNPC ROS1 [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04718012	A5 - Studientyp
52	NCT02706626	Trial of Brigatinib After Treatment With Next-Generation ALK Inhibitors [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02706626	A5 - Studientyp
53	JapicCTI-194851	Barossa study [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194851	A3 - Vergleichs-therapie
54	2018-003954-26	CYP3A4*22 genotype-guided dosing of TKIs in cancer patients: a new way of personalized therapy [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003954-26	A5 - Studientyp
55	NCT04591431	The Rome Trial From Histology to Target: the Road to Personalize Target Therapy and Immunotherapy [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04591431	A1 - Patienten-population
56	NCT03719898	Brigatinib in Relapsed or Refractory ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03719898	A1 - Patienten-population
57	NCT04223596	Clinical Utility of Liquid Biopsy in Brigatinib ALK+ Patients [Zugriffsdatum: 10.01.2022].	A5 - Studientyp

		Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04223596	
58	2019-002369-36	Utility of analysis in blood of the evolution of the drug brigatinib for patients with lung cancer with ALK mutations [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002369-36	A5 - Studientyp
59	2019-002230-37	Study of lorlatinib in patients with Lung cancer characterized by a modification of a gene called ALK after after a first line treatment by brigatinib or alectinib [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002230-37	A5 - Studientyp
60	2019-001828-36	Advancing Brigatinib Properties in anaplastic lymphoma kinase positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC) patients by deep phenotyping [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001828-36	A3 - Vergleichs-therapie
61	NCT04318938	Advancing Brigatinib Properties in ALK+ NSCLC Patients by Deep Phenotyping [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04318938	A3 - Vergleichs-therapie
62	jRCT 2031200231	Phase I/II study of Brigatinib plus Panitumumab in Patients with Advanced EGFR-mutated Non-small cell lung cancer harboring C797S resistant mutation to Osimertinib [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031200231	A3 - Vergleichs-therapie
63	NCT04074993	Brigatinib in ALK-positive NSCLC Identified Via Blood-based Assays [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04074993	A5 - Studientyp
64	NCT03707938	Local Consolidative Therapy and Brigatinib in Treating Patients With Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03707938	A5 - Studientyp
65	NCT03546894	A Study to Determine Progression-free Survival (PFS) and Evaluate Participant Experience for Participants With Metastatic Anaplastic Lymphoma Kinase-positive (ALK+) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors	A5 - Studientyp

		[Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03546894	
66	17714	Brigatinib in ALK-positive NSCLC identified via Blood-based Assays [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=17714	A5 - Studientyp
67	R000046273	Brigatinib biomarker study for ROS1-fusion positive cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000046273	A5 - Studientyp
68	NCT03737994	Targeted Treatment for ALK Positive Patients Who Have Previously Been Treated for Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03737994	A1 - Patienten-population
69	NCT04227028	Brigatinib and Bevacizumab for the Treatment of ALK-Rearranged Locally Advanced, Metastatic, or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04227028	A5 - Studientyp
70	NCT04647110	Real-world Therapy of ALK-positive NSCLC in Sweden: the Sequencing of ALK Tyrosine Kinase Inhibitor Drugs and Their Therapeutic Outcomes Based on Data From National Registers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04647110	A5 - Studientyp
71	NCT04925609	Brigatinib in Pediatric and Young Adult Patients With ALK+ ALCL, IMT or Other Solid Tumors [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04925609	A5 - Studientyp
72	NCT03868423	Brigatinib in Treating Patients With ALK and ROS1 Gene Alterations and Locally Advanced or Metastatic Solid Cancers [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03868423	A5 - Studientyp
73	NCT04374305	Innovative Trial for Understanding the Impact of Targeted Therapies in NF2 [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04374305	A5 - Studientyp

74	R000041992	Comparative efficacy of brigatinib and alectinib in ALK-rearrangement advanced non-small cell lung cancer with central nervous system metastasis: a network meta-analysis of phase3 randomized trials [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000041992	A5 - Studientyp
75	NCT03596866	A Study of Brigatinib Compared to Alectinib in Adults With Non-Small-Cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03596866	A3 - Vergleichs-therapie
76	NCT04887519	A Study of Brigatinib to Treat Adults With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Positive Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04887519	A5 - Studientyp
77	NCT04592523	A Study of Usage of Brigatinib in the Treatment of Adult Participants for Approved Indications In South Korea [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04592523	A5 - Studientyp
78	NCT04260009	Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Brigatinib Monotherapy in Pediatric and Young Adult Participants With ALK+ Anaplastic Large Cell Lymphoma, Inflammatory Myofibroblastic Tumors or Other Solid Tumors [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04260009	A5 - Studientyp
79	NCT03410108	Phase 2 Study of Brigatinib in Japanese Patients With ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183823	A5 - Studientyp
80	NCT04005144	Brigatinib and Binimetinib in Treating Patients With Stage IIIB-IV ALK or ROS1-Rearranged Non-small Cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04005144	A5 - Studientyp
81	NCT04634110	Brigatinib Before Brain Irradiation Trial (B3i Trial) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04634110	A5 - Studientyp

82	R000048172	For ALK-rearranged advanced NSCLC, Brigatinib as 2nd or 3rd line after Alectinib in 1st line: as 2nd or 3rd line: Prospective Multi-institutional Observational Study: (ABRAID Study) (WJOG11919L) [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000048172	A5 - Studientyp
83	NCT05100069	Survey of Brigatinib Used To Treat People With Non-Small Cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05100069	A5 - Studientyp
84	2019-004070-26	A Phase 1/2 Study Exploring Safety, Tolerability and Efficacy of BRIgatinib in Combination With CEtuximab in Subjects With Advanced EGFR mutated or ALK or ROS1 positive Non-Small Cell Lung Cancer and Expansion Phase in Subjects with Advanced EGFR mutated Non-Small Cell Lung Cancer who are resistant to EGFR tyrosine kinase inhibitors [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004070-26	A1 - Patienten-population
85	NCT04925609	Scientific research on the safety and efficacy of the drug brigatinib in children and young adults with a tumour with an ALK positive deviation [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002713-34	A5 - Studientyp
86	NCT05100069	Survey of Brigatinib Used To Treat People With Non-Small Cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05100069	A5 - Studientyp
87	2021-002713-34	A Phase I/II study of Brigatinib in pediatric and young adult patients with ALK+ Anaplastic Large Cell Lymphoma, Inflammatory Myofibroblastic Tumors or other solid tumors [Zugriffsdatum: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002713-34	A1 - Patienten-population

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-115 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-115 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CROWN

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie CROWN soll die Wirksamkeit und Sicherheit der Monotherapie mit Lorlatinib im Vergleich zur Monotherapie mit Crizotinib bei behandlungsnaiven, fortgeschrittenen Anaplastische-Lymphokinase (ALK)-positiven nicht-kleinzelliges Lungekarzinomm (Non-Small Cell Lung Cancer [NSCLC])-Patienten zeigen. **Primäres Ziel:** Die Studie hat das Ziel zu zeigen, dass Lorlatinib als Einzelwirkstoff (Arm A) der alleinigen Gabe von Crizotinib (Arm B) in Hinblick auf die Verlängerung des Progressions-freien Überlebens bei fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC-Patienten, die behandlungsnaiv sind, überlegen ist. **Sekundäre Ziele:** - Vergleich von Arm A und Arm B in behandlungsnaiven, fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC-Patienten in Hinblick auf das Gesamtüberleben (*Overall Survival* ([OS]) - Bewertung der Anti-Tumoraktivität in jedem Behandlungsarm - Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit in jedem Behandlungsarm - Bewertung von Patienten-berichteten Endpunkten (*Patient Reported Outcomes* [PRO]) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Quality of Life* [QoL]), der krankheits-/ behandlungsbedingte Lebensqualität von Lungenkrebs und des allgemeinen Gesundheitszustands für jeden Behandlungsarm - Bewertung von Kandidaten-Biomarkern für Sensitivität oder Resistenzen der Einzelwirkstoffe Crizotinib oder Lorlatinib in Tumorgewebe vor Behandlung - Bewertung von Kandidaten-Biomarkern für Sensitivität oder Resistenzen der Einzelwirkstoffe Crizotinib oder Lorlatinib in peripheren Blut **Explorative Studienziele:** - Untersuchung von zusätzlichen Biomarkern für Sensitivität oder Resistenzen der Einzelwirkstoffe Crizotinib oder Lorlatinib und pharmakodynamischen Biomarkern, die in Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus stehen, in Tumorgewebe und peripheren Blut - Ermöglichung von explorativer Forschung durch die Sammlung von gespeicherten Bioproben, außer es ist

		aufgrund von lokalen Bestimmungen oder der Entscheidung der Ethikkommission untersagt - Bewertung der Pharmakokinetik (PK) von Lorlatinib und der potentiellen pharmakokinetischen/ pharmokodynamischen Beziehung von Lorlatinib, falls angemessen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, offene, parallele 2-armige Phase-III-Studie mit einer 1:1-Randomisierung
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Studienprotokoll vom 5. Oktober 2016 wurde insgesamt viermal geändert. <u>Protokolländerung Nr. 1 vom 21. Februar 2017:</u> - Arbeitsplan aktualisiert für die Konsistenz mit entsprechenden Protokollabschnitten - Anweisungen in Tabelle 4 hinzugefügt. Partielles Ansprechen (Partial Response [PR])-Interval Management für den Fall, dass nach einer Herzblockade ohne Einsetzen eines Herzschrittmachers Lorlatinib dauerhaft abgesetzt werden soll - Ophthamologische Untersuchung aktualisiert, um konsistent mit der Datenerhebung in den Crizotinib-Studien zu sein - Pharmakogenetik Abschnitt 7.13. gestrichen, um doppelte Probensammlung zu vermeiden - Datenanalyse/ Statistische Methoden Abschnitt 9 angepasst, um zu spezifizieren, wie die Homogenität des Behandlungseffekts über alle Zentren hinweg untersucht werden soll <u>Protokolländerung Nr. 2 vom 16. April 2018:</u> - Arbeitsplan angepasst, um Nutzung vorhandener Resultate von Beurteilungen zu erlauben, die vor dem Vorliegen der Einwilligungserklärung durchgeführt wurden. - Pre-Screening Aktivitäten in den Arbeitsplan und den entsprechenden Protokollabschnitten hinzugefügt, um den ALK-Status zu bestimmen - Aktualisierung des Arbeitsplans zur Konsistenz mit entsprechenden Protokollabschnitten - Hinzufügen von Zeitfenstern für Laboranalysen im Arbeitsplan. Erklärende Notizen für dreifaches Echokardiogramm (EKG) zum Arbeitsplan hinzugefügt - Zeitfenster für Echokardiographie und Multigated Acquisition (Muga) bei Screening und weiteren Testzeitpunkten hinzugefügt

		- Auf Verlangen von deutschen und französischen Gesundheitsbehörden transthorakale Echokardiografie zum Arbeitsplan und Paragraph 7.4.6 hinzugefügt, um pulmonalen Arteriendruck und rechte Herzfunktion zu beurteilen - Klarstellung im Arbeitsplan und Paragraph 7.1 eingefügt hinsichtlich der Weiterbehandlung von Patienten nach Erkrankung - Arbeitsplan und zugehöriger Paragraph 6.1 aktualisiert, um Eignung der zytologischen Probengewinnung und Endobronchiale Ultraschall transthorakale Biopsien zu bestätigen - Fußnoten #23 und #24 im Arbeitsplan zur Beck Depression Inventory II Skala und der Columbia Suicide Severity Rating Scale aktualisiert - 1.2.5.3 Klinische Daten Abschnitt aktualisiert um den letzten Rekrutierungsstand der pivotalen Studie CROWN widerzuspiegeln. - 1.2.8 Zusammenfassung der Nutzen/ Risiko-Beurteilung, Abschnitt überarbeitet in Hinblick auf die aktualisierte Liste der identifizierten Risiken von Lorlatinib - Einschlusskriterium #1 paraphrasiert zum besseren Verständnis - Einschlusskriterium #2 paraphrasiert in Übereinstimmung mit Einschlusskriterium #1 - Ausschlusskriterium #7 überarbeitet auf ausschließlich vaskuläre (sowohl arterielle als auch venöse) und nicht-vaskuläre Erkrankungen - Ausschlusskriterium #10 überarbeitet, um in situ Erkrankungen zu erlauben, die noch keine Behandlung benötigen - Ausschlusskriterium #11 mit der Liste der CYP 3A Inhibitoren/ Induktor mit der neuen FDA Klassifikation aktualisiert - Ausschlusskriterium #16 überarbeitet basierend auf den aktualisierten Sicherheitsbeschreibungen der Empfängnisverhütung. Abschnitt 4.3.1 Empfängnisverhütung entsprechend aktualisiert. - Warnung vor Exposition von Sonnenlicht gestrichen basierend auf den phototoxischen Resultaten in Ratten - Stratifizierungsfaktoren bei Paragraph 5.1.1 klargestellt zur Zuteilung zum Asiaten/ Nicht-Asiaten-Stratum - Zusätzliche Informationen/ Anleitung bereitgestellt in Paragraph 5.4.3 und 7.2 für den Fall, dass Patienten nach Erkrankungsprogress weiterhin mit der Studienmedikation behandelt werden und für die Ausgabe der Medikamente nach Studienende - Bereitstellung einer Liste mit geeigneten Statinen (Paragraph 5.5.1.1), um Prüfärzte bei der Behandlung von erhöhten Lipidlevel zu unterstützen

		- Anleitung in Paragraph 5.5.2.6 bereitgestellt zur Datenerhebung im Fall von schwerwiegenden Sehverlust - Abschnitt 5.9.1.1 Inhibitoren und Induktoren von CYP Enzymen aktualisiert gemäß der neuen *Food and Drug Admnisitration* (FDA)-Klassifikation - Geringfügige Aktualisierungen in Abschnitt 9 - Aktualisierungen des Appendix 4 - Appendix 7 speziell für Frankreich eingeschlossen. <u>Protokolländerung Nr. 3 vom 16. Januar 2019:</u> - Abschnitt 4.3 Voraussetzungen des Lebensstils. Dieser Abschnitt wurde hinsichtlich der Guidance zum Lebensstil in der neuen Protokollvorlage und der Empfängnisverhütungsvoraussetzungen der aktualisierten Fachinformation überarbeitet. Ausschlusskriterium #15 (in Amendment 2 war es #16) wurde entsprechend aktualisiert - Abschnitt 5.4.2 Dauer der Behandlung. Der Text wurde angepasst, um zu verdeutlichen, dass Patienten, die nach einem Progress (bestätigt durch ein verblindetes unabhängiges zentrales Review-Komitee [Blinded Independent Central Review [BICR]]) weiter behandelt werden, die gleichen Beurteilungen durchführen sollten wie sie für die aktive Behandlungsperiode vorgesehen sind. Bezüglich der Tumorbewertung: wenn lediglich extrakraniale Progression dokumentiert wurde (mit stabilen oder ansprechenden intrakraniellen Läsionen), sollte die intrakranielle Beurteilung weiterhin durchgeführt werden. Sofern intrakranielle Progression festgestellt wird, ist keine weitere Tumorbeurteilung mehr notwendig. - Abschnitt 5.9 Begleitmedikation. Der Text wurde aktualisiert und mit dem Text der Basisinformationen von Lorlatinib und der Investigator Broschüre vereinheitlicht. Ausschlusskriterium 11 und 12 wurden entsprechend aktualisiert. - Abschnitt 7.2. Beschleunigter verblindeter unabhängiger zentraler Review der Krankheitsprogression (Disease Progression [PD]). Der Text wurde modifiziert, um klarzustellen, dass bei der Prüfarzt-bewerteten PD alle Anstrengungen unternommen werden sollen, dass der Patient weiterhin mit der Studienmedikation behandelt wird und die Beurteilungen weiterhin wie im Arbeitsplan beschrieben durchgeführt werden bis das BICR die Radiografie beurteilt hat und die PD bestätigt hat. - Abschnitt 7.7.2 Blutspezimen zur Profilerstellung der zirkulierenden Nukleinsäuren (*Circulating Nucleic Acid* [CNA]). Text angepasst, um klarzustellen, dass zirkulierende freie Desoxyribunicleinsäure (*Circulating Free Desoxyribunuclein Acid* [cfDNA]) oder zirkulierende freie Ribonucleinsäure (*Ciruclating Free Ribunuclein Acid* [cfRNA])-Proben als Prä-Dosis entnommen werden

		sollten. Fußnote 27 im Arbeitsplan wurde entsprechend angepasst. - Arbeitsplan, Fußnote 31. Text wurde angepasst, um klarzustellen, dass die Post-Behandlungs-*Follow-up* Visite bis zum Progress oder dem Beginn einer neuen Krebsbehandlung stattfindet (Ausnahme hiervon: Patienten, bei denen weiterhin behandlungsbedingte Toxizitäten auftreten, werden weiterhin beobachtet, min. alle 4 Wochen bis zu deren Abklingen oder dem Beschluss, nach der klinischen Beurteilung des Prüfarztes, dass keine weitere Verbesserung erwartet wird.) - PK Probenentnahmetabelle, Text der Fußnote 2 wurde angepasst, um zu verdeutlichen, dass PK-Probenentnahmen in Zyklus 1 an Tag 1, 8 und 15 und an Tag 1 von den Zyklen 2, 3, 5, 7 und 9 geplant sind. <u>Protokolländerung Nr. 4 vom 4. Oktober 2019:</u> - Das gruppensequentielle Design der Studie basierend auf dem primären Progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival* [PFS])-Endpunkt, wie durch BICR beurteilt, wurde dahingehend angepasst, dass die geplante Futility-Analyse, die bei 60% Informationsanteil (*Information Fraction* [IF]) durchgeführt werden sollte, durch eine Wirksamkeitsanalyse nach 75 % IF, ersetzt wurde. - Infolgedessen wurden Abschnitt 9.1 Bestimmung der Stichprobengröße und Abschnitt 9.6 Zwischenanalyse überarbeitet durch Ersetzen der Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) „spending"-Funktion zur Bestimmung der nicht-bindenden Futility-Grenzen bei der Zwischenanalyse des PFS mit der Lan-DeMets.(O'Brien-Fleming) „α-spending"-Funktion zur Bestimmung der Wirksamkeitsgrenzen bei der Zwischen- und finalen Analyse des PFS. - Die Gründe für diese Änderung basieren auf der Beobachtung, dass PFS Ereignisse in der CROWN-Studie sich in einer viel langsameren Rate akkumulierten, als ursprünglich vorhergesagt und auf der Verfügbarkeit alternativer Behandlungsmöglichkeiten für diese Population. - Abschnitt 9.3.2.7 Clinical Benefit Response wurde entfernt und von der Liste der sekundären Endpunkte gestrichen, da das Protokoll bereits relevantere Wirksamkeitsendpunkte einschließt. - Die tatsächliche Patientenrekrutierung wurde auch in Abschnitt 3 Studiendesign zur Verfügung gestellt, da die Rekrutierung abgeschlossen wurde. - Abschnitt 2. und 9.3 Intrakranielle Ansprechzeit und die Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen (Intracranial Time-To-Response wurden hinzugefügt.

		- Abschnitt 4.1 Einschlusskriterien, Verdeutlichung zur Lungenkrebs-Stadieneinteilung hinzugefügt. - Abschnitt 4.2 Ausschlusskriterien und 4.3 Empfängnisverhütung: weiblicher Empfängnisverhütungszeitraum nach der letzten Lorlatinib Dosis von 21 auf 35 Tage verlängert zur Angleichung an die Lorviqua SmPC (CHMP Meinung am 28. Februar 2019 und Komissionsbeschluss 06. Mai 2019). - Abschnitt 7.2 Beschleunigte verblindete unabhängige zentrale Prüfung auf PD: Dieser Vorgang wurde verdeutlicht. - Arbeitsplan, die Erhebung von nachfolgenden Anti-Tumorbehandlungen wurde verdeutlicht. - Tippfehler korrigiert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien</u>** Sämtliche Einschlusskriterien mussten für den Einschluss in die Studie erfüllt sein: 1. Diagnose: a. Studienpopulation: Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines lokal fortgeschrittenen ([Stadium IIIB nicht für eine multimodale Behandlung geeignet] oder metastasierten [Stadium IV] nach dem *American Joint Committee on Cancer* [AJCC] v 7.0) ALK-positiven NSCLC, bei denen der ALK-Status mittels eines FDA)-zugelassenen (für die Verwendung in den USA), CE (*Conformité Européene*)-gekennzeichneten (für die EU und andere Länder, die eine CE-Kennzeichnung akzeptieren) und PMDA (*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*)-zugelassenen (für die Verwendung in Japan) Ventana ALK (D5F3) immunhistochemischen (IHC) Begleitdiagnostika (C*ompanion Diagnositcs*, CDx)-Test bestimmt wurde, der auf der Ventana ULTRA oder XT Plattform durchgeführt wurde; b. Tumoranforderungen: Mindestens 1 extrakranielle messbare Zielläsion nach RECIST v. 1.1, die nicht vorher bestrahlt wurde. Zentralnervensystem (ZNS)-Metastasen sind erlaubt, wenn sie asymptomatisch sind und: i. entweder unbehandelt und derzeit keine Corticosteroid-Behandlung, oder eine stabile oder abnehmende Dosis von ≤ 10 mg qd Prednison oder einem Äquivalent benötigen; oder ii. die lokale Behandlung abgeschlossen ist mit einer vollständigen Erholung von den akuten Folgen der Bestrahlungsbehandlung oder der Operation vor der Randomisierung und wenn die Corticosteroid-Behandlung min. für 4 Wochen abgesetzt wurde mit neurologischer Stabilität; oder

		iii. im Fall einer leptomeningealen Erkrankung (*Leptomeningeal Disease*, LMD) oder karzinomatösen Meningitis (*Carcinomatous Meningitis* [CM]), wenn mittels Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) sichtbar gemacht oder wenn eine positive Zytologie des Liquors zu *Baseline* verfügbar ist. c. Gewebeanforderungen: Für alle Patienten muss eine archivarische Formalin-fixierte Paraffin-eingebettete (F*ormalin Fixed, Paraffin Embedded*, FFPE) Gewebeprobe zur Verfügung stehen, die vor der Randomisierung entnommen wurde. Falls archiviertes Gewebe nicht verfügbar ist, muss eine verpflichtende *de novo* Biopsie durchgeführt werden. 2. Keine vorangegangene systemische NSCLC Therapie für eine lokal fortgeschrittene (Stadium IIIB nicht für eine multimodale Behandlung geeignet) oder metastasierte (Stadium IV) Erkrankung, einschließlich molekular zielgerichteter Wirkstoffe (z. B.ALK TKI), Angiogenesehemmern, Immuntherapie oder Chemotherapie. Vorangegangene Behandlung eines früheren Stadiums des NSCLCs ist nur erlaubt, wenn diese mehr als 12 Monate vor der Randomisierung abgeschlossen wurde. 3. *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status* (ECOG-PS) 0, 1 oder 2 4. Alter ≥ 18 Jahre (oder ≥ 20 Jahre, wie von den lokalen Bestimmungen gefordert) 5. Angemessene Knochenmarksfunktion, einschließlich: a. absolute Neutrophilenzahl (*Absolute Neutrophil Count* [ANC]) ≥ 1.500/mm³ oder ≥ 1,5 x 10^9/L; b. Thrombozyten ≥ 100.000/mm³ oder 100 x 10^9/L; c. Hämoglobin ≥ 9 g/dL 6. Angemessene Pankreasfunktion, einschließlich: a. Gesamt-Amylase im Serum ≤ 1,5 x des oberen Werts des Normalbereichs (*Upper Limit of Normal*, ULN) (wenn die Gesamt-Amylase > 1,5 x ULN, aber die Pankreas-Amylase innerhalb des ULN ist, darf der Patient eingeschlossen werden); b. Lipase im Serum ≤ 1,5 x ULN. 7. Angemessene Nierenfunktion, einschließlich: a. Serumkreatinin ≤ 1,5 x ULN oder geschätzte Kreatinin-Clearance ≥ 60 mL/min berechnet gemäß der Standardmethode der Institution. 8. Angemessene Leberfunktion, einschließlich: a. Gesamtbilirubin im Serum ≤ 1,5 x ULN; b. Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤ 2,5 x ULN (≤ 5.0 x ULN im Fall von Lebermetastasen). 9. Akute Folgen einer vorangegangenen Bestrahlungstherapie sind auf den Schweregrad vor Behandlungsbeginn oder

		Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≤ 1 zurückgegangen, außer unerwünschte Ereignisse (UEs), die laut Ermessen des Prüfarztes kein Sicherheitsrisiko für den Patienten darstellen. 10. Negativer Serum-Schwangerschaftstest (für gebärfähige Frauen) bei Screening. Nicht-gebärfähige Frauen müssen mindestens 1 der folgenden Kriterien erfüllen: • Sie haben den postmenopausalen Status erreicht, definiert wie folgt: Einstellung der regelmäßigen Menses für mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate ohne andere pathologische oder psychologische Ursache (was gegebenenfalls durch den Serumspiegel des Follikelstimulierenden Hormons [FSH] zur Bestätigung des postmenopausalen Status bestätigt werden darf); • Sie haben sich einer Hysterektomie und/ oder einer bilateralen Ovarektomie unterzogen; • Sie haben eine medizinisch bestätigte Ovarialinsuffizienz. Alle anderen Frauen (inklusive weiblicher Patienten mit Ligatur der Eileiter) werden als gebärfähig betrachtet. 11. Nachweis einer eigenhändig unterschriebenen und datierten Einwilligungserklärung, die besagt, dass der Patient (oder ein gesetzlich anerkannter Vertreter) über alle relevanten Aspekte der Studie informiert wurde. 12. Der Patient ist gewillt und fähig geplanten Besuchen, Behandlungsplänen, Labortests und anderen Maßnahmen nachzukommen. **Ausschlusskriterien** Patienten mit irgendeiner der folgenden Charakteristiken/Krankheiten wurden ausgeschlossen: 1. Rückenmarkskompression, außer der Patient erzielte durch eine Therapie eine gute Schmerzkontrolle und es lag eine Stabilisierung oder Erholung der neurologischen Funktion innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung vor. 2. Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung. Kleinere chirurgische Eingriffe (z. B. Einsetzen eines Ports) werden nicht ausgeschlossen, jedoch sollte genügend Zeit für die adäquate Wundheilung vergangen sein. 3. Strahlentherapie inkl. stereotaktischer oder partieller Hirnbestrahlung innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung. Patienten, die eine Gesamthirnbestrahlung innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung oder eine palliative Strahlentherapie außerhalb des zentralen Nervensystems innerhalb von 48 Stunden vor Randomisierung abgeschlossen haben, wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen. 4. Gastrointestinale Anomalien inkl. Unfähigkeit orale Medikamente einzunehmen; Benötigung intravenöser Ernährung; vorherige chirurgische Eingriffe, die die Absorption betreffen inkl. totaler Magenresektion oder Magenband; aktive

		entzündliche gastrointestinale Erkrankung, chronische Diarrhoe, symptomatische Divertikelkrankheit, Behandlung eines aktiven peptischen Ulkus in den letzten 6 Monaten, Malabsorptionssyndrome. 5. Bekannte vorherige oder vermutete schwere Hypersensitivität gegenüber der Studienmedikation oder irgendeiner Komponente der Formulierungen 6. Aktive und klinisch signifikante bakterielle, Pilz- oder virale Infektion inkl. Hepatitis-B-Virus (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV) (z. B. bei bekannter HBsAG- oder HCV-Antikörper-Positivität), bekannten humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder Erkrankung im Zusammenhang mit erworbenem Immundefektsyndrom (AIDS) 7. Klinisch signifikante vaskuläre (arterielle und venöse) und nicht-vaskuläre Herzerkrankung, (aktiv oder innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss), inklusive aber nicht ausschließlich folgender Erkrankungen: • Arterielle Erkrankung wie zerebrovaskulärer Unfall/Schlaganfall (inkl. transitorischer ischämischer Attacke–TIA), Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris • Venöse Erkrankungen wie zerebrale Venenthrombose, symptomatische Lungenembolie • Nicht-vaskuläre Herzerkrankung wie kongestive Herzinsuffizient (New York Heart Association Klassifikationsklasse ≥ II), AV-Block 2. oder 3. Grades (sofern ohne Schrittmacher) oder irgendein AV-Block mit PR > 220 Millisekunde (ms); oder vorliegende Herzrhythmusstörungen mit NCI CTCAE Grad ≥ 2, unkontrolliertes Vorhofflimmern jeden Grades, Bradykardie definiert mit < 50 Schläge pro Minute (*Beats Per Minute* [bpm]) (außer der Patienten ansonsten gesund wie z. B. Langstreckenläufer, etc.), maschinenlesbares EKG mit frequenzkorrigierter QT-Zeit (QTc) > 470 ms, oder kongenitales Long-QT (Messung desEKGs)-Syndrom 8. Patienten mit prädisponierenden Charakteristiken für eine akute Pankreatitis gemäß der Beurteilung des Prüfarztes (z. B. nicht kontrollierte Hyperglykämie, vorliegende Gallensteinerkrankung) während des letzten Monats vor Randomisierung 9. Frühere ausgedehnte, disseminierte, bilaterale interstitielle Fibrose oder vorliegende interstitielle Fibrose vom Grad 3 oder 4 oder interstitielle Lungenerkrankung inkl. Krankheitsgeschichte einer Pneumonitis, Hypersensitivitätspneumonitis, interstitiellen Pneumonie, interstitiellen Lungenerkrankung, Bronchiolitis obliterans und Lungenfibrose. 10. Nachweis eines aktiven Malignoms (außer NSCLC, Nicht-melanotischer Hautkrebs oder lokalisierter Prostatakrebs oder irgendein anderes Carcinoma in situ, das momentan keiner

		Behandlung bedarf) während der letzten 3 Jahre vor Randomisierung. 11. Gleichzeitige Einnahme eines der folgenden Nahrungsmittel oder Medikamente (halten Sie mit dem Sponsor Rücksprache im Falle eines Zweifels, ob ein Nahrungsmittel oder Medikament in eine der [folgenden] Kategorien fällt) innerhalb 12 Tagen vor der ersten Dosis von Lorlatinib oder Crizotinib. a) Bekannter starke CYP3A-Inhibitoren (z. B. starke CYP3A-Inhibitoren: Grapefruitsaft oder Grapefruit/Grapefruit-ähnliche Zitrusfrüchte [z. B. Sevilla Orangen, Pampelmusen], Boceprevir, Cobicistat, Conivaptan, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Ritonavir allein und mit Danoprevir oder Elvitegravir oder Indinavir oder Lopinavir oder Paritaprevir oder Ombitasvir oder Dasabuvir oder Saquinavir oder Tipranavir, Telaprevir, Troleandomycin, und Voriconazol. Die topische Anwendung dieser Medikamente (falls zutreffend), wie 2 % Ketoconazol-Creme, ist erlaubt. b) Bekannte CYP3A-Substrate mit enger therapeutischer Breite, wie Astemizol*, Terfenadin*, Cisaprid*, Pimozid, Quinidin, Tacrolimus, Cyclosporin, Sirolimus, Alfentanil, Fentanyl (inkl. transdermales Pflaster) oder Ergotalkaloide (Ergotamin, Dihydroergotamin) (*vom US-Markt zurückgezogen). c) Bekannte starke CYP3A-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Phenytoin, Rifampin, Echtes Johanniskraut) d) Bekannte P-gp Substrate mit enger therapeutischer Breite (z. B. Digoxin). 12. Andere schwere akute oder chronische körperliche oder psychiatrische Erkrankungen inkl. kürzlicher (innerhalb des letzten Jahres) oder aktiver Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten oder abnormale Laborwerte, die das Risiko assoziiert mit der Studienteilnahme oder Einnahme des Prüfmedikaments oder Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen und die den Patienten, gemäß der Einschätzung des Prüfarztes, ungeeignet für einen Studieneinschluss machen. 13. Patienten, die Mitarbeiter des Prüfzentrums sind und direkt in die Durchführung der Studie involviert sind sowie deren Familienangehörige, andere Mitarbeiter des Prüfzentrums, die dem Prüfarzt unterstehen oder Patienten, die bei Pfizer angestellt sind und direkt in die Durchführung der Studie involviert sind sowie deren Familienangehörigen. 14. Teilnahme an anderen Studien mit Prüfmedikation(en) innerhalb von 2 Wochen vor Studieneinschluss und/oder während Studienteilnahme. 15. Schwangere Patientinnen, stillende Patientinnen, fruchtbare männliche Patienten und Patientinnen im gebärfähigen Alter, die nicht willens oder nicht imstande sind, eine hochwirksame Verhütungsmethode, wie im Protokoll beschrieben, für die

		Dauer der Studie und für mindestens 97 Tage (falls männlich) oder 35 Tage (falls weiblich) nach der letzten Dosis der Prüfmedikation bei Behandlung mit Lorlatinib oder für mindestens 90 Tage nach der letzten Dosis der Prüfmedikation bei Behandlung mit Crizotinib anzuwenden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	296 randomisierte Patienten in 104 Zentren in 23 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Arm A** Lorlatinib Monotherapie als empfohlene Phase-II-Dosis (*Recommended Phase-II-Dose* [RP2D]) mit 100 mg qd, kontinuierliche oralen Einnahme von 4 x 25 mg Tabletten Lorlatinib wird oral qd zur etwa gleichen Tageszeit kontinuierlich jeden Tag eingenommen, d. h. ohne Unterbrechung der Dosierung, falls keine Arzneimittel-spezifischen Toxizität vorliegen. Die Patienten müssen die Studienmedikation im Ganzen schlucken und dürfen diese nicht manipulieren oder vor dem Schlucken kauen. Den Patienten wird eine Dosierungsanleitung als Hilfestellung zur korrekten Einnahme von Lorlatinib bereitgestellt. Die Patienten müssen angeleitet sein, keine zusätzliche Dosis einzunehmen, falls sie eine Dosis vergessen oder sich irgendwann nach der Einnahme übergeben. Stattdessen sollen Sie die Folgedosen wie ursprünglich verschrieben einnehmen. Jede vergessene Dosis kann bis zu 6 Stunden vor der nächsten Dosis genommen werden, anderenfalls soll die Einnahme ausgelassen werden und die Dosierung soll mit den Folgedosen wie verschrieben wiederaufgenommen werden. Der Patient muss angewiesen werden, alle Dosen (inkl. vergessener oder erbrochener Dosen) in einem Tagebuch, das vom Prüfzentrum bereitgestellt wird, zu erfassen. Falls Dosen vergessen oder erbrochen wurden, muss dies im Quelldokumenten und *Case Report Forms* (CRF) erfasst werden. An Tagen mit PK-Proben soll die Lorlatinib Dosis in der Klinik unter Aufsicht des Prüfpersonals genommen werden. Die Lorlatinib Dosis soll, nachdem die 0 Stunden (Vordosis) PK Probe genommen wurde, verabreicht werden. An Tagen mit EKG-Messungen soll die Lorlatinib Dosis in der Klinik unter Aufsicht des Prüfpersonals eingenommen werden, damit das Timing der Messungen passend aufeinander abgestimmt ist. Da kein klinisch aussagekräftiger Effekt von Nahrungsmitteln auf die PK von Lorlatinib beobachtet wurde, kann Lorlatinib mit und ohne Nahrungsmittel eingenommen werden. **Arm B** Crizotinib Monotherapie mit einer registrierten Startdosis von 250 mg bid, kontinuierliche orale Einnahme von 1 x 250 Kapsel/ zweimal täglich Crizotinib wird oral bid zur etwa selben Zeit am Morgen und Abend (12 Stunden dazwischen) kontinuierlich täglich eingenommen, d. h. ohne Unterbrechung der Dosierung, falls keine Arzneimittel-spezifischen Toxizität vorliegen. Die Patienten müssen die Studienmedikation im Ganzen schlucken und dürfen

		diese nicht manipulieren oder vor dem Schlucken kauen. Den Patienten wird eine Dosierungsanleitung als Hilfestellung zur korrekten Einnahme von Crizotinib bereitgestellt. Die Patienten müssen angeleitet sein, falls sie eine Dosis vergessen oder sich irgendwann nach der Einnahme übergeben, keine zusätzliche Dosis einzunehmen. Stattdessen sollen Sie die Folgedosen wie ursprünglich verschrieben einnehmen. Jede vergessene Dosis kann bis zu 6 Stunden vor der nächsten Dosis genommen werden, anderenfalls soll die Einnahme ausgelassen werden und die Dosierung soll mit den Folgedosen wie verschrieben wiederaufgenommen werden. Falls ein Patient an einem Tag versehentlich eine zusätzliche Dosis einnimmt, soll der Patient die nächste Dosis nicht einnehmen. Der Patient muss angewiesen werden alle Dosen (inkl. vergessener oder erbrochener Dosen) in einem Tagebuch, das vom Prüfzentrum bereitgestellt wird, zu erfassen. Falls Dosen vergessen oder erbrochen wurden, muss dies im Quelldokumenten undCRF erfasst werden An Tagen mit 3 EKG-Messungen sollen die Crizotinib Dosen in der Klinik unter Aufsicht des Prüfpersonals eingenommen werden, damit das Timing der Messungen passend aufeinander abgestimmt ist. Crizotinib wird oral mit mindestens 8 oz (240 Milliliter [ml]) Wasser mit oder ohne Nahrungsmittel eingenommen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium**: PFS (gemessen anhand eines verblindeten, unabhängigen Prüf-Komitee) Das PFS war definiert als die Zeit ab dem Datum der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten PD oder Tod jeglicher Ursache während der Studie, je nachdem, was sich zuerst ereignete. **Sekundäre Studienziele**: Gesamtüberleben Das OS war definiert als die Zeit ab dem Datum der Randomisierung bis zum Datum des Todes aus jeglichem Grund. Patienten, die zuletzt als lebend bekannt waren, wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert. PFS (basierend auf Einschätzung des Prüfarztes) Die Definition des PFS (basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes) war analog zur Definition des PFS (gemessen anhand eines verblindeten, unabhängigen Prüf-Komitees) Objektive Ansprechrate (gemessen anhand eines verblindeten, unabhängigen Prüf-Komitees) Das objektive Ansprechen (*Objective Response* OR) war definiert als vollständiges Ansprechen (*Complete Response*, [CR]) oder partielles Ansprechen (*Partial Response* [PR]) bewertet durch RECIST v1.1 vom Tag der Randomisierung bis zu einer

		dokumentierten Krankheitsprogression (*Disease Progressison* [PD]) oder dem Beginn einer neuen Antitumor-Behandlung. CR und PR wurden durch eine erneute Bewertung bestätigt, die nicht weniger als 4 Wochen nach dem die Kriterien für ein Ansprechen erfüllt wurden, durchgeführt wurde Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate [ORR]) (basierend auf Einschätzung des Prüfarztes) Die Definition des ORR (basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes) war analog zur Definition des OR (gemessen anhand BICR) Intrakranielle OR (gemessen anhand BICR) Das intrakranielle Ansprechen war definiert als vollständiges Ansprechen (*Complete Response*, [CR]) oder PR bewertet durch eine modifizierte Version von RECIST v1.1vom Tag der Randomisierung bis zu einer dokumentierten PD oder dem Beginn einer neuen Antitumor-Behandlung unter ausschließlicher Berücksichtigung der intrakraniellen Läsionen in dem Teil der Gesamtpopulation mit mindestens 1 Metastase im Zentralnervensystem bei Studieneintritt. CR und PR wurden durch eine erneute Bewertung bestätigt, die nicht weniger als 4 Wochen nach dem die Kriterien für ein Ansprechen erfüllt wurden, durchgeführt wurde. Die IC-ORR war definiert als der Anteil an Patienten mit intrakraniellem Ansprechen. Zeit bis zur intrakraniellen Progression (gemessen anhand eines verblindeten, unabhängigen Prüf-Komitees) Die Zeit bis zur intrakraniellen Progression (*Intracranial Time-To-Progression* [IC-TTP]) war definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der ersten dokumentierten objektiven Progression der intrakraniellen Erkrankung, die auf dem Auftreten neuer ZNS-Metastasen oder der Progression existierender ZNS-Metastasen beruhte. Dauer des objektiven Tumoransprechens (gemessen anhand BICR) Die Dauer des objektiven Tumoransprechens war für Patienten mit einem objektiven Tumoransprechen definiert als die Zeit von der ersten Dokumentation des objektiven Tumoransprechens (CR oder PR) bis zur ersten Dokumentation einer objektiven PD oder Tod jeglicher Ursache (was zuerst eintritt). Dauer des objektiven intrakraniellen Tumoransprechens (gemessen anhand BICR) Die Dauer des objektiven intrakraniellen Tumoransprechens war für Patienten mit einem objektiven intrakraniellen Tumoransprechen definiert als die Zeit von der ersten Dokumentation des objektiven intrakraniellen Tumoransprechens (CR oder PR) bis zur ersten Dokumentation einer objektiven intrakraniellen PD oder Tod jeglicher Ursache. Zeit bis zum Tumoransprechen (Time To Response [TTR]) (gemessen anhand BICR)

		Die TTR (*Time to Tumor Response* [TTR]) war für Patienten mit einem bestätigten objektiven Ansprechen definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum ersten dokumentierten (und später bestätigten) objektiven Ansprechen (CR oder PR). Zeit bis zum intrakraniellen Tumoransprechen (gemessen anhand BICR) Die Zeit bis zum intrakraniellen Tumoransprechen war für Patienten mit einem bestätigten intrakraniellen objektiven Ansprechen definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum ersten dokumentierten (und später bestätigten) objektiven intrakraniellen Ansprechen (CR oder PR). Sicherheitsendpunkte - Art, Häufigkeit, Ausprägung, Zeitpunkt, Schwere und Kausalzusammenhang der UE und abnormen Laborwerte (Schweregrad gemäß NCI CTCAE, version 4.03) - Ejektionsfraktion der MUGA-Scans - Ophthalmologische Charakteristika, Sehschärfe und andere ophthalmologische Endpunkte der Funduskopie und Spaltlampenuntersuchung - EKG-Parameter einschließlich QT, Herzfrequenz, Blutdruck und QRS (Gruppe von Ausschlägen im EKG) Patient-Reported Outcomes (PRO) PRO der QoL, Funktionalität und krebsspezifischer Krankheits-/behandlungsbedingter Symptome wurden mittels *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30, Version 3.0), und dem entsprechenden Modul für Lungenkrebs (QLQ-LC13, Version 3.0) und EuroQol 5 dimension 5 level (EQ-5D-5L) Fragebogen beurteilt. Die Fragebögen wurden von den Patienten vor der ersten Applikation der Studienmedikation (*Baseline*) und am ersten Tag jedes neuen Zyklus ausgefüllt und gemäß den entsprechenden jeweiligen Veröffentlichungen der Validierung und dem Benutzerhandbuch ausgewertet. **EORTC QLQ-C30** Der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) ist ein Fragebogen aus insgesamt 30 Fragen zur Erhebung der für Krebspatienten spezifischen Symptomatik und der Lebensqualität. Neben dem globalen Gesundheitszustand stellt er unter anderem Fragen zu 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion), welche der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität zuzuordnen sind. Zudem wird der Einfluss der Erkrankung auf finanzielle Schwierigkeiten des Patienten bewertet. Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1-4 (bzw. 1-7 für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus) bewertet, die zur Auswertung in eine Skala von 0-100 transformiert wird. Höhere Werte auf den Skalen

		geben eine höhere Lebensqualität an, bei den Funktionsskalen implizieren sie eine bessere Funktion. Zusätzlich werden Fragen zu 8 tumorbezogenen Symptomen bzw. Symptomskalen (Müdigkeit/ Fatigue, Übelkeit/ Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe) gestellt, welche der Nutzendimension Morbidität zuzuordnen sind. Die Werte der einzelnen Skalen liegen zwischen 0 und 100. Negative Veränderungen vom Ausgangswert zeigen eine Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik an. Der EORTC QLQ-C30 ist ein für onkologische Studien validiertes Messinstrument. **EORTC QLQ-LC13** Der EORTC QLQ-LC13 ist ein Fragebogen zur Erhebung der für das Lungenkarzinom spezifischen Symptomatik. Der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) und das entsprechende Modul zu Lungenkrebs QLQ-LC13 sind validierte krankheitsspezifische Fragebögen. Sie sind zudem die beiden am häufigsten verwendeten patientenberichteten Zielgrößen in klinischen Lungenkrebsstudien. Der EORTC QLQ-LC13 besteht aus einer Multi-Item-Skala und 9 einzelnen Items, symptombezogenen Items (Dyspnoe, Husten, Bluthusten und verschiedene lokale Schmerzen), Nebenwirkungen (Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, Neuropathie und Haarausfall) und dem Gebrauch von Schmerzmitteln durch Lungenkrebs-Patienten unter Chemotherapie. Die Werte der einzelnen Skalen liegen jeweils zwischen 0 und 100: je höher der Wert, desto höher die Belastung des Patienten durch die Symptome. Der EORTC QLQ-LC13 ist ein indikationsspezifisch validiertes Messinstrument, welches bereits mehrfach durch den G-BA zur Bewertung der Symptomatik von NSCLC-Patienten als valide eingestuft wurde. **EQ-5D-5L** Der EQ-5D-5L ist ein standardisiertes, generisches sowie krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitsstatus. Der EQ-5D-5L besteht aus einem deskriptiven System (bestehend aus den 5 Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, übliche Tätigkeiten, Schmerzen/Unbehagen und Angst/Depression). Jede Dimension hat 5 Level „keine Probleme“, „leichte Probleme“, „mäßige Probleme“, „große Probleme“ und „extreme Probleme“. Eine visuelle Analogskala (EQ-5D-5L VAS) erfasst den aktuellen Gesundheitszustand des Patienten. Die Werte der VAS Skala reichen von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Mit dem 4. Amendment wurde das sekundäre Zielkriterium Clinical Benefit Response gestrichen, da das Studienprotokoll bereits relevantere Wirksamkeitsendpunkte beinhaltete.

		Zudem wurde die Dauer des objektiven intrakraniellen Tumoransprechens sowie die Zeit bis zum intrakraniellen Tumoransprechen zum Studienprotokoll hinzugefügt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde unter der Annahme einer Hazard Ratio (HR) von 0,611 unter der Alternativhypothese bestimmt (Exponentialmodell, angenommene mediane PFS von 11 Monaten bei Crizotinib und 18 Monaten bei Lorlatinib). Bei der Fallzahl wurden zudem eine 15 %-ige Drop-Out-Rate in jedem Studienarm nach 30 Monaten angenommen, sowie ein nicht-uniformer Patienteneinschluss über ca. 15 Monate und ein *Follow-up* von ca. 18 Monaten nach Randomisierung des letzten Patienten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Gemäß Studienprotokoll war eine IA geplant basierend auf dem primären Endpunkt PFS (gemessen durch BICR). Die IA war nach Studienprotokoll geplant nach ca. 133 PFS Ereignissen (75 % der erwarteten 177 Ereignisse zu Studienende). Die IA wurde mit dem Datenschnitt vom 20. März 2020 durchgeführt, wobei zu diesem Zeitpunkt 127 PFS Ereignisse vorlagen (72 % der erwartete 177 Ereignisse zu Studienende). Bei der IA lag ein medianes *Follow-up* für das PFS von 18,3 Monaten im Arm A (Lorlatinib) bzw. 14,8 Monaten im Arm B (Crizotinib) vor. Bei Überschreiten der Wirksamkeits-Grenze ($z < -2.337$, $p < 0.01$, wenn die IA genau bei 133 Ereignissen durchgeführt wird) durch die Teststatistik wird das Primärziel als erreicht angesehen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde über alle Zentren hinweg zentral durchgeführt durch das IRT System. Grund hierfür war die zu erwartende hohe Anzahl an rekrutierenden Zentren im Vergleich zu den relativ kleinen Anzahlen an Patienten pro Zentrum.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Vorhandensein von Hirnmetastasen (ja/ nein) und Ethnie (Asiatisch/ Nicht-Asiatisch).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Studie wurde offen durchgeführt. Patienten und Prüfärzte kannten die Zuordnung zu der jeweiligen Behandlungsgruppe.
10	Randomisierung, Durchführung	Die Randomisierungsliste wurde zentral erstellt.

	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Prüfärzte stellten die Eignung der Patienten für die Studie fest (Screening, ≤ 28 Tage vor Randomisierung). Die Randomisierung erfolgte wie oben beschrieben über ein IRT.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Die Patienten waren nicht verblindet b) Die Behandler waren nicht verblindet c) Der primäre Endpunkt (PFS) sowie die sekundären Endpunkte Tumoransprechen, intrakranielles Tumoransprechen, IC-TTP, Dauer des Tumoransprechens, Dauer des intrakraniellen Tumoransprechens, TTR, Zeit bis zum intrakaniellen Tumoransprechen wurden durch ein verblindetes, unabhängiges Prüfkomitee beurteilt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Lorlatinib wurde in der Wirkstärke von 100 mg einmal täglich eingenommen. Die Wirkstärke wurde durch die Einnahme von 4 Tablette à 25 mg erreicht. Die Tabletten sollten in etwa zur gleichen Tageszeit eingenommen werden und konnten unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden. Crizotinib wurde in der Wirkstärke 250 mg zweimal täglich eingenommen. Die Wirkstärke wurde durch die Einnahme einer Tablette erreicht. Die Tabletten sollten mit einem Glas Wasser (240 ml) eingenommen werden, und konnten unabhängig von einer Mahlzeit verabreicht werden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Bewertung primäres Zielkriterium</u> Die PFS-Zeiten wurden zwischen den Behandlungsarmen mit einem stratifizierten einseitigen Log-Rank Test verglichen, mit einem festgesetzten Signifikanzlevel von 0,025 (einseitig). Die Stratifizierungsfaktoren für den stratifizierten Log-Rank-Test für die Analyse des primären Zielkriteriums sollten mindestens die 2 Randomisierungsfaktoren einschließen. PFS Zeiten für jeden Behandlungsarm wurden mit der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst und graphisch dargestellt (sofern sinnvoll). Konfidenzintervalle (KI) für das 25., 50. und 75. Perzentil wurden berichtet. Das Cox-Proportional-Hazard Modell wurde gefittet, um die Behandlungs-HR und das zugehörige 95 %-KI zu berechnen. <u>Bewertung sekundäre Zielkriterien</u> - OS: Stratifizierter Log-Rank-Test (einseitig, gleiche Stratifikationsfaktoren wie bei PFS Analyse). Gesamtüberlebenszeit jedes Behandlungsarms wurde mit der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst und

		graphisch dargestellt (sofern sinnvoll). KI für das 25., 50. und 75. Perzentil werden berichtet. Das Cox-Proportional-Hazard Modell wurde gefittet, um die Behandluns-HR und das zugehörige 95 %-KI zu berechnen - Objektives Ansprechen: Die Ansprechrate (ORR) war definiert als der Anteil an Patienten mit Ansprechen. Die Ansprechrate wurde mit dem entsprechenden 95 %-KI angegeben. Als Effektschätzer wurde das RR, das OR sowie die Risikodifferenz angegeben, die primäre Interpretation erfolgt anhand des RR. - IC-ORR: gleiche Auswertung wie (ORR), eingeschränkt auf intrakranielle Erkrankungen bei Patienten mit intrakraniellem Läsionen. - Zeit bis zur intrakraniellen Progression: Es wurden Schätzungen der IC-TTP-Kurven nach der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Diese Methode wurde zur Ableitung der medianen Zeit bis zum Ereignis und des KI für den Median herangezogen und mittels der Normalapproximations-Methode berechnet. Als Effektschätzer wurde das HR (inkl. 95 %-KI) aus einem Proportional Hazards Regressionsmodell nach Cox dargestellt. Darüber hinaus wurde der p-Wert des stratifizierten zweiseitigen Log-Rank Tests präsentiert. Stratifikationsfaktoren waren für beide Auswertungen Vorhandensein von ZNS-Metastasten und Ethnie. - Dauer des Ansprechens (*Duration of Response* [DOR]): Die DOR wurde mithilfe Kaplan-Meier-Methoden zusammengefasst und graphisch dargestellt (sofern sinnvoll). Die mediane DOR und die 95 %-KI für den Median wurden pro Behandlungsarm präsentiert. - Dauer des intrakraniellen Ansprechens: gleiche Auswertung wie DOR, beschränkt auf Patienten mit mindestens einer messbaren intrakraniellen Läsion - TTR: wurde ausgewertet mit deskriptiven Methoden (Mittelwert [MW], Standardabweichung [Standarddeviation; SD], Minimum, Maximum, Quartile) - IC-TTR: Auswertung wie TTR beschränkt auf Patienten mit bestätigtem IC-TTR. - Die PRO (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L) wurden wie in den Studienmanualen angegeben ausgewertet und deskriptive Statistiken berechnet (MW, SD, Median, Spanne, 95 %-KI). Die mittlere Abweichung der Scores zu *Baseline* (und 95 %-KI) wurden berechnet und entsprechende Diagramme für jeden Behandlungsarm erstellt. Die Anzahl und der Anteil an Patienten, die sich bei den symptomatischen und funktionalen Domänen sowie in der globalen Lebensqualität und den Einzel-Items verbessern, verschlechtern oder unverändert bleiben, wurden für jeden Behandlungsarm dargestellt. Eine Veränderung von 10 Punkten wurde dabei als klinisch

		relevant erachtet. Die Zeit bis zur Verschlechterung (TTD) in den Symptom-Subskalen wurde mit Kaplan-Meier-Methoden dargestellt. Die geschätzten Kaplan-Meier-Plots wurden dargestellt und einseitige Log-Rank-Test stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren werden verwendet, um die Zeit zur ersten Verschlechterung zwischen dem Lorlatinib-Arm und dem Crizotinib-Arm zu vergleichen. Die mediane TTD und das zweiseitige 95 %-KI für den Median wurde ebenfalls präsentiert, basierend auf der Brookmeser-Crowley-Methode. Die Behandlungsarme wurden bewertet basierend auf dem mittleren Score der PRO, der dem longitudinalen gemischten Effekt Regressionsmodell entnommen wurde, das den *Baseline*-Score als Kovariate beinhaltete.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden a priori folgende Subgruppenvariablen festgelegt: Geschlecht (weiblich vs. männlich), Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), ECOG-PS (0 vs. ≥ 1), Ethnie (Asiaten vs. Nicht-Asiaten), Vorhandensein von Hirnmetastasen (gemessen durch BICR), Raucher-Status (Nicht-Raucher vs. (ehemalige) Raucher), Ausmaß der Erkrankung (lokal fortgeschritten vs. metastasiert), Histologie (Adenokarzinom vs. Nicht-Adenokarzinom).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Flowchart.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert wurden: Lorlatinib, n = 149 Crizotinib, n = 147 b) Tatsächlich behandelt wurden: Lorlatinib, n = 149 Crizotinib, n = 142 c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: Lorlatinib, n = 149 Crizotinib, n = 147
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Lorlatinib</u> n = 4 (Widerruf der Einwilligungserklärung) n = 10 (UE) n = 26 (Krankheitsprogression) n = 6 (Tod) <u>Crizotinib</u> n = 8 (Widerruf der Einwilligungserklärung) n = 12 (UE) n = 83 (Krankheitsprogression)

		n = 4 (Tod) n = 3 (Allgemeine Verschlechterung) n = 1 (Andere)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Am 27. April 2017 wurde die erste Visite des ersten Patienten registriert, zwischen dem 11. Mai 2017 und 28. Februar 2019 wurden die eingeschlossenen 296 Patienten randomisiert. Die Studie ist derzeit laufend. Die dargestellten Ergebnisse basieren auf der a priori geplanten IA mit dem Datenschnitt vom 20. März 2020 mit einem medianen *Follow-up* von 18,3 Monaten im Lorlatinib-Arm und 14,8 Monaten im Crizotinib-Arm.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.

a: nach CONSORT 2010.

a: Jahr(e); AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; AJCC: *American Joint Committee on Cancer*; ALK: Anaplastische-Lymphokinase; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: absolute Neutrophilenzahl (*Absolute Neutrophil Count*); AST: Aspartat-Aminotransferase; BICR: Verblindetes unabhängiges zentrales Review-Komitee (*Blinded Independent Central Review*); bpm: Schläge pro Minute (*Beats Per Minute*); ca.: circa; CDx: Begleitdiagnostika (*Companion Diagnostics*); CE: Conformité Européene; cfDNA: zirkulierende freie Desoxyribonukleinsäure (*circulating free Desoxyribonuclein Acid*); cfRNA: zirkulierende freie Ribonukleinsäure (*circulating free Ribonuclein Acid*); CM: karzinomatöse Meningitis (*Carcinomatous Meningitis*); CNA: zirkulierende Nukleinsäuren (*Circulating Nucleic Acid*); CR: vollständiges Ansprechen (*Complete Response*); CRF: Case Report Form; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; d.h.: das heißt; DOR: Dauer des Ansprechens (*Duration Of Response*); ECOG-PS: *European Cooperative Oncology Group-Performance Status*; EKG: Echokardiogramm; FDA: *Food and Drug Administration*; FFPE:Formalin-fixiert Paraffin-eingebettet (*Formalin Fixed Paraffin Embedded*); FSH: Follikelstimulierendes Hormon; h: Stunde(n); HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Heptatitis-C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; HR*: Hazard Ratio*; IHC: Immunhistochemisch; IA: Interimanalyse; IC-ORR: intrakranielle objektive Ansprechrate (*Intracranial Objective Response Rate*); IC-TTP: Zeit bis zur intrakraniellen Progression (*Intracranial Time-To-Progression*); IC-TTR: Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen (*Intracranial Time-To-Response*); IF: Informationsanteil (*Information Fraction*); inkl.: inklusive; IRT: *Interactive Response Technology*; KI: Konfidenzintervall; LMD: leptomeningeale Erkrankung (*Leptomeningeal Disease*); m: Monat(e); min: Minute; ml: Milliliter; MRT: Magnet-Resonsnaz-Tomographie; ms: Millisekunde; Muga: *Multigated Akquisition*; MW: Mittelwert; NCI: *National Cancer Institute*; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*Non-Small Cell Lung Cancer*); ORR: Objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*); OR: *Odds Ratio*; OS: Gesamtüberleben (*Overall Survivial*); PD: Krankheitsprogression (*Disease Progression*); PK: Pharmakokinetik; PMDA: *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*; PR: Partielles Ansprechen (*Partial Response*); PRO: Patienten-berichtete Endpunkte (*Patient-Reported-Outcomes*); qd: quaque die (einmal täglich); QoL: Lebensqualität (*Quality of Life*); QT: Messung des EKGs; QTc: frequenzkorrigierte QT-Zeit; RP2D: empfohlene Phase-II-Dosis (*Recommended Phase-II-Dose*); RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); TIA: transitorische ischämische Attacke; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung (*Time To Deterioration*); TTR: Zeit bis zum Tumoransprechen (*Time To Response*); ULN: oberer Wert des Normalbereichs (*Upper Limit of Normal*); w: Woche(n); z. B.: zum Beispiel; ZNS: Zentralnervensystem

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

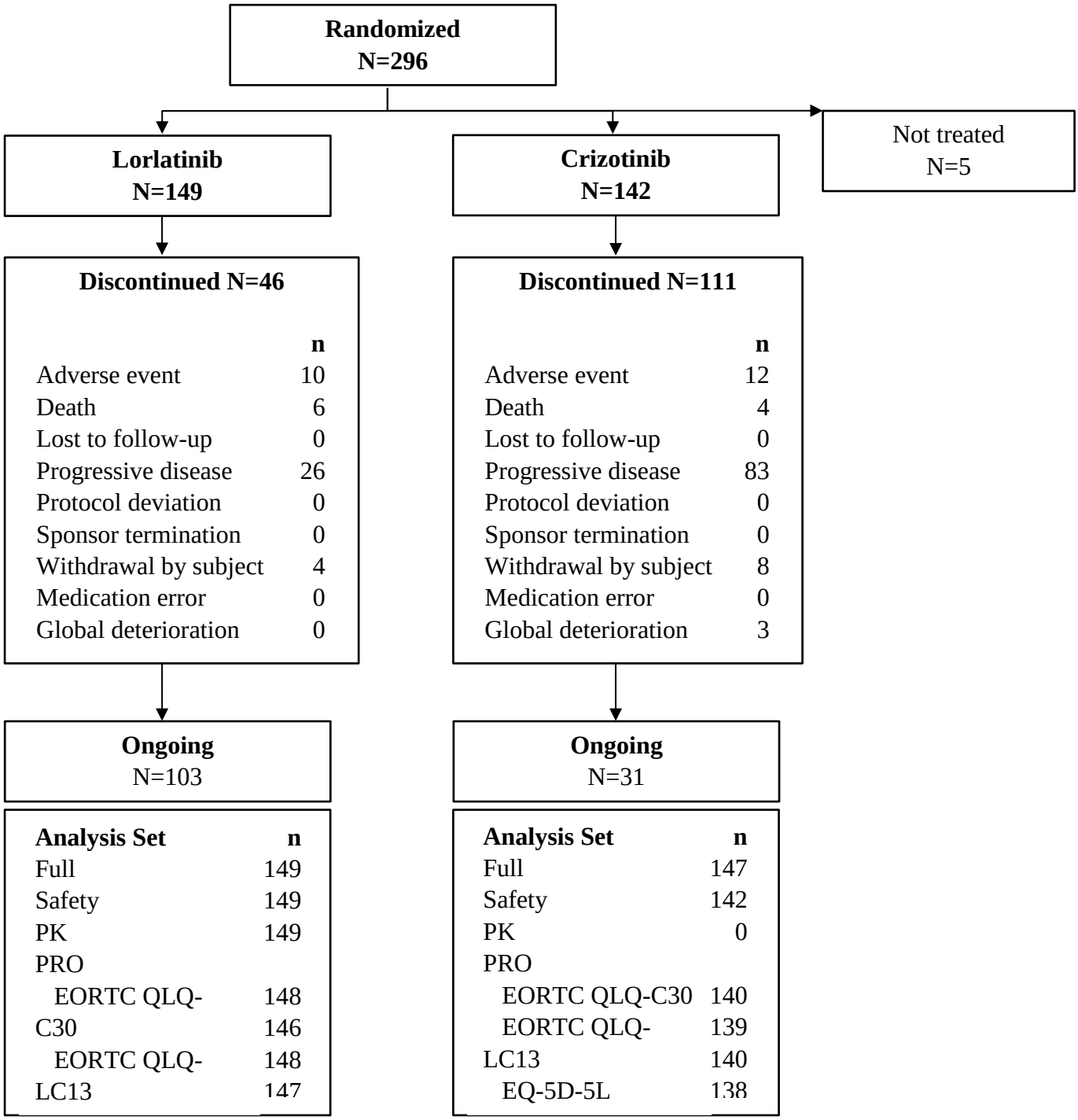


Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für ALTA-1L-Studie (AP26113-13-301)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Studienziel:** Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib bei Patienten mit Anaplastische-Lymphokinase (ALK)-positivem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*Non-Small Cell Lung Cancer* [NSCLC]), die zuvor keinen ALK-Inhibitor erhalten haben. Die Wirksamkeit wurde anhand des progressionsfreien Überlebens (*Progression Free Survival* [PFS]; beurteilt durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee [*Blinded Independent Central Review*; BICR]), gemäß RECIST v1.1 untersucht. **Sekundäre Studienziele:** 1. Untersuchung der Wirksamkeit von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, nachgewiesen durch • die bestätigte objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate* [ORR]), • die Zeit bis zum Ansprechen (*Time To Response* [TTR]), • die Dauer des Ansprechens (*Duration of Response* [DOR]), • die Krankheitskontrollrate (*Disease Control Rate* [DCR]) • und das Gesamtüberleben (*Overall Survival* [OS]) 2. Untersuchung der Zentralnervensystem (ZNS)-Wirksamkeit von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, nachgewiesen durch das intrakranielle Ansprechen und das intrakranielle PFS bei Patienten, die bei *Baseline* intrakranielle ZNS-Metastasen aufwiesen 3. Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib 4. Bestimmung von pharmakokinetischen Parametern von Brigatinib durch Populations-Pharmakokinetik (PK)-Modellierung 5. Vergleich zwischen Brigatinib und Crizotinib hinsichtlich Patienten-berichteter Endpunkte (*Patient-Reported Outcomes* [PRO]) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (*Health-Related Quality of Life* [HRQoL]), erhoben mithilfe der Fragebögen *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire C-30*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		[QLQ-C30 (v3.0)]) und Standardisiertes Instrument zur Messung der lungenkrebsspezifischen Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire Lungencancer 13* [QLQ-LC13 (v3.0)]) **Explorative Studienziele:** 1. Bestimmung der bestätigten objektiven Annsprechrate (*Objective Response Rate* [ORR]) und des PFS unter Brigatinib bei Patienten, die aus Arm B (Crizotinib) zu Brigatinib wechselten, wobei das PFS ab der ersten Brigatinib-Gabe untersucht wurde. 2. Untersuchung des Zusammenhangs zwischen BrigatinibExposition und Wirksamkeit bzw. Sicherheit des Arzneimittels 3. Erforschung molekularer Determinanten der Wirksamkeit und Sicherheit von Brigatinib und Crizotinib
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, vergleichende, multizentrische, internationale Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, die zuvor keinen ALK-Inhibitor erhalten haben. Randomisierung im Verhältnis 1:1 zu kontinuierlich Brigatinib 180 mg einmal täglich nach einer siebentägigen Lead-in-Phase mit Brigatinib 90 mg einmal täglich und kontinuierlich Crizotinib 250 mg oral zweimal täglich. **Stratifizierungsparameter:** • Vorliegen von ZNS-Metastasen zu *Baseline* (vorhanden vs. nicht vorhanden) • Vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Der Original-Prüfplan vom 22. Oktober 2015 wurde durch ein Amendment geändert. Relevante Änderungen sind nachfolgend aufgeführt. **Amendment 1 vom 16. September 2016** • Der Fragebogen EORTC QLQ-LC13 wurde als Instrument zur Erhebung der lungenkrebsspezifischen Symptomatik hinzugefügt. • Die radiologische Tumorbewertung mittels Computertomographie (CT) oder Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) soll bis zum Ende der Behandlung statt bis zum Progress durchgeführt werden, da einige Patienten nach Progress weiterbehandelt werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Änderung des Einschlusskriteriums 1, um zu spezifizieren, dass Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder wiederkehrendem NSCLC (Stadium IIIB) für die Teilnahme an der Studie geeignet waren; lokal fortgeschrittene oder wiederkehrende Erkrankung wurde hinzugefügt. • Änderung des Einschlusskriteriums 5, um zu spezifizieren, dass Alopezie oder periphere Neuropathie des Schweregrades > 1, die während der vorherigen antineoplastischen Therapie aufgetreten waren, erlaubt waren, sofern sie als irreversibel erachtet wurden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien (nach Amendment 1)** Alle Patienten mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen: 1. Histologisch oder zytologisch bestätigtes NSCLC im Stadium IIIB (lokal fortgeschritten oder wiederkehrend und kein Kandidat für eine definitive multimodale Therapie) oder Stadium IV 2. Vorliegen von mindestens einem der beiden folgenden Kriterien: a) Dokumentierte ALK-Translokation, nachgewiesen durch das positive Ergebnis eines Vysis ALK Break Apart Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) Probe Kit-Tests oder Ventana ALK (D5F3) Begleitdiagnostika (*Companion Diagnostics* [CDx])-Tests. Der Test musste nach Angaben des Herstellers durchgeführt worden sein. b) Dokumentierte ALK-Translokation, nachgewiesen durch einen anderen Test und Verfügbarkeit von adäquatem Gewebe für die zentrale Labortestung durch einen *Food and Drug Administration* (FDA) genehmigten Test. Die Bestätigung eines positiven Ergebnisses des Labortests vor der Randomisierung war nicht notwendig. 3. Verfügbarkeit von ausreichend Tumorgewebe für die Zentralanalyse 4. Mindestens eine messbare Zielläsion gemäß RECIST v1.1 5. Genesung von toxischen Nebenwirkungen zum *National Cancer Institute* (NCI) CTCAE (v 4.0)-Grad ≤ 1, die im Zusammenhang mit einer vorherigen antineoplastischen Therapie aufgetreten waren. Behandlungsassoziierte Alopezie oder periphere Neuropathie vom Grad > 1 sind erlaubt, sofern sie als irreversibel erachtet werden. 6. Alter von ≥ 18 Jahren 7. Ausreichende Organfunktion, bestimmt durch: a) ALT/AST ≤ 2,5-x oberer Normwert (*Upper Limit of Normal* [ULN]) (bei Vorliegen von Lebermetastasen ≤ 5x ULN akzeptabel)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		b) Serum-Gesamt-Bilirubin ≤ 1,5x ULN (bei Patienten mit Gilbert-Syndrom ≤ 3x ULN akzeptabel) c) Serum-Kreatinin ≤ 1,5x ULN d) Serum-Lipase/ Amylase ≤ 1,5x ULN e) Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1.500/µl f) Thrombozyten ≥ 75.000/µl g) Hämoglobin ≥ 10 g/dl 8. *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) PerformanceStatus ≤ 2 9. Normales QT-Intervall im Screening-EKG, definiert als korrigiertes Intervall (Fridericia) (QTcF) ≤ 450 ms bei Männern oder ≤ 470 ms bei Frauen 10. Für gebärfähige Patientinnen musste vor der Randomisierung ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen 11. Einverständnis von fruchtbaren Patientinnen und Patienten, mit ihren Sexualpartnern während der Studie und für mindestens 4 Monate nach dem Ende der Behandlung mit Brigatinib bzw. 3 Monate nach dem Ende der Behandlung mit Crizotinib eine hocheffektive Verhütungsform zu nutzen 12. Unterzeichnete und datierte Einverständniserklärung, aus welcher hervorgeht, dass der Patient über alle relevanten Aspekte der Studie einschließlich potenzieller Risiken aufgeklärt wurde und an der Studie teilnehmen möchte 13. Bereitschaft und Fähigkeit, an geplanten Studienvisiten teilzunehmen und sonstige Studienprozeduren zu befolgen **Ausschlusskriterien (nach Amendment 1)** Patienten, die eine der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen: 1. Erhalt einer vorherigen Therapie mit einer investigativen antineoplastischen Substanz zur Behandlung des NSCLC 2. Erhalt einer vorherigen Therapie mit einem beliebigen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), einschließlich einem ALK-Inhibitor 3. Erhalt von mehr als einer systemischen antineoplastischen Therapie zur Behandlung von lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; Voraussetzung ist allerdings, dass die Therapie für mindestens einen Zyklus verabreicht wurde. Eine neue antineoplastische Substanz, die als Erhaltungstherapie genutzt wurde, zählt als neues Regime. Eine neoadjuvante oder adjuvante systemische antineoplastische Therapie wird als vorheriges Regime gewertet, sofern die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(neo)adjuvante Therapie innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung beendet worden war. 4. Erhalt einer Chemo- oder Strahlentherapie (ausgenommen stereotaktische Radiochirurgie und körperstereotaktische Bestrahlung) innerhalb von 14 Tagen vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation 5. Behandlung mit antineoplastischem monoklonalen Antikörper innerhalb von 30 Tagen vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation 6. Größere Operation innerhalb von 30 Tagen vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation; kleinere chirurgische Eingriffe wie Katheterplatzierung und minimal-invasive Biopsien waren erlaubt. 7. Diagnose einer weiteren (zusätzlich zum NSCLC) primären Malignität; ausgenommen sind Patienten mit ausreichend behandeltem Nicht-Melanom-Hautkrebs, Carcinoma in situ der Zervix, definitiv behandeltem nicht metastasiertem Prostatakrebs und Patienten, die seit Diagnose des anderen Primärtumors für mindestens 3 Jahre zweifelsfrei rückfallfrei sind. 8. Patienten, die während des Screenings symptomatische ZNS-Metastasen (parenchymal oder leptomeningeal) aufweisen oder eine asymptomatische Erkrankung haben, die innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung eine steigende Dosis von Kortikosteroiden erfordert; falls sich die neurologischen Symptome bei einem Patienten verschlechtern oder es Anzeichen von ZNS-Metastasen gibt, muss der Patient die lokale Therapie abschließen und innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung neurologisch stabil sein 9. Aktuell vorliegende Rückenmarkskompression (symptomatisch oder asymptomatisch und detektiert durch radiologische Bildgebung); Patienten mit leptomeningealer Erkrankung und ohne Rückenmarkskompression dürfen teilnehmen. 10. Schwanger, in Schwangerschaftsplanung oder stillend 11. Signifikante, unkontrollierte oder aktive kardiovaskuläre Erkrankung, insbesondere, jedoch nicht beschränkt auf: a) Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation b) instabile Angina pectoris innerhalb von 6 Monaten vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation c) Kongestives Herzversagen innerhalb von 6 Monaten vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation d) Vorgeschichte einer klinisch signifikanten atrialen Arrythmie (einschließlich klinisch signifikanter Bradyarrythmie), bestimmt durch den behandelnden Arzt e) Vorgeschichte einer ventrikulären Arrythmie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		f) Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke innerhalb von 6 Monaten vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation 12. Unkontrollierte Hypertension; Patienten mit Hypertension sollten zur Kontrolle des Blutdrucks zu Studienbeginn unter entsprechender Therapie sein 13. Vorgeschichte oder Vorliegen (bei *Baseline*) einer interstitiellen Lungenerkrankung oder arzneimittel- bzw. strahlenassoziierten Pneumonitis 14. Aktuelle oder aktive Infektion, einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf, der Notwendigkeit einer intravenösen antibiotischen Therapie 15. Bekannte humane Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion; bei fehlender Vorgeschichte war eine Testung auf HIV nicht erforderlich 16. Bekannte oder vermutete Hypersensitivität gegenüber Brigatinib oder seinen Trägerstoffen 17. Bekannte oder vermutete Hypersensitivität gegenüber Crizotinib oder seinen Trägerstoffen 18. Malabsorptionssyndrom oder eine andere gastrointestinale Störung, welche die orale Aufnahme der Studienmedikation beeiträchtigen könnte 19. Jeder Zustand und jede Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten beeinträchtigen oder mit der Untersuchung der Prüfsubstanz interferieren könnten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor: ARIAD Pharmaceuticals, Inc.; 26 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139-4234, USA Die 275 Patienten wurden in insgesamt 92 Studienzentren randomisiert: 143 Patienten in 55 Zentren in Europa (Spanien, Italien, Frankreich, Deutschland, Großbritannien, Österreich, Niederlande, Schweden, Schweiz, Dänemark, Norwegen und Luxemburg), 107 Patienten in 24 Zentren in der Region AsienPazifik (Süd-Korea, Australien, Taiwan, Hong-Kong, Singapur) und 25 Patienten in 13 Zentren in Nord-Amerika (USA und Kanada).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu Brigatinib (Arm A) oder Crizotinib (Arm B) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte unter Berücksichtigung der Stratifizierungsparameter ZNS-Metastasen bei *Baseline* (ja vs. nein) und Vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung (ja vs. nein). Voraussetzung für den zuletzt genannten Parameter war, dass die Chemotherapie für mindestens einen Zyklus verabreicht worden sein musste. **Arm A (Brigatinib)**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten erhalten während der ersten 7 Tage einmal täglich 90 mg Brigatinib oral, danach wird die Dosis auf kontinuierlich 180 mg Brigatinib oral einmal täglich gesteigert. Brigatinib wird unabhängig von den Mahlzeiten und mit Wasser (empfohlen 240 ml) eingenommen. **Arm B (Crizotinib)** Crizotinib wird in einer Dosis von 250 mg zweimal täglich oral verabreicht. Crizotinib wird unabhängig von den Mahlzeiten und mit Wasser (empfohlen 240 ml) eingenommen. **Behandlungsdauer** Ein Therapiezyklus umfasste unabhängig von der Studienmedikation 28 Tage. Die Behandlung erfolgt bis zum Tod des Patienten, Behandlungsabbruch oder Studienende. **Fortsetzung der Behandlung nach Krankheitsprogression** Randomisierte Patienten erhalten Brigatinib oder Crizotinib bis zum Auftreten eines BICR-beurteilten Progresses, intolerabler Toxizität oder einem Therapieabbruch aus anderen Gründen. Unter bestimmten Voraussetzungen kann die Therapie nach einem Progress nach Ermessen des Prüfarztes fortgeführt werden. So können Patienten in Arm A, die einen BICR-beurteilten Progress zeigen, die Behandlung mit Brigatinib fortsetzen, sofern sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von dieser profitieren können. Patienten in Arm B hingegen dürfen die Behandlung mit Crizotinib nach einem BICR-beurteilten Progress nicht fortführen, jedoch zu Brigatinib wechseln (s. unten). <u>Crossover von Arm B (Crizotinib) zu Brigatinib</u> Patienten mit BICR-beurteiltem Progress unter Crizotinib dürfen nach Ermessen des Prüfarztes und Genehmigung durch den Klinischen Monitor zu Brigatinib wechseln (Crossover). Bei allen Patienten, die aus dem Crizotinib- in den Brigatinib-Arm wechseln, ist zwischen den Behandlungen eine mindestens zehntägige Wash-out-Periode einzuhalten. Die Crossover-Patienten erhalten analog zu Patienten aus Behandlungsarm A während der ersten 7 Tage einmal täglich 90 mg Brigatinib oral, danach kontinuierlich einmal täglich 180 mg Brigatinib oral. Die Behandlung mit Brigatinib startet an Tag 1 des ersten Crossover-Zyklus, wobei jeder Behandlungszyklus in der Crossover-Phase eine Dauer von 28 Tagen hat. **Dosisanpassung** Eine Dosisunterbrechung oder -reduktion sollte bei Patienten vorgenommen werden, die nach Einschätzung des Prüfarztes

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse (UE) zeigen. Im Fall von UE kann der Prüfarzt die Behandlung für bis zu 28 Tage unterbrechen oder die Dosis reduzieren. Bildet sich das UE innerhalb der 28 Tage nicht bis zu ≤ Grad 1 zurück, muss der Klinische Monitor informiert werden. Von jeglichem behandlungsassoziierten UE (Nebenwirkung), das bei einem Studienteilnehmer auftritt, wird während des gesamten Studienzeitraums eine umfassende Bewertung vorgenommen. Das Management des UE richtet sich nach Schwere und klinischer Beurteilung des Ereignisses. Jede Medikation, einschließlich der Arzneimittel, die zur Behandlung von mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebrachten Symptomen eingesetzt werden, soll auf der entsprechenden Seite zu den Begleitbehandlungen im elektronischen Erhebungsbogen (*Case Report Form [eCRF]) des Patienten aufgeführt werden.* Details zum Vorgehen bei UE finden sich im Prüfplan der ALTA-Studie in den Abschnitten 13.1.3.1 (Brigatinib) und 13.1.3.2 (Crizotinib) **Fortführung der Brigatinib-Behandlung nach Therapieunterbrechung** Falls die Brigatinib-Therapie für mehr als 14 Tage unterbrochen wurde und die vorherige Dosis höher als 90 mg qd war, sollten Patienten die Behandlung in den ersten 7 Tagen mit einer Dosis von 90 mg qd fortsetzen, bevor sie wieder die ursprüngliche Dosis von 120 mg qd oder 180 mg qd erhalten. Die Dosis sollte darüber hinaus nicht höher sein als die Dosis vor der Therapieunterbrechung. **Dosiseskalation nach Dosisanpassung** Von einer Reeskalation nach einer UE-bedingten Dosisanpassung wird abgeraten, auch wenn sich der Prüfarzt nach Rücksprache mit dem Sponsor für eine solche entscheiden kann. Voraussetzung hierfür ist, dass das zur Therapieunterbrechung führende UE nicht wiederaufgetreten sein darf und keine weiteren UE der Grade 3 oder 4 innerhalb der vorangegangenen 28 Tage beobachtet wurden. **Begleitbehandlung** Eine palliative Therapie und unterstützende Maßnahmen sind während der Studie erlaubt, um Symptome und zugrundeliegende Krankheiten zu behandeln, die im Laufe der Studie auftreten können. Patienten mit ZNS-Läsionen, die eine lokale Radiotherapie wie Stereotaktische Radiochirurgie (SRS) benötigen, dürfen die Behandlung mit der Studienmedikation nach Ermessen des Prüfarztes und Genehmigung durch den Sponsor nach einer entsprechenden Unterbrechung der Therapie fortführen. Im Hinblick auf die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Analyse wird dies jedoch als Krankheitsprogression (*Disease Progression* [PD]) bewertet.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium** Primärer Endpunkt der Studie war das PFS entsprechend RECIST Version 1.1 gemäß Beurteilung durch BICR Definition: Zeit von der Randomisierung bis zur objektiven Dokumentation der PD oder bis zum Tod jeder Ursache bei Patienten der ITT-Population. Patienten ohne dokumentierte PD werden zensiert. **Sekundäre Studienziele:** 1. Bestätigte objektive Ansprechrate gemäß RECIST v1.1, beurteilt durch das BICR Definition: Anteil der Patienten mit vollständigem (*Complete Response* [CR]) oder partiellem (*Partial Response* [PR]) Ansprechen entsprechend RECIST Version 1.1 gemäß BICR in der *Intention To Treat* (ITT)-Population und Bestätigung nach ≥ 4 Wochen 2. Bestätigte, BICR-beurteilte intrakranielle ORR Definition: Anteil der Patienten mit CR oder PR im ZNS gemäß RECIST Version 1.1 bei randomisierten Patienten mit aktiven ZNS-Metastasen bei *Baseline* 3. Intrakranielles PFS, beurteilt durch das BICR Definition: Zeit von der Randomisierung bis zur ersten ZNS-Progression (in bildgebenden Verfahren dokumentierte Zunahme der Summe der längsten Durchmesser der intrakranialen Läsionen ≥ 20 % oder Auftreten neuer Läsionen) oder bis zum Tod jeder Ursache. Das intrakranielle PFS wird sowohl bei Patienten erhoben, die bei *Baseline* ZNS-Metastasen aufwiesen, als auch bei Patienten ohne ZNS-Metastasen bei *Baseline*. Patienten ohne dokumentierte ZNS-Progression werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. 4. OS Definition: Definition: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache in der ITT-Population. Patienten, die noch am Leben sind, werden am Tag des letzten Kontakts zensiert. 5. DOR, beurteilt durch ein BICR Definition:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zeit von der ersten Dokumentation des Ansprechens (CR oder PR) bis zum Datum der objektiv dokumentierten Progression 6. Zeit bis zum Ansprechen, beurteilt durch ein BICR <u>Definition:</u> Zeit von der Randomisierung bis zur initialen Beobachtung von CR oder PR 7. BICR-beurteilte DCR <u>Definition:</u> Prozentsatz randomisierter Patienten mit bestätigter CR oder PR oder mit stabiler Erkrankung (*Stable Disease* [SD]) als bestem Ansprechstatus entsprechend RECIST Version 1.1. Im Falle von SD musste eine SD wenigstens einmal innerhalb von 6 Wochen nach Beginn der Randomisierung dokumentiert worden sein. 8. Sicherheit und Verträglichkeit 9. Änderung der Symptomatik und Lebensqualität vs. *Baseline*, gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (v3.0) und Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe, gemessen mittels EORTC QLQLC13 (v3.0) **Explorative Endpunkte**: • Bestätigte BICR-beurteilte ORR für Brigatinib, gemäß RECIST v1.1 bei Patienten, die aus dem Crizotinib-Arm in den Brigatinib-Arm wechselten. • Bestätigtes BICR-beurteiltes PFS (gemäß RECIST v1.1), gemessen ab Gabe der ersten Dosis Brigatinib bei Patienten, die aus dem Crizotinib-Arm in den Brigatinib-Arm wechselten. • Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von Brigatinib und der seiner Wirksamkeit und Sicherheit • Ermittlung von molekularen Determinanten hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Brigatinib und Crizotinib. **Erhebungsmethoden und -zeitpunkte** a) Wirksamkeit Die Tumorbeurteilung erfolgte alle 8 Wochen durch ein unabhängiges Prüfkomitee (BICR) und den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1 bis zum Ende der Behandlung. Ein Tumoransprechen (CR oder PR) sollte mindestens 4 Wochen nach dem initialen Ansprechen bestätigt werden. Bei Patienten, welche die Therapie nicht aufgrund einer BICR-beurteilten Progression abbrachen, sollte eine zusätzliche Tumorbewertung bis zum Progress oder Beginn einer weiteren systemischen antineoplastischen Therapie vorgenommen werden. Bei Patienten in Arm A, welche die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Therapie mit Brigatinib nach einem Progress fortsetzen, wird die achtwöchentliche Tumorbewertung weitergeführt. Ein Crossover von Arm B (Crizotinib) zu Brigatinib (Crossover-Phase) ist nach Ermessen des Prüfarztes für Patienten erlaubt, die eine BICR-beurteilte Progression zeigten. Für diese Patienten wird das Tumoransprechen zu Beginn der Crossoverphase (neue *Baseline*) reevaluiert. Die Tumorbeurteilung erfolgte ebenfalls alle 8 Wochen durch ein unabhängiges Prüfkomitee (BICR) und den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1 bis zum BICR-beurteilten Progress. Bei Patienten der Crossover-Phase, welche die Therapie nicht aufgrund einer BICR-beurteilten Progression abbrachen, sollte eine zusätzliche Tumorbewertung bis zum Progress oder Beginn einer weiteren systemischen antineoplastischen Therapie vorgenommen werden. Im Hinblick auf das OS werden die Patienten für mindestens 3 Jahre, nachdem der letzte Patient randomisiert worden war, nachbeobachtet. b) Patientenberichtete Symptome und Lebensqualität Die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLC-LC13 werden bei *Baseline*, bei den geplanten Visiten und 30 Tage nach Gabe der letzten Dosis (an der letzten Visite) ausgegeben. Die Fragebögen sollen den Patienten im Rahmen der geplanten Visiten überreicht werden, bevor klinische Messungen, Bewertungen oder sonstige Prozeduren vorgenommen werden. c) Sicherheit Die Bewertung der Sicherheit umfasst eine körperliche und Laboruntersuchung, die Messung von Vitalparametern und die Durchführung eines Elektrokardiogramms (EKGs). UE werden gemäß der allgemeinen Terminologie für UE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE], v4.0) des *National Cancer Instituts* (NCI) bewertet. Die Beurteilung der Sicherheit erfolgt bei allen Patienten, die mindestens eine Dosis der jeweiligen Studienmedikation erhalten haben. Für jeden Behandlungsarm wird die Inzidenzrate von unter der Behandlung auftretenden UE (TEAE), behandlungsasoziierten TEAE und schwerwiegenden unter der Behandlung auftretenden UE (SUE) gemäß des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA)-Systems nach Systemorganklassen (*System Organ Class* [SOC]) und *Preferred Terms* (PTs) klassifiziert. Die Häufigkeit des Auftretens der Gesamttoxizität, kategorisiert nach den maximalen Toxizitätsgraden (Schweregrad), wird ebenfalls beschrieben. Die Ergebnisse der Labortests und die CTCAE-Grade werden dokumentiert. Weiterhin werden deskriptive Analysen durchgeführt, welche die Änderungen der Labortests im Laufe der Zeit beschreiben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Durch ein Amendment vom 16. September 2016 (Amendment 1) wurde der Fragebogen EORTC QLQ-LC13 (v3.0) als Instrument zur Erhebung der lungenkrebsspezifischen Symptomatik hinzugefügt. Als sekundärer Endpunkt sollte a priori die Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe mittels dieses Fragebogens untersucht werden.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl von 275 Patienten, die im Verhältnis 1:1 zu Brigatinib oder Crizotinib randomisiert wurden, wurde basierend auf dem unter der Behandlung mit Crizotinib zu erwartenden medianen PFS von 10 Monaten berechnet. Insgesamt 198 Ereignisse (Progression oder Tod unter den randomisierten Patienten) detektieren mit einer Power von 90 % eine klinische bedeutsame Verbesserung im PFS (*Hazard Ratio* = 0,625). Die Berechnung der Power basiert auf einem zweiseitigen Logrank-Test und wird durch ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,043 kontrolliert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Zwischenanalysen</u> Es waren 2 Interimsanalysen (IA) zu den Zeitpunkten geplant, nachdem etwa 50 % und 75 % der insgesamt zu erwartenden Ereignisse (Progression oder Tod) eingetreten sein würden. Das Gesamt-alpha-Level wurde mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durch die alpha-Spending-Funktion von O'Brien-Fleming Lan-DeMets kontrolliert. Die erste IA wurde entsprechend nach den ersten 99 PFS-Ereignissen durchgeführt. Der primäre Endpunkt (BICR-beurteiltes PFS) wurde bei einem zweiseitigen Alpha-Level von 0,0042 getestet. Eine zweite IA erfolgte nach 150 PFS-Ereignissen (geplant nach 149 Ereignissen), wobei der primäre Endpunkt bei einem zweiseitigen Alpha-Level von 0,0194 getestet wurde. Die Primäranalyse des primären Endpunkts soll nach 198 Ereignissen erfolgen und wird bei einem zweiseitigen Alpha-Level von 0,043 getestet. Analysen zum OS sollen ebenfalls zum Zeitpunkt der IA und der Primäranalyse durchgeführt werden, sofern der primäre Endpunkt erreicht wird. In diesem Fall werden die Patienten ihre Therapie fortsetzen bis ein Überlebensvorteil festgestellt wird. <u>Kriterien für vorzeitigen Therapieabbruch</u> Ein Auftreten von einem der folgenden Ereignisse zog einen Abbruch der Behandlung mit Brigatinib oder Crizotinib nach sich: • Intolerable Toxizität, festgestellt durch den Prüfarzt • PD, die nach Ermessen des Prüfarztes eine alternative Therapie erfordert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• BICR-beurteilte PD bei Patienten in Arm B, für die ein Crossover nicht in Betracht gezogen wird • Eintritt in eine weitere klinische Studie oder Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie • Deutliche Abweichung vom Studienprotokoll oder von den Einschlusskriterien, nach Meinung des Klinischen Monitors oder Prüfarztes • Nicht-Befolgung der Studien- oder *Follow-up*-Verfahren • Schwangerschaft • Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Patienten oder Entscheidung des Patienten, die Teilnahme abzubrechen • Beendigung der Studie durch den Sponsor • Jeder weitere Grund, der nach Einschätzung des Prüfarztes den Ausschluss eines Patienten aus der Studie rechtfertigt Patienten, die an der Crossover-Phase teilnehmen, müssen die Studie abbrechen, wenn eines der folgenden Ereignisse eintritt: • Intolerable Toxizität, festgestellt durch den Prüfarzt • PD, die nach Ermessen des Prüfarztes eine alternative Therapie erfordert • Eintritt in eine weitere klinische Studie oder Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie • Deutliche Abweichung vom Studienprotokoll oder von den Einschlusskriterien, nach Meinung des Klinischen Monitors oder Prüfarztes • Nicht-Befolgung der Studien- oder *Follow-up*-Verfahren • Schwangerschaft • Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Patienten oder Entscheidung des Patienten, die Teilnahme abzubrechen • Beendigung der Studie durch den Sponsor • Jeder weitere Grund, der nach Einschätzung des Prüfarztes den Ausschluss eines Patienten aus der Studie rechtfertigt <u>Kriterien für Studienabbruch</u> Ein Abbruch der Studie oder die Schließung eines Studienzentrums kann nach Rücksprache zwischen Sponsor und Prüfarzt (im Falle der Schließung eines Studienzentrums) beschlossen werden, falls der Sponsor, der Prüfarzt, der Klinische Monitor oder die zuständige Zulassungsbehörde während der Studie einen Faktor identifiziert haben, der dieses Vorgehen rechtfertigt. Unter anderem folgende Gegebenheiten können einen Studienabbruch bzw. die Schließung eines Studienzentrums begründen:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Schwerwiegendes, unerwartetes oder inakzeptables Risiko für einen Studienteilnehmer • Die Entscheidung des Sponsors, die Testung, Bewertung oder Entwicklung der Studienmedikation abzubrechen • Die Dauer der Studie überschreitet den Zeitraum von 3 Jahren, beginnend mit der Randomisierung des letzten Patienten • Angabe wissentlich falscher Informationen seitens des Studienzentrums gegenüber dem Sponsor, dem klinischen Monitor oder der Zulassungsbehörde. • Unzureichende Compliance mit dem Studienprotokoll
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde mit dem SAS-Verfahren PROC PLAN vom Sponsor (ARIAD Pharmaceuticals, Inc.) erstellt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu Brigatinib (Arm A) oder Crizotinib (Arm B) randomisiert. In dieser Studie wurde eine stratifizierte, permutierte Blockrandomisierung durchgeführt. Die Stratifizierung erfolgte nach: • ZNS-Metastasen bei *Baseline* (vorhanden versus nicht vorhanden) • Vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung (ja vs. nein).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Studie wurde offen durchgeführt. Patienten und Prüfärzte kannten die Zuordnung zu der jeweiligen Behandlungsgruppe.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde mit dem SAS®-Verfahren PROC PLAN vom Sponsor (ARIAD Pharmaceuticals, Inc.) erstellt. Die Prüfärzte stellten die Eignung der Patienten für die Studie fest (Screening). Geeignete Patienten wurden nach dem Screening innerhalb von maximal 21 Tagen randomisiert und in die Studie aufgenommen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b)	Die Studie wurde offen durchgeführt. Patienten und Prüfärzte waren nicht verblindet. Die zentrale Befundung der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	bildgebenden Untersuchungen erfolgte durch ein für die Behandlungszuteilung BICR.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Brigatinib wird als Tablette in einer Dosis von 30 mg, 90 mg oder 180 mg zur Verfügung gestellt. Patienten erhalten während der ersten 7 Tage einmal täglich 90 mg Brigatinib oral, danach wird die Dosis auf kontinuierlich einmal täglich 180 mg Brigatinib oral gesteigert. Brigatinib wird unabhängig von den Mahlzeiten und mit Wasser (240 ml empfohlen) eingenommen. Crizotinib wird als Kapsel in einer Dosis von 200 mg oder 250 mg zur Verfügung gestellt. Patienten erhalten zweimal täglich oral verabreicht. Crizotinib wird unabhängig von den Mahlzeiten und mit Wasser (240 ml empfohlen) eingenommen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Bewertung des primären Zielkriteriums</u> Die primäre Analyse des primären Endpunkts basiert auf der ITT-Population und wird mittels zweiseitigem stratifiziertem Logrank-Test (Stratifizierungsparameter: Vorhandensein von intrakraniellen ZNS-Metastasen [ja vs. nein] und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung [ja vs. nein]) durchgeführt, um Brigatinib und Crizotinib hinsichtlich des BICR-beurteilte PFS vergleichen zu können. Die zweiseitige Typ-1-Fehlerrate wird mit dem Signifikanzniveau von 0,05 kontrolliert. Das PFS wird für jeden Behandlungsarm mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Zusätzlich wird eine Cox-Regression durchgeführt, um die *Hazard Ratios* zu schätzen, wobei die Stratifizierungsparameter als Kovariaten herangezogen wurden. <u>Bewertung der sekundären Zielkriterien</u> • Die bestätigte ORR wird mittels Mantel-Haenszel-Test (unter Berücksichtigung der Stratifizierungsparameter) in der ITT-Population durchgeführt, um die beiden Behandlungsarme bezüglich des Anteils an Patienten mit objektivem Ansprechen miteinander zu vergleichen. • Für den Vergleich zwischen Brigatinib und Crizotinib im Hinblick auf die intrakranielle objektive Ansprechrate wird ebenfalls der Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtigung der Stratifizierungsparameter angewandt, allerdings nur bei Patienten, die bei *Baseline* intrakranielle ZNS-Metastasen aufweisen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zur Bewertung des intrakraniellen PFS wird ein zweiseitiger stratifizierter Logrank-Test bei Patienten durchgeführt, die bei *Baseline* intrakranielle ZNS-Metastasen aufweisen. Das intrakranielle PFS wird mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. • Die TTR und die DOR wird bei Patienten mit objektivem Ansprechen mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert. • Die DCR wird mittels Mantel-HaenszelTest (unter Berücksichtigung der Stratifizierungsparameter) in der ITT-Population analysiert, um die beiden Behandlungsarme hinsichtlich des Anteils an Patienten mit objektivem Ansprechen (gesamt), teilweisem Ansprechen, PR oder SD (≥ 6 Wochen) zu vergleichen. • Für die primäre Analyse des sekundären Endpunkts OS wird ein zweiseitiger stratifizierter Logrank-Test in der ITT-Population angewandt. Das OS wird mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	In der ALTA-1L-Studie waren a priori keine Subgruppenanalysen festgelegt. Subgruppenanalysen für potentiell prognostische *Baseline*-Faktoren wurden post-hoc für den primären Endpunkt und patientenrelevante sekundäre Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**a) Randomisiert wurden:** Brigatinib: 137 Patienten Crizotinib: 138 Patienten **Die Behandlung erhielten tatsächlich:** Brigatinib: 136 Patienten Crizotinib: 137 Patienten **In der Analyse des primären Zielkriteriums wurden berücksichtigt:** Brigatinib: 137 Patienten Crizotinib: 138 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Patienten, die vorzeitig die Einverständniserklärung zurückzogen:** Brigatinib: 1 Crizotinib: 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der	Der erste Patient wurde am 05. Mai 2016 in die Studie eingeschlossen. Die Studie läuft aktuell weiter. Die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 28. Juni 2019 (Hauptanalyse bzw. zweite IA) mit einem medianen *Follow-up* von 24,9 Monaten im Brigatinib-Arm und 15,2 Monaten im Crizotinib-Arm.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch. Es ist geplant, die Patienten bis zum Abschluss von 3 Jahren nach Einschluss des letzten Patienten nachzubeobachten.

a: nach CONSORT 2010.

Quelle: (60)

Abkürzungen: µl: Mikroliter; ALK: Anaplastische-Lymphokinase; BICR: Verblindetes unabhängiges zentrales Review (*Blinded Independent Central Review*); CDx: Begleitdiagnostika (*Companion Diagnostics*); CR: vollständiges Ansprechen (*Complete Response*); CT: Computertomotgraphie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; DCR: Krankheitskontrollrate (*Disease Control Rate*); dl: Deziliter; DOR: Dauer des Ansprechens (*Duration Of Response*); ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; eCRF: elektronischer Erhebungsbogen (*Case Report Form*); EKG: Elektrokardiogramm; EORTC: *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; FDA: *Food and Drug Administration*; FISH: Fluoreszenz-In-Situ-Hybridiesierung; g: Gramm; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health-Related Quality of Life*); IA: Interimsanalyse(n); ITT: *Intention To Treat*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatroy*; MRT: Magnet-Resonanz-Tomographie; NCI: *National Cancer Institute*; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*Non-Small Cell Lung Cancer*); ORR: Objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*); OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); PD: Krankheitsprogression (*Disease Progression*); PFS: Progressionsfreies Übereleben (*Progression Free Survival*); PK: Pharmakokinetik; PR: partielles Ansprechen (*Partial Response*); PRO: Patienten-berichtete Endpunkte (*Patient-Reported-Outcome*); PT: *Preferred Term*; qd: quaque die (einmal täglich); QLQ-LC13: Standardisiertes Instrument zur Messung der lungenkrebs-spezifischen Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire Lungencancer 13*); QLQ-LC30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (*Quality of Life Questionnaire C-30*); QT: Messung des EKGs; QTcF: korrigiertes QT-Intervall nach Friedericia; SD: stabile Erkrankung (*Stable Disease*); SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*); SRS: Stereotaktische Radiochirurgie; SUE: schwerwiegende unerwünschte(s) Ereignis(se); TEAE: Inzidenzrate unter der Behandlung auftretender UE; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; TTR: Zeit bis zum Tumoransprechen (*Time To Response*); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); ULN: oberer Normalwert (*Upper Limit of Normal*); ZNS: Zentralnervensystem

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

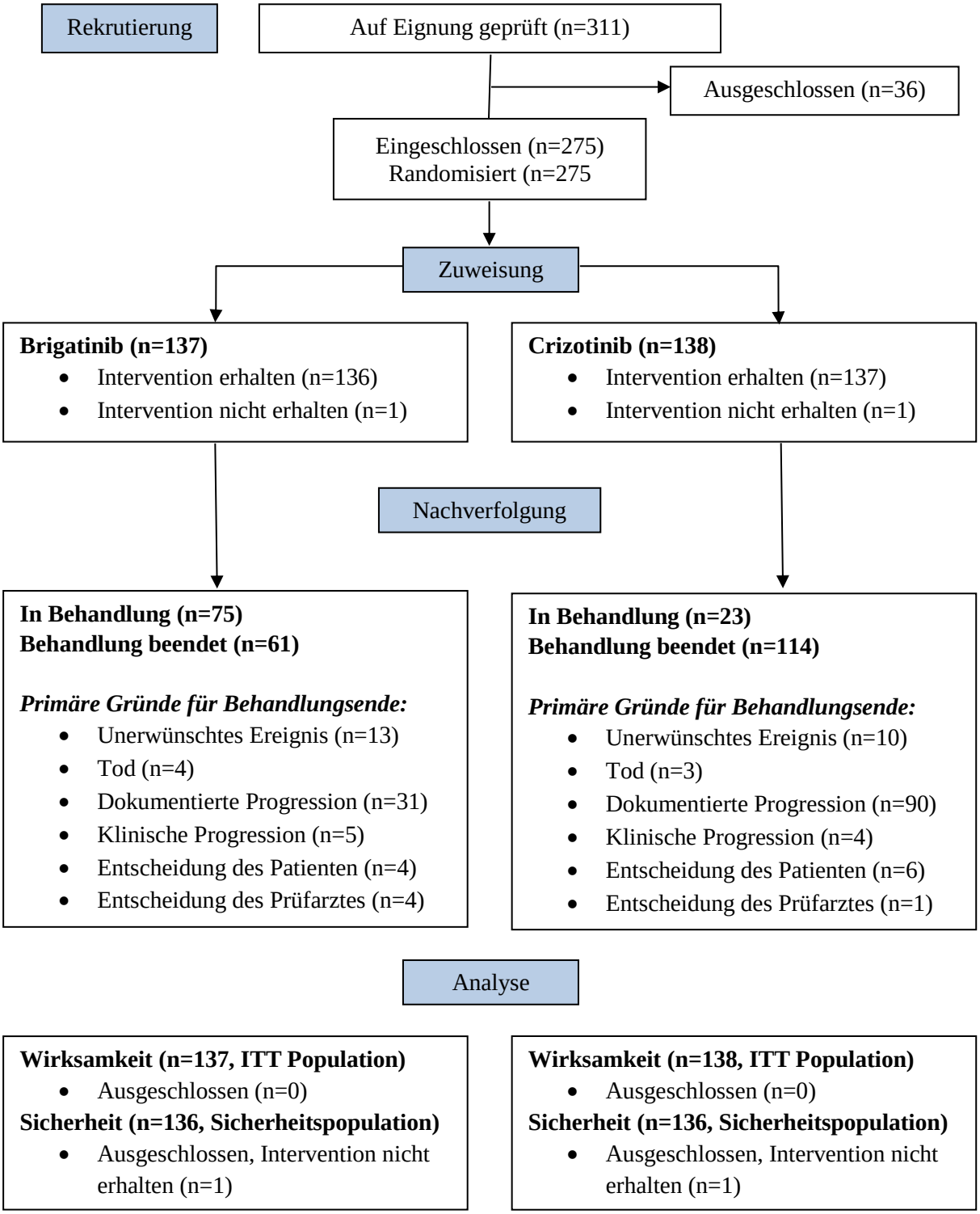


Abbildung 4-159: Patientenfluss der ALTA-1L-Studie zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts vom 28. Juni 2019

Ref.: (60)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für CROWN-Studie

Studie: CROWN

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CLINICAL STUDY REPORT - B7461006 (PF 06463922) - A Phase 3, Randomized, Open Label Study of Lorlatinib (PF-06463922) Monotherapy Versus Crizotinib Monotherapy in the First Line Treatment of Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Sign-Off Date 07 October 2020	CSR
CLINICAL PROTOCOL - B7461006 (PF 06463922) Final Protocol Amendment 4, 04 October 2019	CTP
STATISTICAL ANALYSIS PLAN - B7461006 (PF 06463922) Version 2.0, 26 May 2020	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine open-label Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Unterschrift der Einverständniserklärung.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Unterschrift der Einverständniserklärung.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die CROWN-Studie ist eine offene, multizentrische, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie. Eine grundsätzliche Herabstufung der Aussagesicherheit im Hinblick auf das Verzerrungspotenzial ist durch das offene Studiendesign nicht gegeben, sondern ist nur bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen. Auf Studienebene ist daher nicht von einem relevanten Verzerrungspotenzial auszugehen, da sowohl die Randomisierung adäquat erzeugt wurde, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, es keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt und auch sonst keine Punkte gab, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial für die CROWN-Studie wird daher als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) beurteilt durch ein verblindetes, unabhängiges Prüfkomitee

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, randomisierte kontrollierte Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der CROWN-Studie gibt es keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Erfassung des Zeitpunkt des Todes und die Zensierungszeitpunkte nicht durch die Kenntnis über die Behandlung beeinflusst wird.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) beurteilt durch den Prüfarzt

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, randomisierte kontrollierte Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

PFS wurde vom Prüfarzt beurteilt, der Kenntnis über die Therapiezuteilung hat. Allerdings erfolgte die Beurteilung gemäß exakter Regeln der RECIST v1.1 Guideline. Die Beurteilung basierte auf den Messungen der Zielläsionen, dem Status anderer Läsionen und dem Auftreten neuer Läsionen. Daher ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt auszugehen.

Endpunkt: Tumoransprechen, objektive Ansprechrate (OR) beurteilt durch ein verblindetes, unabhängiges Prüfkomitee

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Tumoransprechen, objektive Ansprechrate wird für die CROWN-Studie als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde gemäß der RECIST v1.1 Guideline durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee erhoben, dem die Behandlungszuteilung unbekannt war.

Endpunkt: Tumoransprechen, objektive Ansprechrate beurteilt durch den Prüfarzt

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die objektive Ansprechrate wurde vom Prüfarzt beurteilt, der Kenntnis über die Therapiezuteilung hat. Allerdings erfolgte die Beurteilung gemäß exakter Regeln der RECIST v1.1 Guideline. Die Beurteilung basierte auf den Messungen der Zielläsionen, dem Status anderer Läsionen und dem Auftreten neuer Läsionen. Daher ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt auszugehen

Endpunkt: Dauer des Tumoransprechens beurteilt durch ein verblindetes, unabhängiges Prüfkomitee

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Dauer des Tumoransprechens wird für die CROWN-Studie als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde gemäß der RECIST v1.1 Guideline durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee erhoben, dem die Behandlungszuteilung unbekannt war.

Endpunkt: Zeit bis Tumoransprechen beurteilt durch ein verblindetes, unabhängiges Prüfkomitee

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zum Tumoransprechen wird für die CROWN-Studie als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde gemäß der RECIST v1.1 Guideline durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee erhoben, dem die Behandlungszuteilung unbekannt war.

Endpunkt: Zeit bis zur intrakranialen Progression beurteilt durch ein verblindetes, unabhängiges Prüfkomitee

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur intrakraniellen Progression wird für die CROWN-Studie als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde gemäß der modifizierten RECIST v1.1 Guideline durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee erhoben, dem die Behandlungszuteilung unbekannt war.

Endpunkt: Intrakraniales Tumoransprechen (IC-OR) beurteilt durch ein verblindetes, unabhängiges Prüfkomitee

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt intrakranielles Tumoransprechen wird für die CROWN-Studie als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde gemäß der modifizierten RECIST v1.1 Guideline durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee erhoben, dem die Behandlungszuteilung unbekannt war.

Endpunkt: Dauer des intrakranialen Tumoransprechens beurteilt durch ein verblindetes, unabhängiges Prüfkomitee

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Dauer des intrakraniellen Tumoransprechens wird für die CROWN-Studie als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde gemäß der modifizierten RECIST v1.1 Guideline durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee erhoben, dem die Behandlungszuteilung unbekannt war.

Endpunkt: Zeit bis zum intrakranialen Tumoransprechen beurteilt durch ein verblindetes, unabhängiges Prüfkomitee

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zum intrakranialen Tumoransprechen wird für die CROWN-Studie als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde gemäß der modifizierten RECIST v1.1 Guideline durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee erhoben, dem die Behandlungszuteilung unbekannt war.

Endpunkt: Symptomatik, gemessen durch EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Symptomatik wurde durch den Patienten berichtet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie wurde der Endpunkt Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 über Patientenberichte operationalisiert. Trotz des offenen Studiendesigns wird insgesamt von einem geringen Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptome ausgegangen, da durch die Verwendung des validierten, reliablen und standardisierten EORTC QLQ-C30 verzerrende Einflüsse niedrig gehalten werden.

Endpunkt: Symptomatik, gemessen durch EORTC QLQ-LC13

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Symptomatik wurde durch den Patienten berichtet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie wurde der Endpunkt Symptomatik gemessen anhand des QLQ-LC13 über Patientenberichte operationalisiert. Trotz des offenen Studiendesigns wird insgesamt von einem niedrigen Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ausgegangen, da durch die Verwendung des validierten, reliablen und standardisierten Fragebogens EORTC QLQ-LC13 der Einfluss von verzerrenden Einflüssen minimiert wurde.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen durch EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde durch den Patienten berichtet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie wurde der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität über Patientenberichte operationalisiert. Trotz des offenen Studiendesigns wird insgesamt von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen, da für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität der validierte, reliable und standardisierte Fragebogen EORTC QLQ-C30 verwendet wurde, wodurch verzerrende Effekte soweit möglich minimiert wurden.

Endpunkt: Sicherheitsendpunkte

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Auswertung zu den Sicherheitsendpunkten auf Basis der ITT-Population entspricht nicht den wissenschaftlichen Standards. Die Sicherheitsendpunkte wurden, wie in klinischen Studien üblich, für die Sicherheitspopulation erhoben, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (142 von 149 Patienten der ITT-Population).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insbesondere hinsichtlich der SUE sowie der schweren UE (Bewertung anhand der CTCAE-Kriterien) erfolgte die Erhebung anhand klar definierter, objektiver Kriterien. Daher kann trotz des Fehlens der Verblindung von Patienten und behandelnden Personen davon ausgegangen werden, dass das offene Studiendesign das Verzerrungspotenzial des Endpunktes SUE und schwere UE nicht beeinflusst. Hinsichtlich der UE, der nicht schweren UE und der Abbrüche wegen UE kann aufgrund der fehlenden Verblindung eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALTA-1L

Studie: ALTA -1L

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Modul 4B, Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden Takeda GmbH	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelte sich um eine offene, randomisierte kontrollierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungsliste wurde mit dem SAS®-Verfahren PROC PLAN vom Sponsor (ARIAD Pharmaceuticals, Inc.) mittels permutierter Blockrandomisierung erstellt (B).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studienbehandlung erfolgte offen .

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung der Wirksamkeitsendpunkte (ausgenommen OS) wurde durch ein verblindetes, unabhängiges Prüfkomitee (BICR) vorgenommen. Die Sicherheit wurde jedoch von den behandelnden Ärzten beurteilt, denen die Behandlungszuteilung bekannt war .

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, randomisierte kontrollierte Studie .

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der ALTA-1L-Studie gibt es keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Nutzenbewertung von Brigatinib in der vorliegenden Indikation bewertete sowohl das IQWiG als auch der G-BA das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS in der ALTA-1L-Studie trotz des offenen Studiendesigns als niedrig.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung der Krankheitsprogression wurde durch ein verblindetes, unabhängiges Prüfkomitee (BICR) vorgenommen .

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Tumoransprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Tumorbewertung wurde durch ein verblindetes, unabhängiges Prüfkomitee (BICR) vorgenommen .

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Zeit bis zum ZNS-Progress

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung eines ZNS-Progresses wurde durch ein verblindetes, unabhängiges Prüfkomitee (BICR) vorgenommen .

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Fortschreiten der Erkrankung im ZNS wird gemäß *Response Evaluation Criteria for Solid Tumors* (RECIST)-Kriterien v1.1 mittels bildgebender Verfahren und standardisierter Auswertungsmethoden beurteilt. Die Erhebung des Endpunktes durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee minimiert dabei mögliche Verzerrungen. Zudem liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress wird daher als niedrig bewertet .

Endpunkt: Symptomatik, gemessen mittels EORTC-QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Symptomatik wurde durch den Patienten berichtet .

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie wurde der Endpunkt Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 über Patientenberichte operationalisiert. Trotz des offenen Studiendesigns wird insgesamt von einem geringen Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptome ausgegangen, da durch die Verwendung des validierten, reliablen und standardisierten EORTC QLQ-C30 verzerrende Einflüsse niedrig gehalten werden.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mittels EORTC-QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde durch den Patienten berichtet .

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie wurde der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität über Patientenberichte operationalisiert. Trotz des offenen Studiendesigns wird insgesamt von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen, da für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität der validierte, reliable und standardisierte Fragebogen EORTC QLQ-C30 verwendet wurde, wodurch verzerrende Effekte soweit möglich minimiert wurden.

Endpunkt: Sicherheitsendpunkte

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, randomisierte kontrollierte Studie .

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Auswertung zu den Sicherheitsendpunkten auf Basis der ITT-Population entspricht nicht den wissenschaftlichen Standards. Die Sicherheitsendpunkte wurden, wie in klinischen Studien üblich, für die Sicherheitspopulation erhoben, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (273 von 275 Patienten der ITT-Population).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insbesondere hinsichtlich der SUE sowie der schweren UE (Bewertung anhand der CTCAE-Kriterien) erfolgte die Erhebung anhand klar definierter, objektiver Kriterien. Daher kann trotz des Fehlens der Verblindung von Patienten und behandelnden Personen davon ausgegangen werden, dass das offene Studiendesign das Verzerrungspotenzial des Endpunktes SUE und schwere UE nicht beeinflusst. Hinsichtlich der UE, der nicht schweren UE und der Abbrüche wegen UE kann aufgrund der fehlenden Verblindung eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O’Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

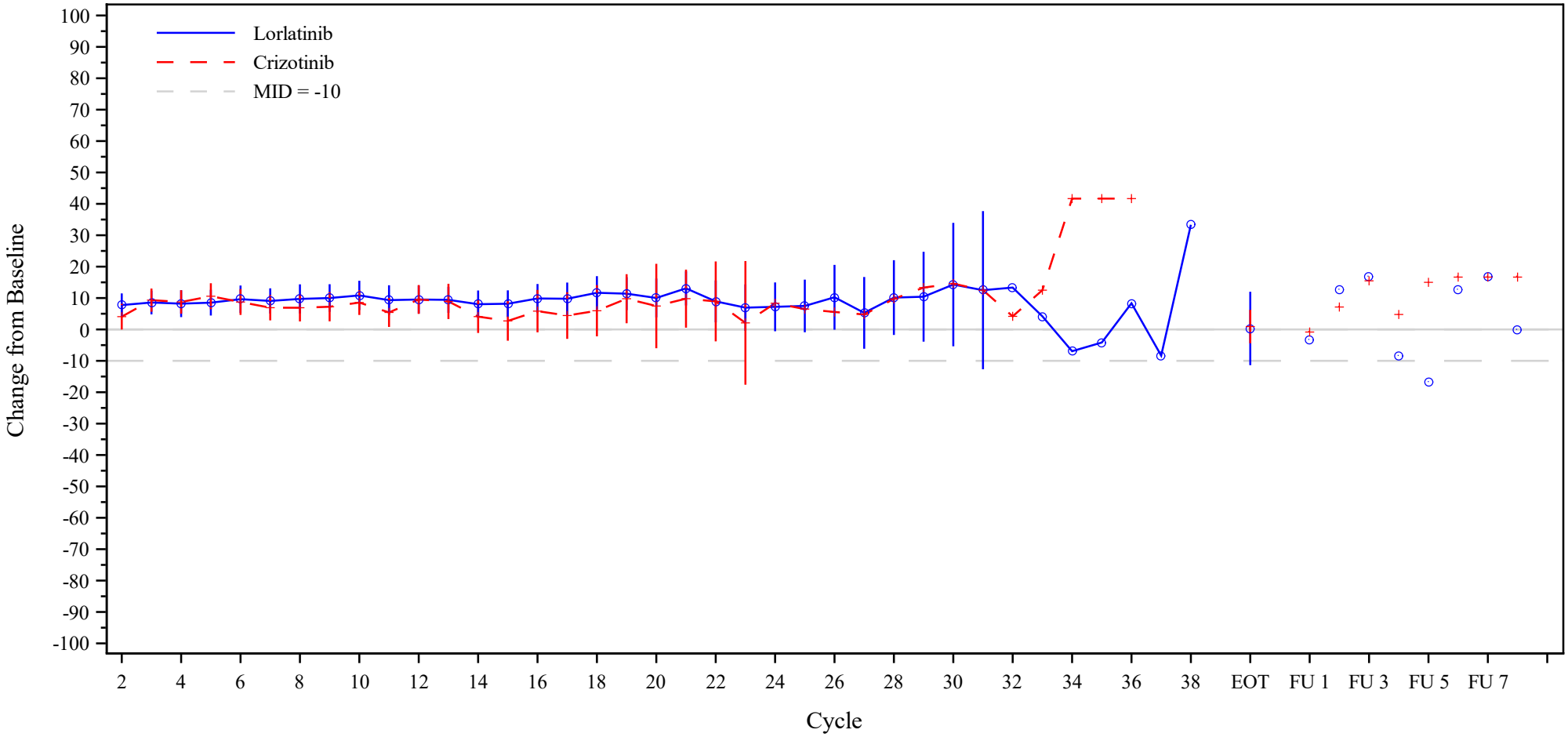
Anhang 4-G: Zusatzanalysen

Auf den folgenden Seiten sind Abbildungen von Ergebnissen dargestellt, die in der CROWN-Studie statistisch nicht signifikant waren und die nicht im Ergebnisteil des Dossiers dargestellt sind.

Inhaltverzeichnis Anhang 4-G

Patientenberichtete Endpunkte……538
EORTC QLQ-C30…….. 538
EORTC QLQ-LC13…… 560
Verträglichkeit…… 578
Häufige UE nach SOC und PT……578
Häufige SUE nach SOC und PT…….. 615
Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT……616
UE, die in der ALTA-1L-Studie häufig auftraten, nach SOC und PT……... 622
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3, die in der ALTA-1L-Studie häufig auftraten, nach SOC und PT…….. 634
SUE, die in der ALTA-1L-Studie häufig auftraten, nach SOC und PT……. 639

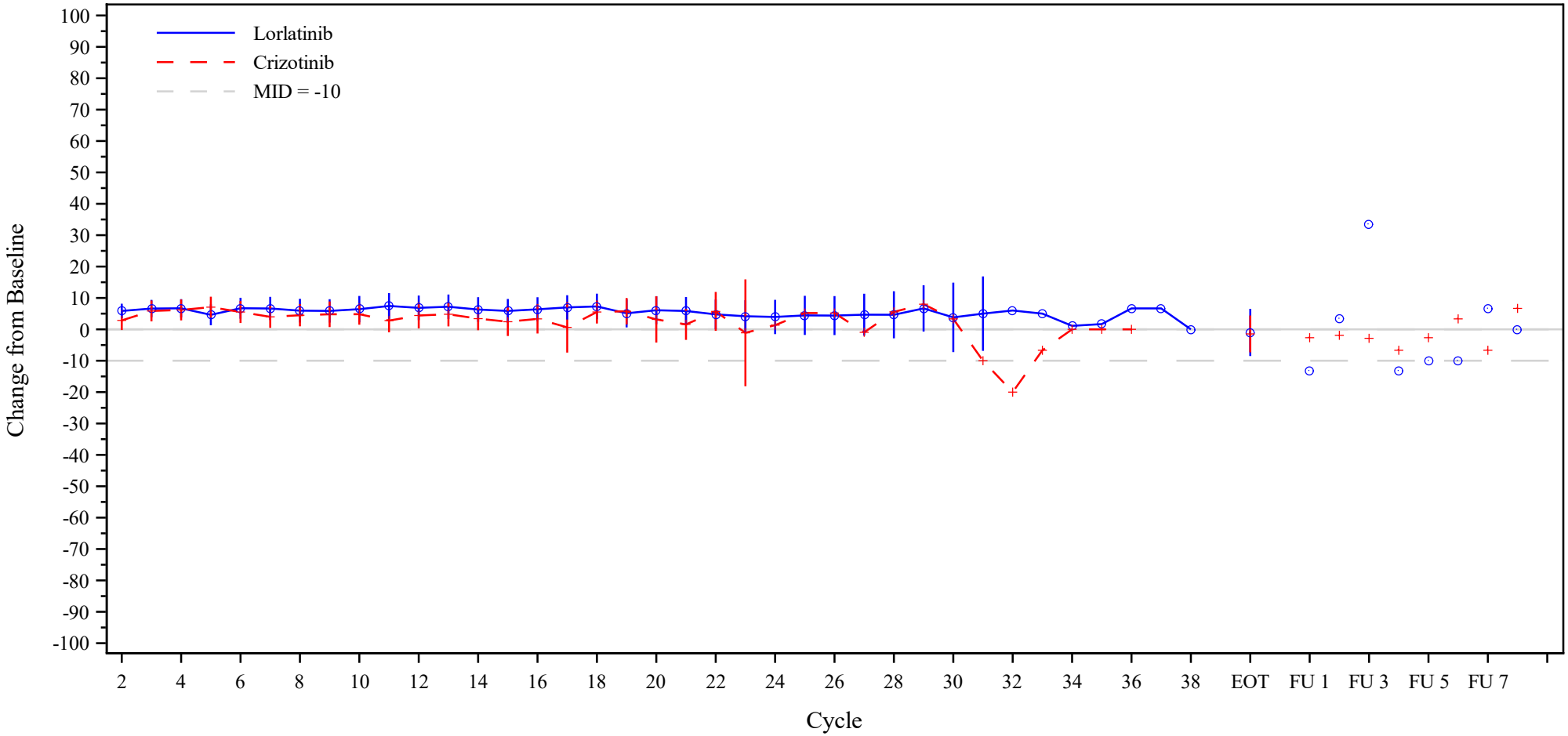
Figure 1006.1.3002.4
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-C30 - Plot of Mean Change from Baseline of Global Health Status/QoL - PRO C30 Population



Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT=end of treatment; FU=follow up; MID=minimally important difference; PRO=patient-reported outcome.
Note: Baseline value is defined as the last value collected on or prior to the randomization date of study drug.
Change from baseline = Cycle X – Baseline. Negative mean change from baseline indicates mean deterioration in functional scales and global health status and improvement in symptom scales. Vertical bars indicate CI. CIs are only displayed for timepoints with more than 10 observations.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3002_04

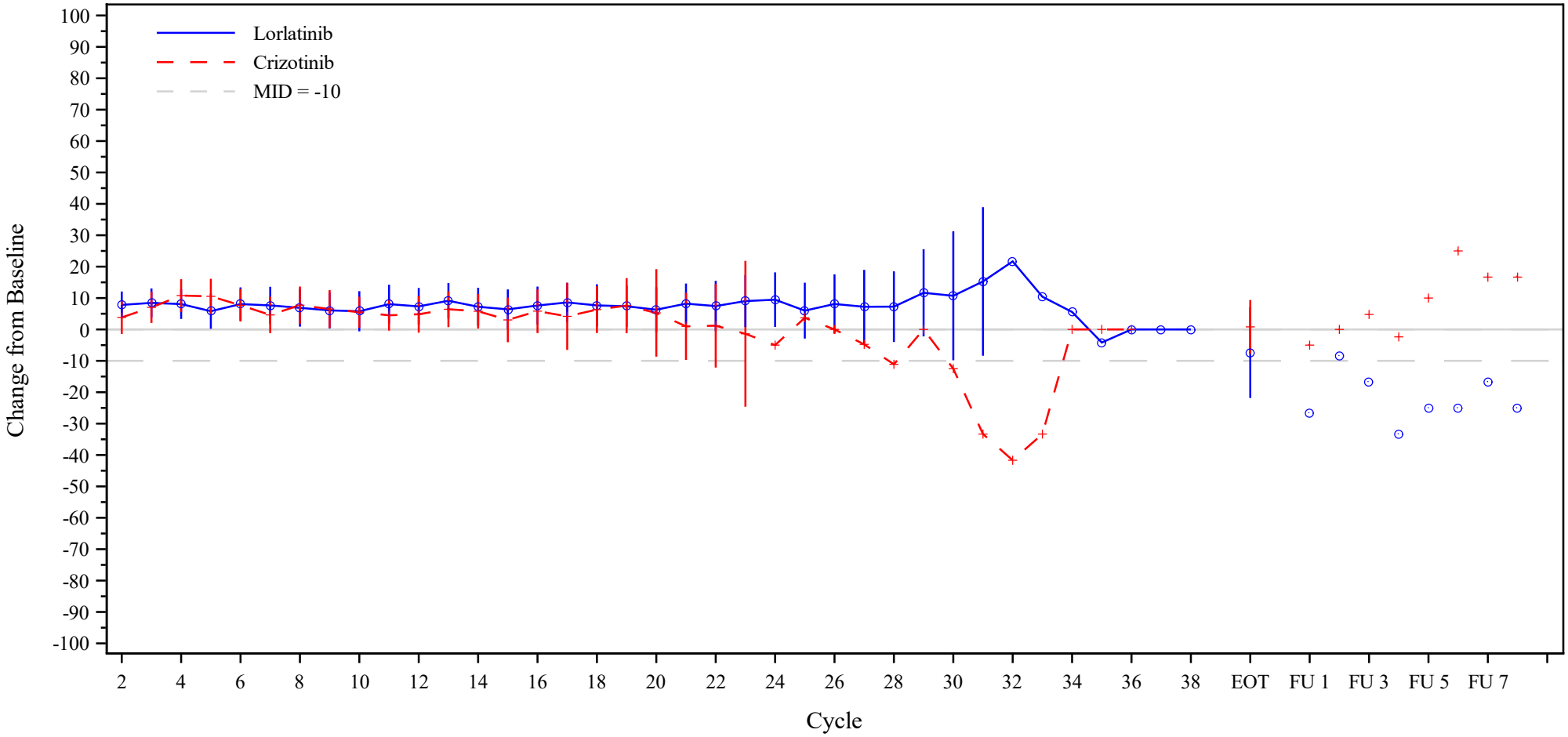
Figure 1006.1.3002.5
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-C30 - Plot of Mean Change from Baseline of Physical Functioning - PRO C30 Population



Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT=end of treatment; FU=follow up; MID=minimally important difference; PRO=patient-reported outcome.
Note: Baseline value is defined as the last value collected on or prior to the randomization date of study drug.
Change from baseline = Cycle X – Baseline. Negative mean change from baseline indicates mean deterioration in functional scales and global health status and improvement in symptom scales. Vertical bars indicate CI. CIs are only displayed for timepoints with more than 10 observations.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3002_05

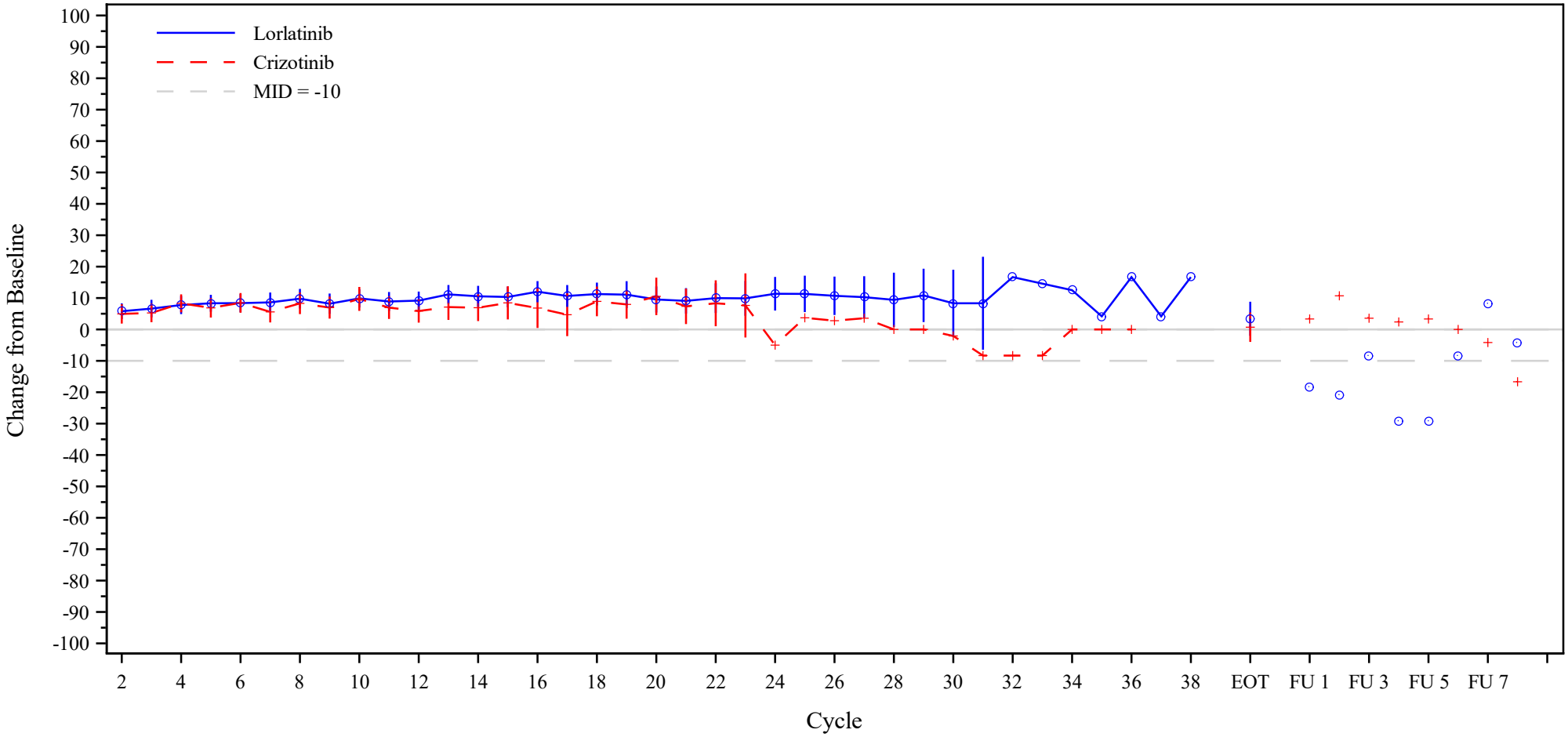
Figure 1006.1.3002.6
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-C30 - Plot of Mean Change from Baseline of Role Functioning - PRO C30 Population



Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT=end of treatment; FU=follow up; MID=minimally important difference; PRO=patient-reported outcome.
Note: Baseline value is defined as the last value collected on or prior to the randomization date of study drug.
Change from baseline = Cycle X – Baseline. Negative mean change from baseline indicates mean deterioration in functional scales and global health status and improvement in symptom scales. Vertical bars indicate CI. CIs are only displayed for timepoints with more than 10 observations.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3002_06

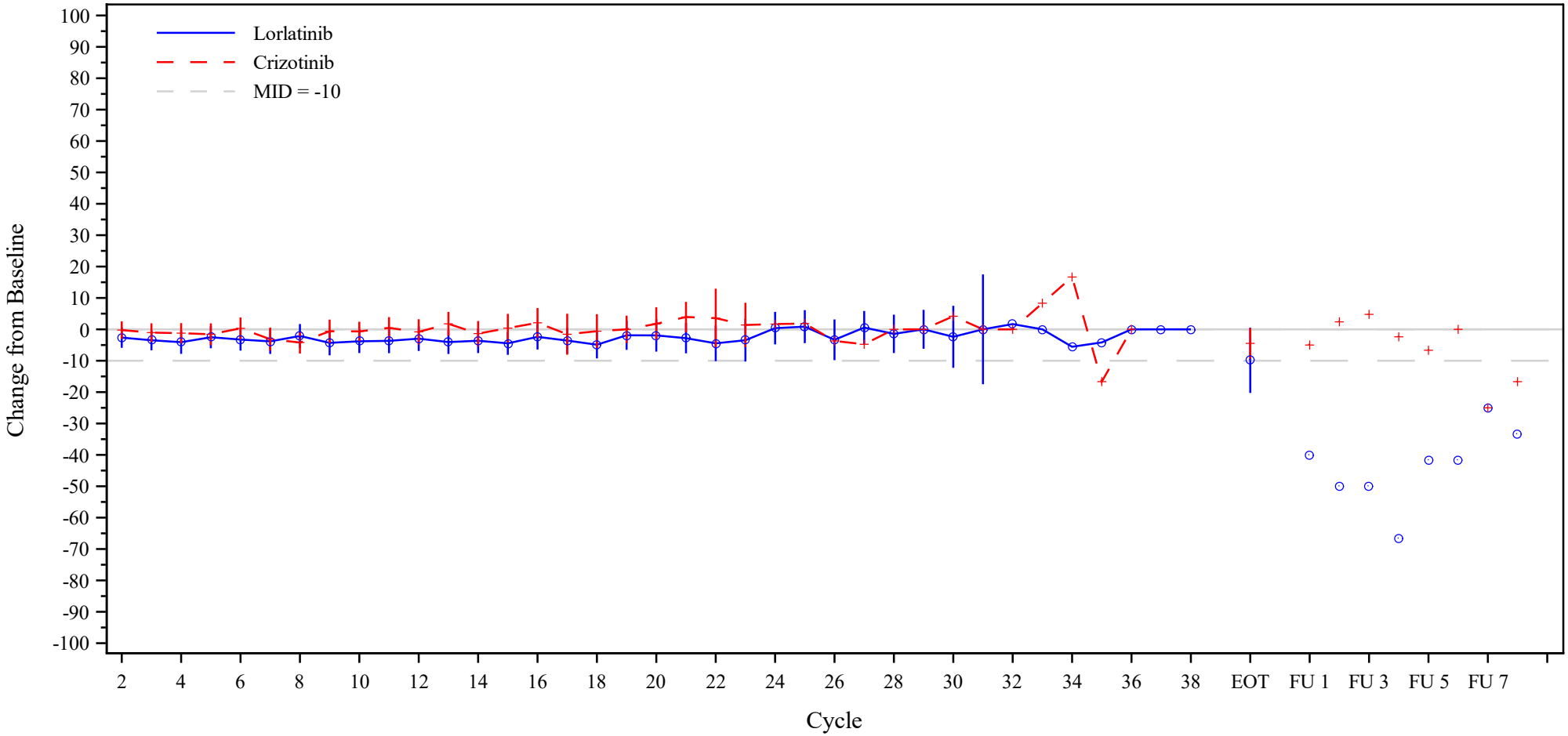
Figure 1006.1.3002.7
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-C30 - Plot of Mean Change from Baseline of Emotional Functioning - PRO C30 Population



Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT=end of treatment; FU=follow up; MID=minimally important difference; PRO=patient-reported outcome.
Note: Baseline value is defined as the last value collected on or prior to the randomization date of study drug.
Change from baseline = Cycle X – Baseline. Negative mean change from baseline indicates mean deterioration in functional scales and global health status and improvement in symptom scales. Vertical bars indicate CI. CIs are only displayed for timepoints with more than 10 observations.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3002_07

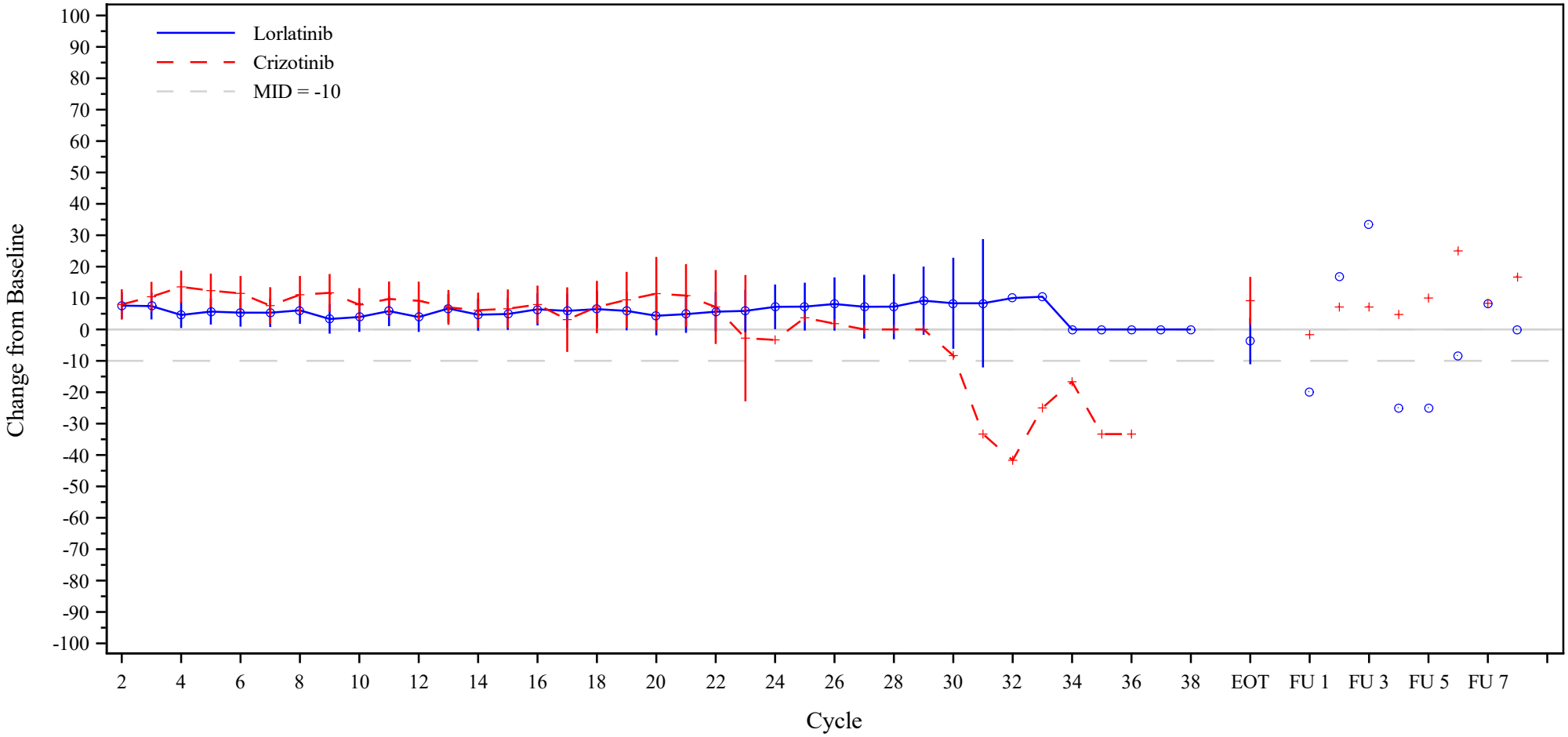
Figure 1006.1.3002.8
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-C30 - Plot of Mean Change from Baseline of Cognitive Functioning - PRO C30 Population



Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT=end of treatment; FU=follow up; MID=minimally important difference; PRO=patient-reported outcome.
Note: Baseline value is defined as the last value collected on or prior to the randomization date of study drug.
Change from baseline = Cycle X – Baseline. Negative mean change from baseline indicates mean deterioration in functional scales and global health status and improvement in symptom scales. Vertical bars indicate CI. CIs are only displayed for timepoints with more than 10 observations.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3002_08

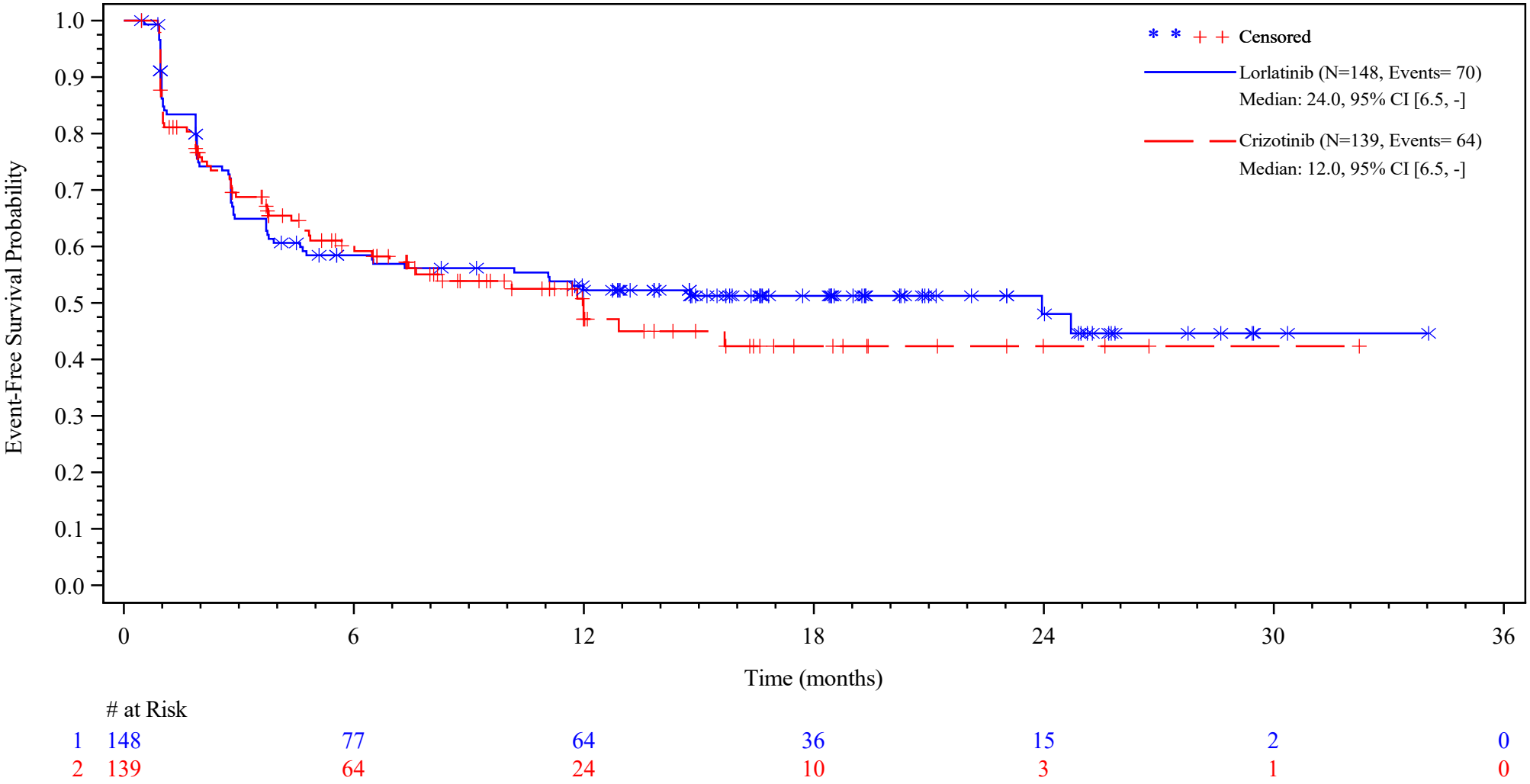
Figure 1006.1.3002.9
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-C30 - Plot of Mean Change from Baseline of Social Functioning - PRO C30 Population



Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT=end of treatment; FU=follow up; MID=minimally important difference; PRO=patient-reported outcome.
Note: Baseline value is defined as the last value collected on or prior to the randomization date of study drug.
Change from baseline = Cycle X – Baseline. Negative mean change from baseline indicates mean deterioration in functional scales and global health status and improvement in symptom scales. Vertical bars indicate CI. CIs are only displayed for timepoints with more than 10 observations.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3002_09

Figure f.1006.1.3003.4
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration of Global Health Status/QoL (MID=10) - PRO C30 Population

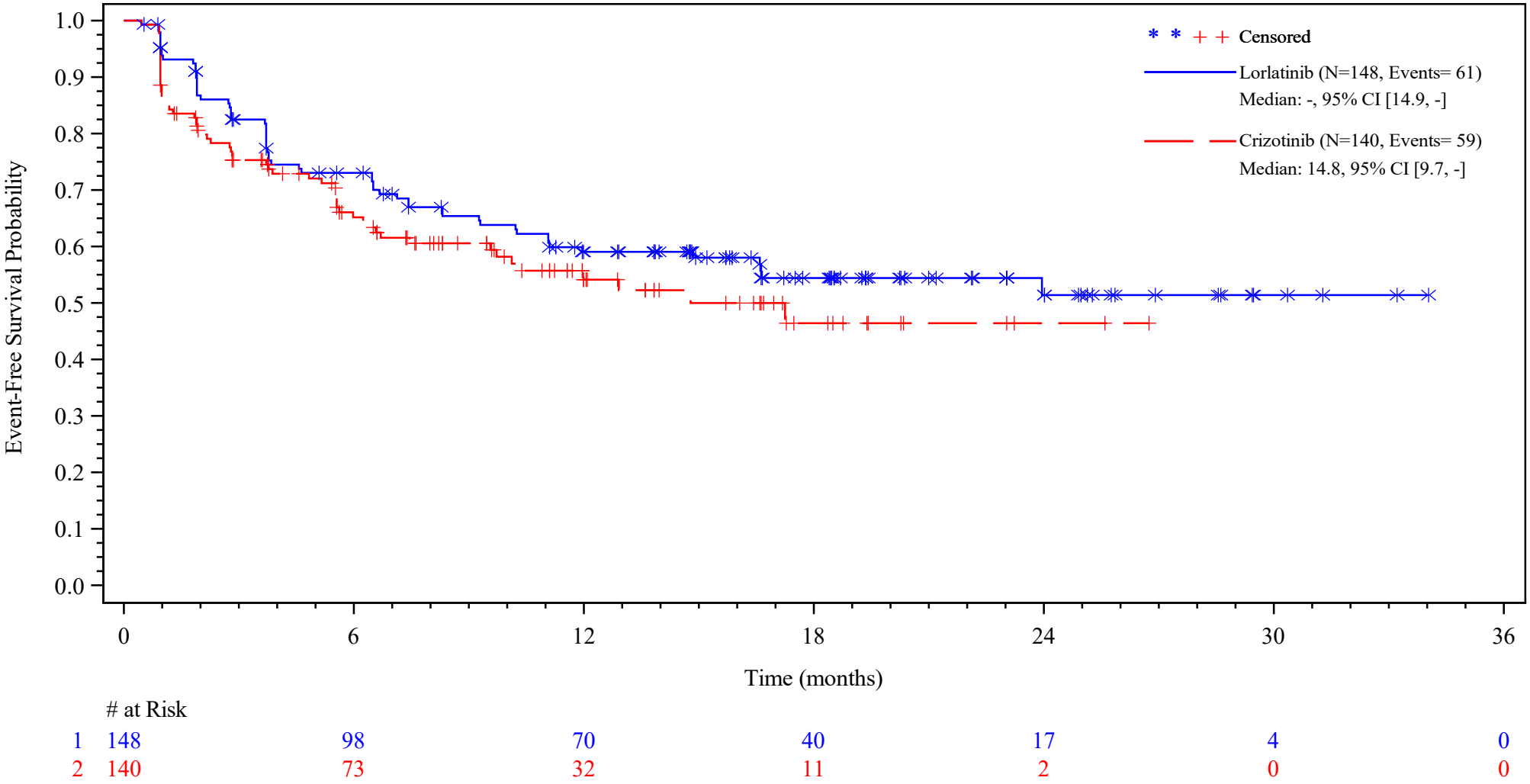


	# at Risk						
1	148	77	64	36	15	2	0
2	139	64	24	10	3	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.
Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3003_04

Figure f.1006.1.3003.5
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration of Physical Functioning (MID=10) - PRO C30 Population

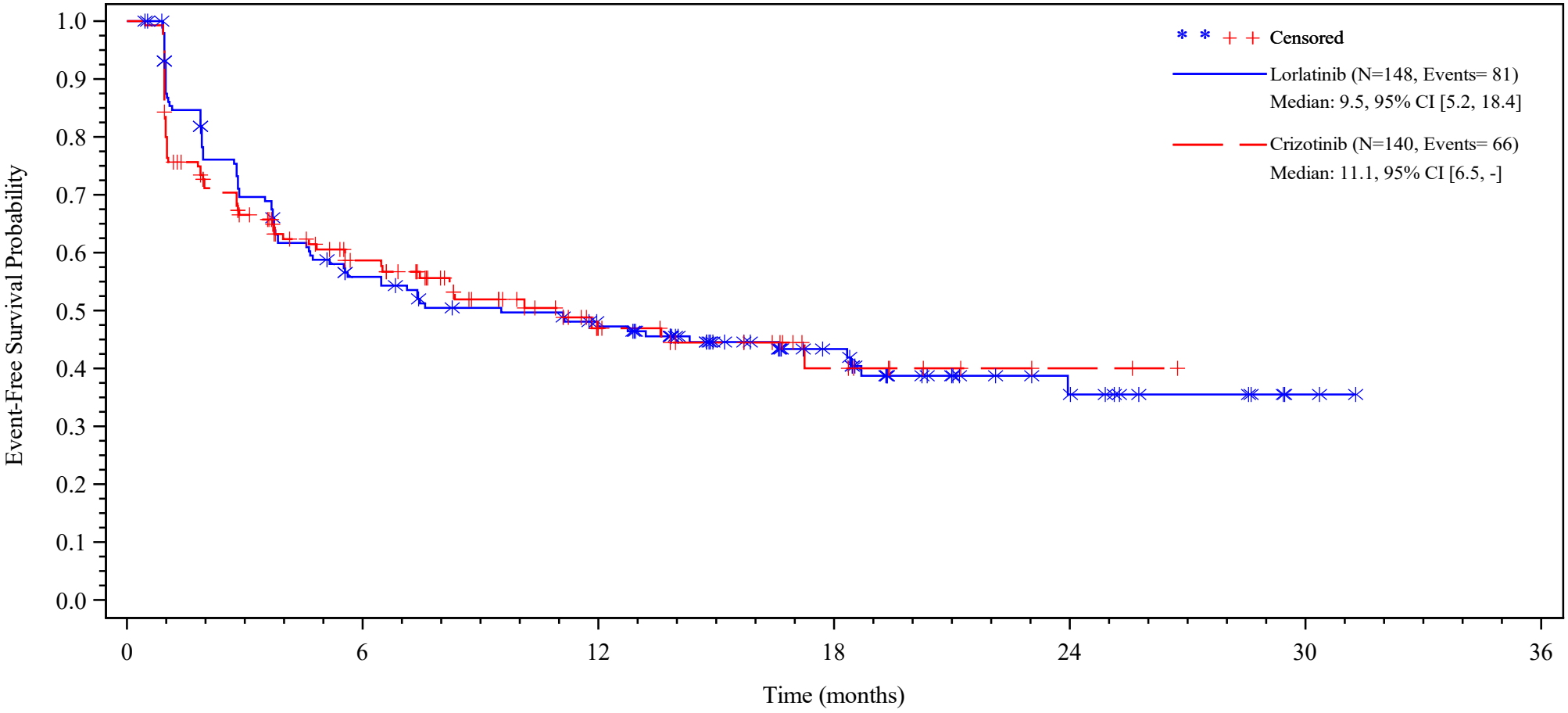


	# at Risk						
1	148	98	70	40	17	4	0
2	140	73	32	11	2	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.
Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3003_05

Figure f.1006.1.3003.6
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration of Role Functioning (MID=10) - PRO C30 Population

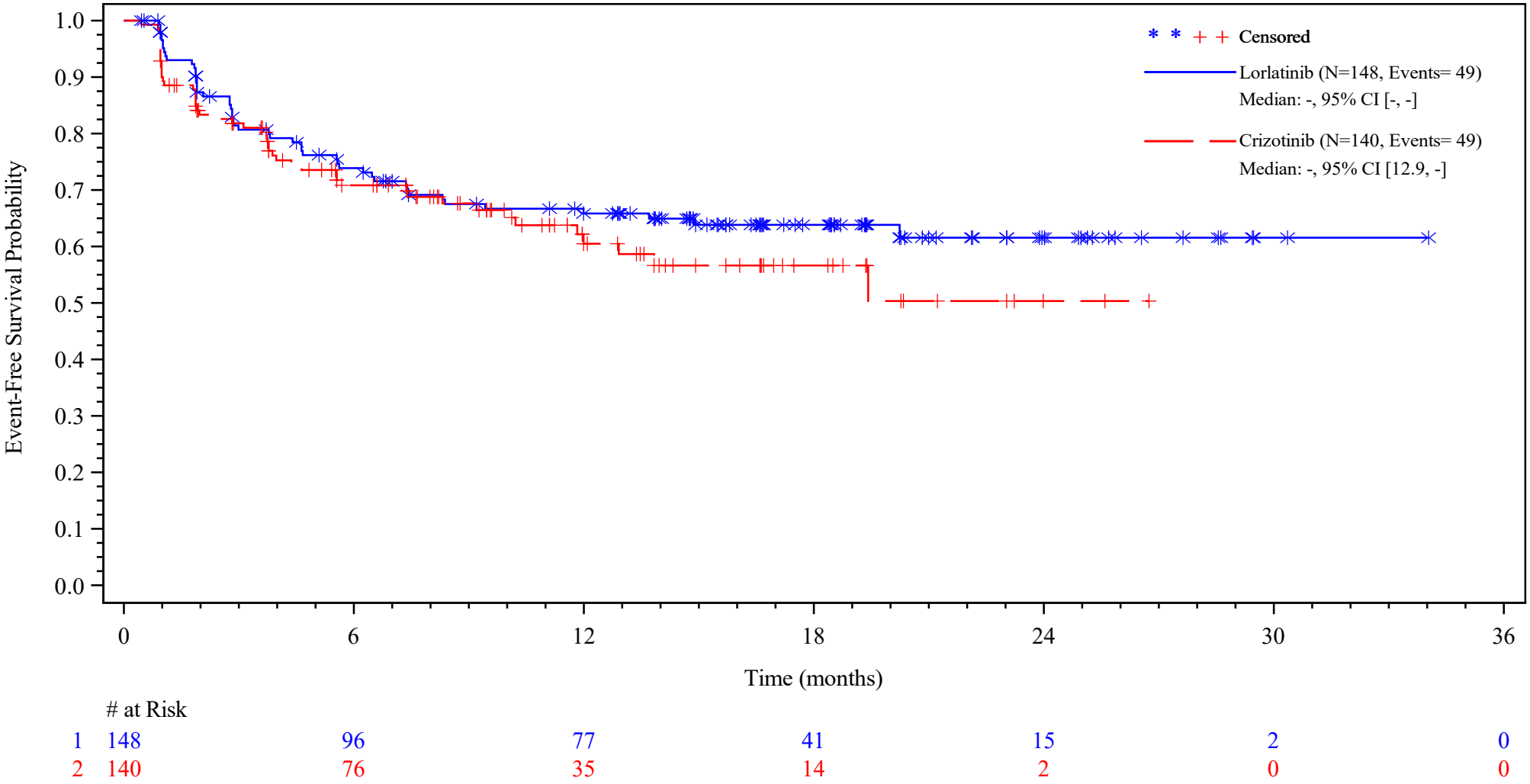


	# at Risk					
1	148	74	57	30	11	2	0
2	140	60	21	9	2	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.
Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3003_06

Figure f.1006.1.3003.7
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration of Emotional Functioning (MID=10) - PRO C30 Population

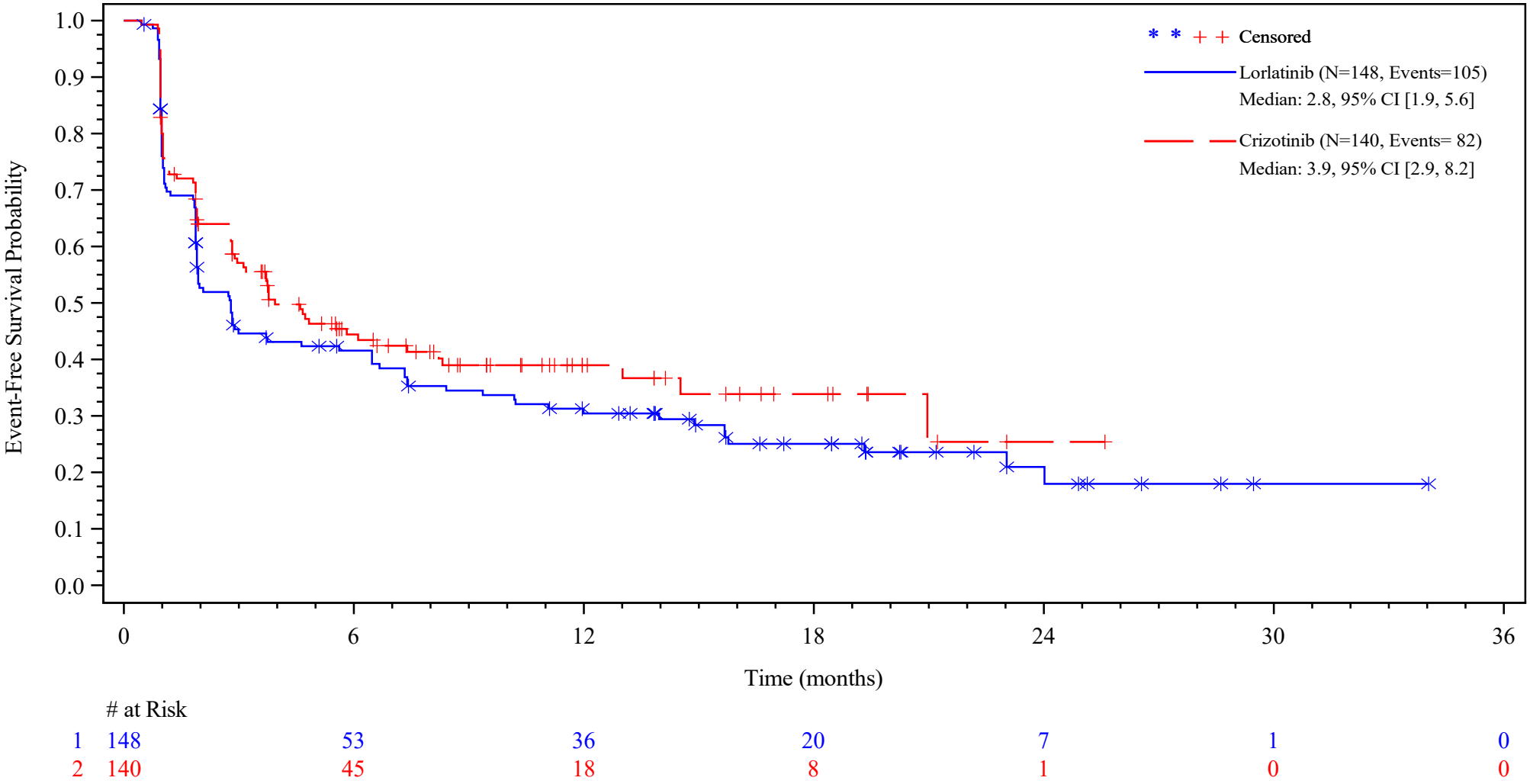


	# at Risk						
1	148	96	77	41	15	2	0
2	140	76	35	14	2	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.
Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3003_07

Figure f.1006.1.3003.8
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration of Cognitive Functioning (MID=10) - PRO C30 Population

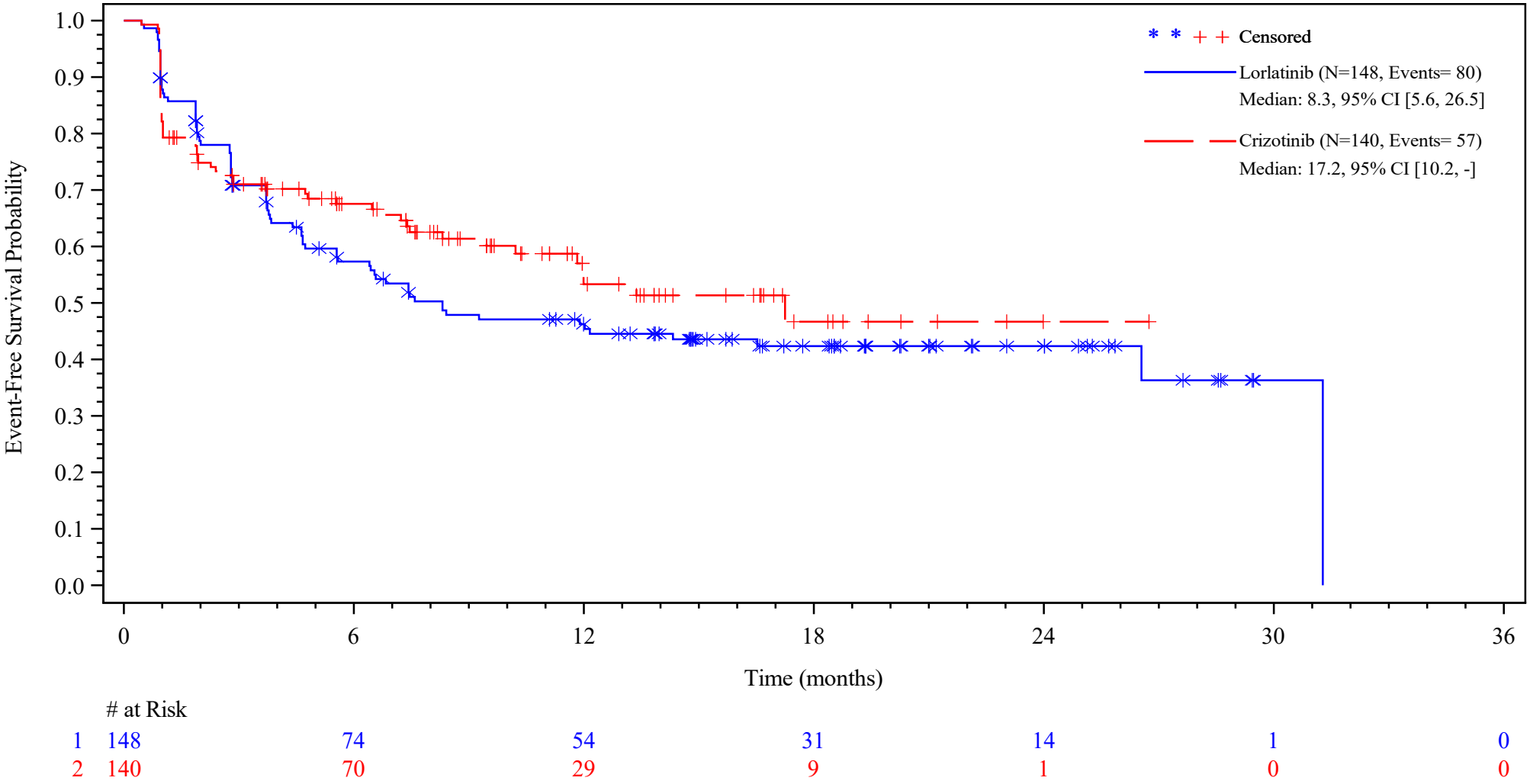


	# at Risk					
1	148	53	36	20	7	1	0
2	140	45	18	8	1	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.
Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3003_08

Figure f.1006.1.3003.9
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration of Social Functioning (MID=10) - PRO C30 Population

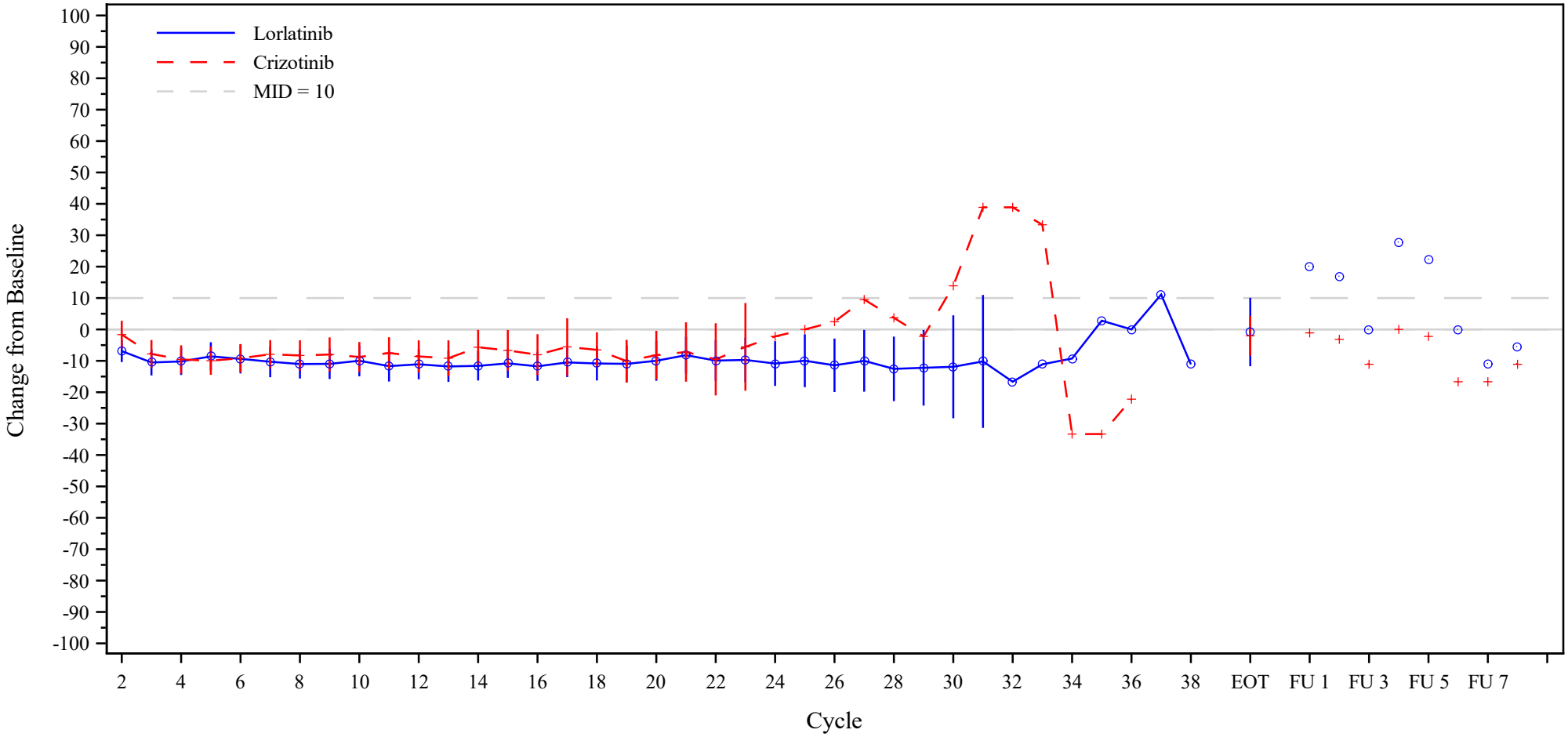


	# at Risk					
1	148	74	54	31	14	1	0
2	140	70	29	9	1	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point decrease. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.
Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3003_09

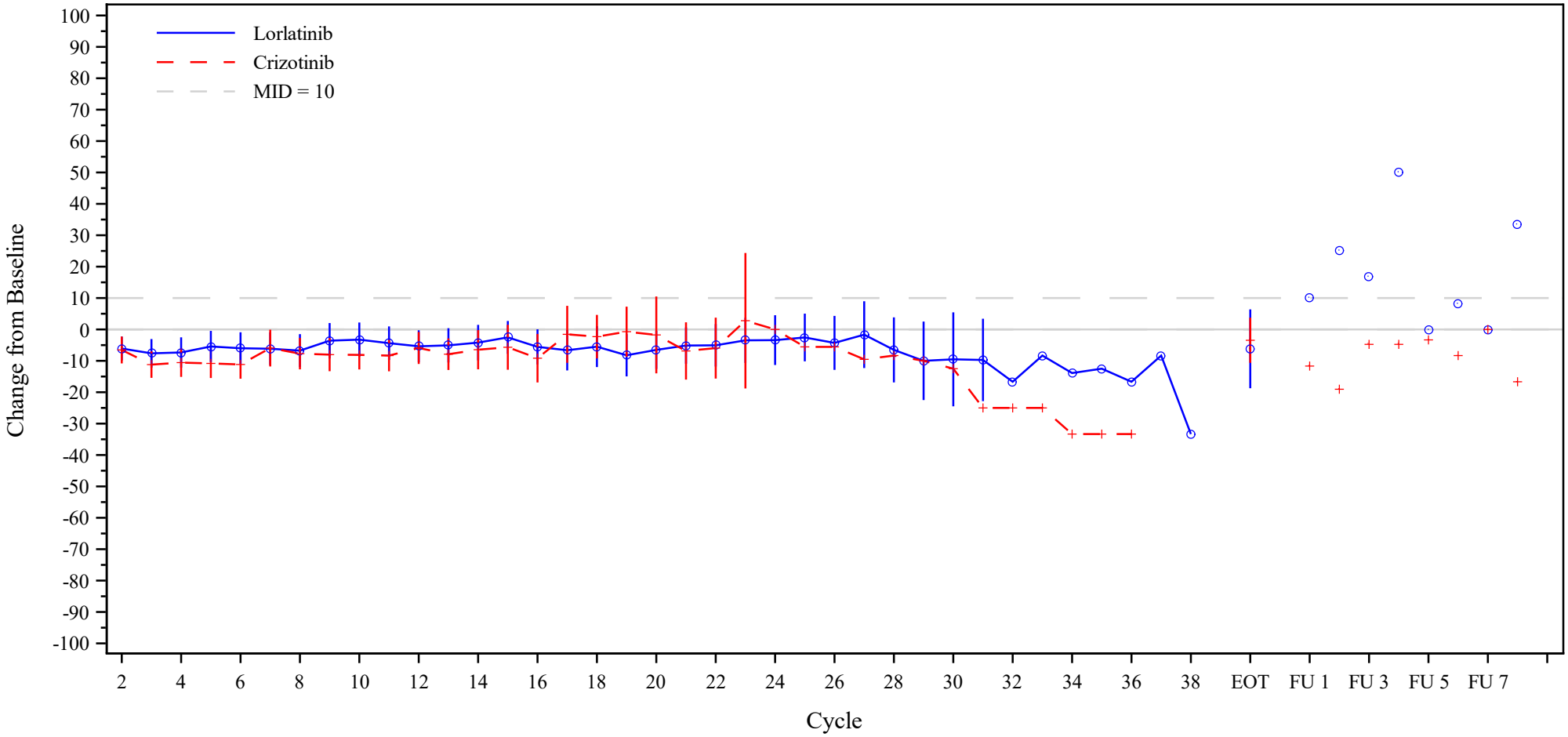
Figure 1006.1.3002.10
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-C30 - Plot of Mean Change from Baseline of Fatigue - PRO C30 Population



Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT=end of treatment; FU=follow up; MID=minimally important difference; PRO=patient-reported outcome.
Note: Baseline value is defined as the last value collected on or prior to the randomization date of study drug.
Change from baseline = Cycle X – Baseline. Negative mean change from baseline indicates mean deterioration in functional scales and global health status and improvement in symptom scales. Vertical bars indicate CI. CIs are only displayed for timepoints with more than 10 observations.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3002_10

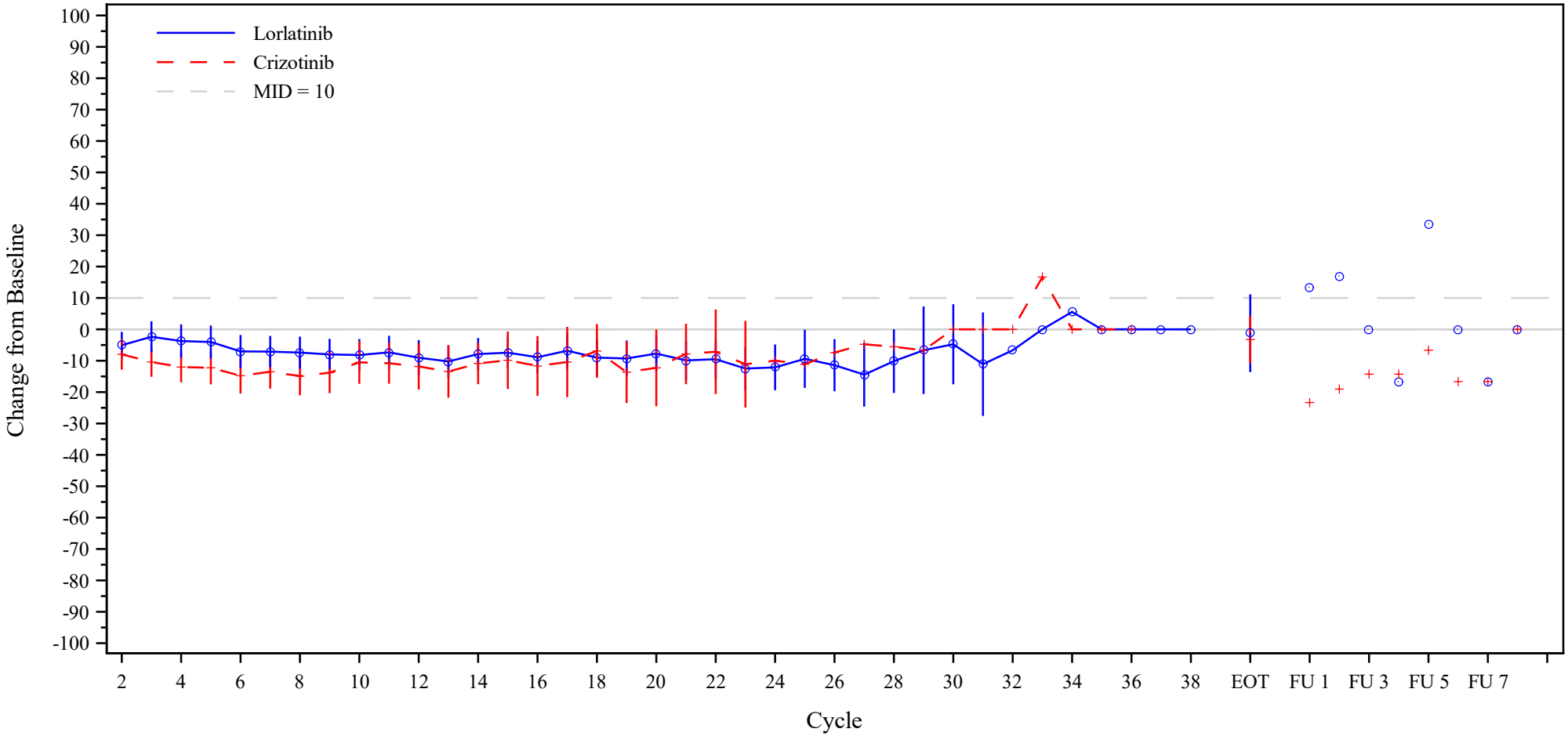
Figure 1006.1.3002.12
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-C30 - Plot of Mean Change from Baseline of Pain - PRO C30 Population



Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT=end of treatment; FU=follow up; MID=minimally important difference; PRO=patient-reported outcome.
Note: Baseline value is defined as the last value collected on or prior to the randomization date of study drug.
Change from baseline = Cycle X – Baseline. Negative mean change from baseline indicates mean deterioration in functional scales and global health status and improvement in symptom scales. Vertical bars indicate CI. CIs are only displayed for timepoints with more than 10 observations.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3002_12

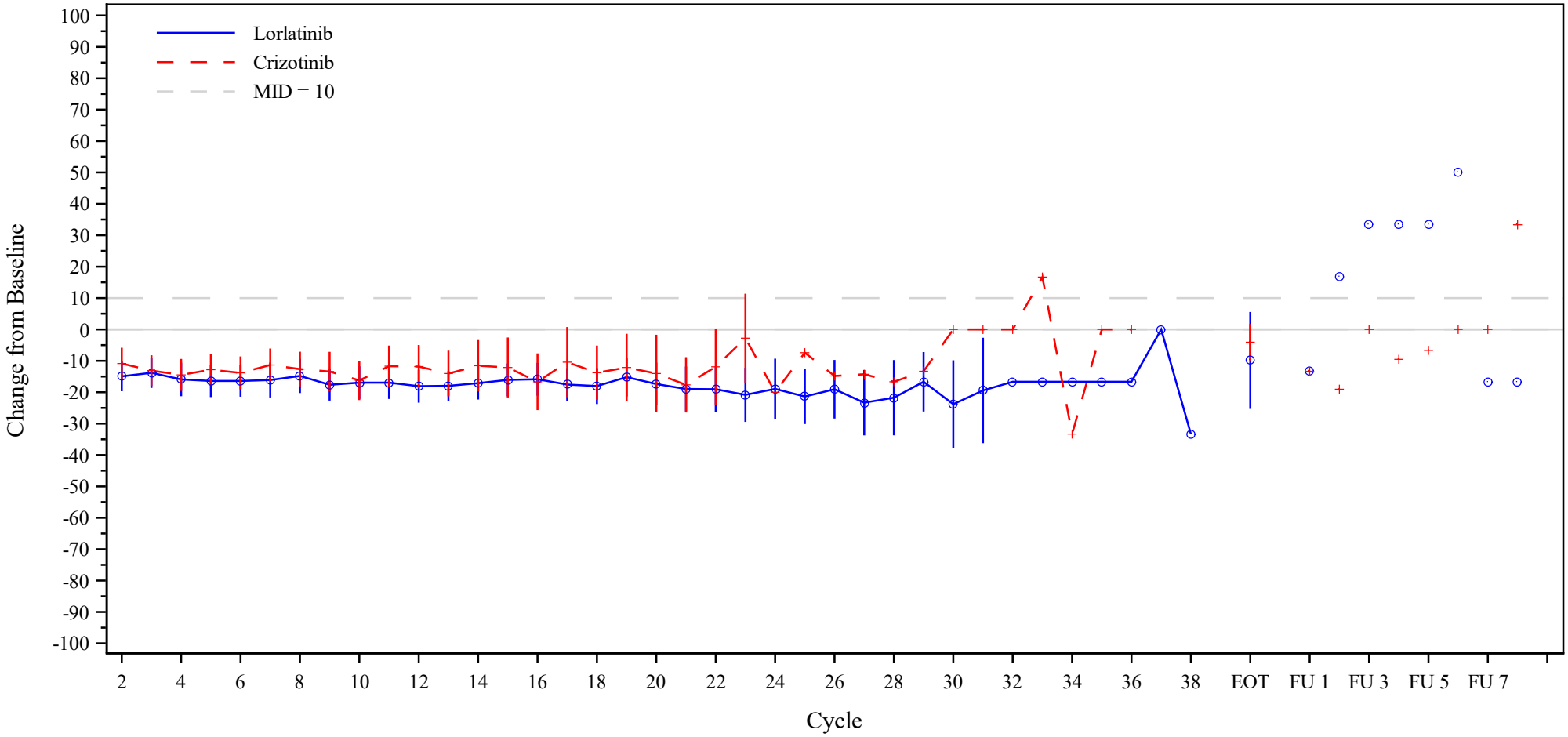
Figure 1006.1.3002.13
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-C30 - Plot of Mean Change from Baseline of Dyspnoea - PRO C30 Population



Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT=end of treatment; FU=follow up; MID=minimally important difference; PRO=patient-reported outcome.
Note: Baseline value is defined as the last value collected on or prior to the randomization date of study drug.
Change from baseline = Cycle X – Baseline. Negative mean change from baseline indicates mean deterioration in functional scales and global health status and improvement in symptom scales. Vertical bars indicate CI. CIs are only displayed for timepoints with more than 10 observations.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3002_13

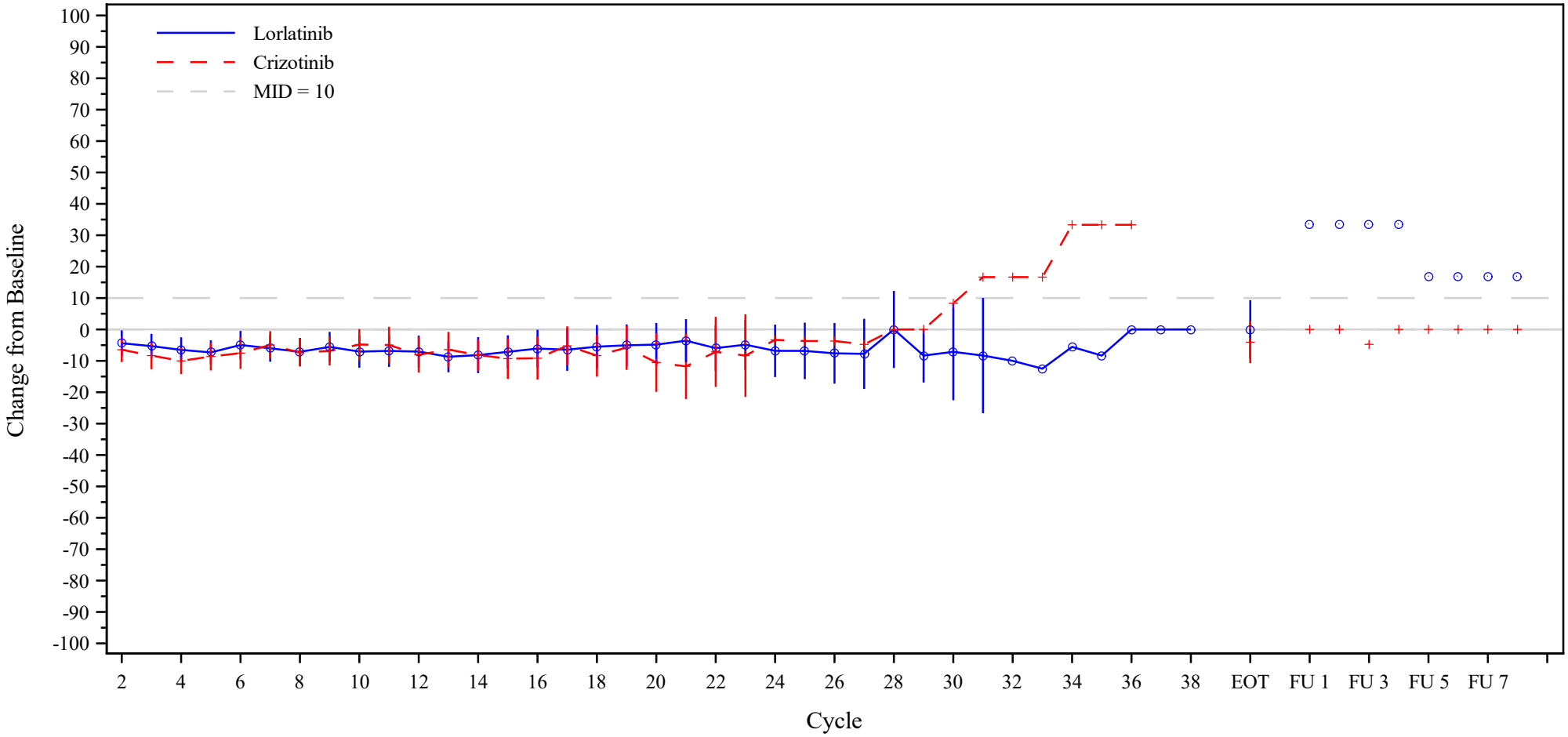
Figure 1006.1.3002.14
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-C30 - Plot of Mean Change from Baseline of Insomnia - PRO C30 Population



Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT=end of treatment; FU=follow up; MID=minimally important difference; PRO=patient-reported outcome.
Note: Baseline value is defined as the last value collected on or prior to the randomization date of study drug.
Change from baseline = Cycle X – Baseline. Negative mean change from baseline indicates mean deterioration in functional scales and global health status and improvement in symptom scales. Vertical bars indicate CI. CIs are only displayed for timepoints with more than 10 observations.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3002_14

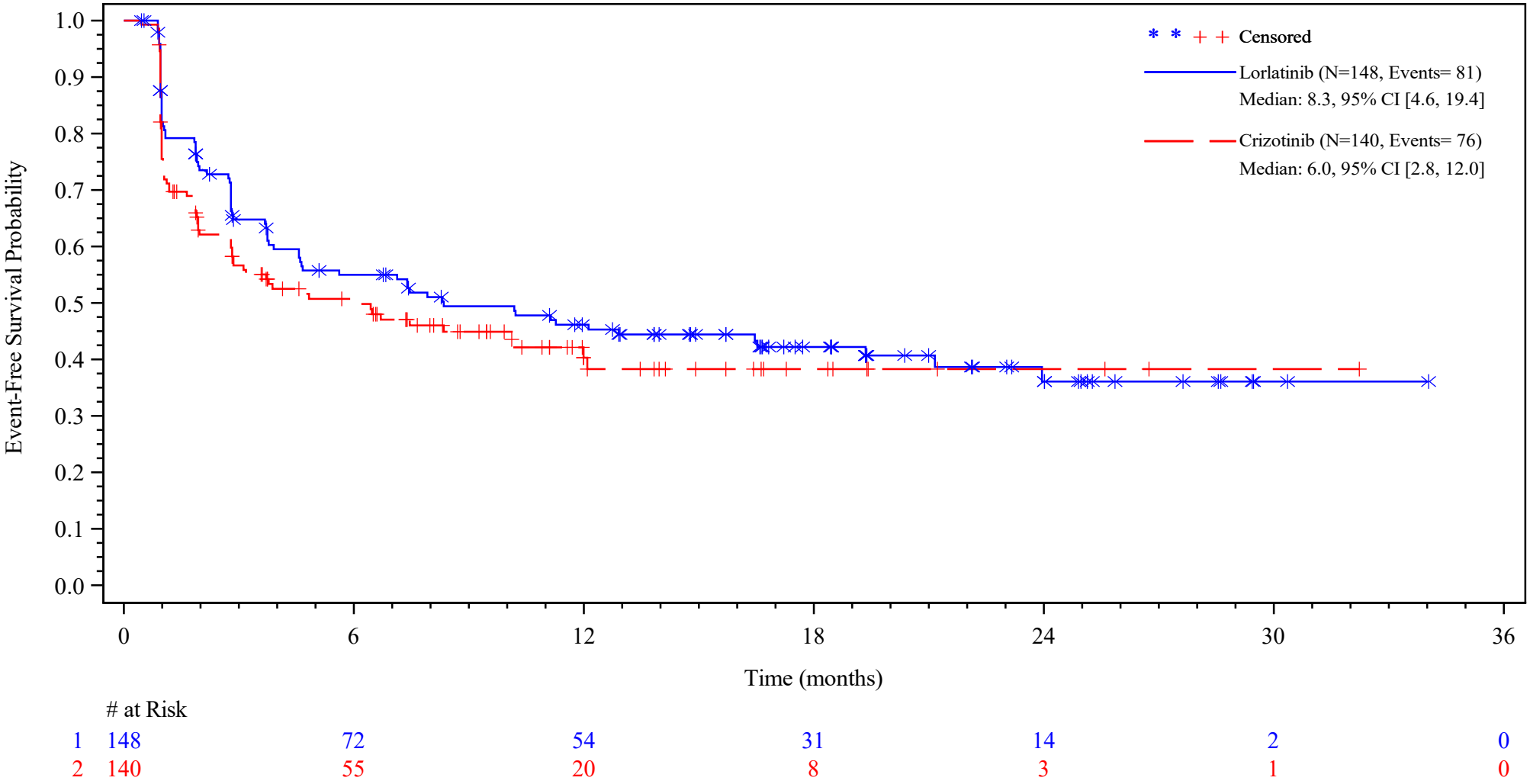
Figure 1006.1.3002.18
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-C30 - Plot of Mean Change from Baseline of Financial Difficulties - PRO C30 Population



Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT=end of treatment; FU=follow up; MID=minimally important difference; PRO=patient-reported outcome.
Note: Baseline value is defined as the last value collected on or prior to the randomization date of study drug.
Change from baseline = Cycle X – Baseline. Negative mean change from baseline indicates mean deterioration in functional scales and global health status and improvement in symptom scales. Vertical bars indicate CI. CIs are only displayed for timepoints with more than 10 observations.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3002_18

Figure f.1006.1.3003.10
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration of Fatigue (MID=10) - PRO C30 Population

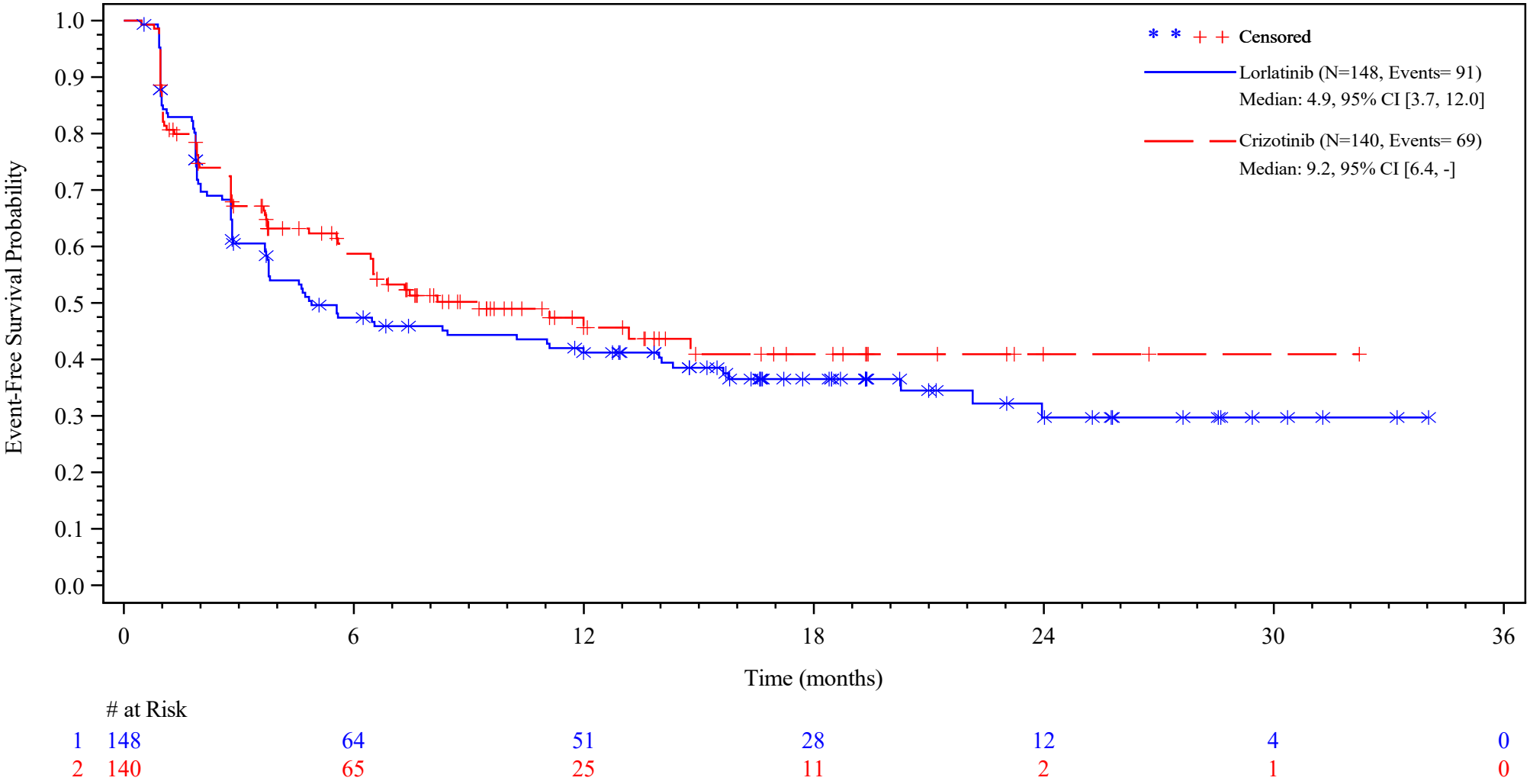


	# at Risk						
1	148	72	54	31	14	2	0
2	140	55	20	8	3	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.
Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3003_10

Figure f.1006.1.3003.12
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration of Pain (MID=10) - PRO C30 Population

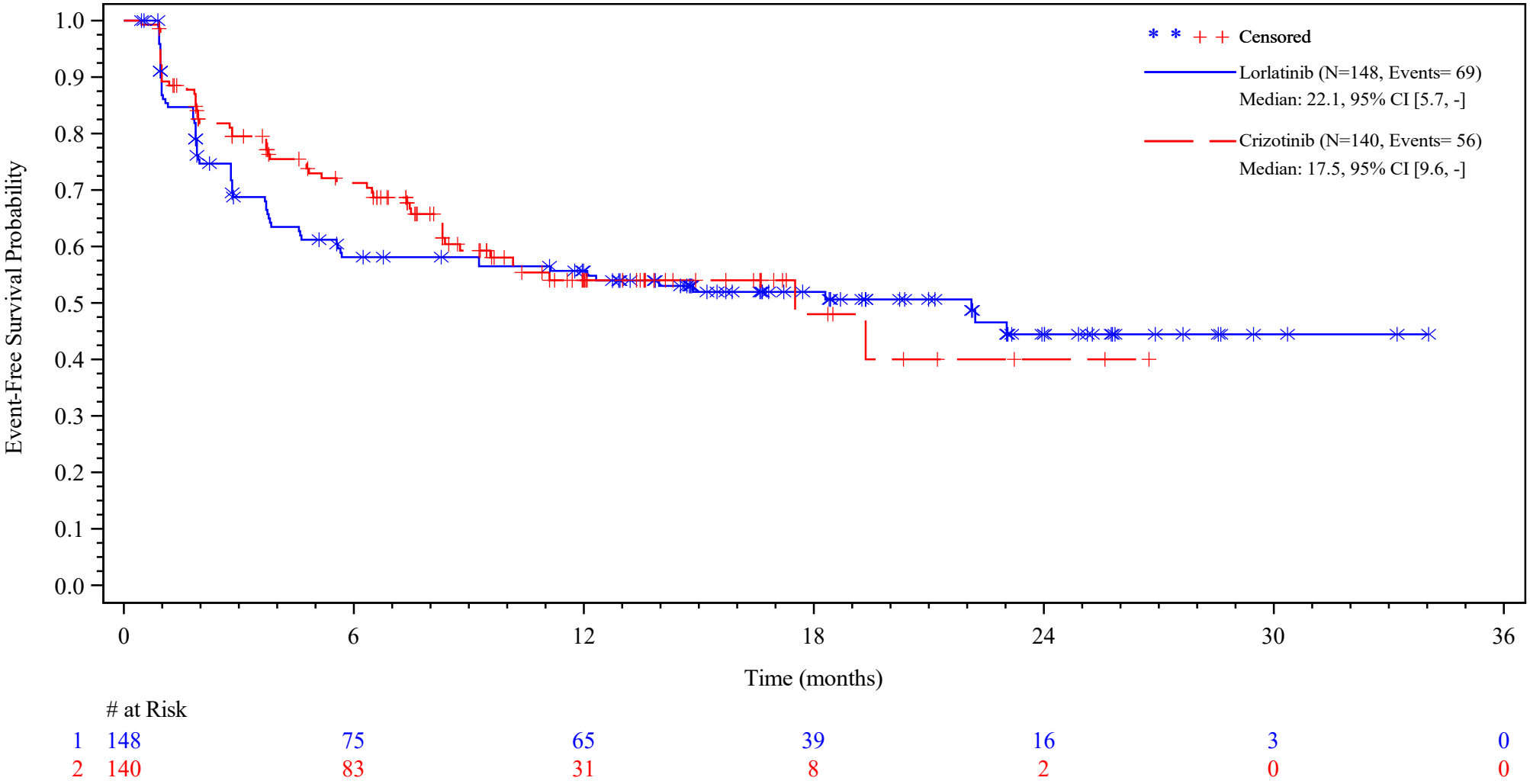


	# at Risk						
1	148	64	51	28	12	4	0
2	140	65	25	11	2	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.
Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3003_12

Figure f.1006.1.3003.13
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration of Dyspnoea (MID=10) - PRO C30 Population

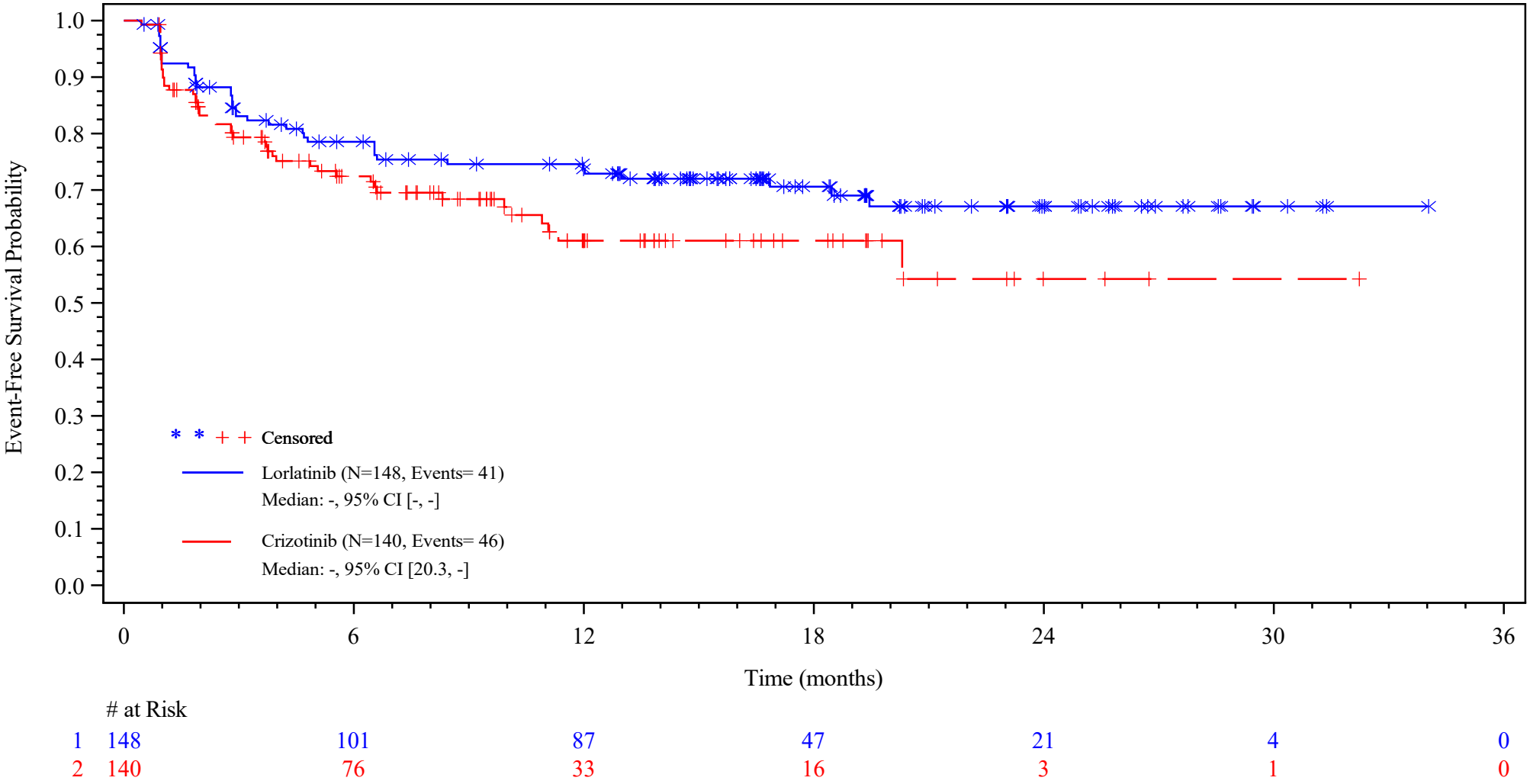


	# at Risk						
1	148	75	65	39	16	3	0
2	140	83	31	8	2	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.
Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3003_13

Figure f.1006.1.3003.14
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration of Insomnia (MID=10) - PRO C30 Population

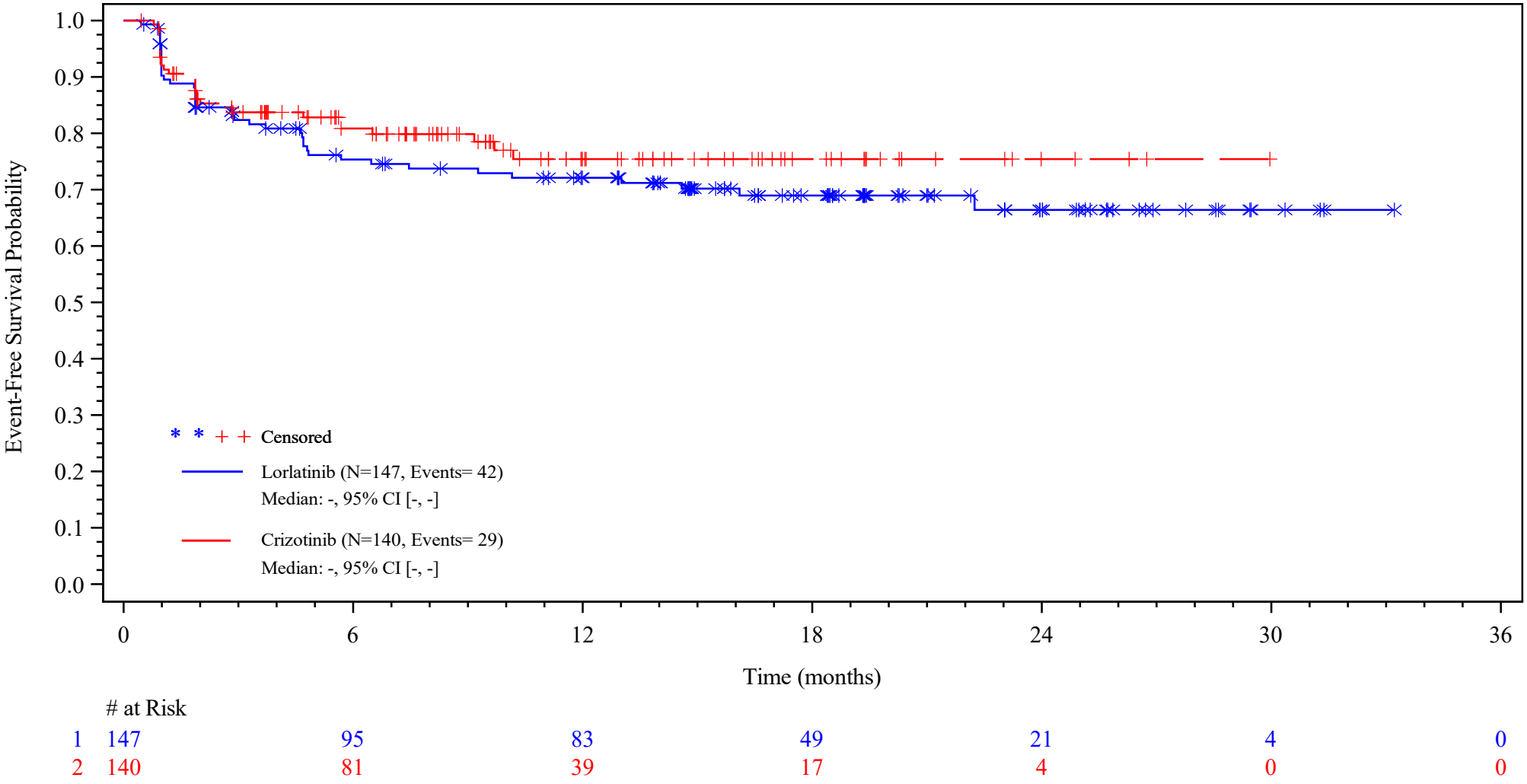


	# at Risk						
1	148	101	87	47	21	4	0
2	140	76	33	16	3	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.
Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3003_14

Figure f.1006.1.3003.18
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration of Financial Difficulties (MID=10) - PRO C30 Population

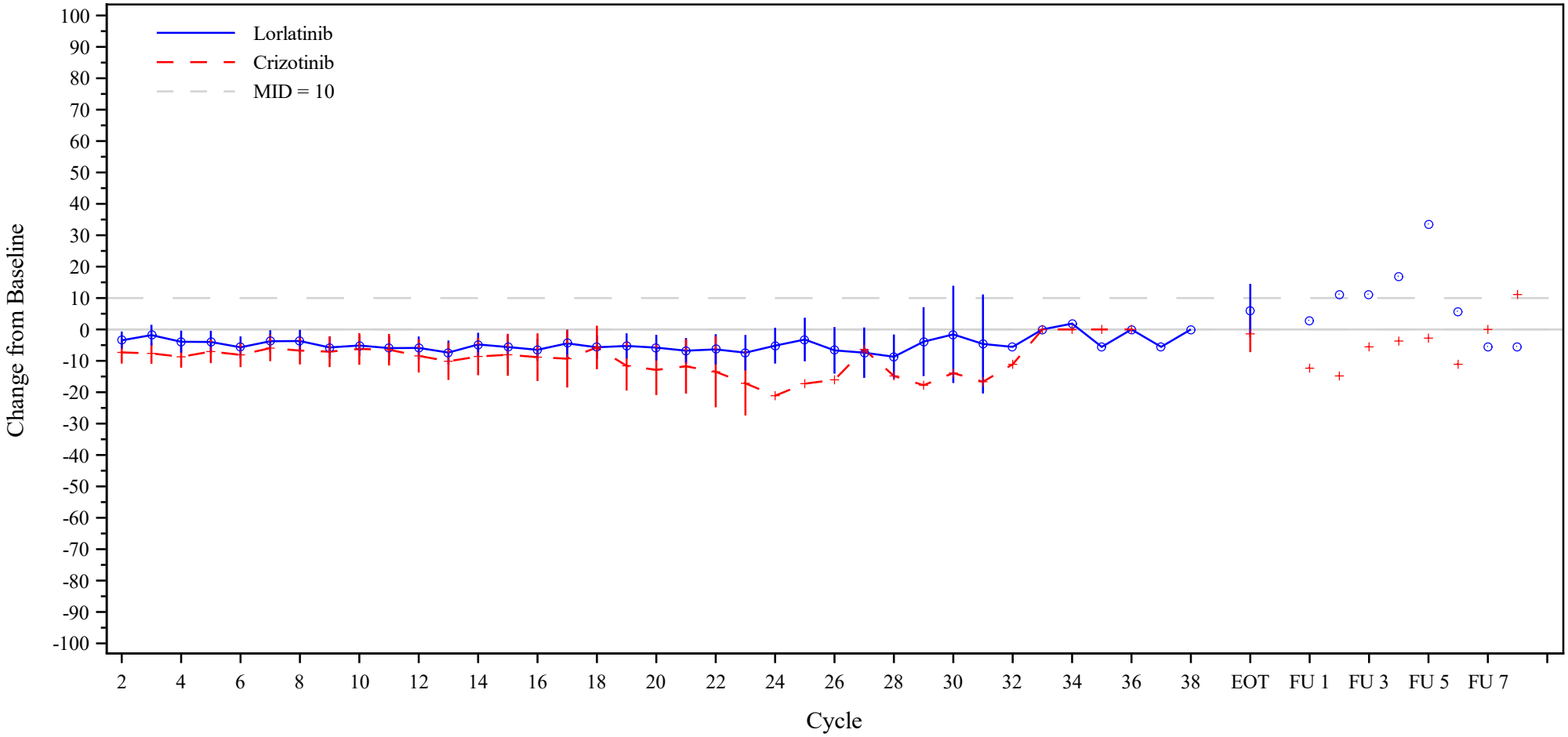


	# at Risk						
1	147	95	83	49	21	4	0
2	140	81	39	17	4	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.
Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3003_18

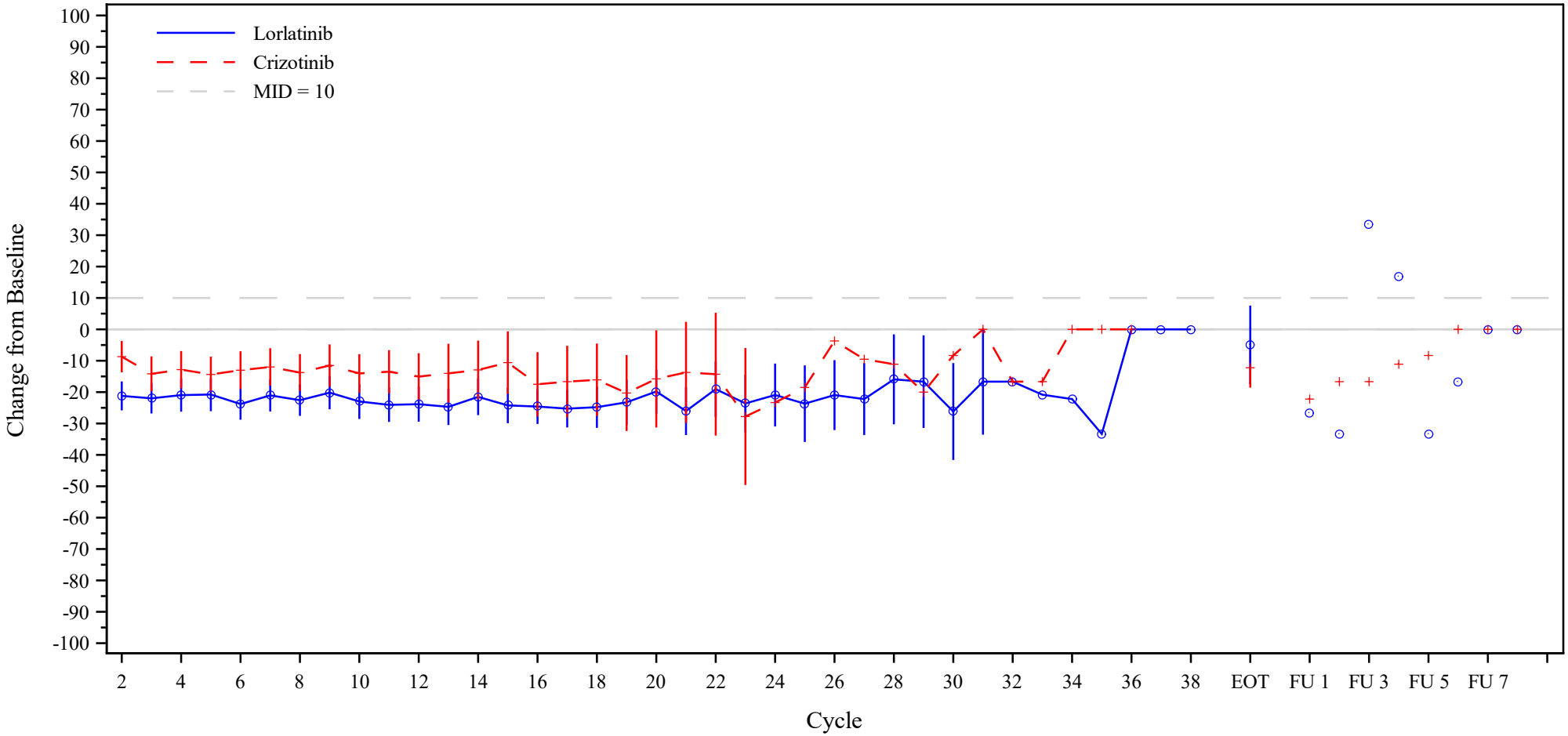
Figure 1006.1.3002.19
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-LC13 - Plot of Mean Change from Baseline of Dyspnoea - PRO LC13 Population



Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer specific module; EOT=end of treatment; FU=follow up; MID=minimally important difference; PRO=patient-reported outcome.
Note: Baseline value is defined as the last value collected on or prior to the randomization date of study drug.
Change from baseline = Cycle X – Baseline. Negative mean change from baseline indicates mean deterioration in functional scales and global health status and improvement in symptom scales. Vertical bars indicate CI. CIs are only displayed for timepoints with more than 10 observations.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3002_19

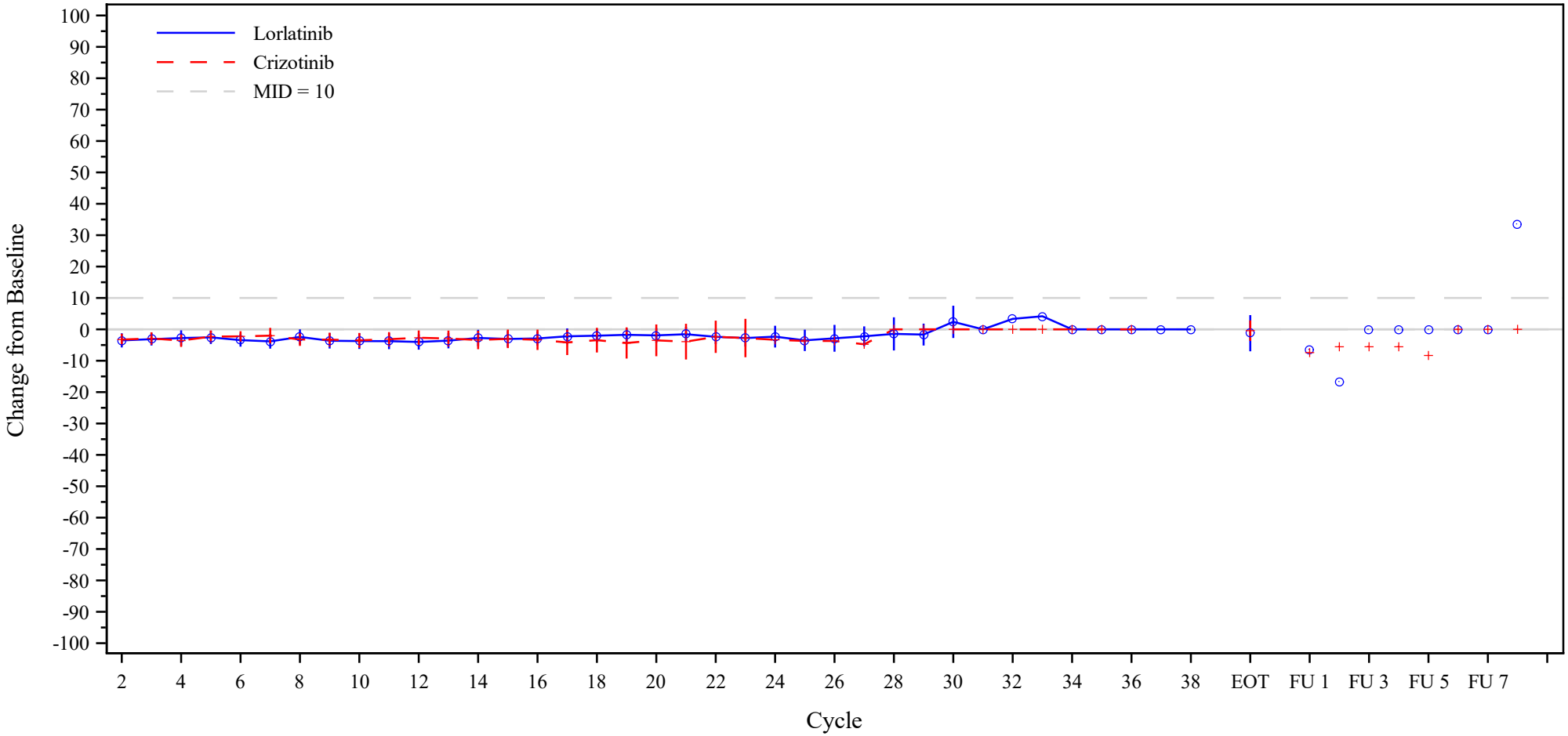
Figure 1006.1.3002.20
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-LC13 - Plot of Mean Change from Baseline of Coughing - PRO LC13 Population



Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer specific module; EOT=end of treatment; FU=follow up; MID=minimally important difference; PRO=patient-reported outcome.
Note: Baseline value is defined as the last value collected on or prior to the randomization date of study drug.
Change from baseline = Cycle X – Baseline. Negative mean change from baseline indicates mean deterioration in functional scales and global health status and improvement in symptom scales. Vertical bars indicate CI. CIs are only displayed for timepoints with more than 10 observations.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3002_20

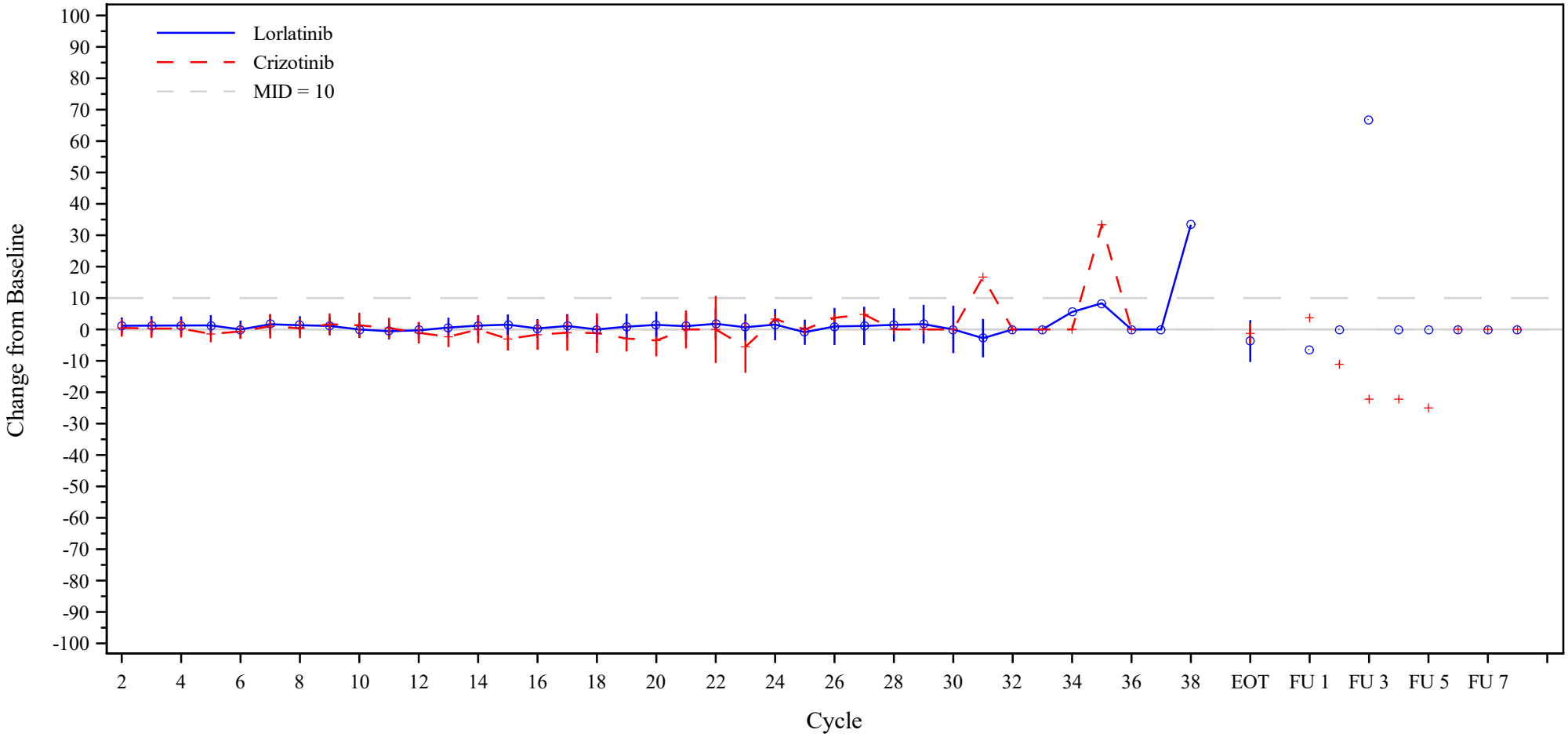
Figure 1006.1.3002.21
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-LC13 - Plot of Mean Change from Baseline of Haemoptysis - PRO LC13 Population



Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer specific module; EOT=end of treatment; FU=follow up; MID=minimally important difference; PRO=patient-reported outcome.
Note: Baseline value is defined as the last value collected on or prior to the randomization date of study drug.
Change from baseline = Cycle X – Baseline. Negative mean change from baseline indicates mean deterioration in functional scales and global health status and improvement in symptom scales. Vertical bars indicate CI. CIs are only displayed for timepoints with more than 10 observations.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3002_21

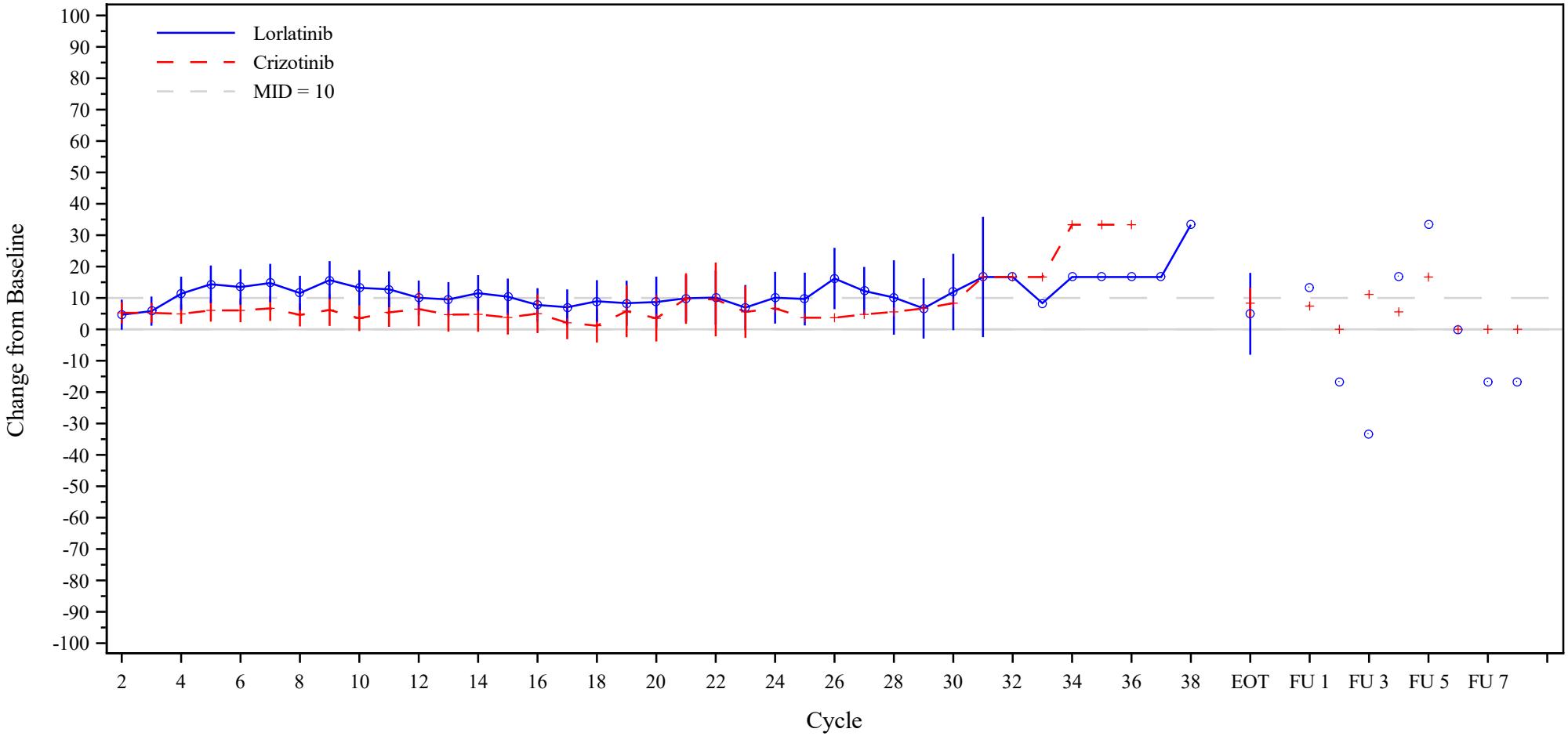
Figure 1006.1.3002.22
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-LC13 - Plot of Mean Change from Baseline of Sore Mouth - PRO LC13 Population



Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer specific module; EOT=end of treatment; FU=follow up; MID=minimally important difference; PRO=patient-reported outcome.
Note: Baseline value is defined as the last value collected on or prior to the randomization date of study drug.
Change from baseline = Cycle X – Baseline. Negative mean change from baseline indicates mean deterioration in functional scales and global health status and improvement in symptom scales. Vertical bars indicate CI. CIs are only displayed for timepoints with more than 10 observations.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3002_22

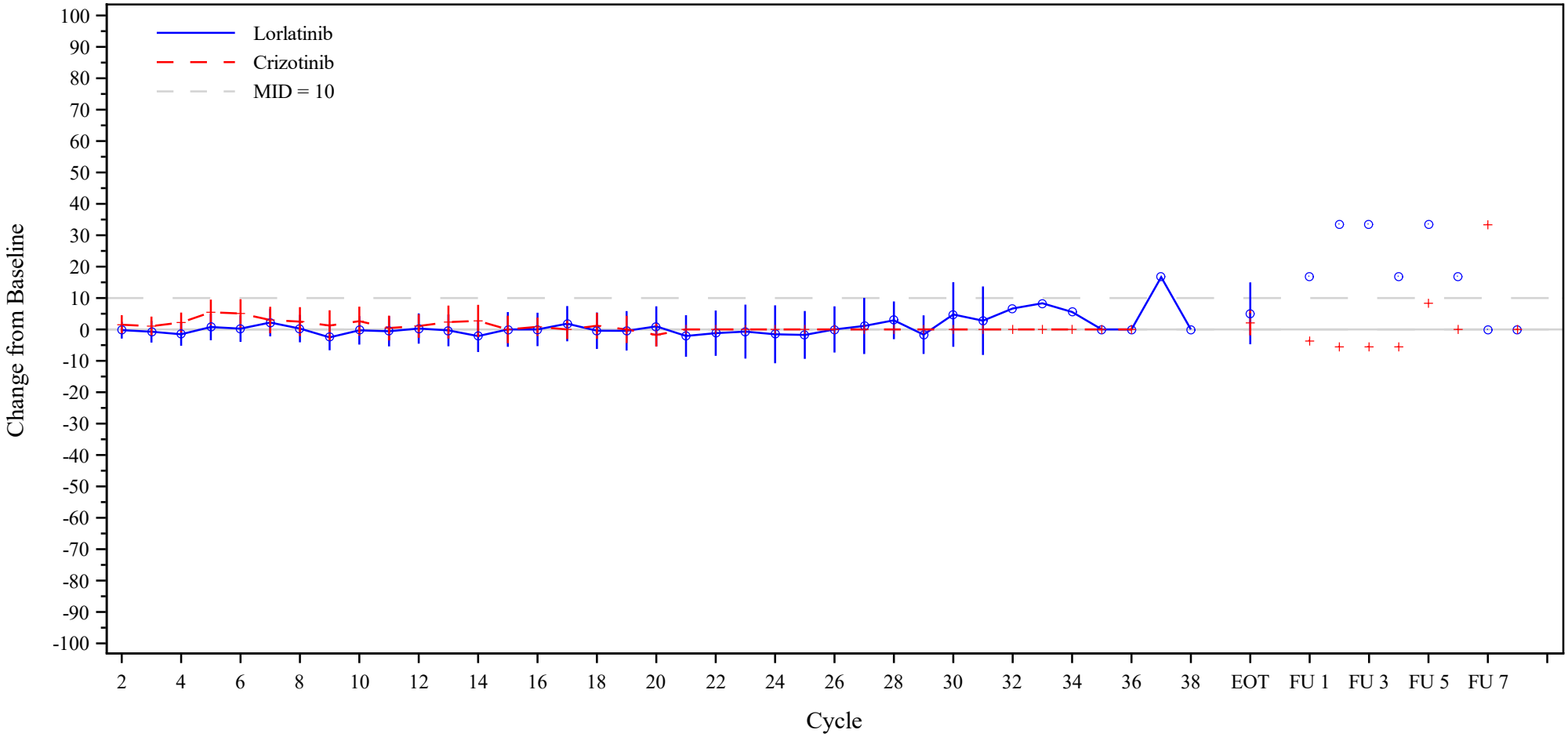
Figure 1006.1.3002.24
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-LC13 - Plot of Mean Change from Baseline of Peripheral Neuropathy - PRO LC13 Population



Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer specific module; EOT=end of treatment; FU=follow up; MID=minimally important difference; PRO=patient-reported outcome.
Note: Baseline value is defined as the last value collected on or prior to the randomization date of study drug.
Change from baseline = Cycle X – Baseline. Negative mean change from baseline indicates mean deterioration in functional scales and global health status and improvement in symptom scales. Vertical bars indicate CI. CIs are only displayed for timepoints with more than 10 observations.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3002_24

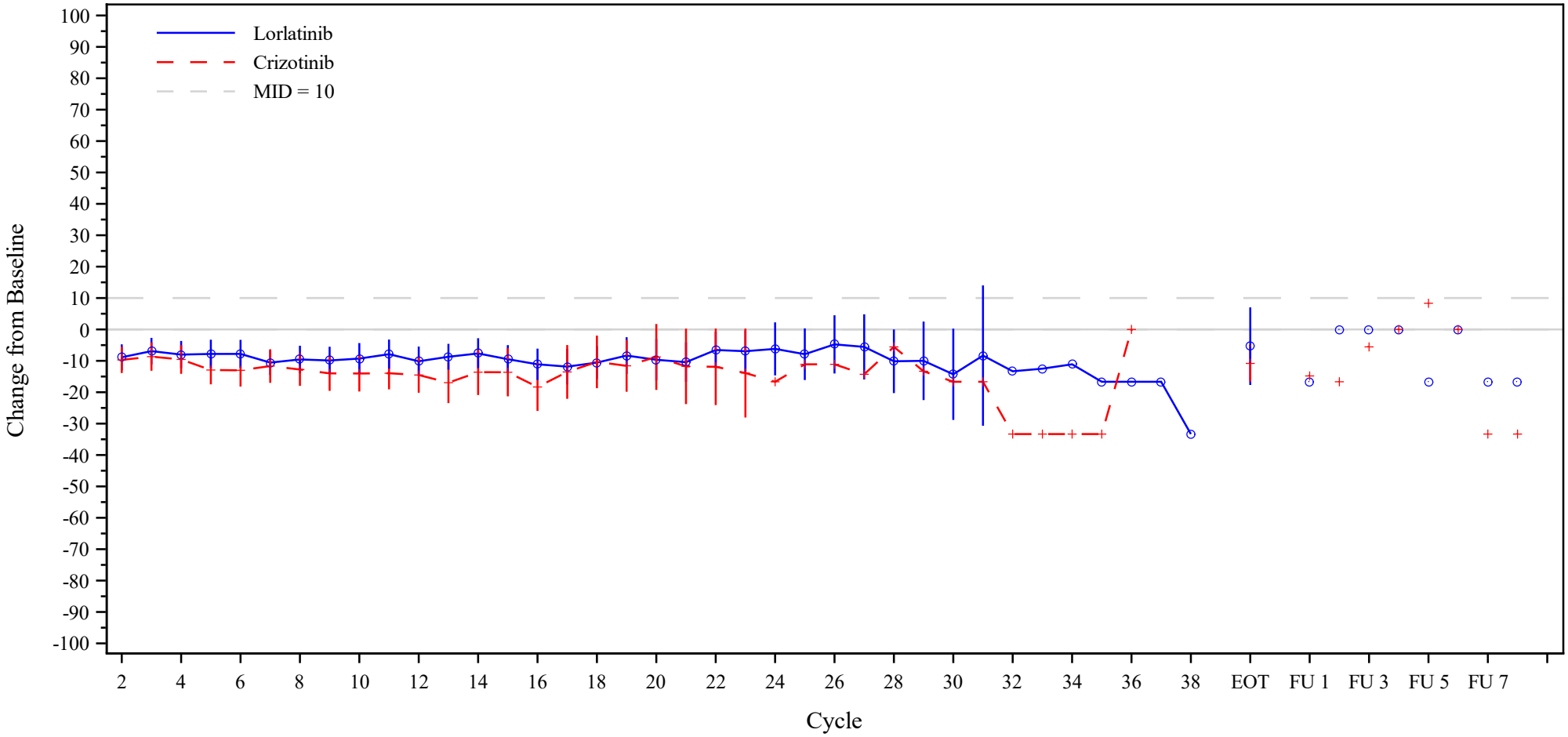
Figure 1006.1.3002.25
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-LC13 - Plot of Mean Change from Baseline of Alopecia - PRO LC13 Population



Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer specific module; EOT=end of treatment; FU=follow up; MID=minimally important difference; PRO=patient-reported outcome.
Note: Baseline value is defined as the last value collected on or prior to the randomization date of study drug.
Change from baseline = Cycle X – Baseline. Negative mean change from baseline indicates mean deterioration in functional scales and global health status and improvement in symptom scales. Vertical bars indicate CI. CIs are only displayed for timepoints with more than 10 observations.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3002_25

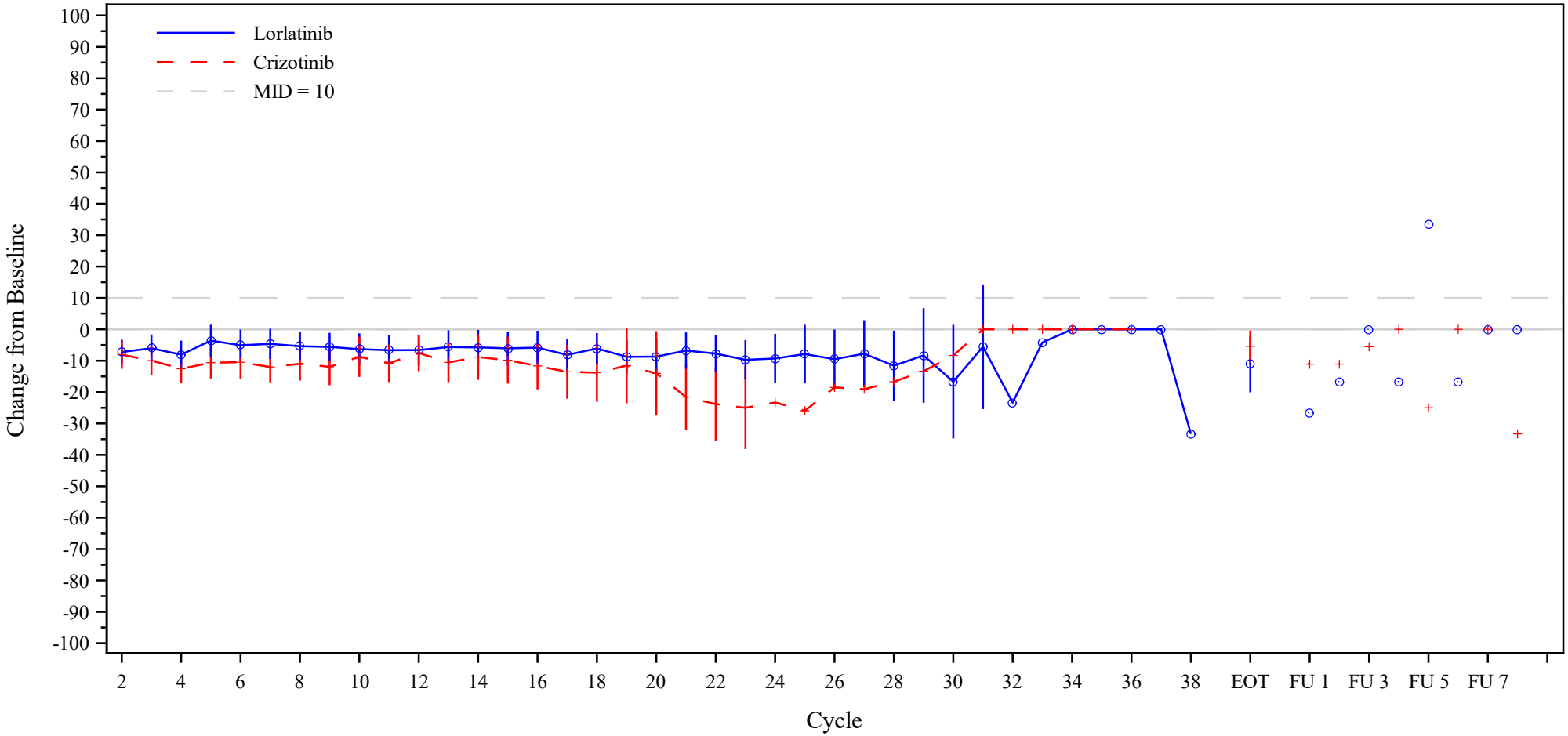
Figure 1006.1.3002.26
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-LC13 - Plot of Mean Change from Baseline of Pain in Chest - PRO LC13 Population



Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer specific module; EOT=end of treatment; FU=follow up; MID=minimally important difference; PRO=patient-reported outcome.
Note: Baseline value is defined as the last value collected on or prior to the randomization date of study drug.
Change from baseline = Cycle X – Baseline. Negative mean change from baseline indicates mean deterioration in functional scales and global health status and improvement in symptom scales. Vertical bars indicate CI. CIs are only displayed for timepoints with more than 10 observations.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3002_26

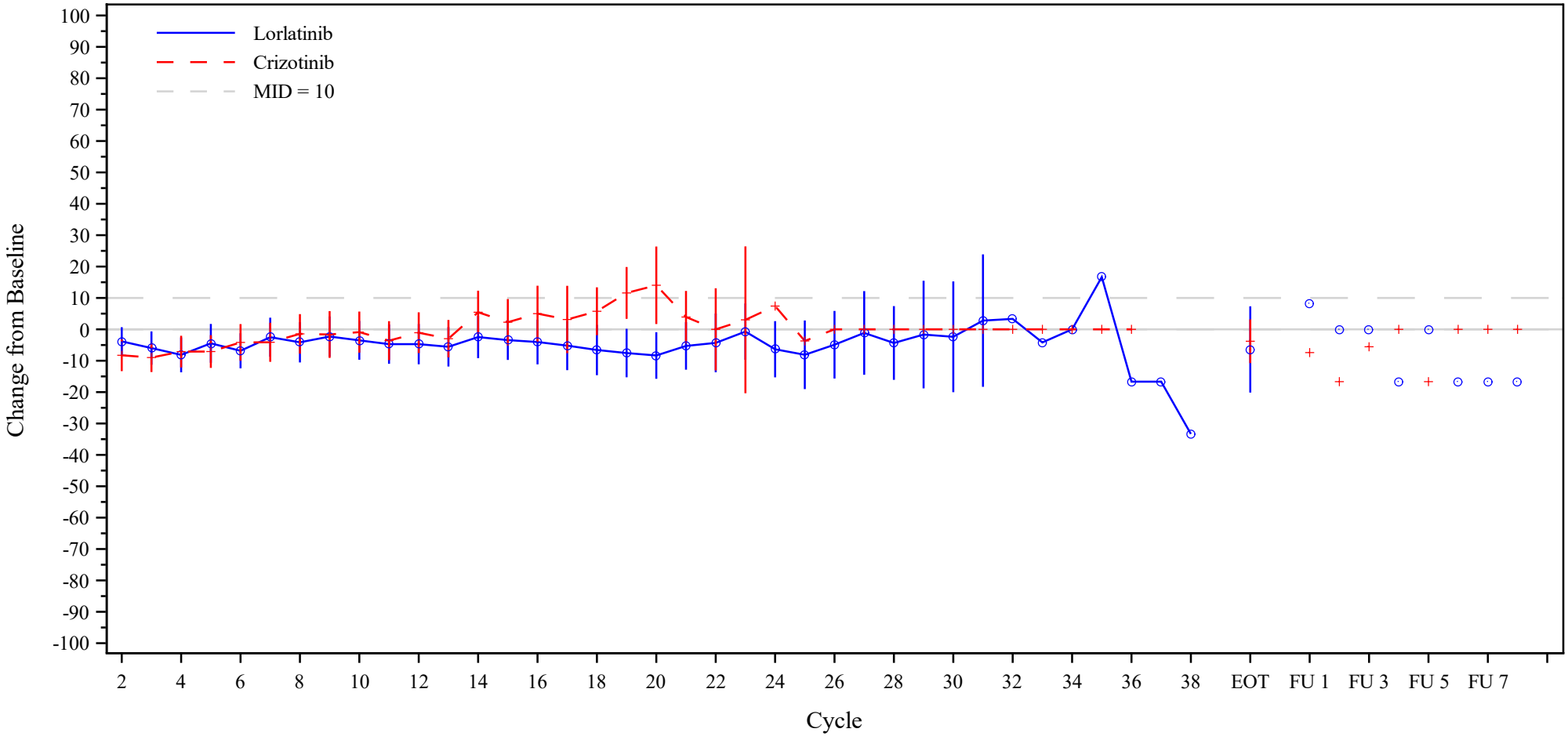
Figure 1006.1.3002.27
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-LC13 - Plot of Mean Change from Baseline of Pain in Arm or Shoulder - PRO LC13 Population



Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer specific module; EOT=end of treatment; FU=follow up; MID=minimally important difference; PRO=patient-reported outcome.
Note: Baseline value is defined as the last value collected on or prior to the randomization date of study drug.
Change from baseline = Cycle X – Baseline. Negative mean change from baseline indicates mean deterioration in functional scales and global health status and improvement in symptom scales. Vertical bars indicate CI. CIs are only displayed for timepoints with more than 10 observations.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3002_27

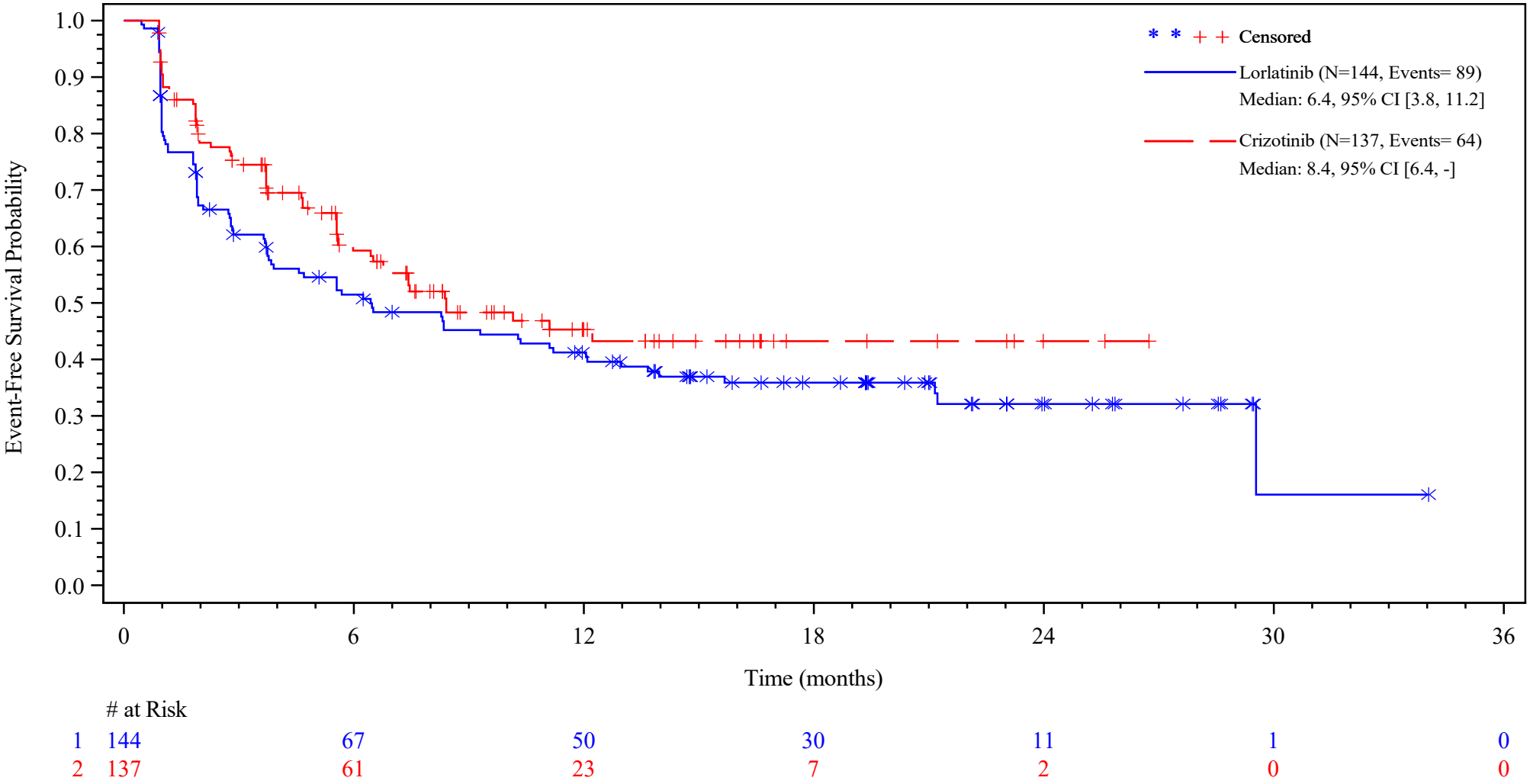
Figure 1006.1.3002.28
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-LC13 - Plot of Mean Change from Baseline of Pain in Other Parts - PRO LC13 Population



Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer specific module; EOT=end of treatment; FU=follow up; MID=minimally important difference; PRO=patient-reported outcome.
Note: Baseline value is defined as the last value collected on or prior to the randomization date of study drug.
Change from baseline = Cycle X – Baseline. Negative mean change from baseline indicates mean deterioration in functional scales and global health status and improvement in symptom scales. Vertical bars indicate CI. CIs are only displayed for timepoints with more than 10 observations.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3002_28

Figure f.1006.1.3003.19
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-LC13 - Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration of Dyspnoea (MID=10) - PRO LC13 Population

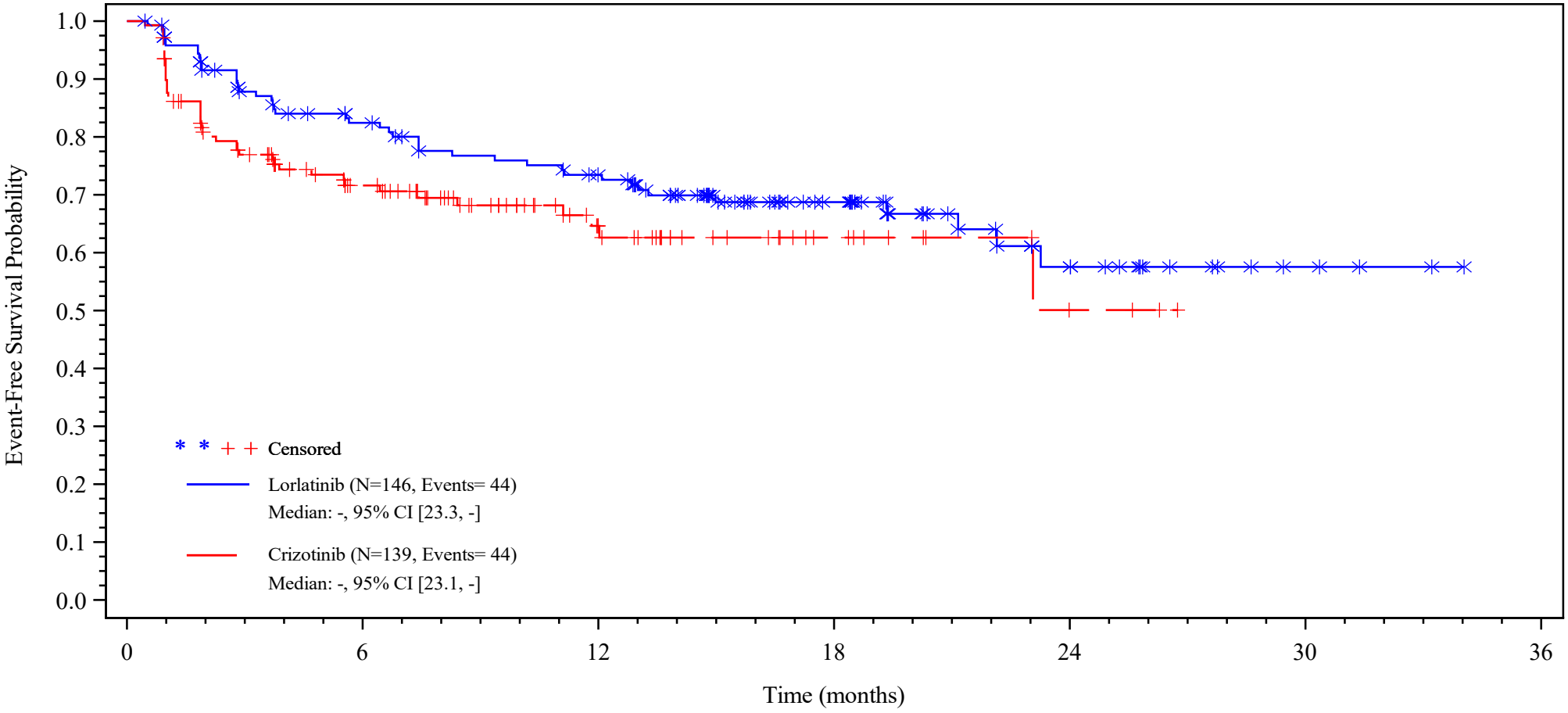


	# at Risk						
1	144	67	50	30	11	1	0
2	137	61	23	7	2	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer specific module; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.
Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3003_19

Figure f.1006.1.3003.20
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-LC13 - Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration of Coughing (MID=10) - PRO LC13 Population

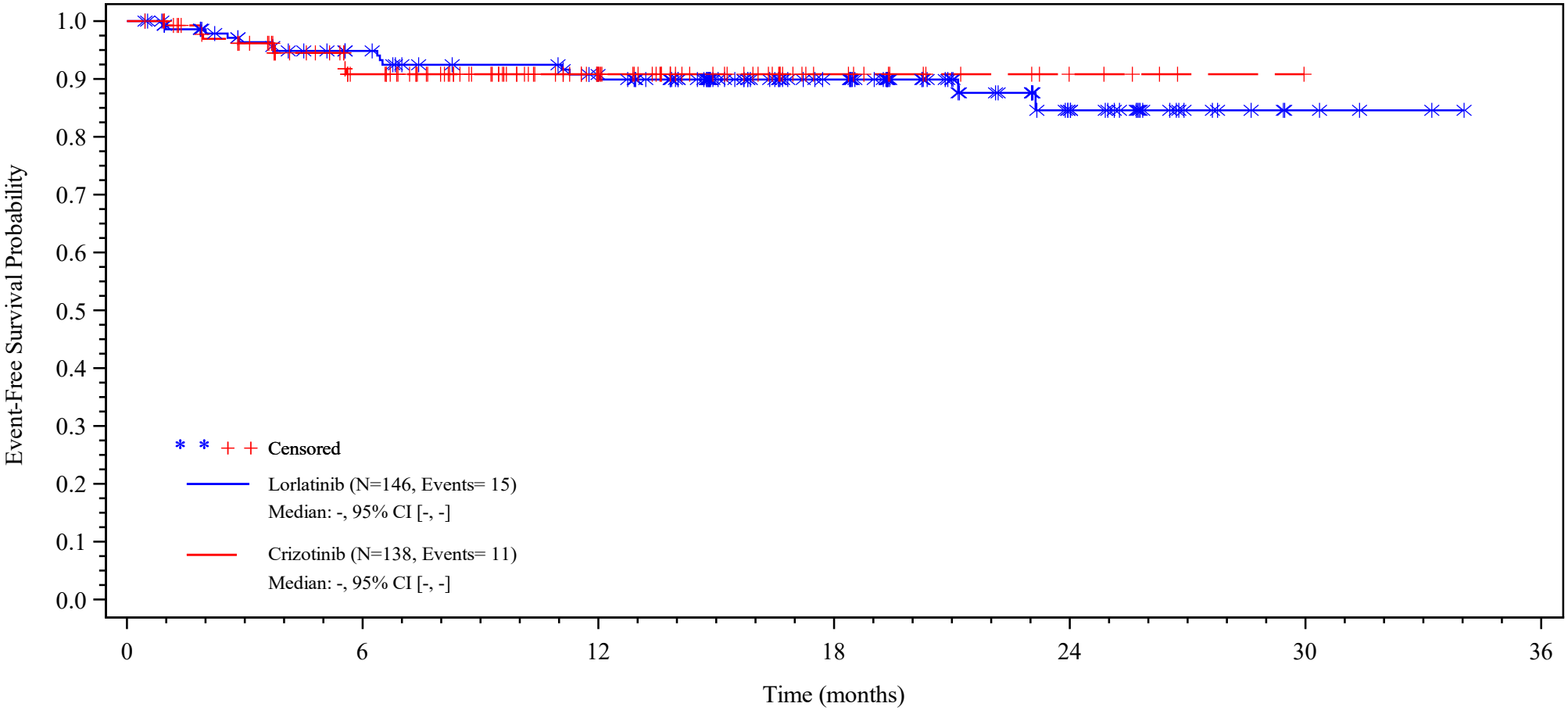


	# at Risk						
1	146	104	86	44	16	4	0
2	139	72	32	12	3	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer specific module; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.
Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3003_20

Figure f.1006.1.3003.21
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-LC13 - Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration of Haemoptysis (MID=10) - PRO LC13 Population

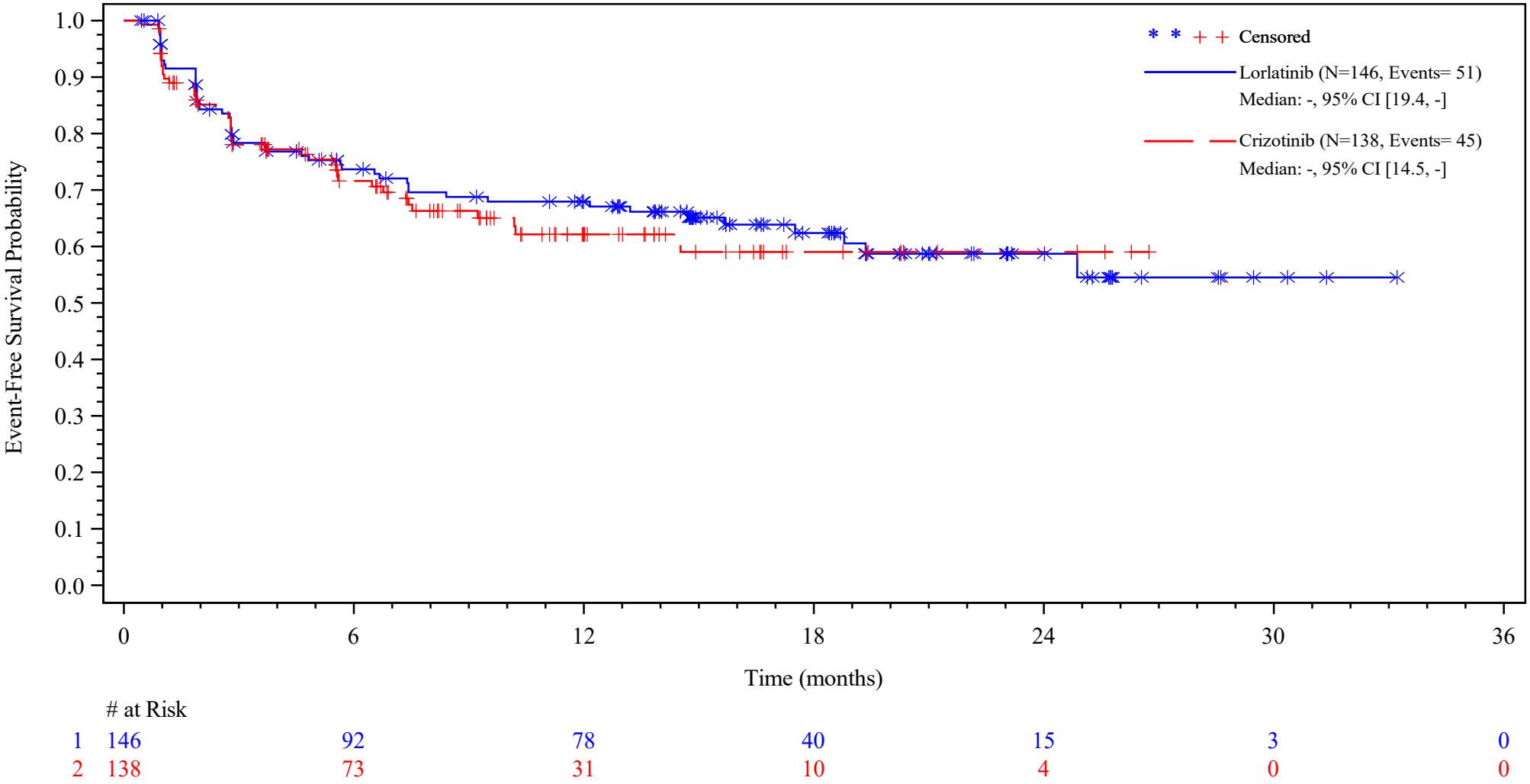


	# at Risk					
1	146	120	105	62	24	4	0
2	138	94	49	16	5	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer specific module; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.
Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3003_21

Figure f.1006.1.3003.22
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-LC13 - Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration of Sore Mouth (MID=10) - PRO LC13 Population

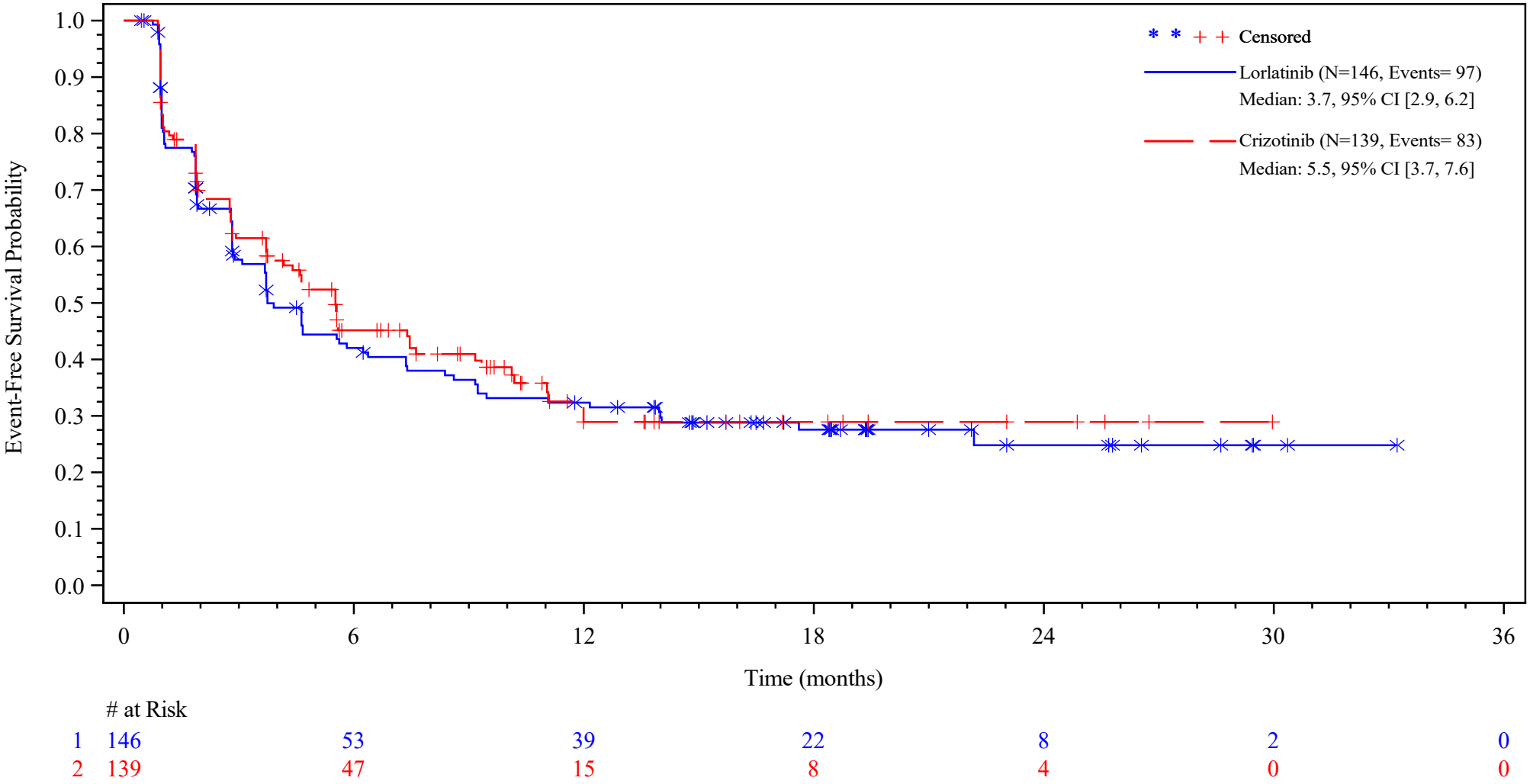


	# at Risk						
1	146	92	78	40	15	3	0
2	138	73	31	10	4	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer specific module; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.
Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3003_22

Figure f.1006.1.3003.24
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-LC13 - Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration of Peripheral Neuropathy (MID=10) - PRO LC13 Population

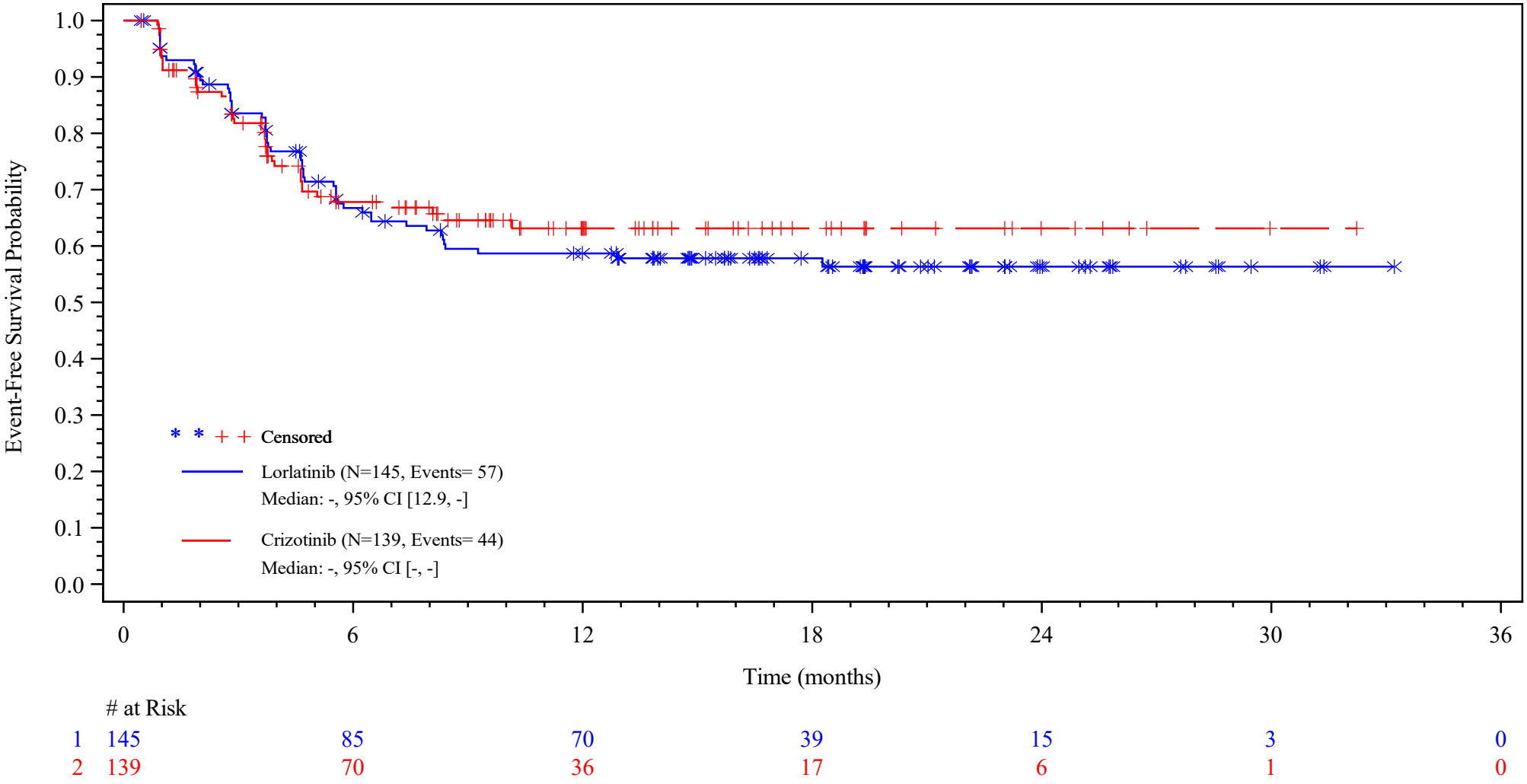


	# at Risk					
1	146	53	39	22	8	2	0
2	139	47	15	8	4	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer specific module; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.
Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3003_24

Figure f.1006.1.3003.25
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-LC13 - Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration of Alopecia (MID=10) - PRO LC13 Population

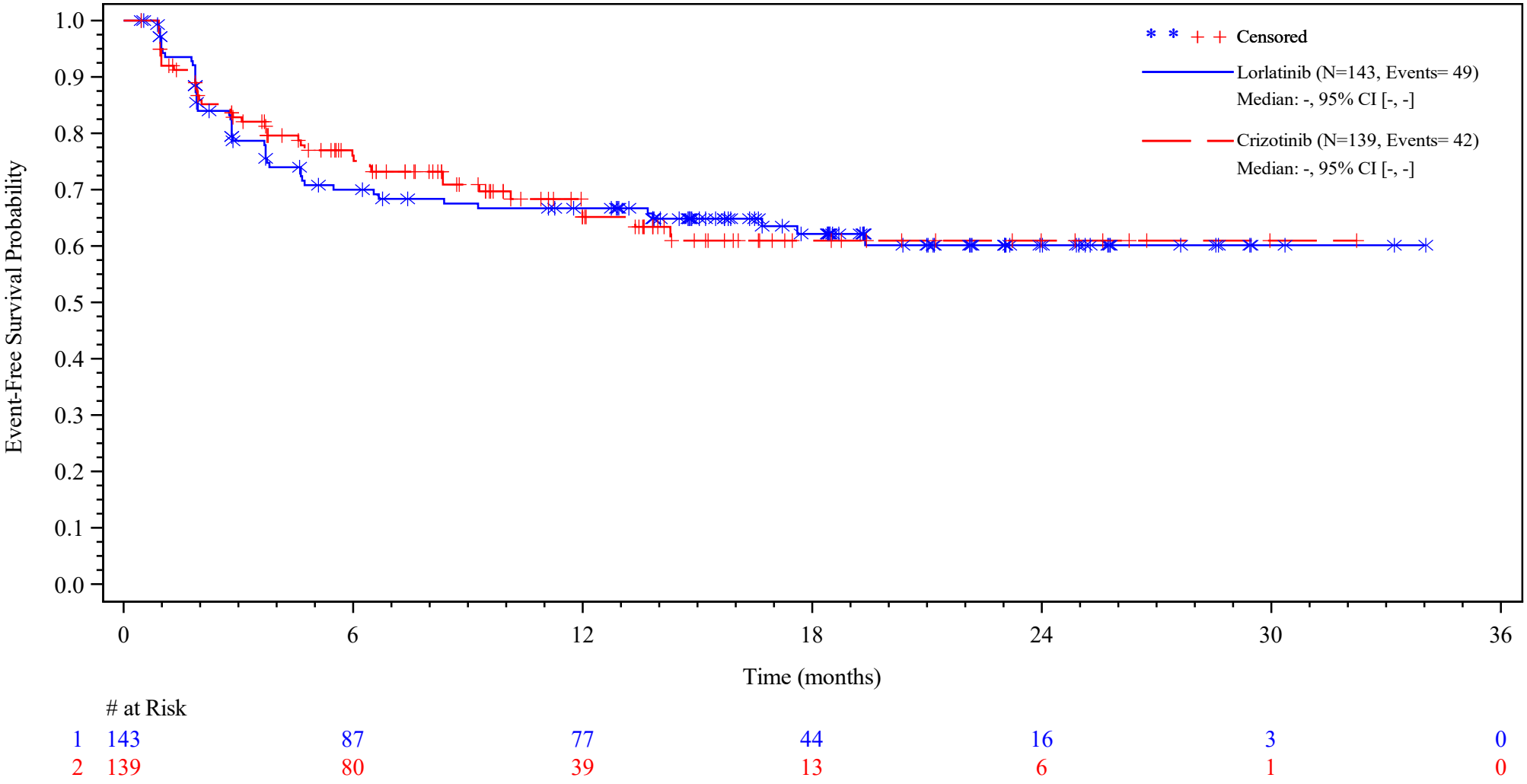


	# at Risk						
1	145	85	70	39	15	3	0
2	139	70	36	17	6	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer specific module; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.
Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3003_25

Figure f.1006.1.3003.26
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-LC13 - Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration of Pain in Chest (MID=10) - PRO LC13 Population

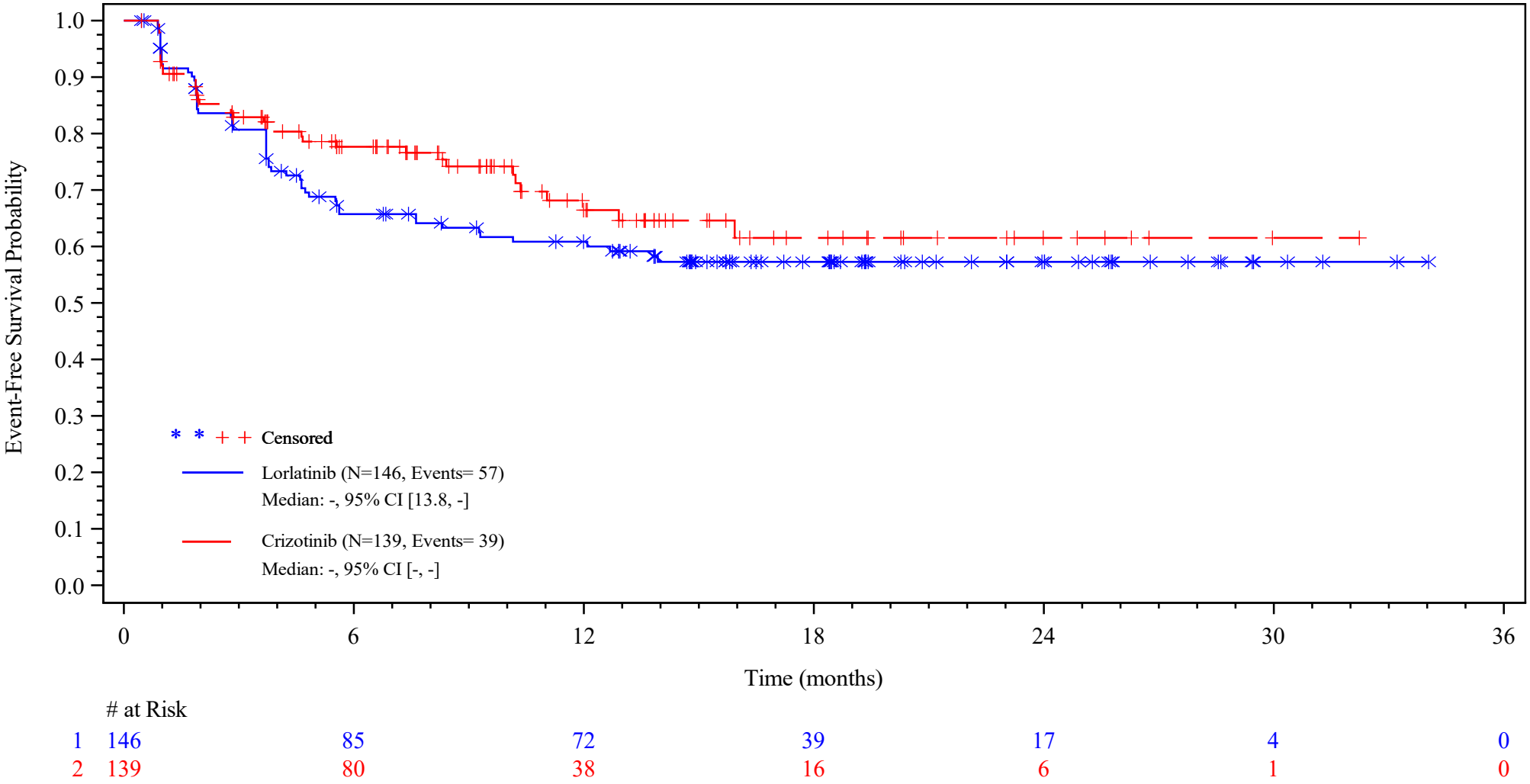


	# at Risk						
1	143	87	77	44	16	3	0
2	139	80	39	13	6	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer specific module; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.
Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3003_26

Figure f.1006.1.3003.27
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-LC13 - Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration of Pain in Arm or Shoulder (MID=10) - PRO LC13 Population

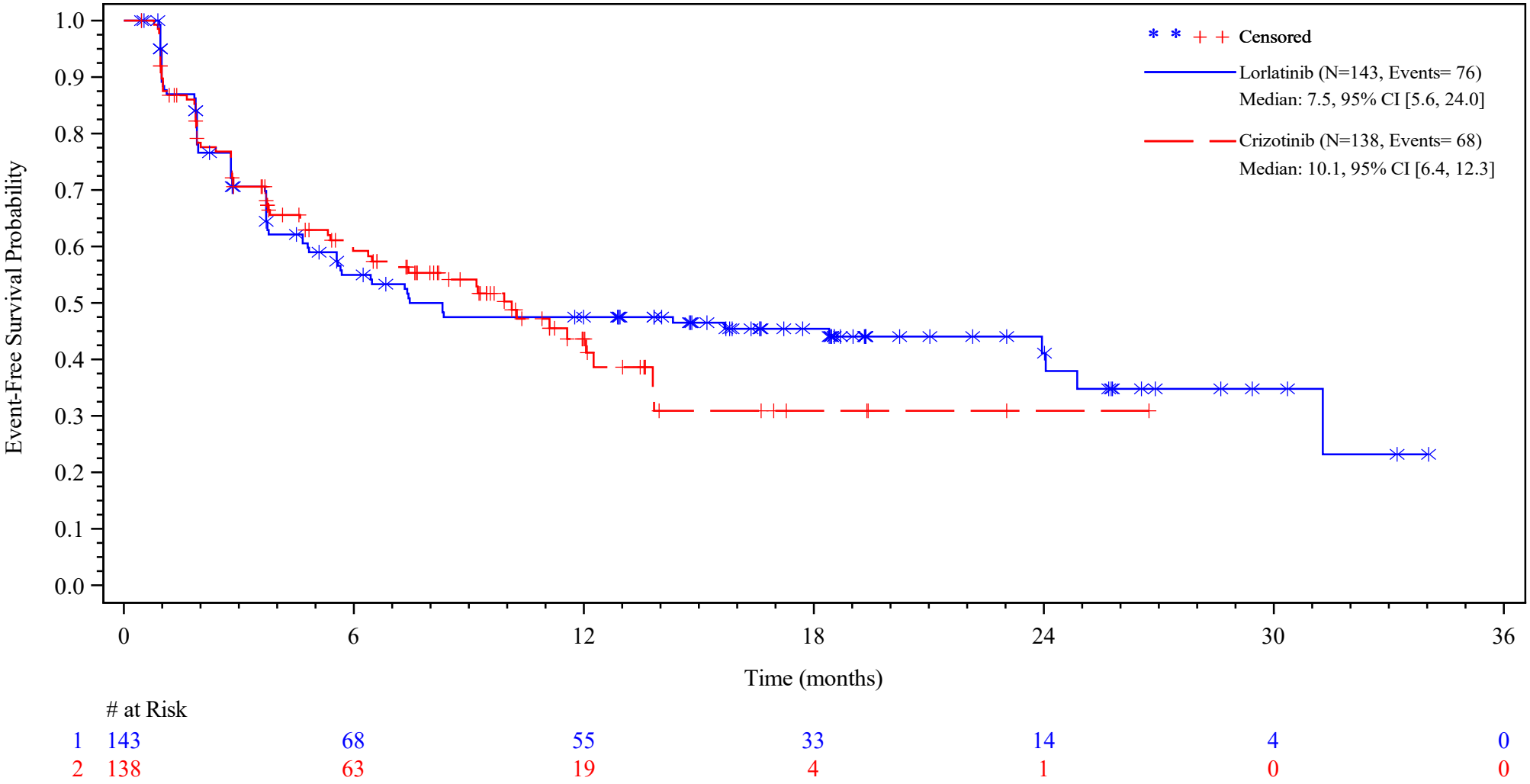


	# at Risk						
1	146	85	72	39	17	4	0
2	139	80	38	16	6	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer specific module; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.
Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3003_27

Figure f.1006.1.3003.28
Lorlatinib, B7461006
EORTC QLQ-LC13 - Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration of Pain in Other Parts (MID=10) - PRO LC13 Population

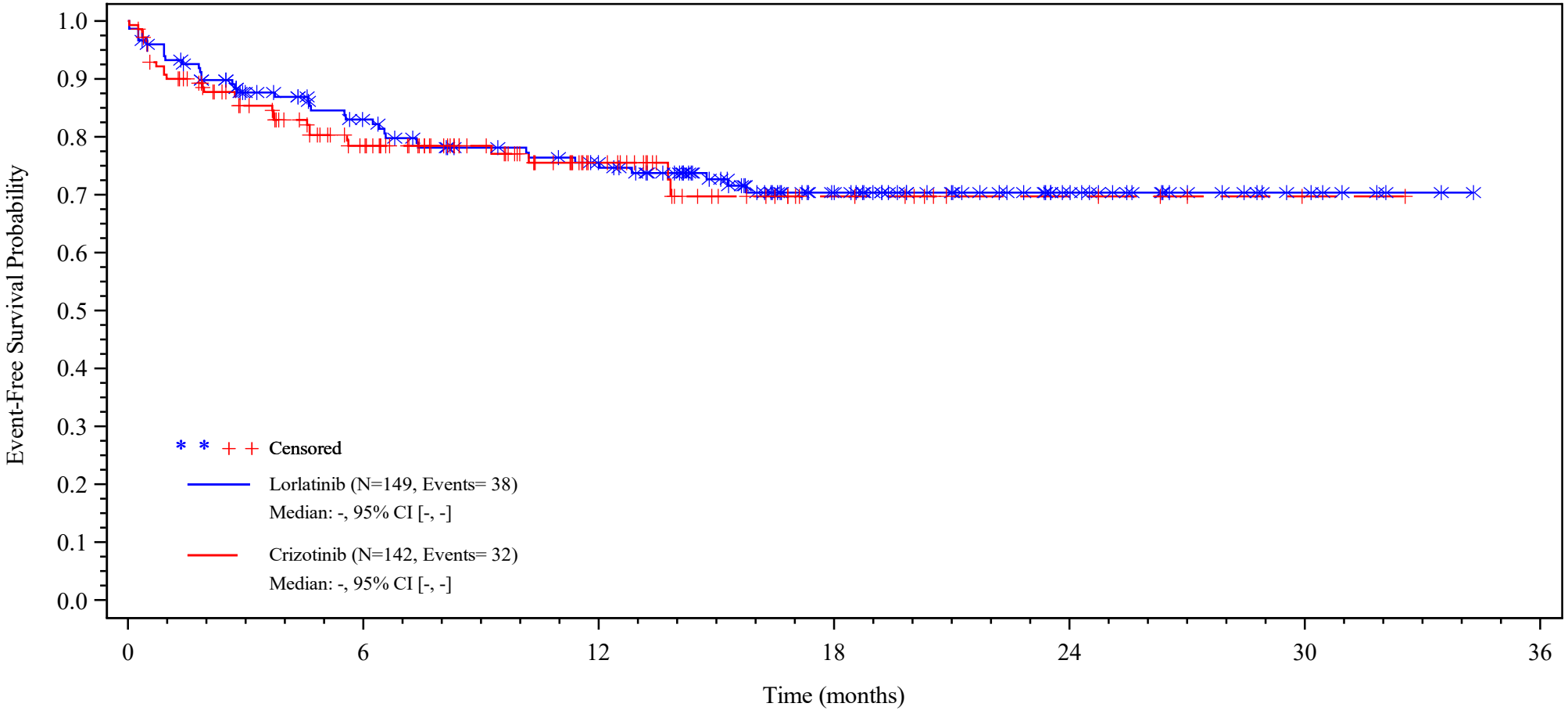


	# at Risk						
1	143	68	55	33	14	4	0
2	138	63	19	4	1	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer specific module; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as the time from randomization to the first observation with a >=10 point increase. Censoring date is date of last available assessment of the parameter.
Number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_3003_28

Figure 1006.1.2001.11
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Blood and Lymphatic System Disorders (SOC)
Safety Population

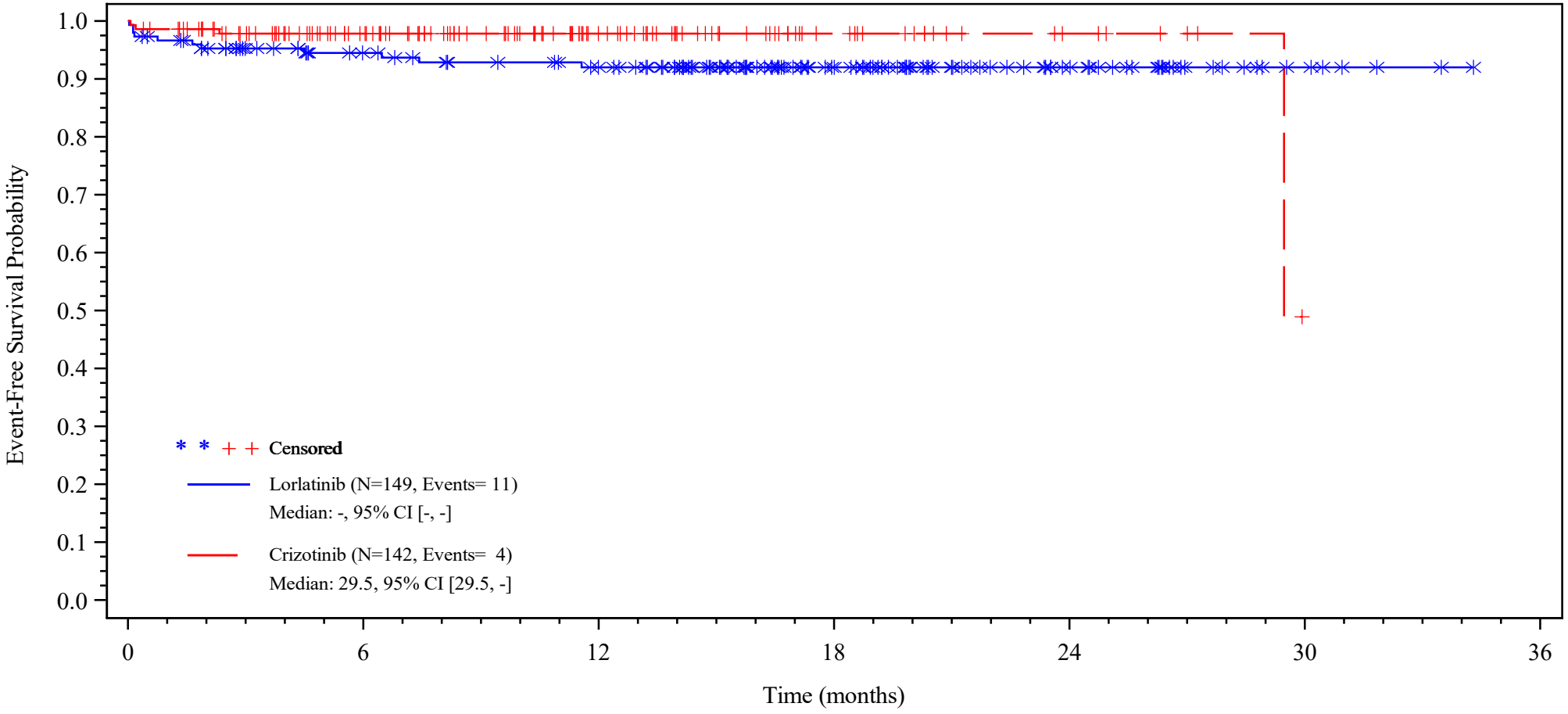


	# at Risk						
1	149	104	85	48	23	7	0
2	142	82	36	11	5	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.20
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Vision Blurred (PT)
Safety Population

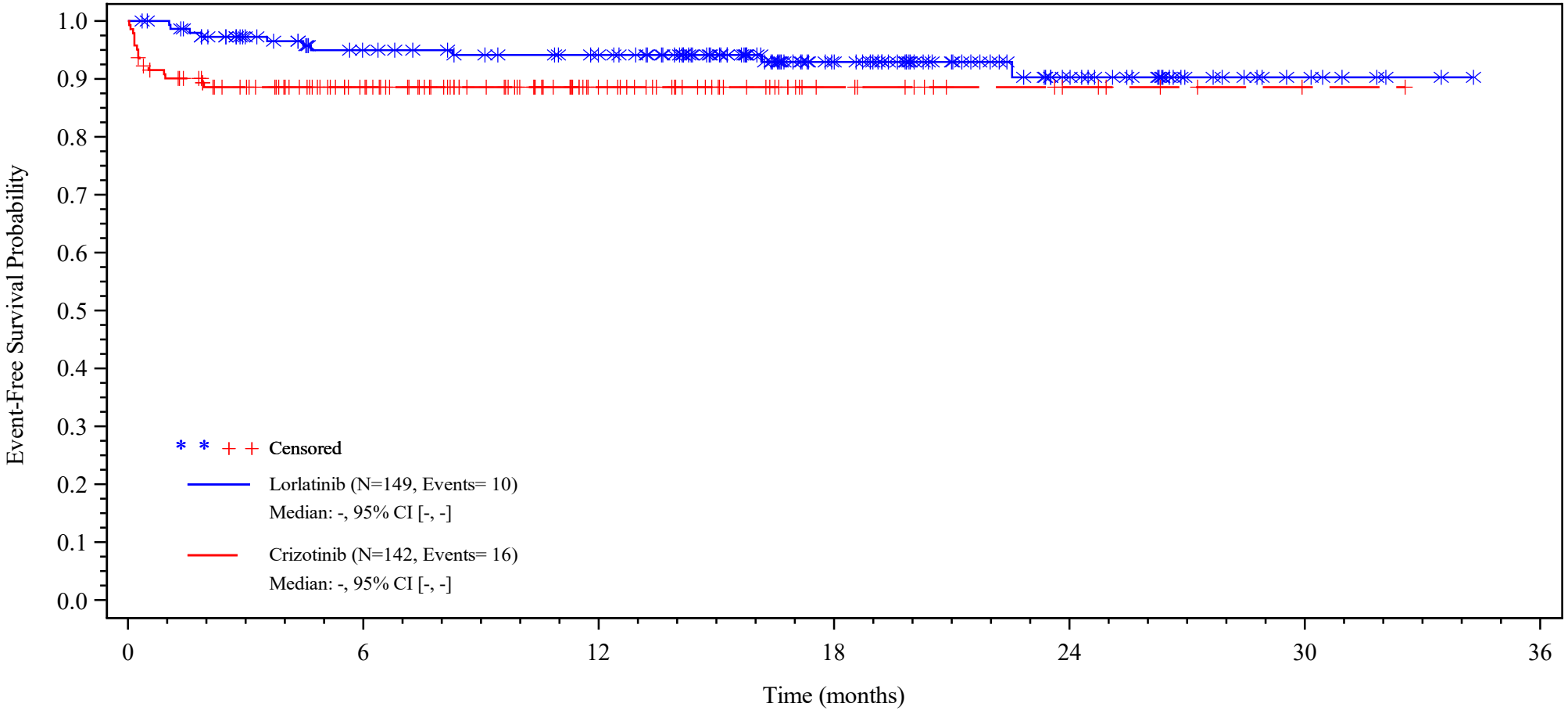


	# at Risk						
1	149	118	105	61	27	6	0
2	142	100	51	20	7	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.21
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Visual Impairment (PT)
Safety Population

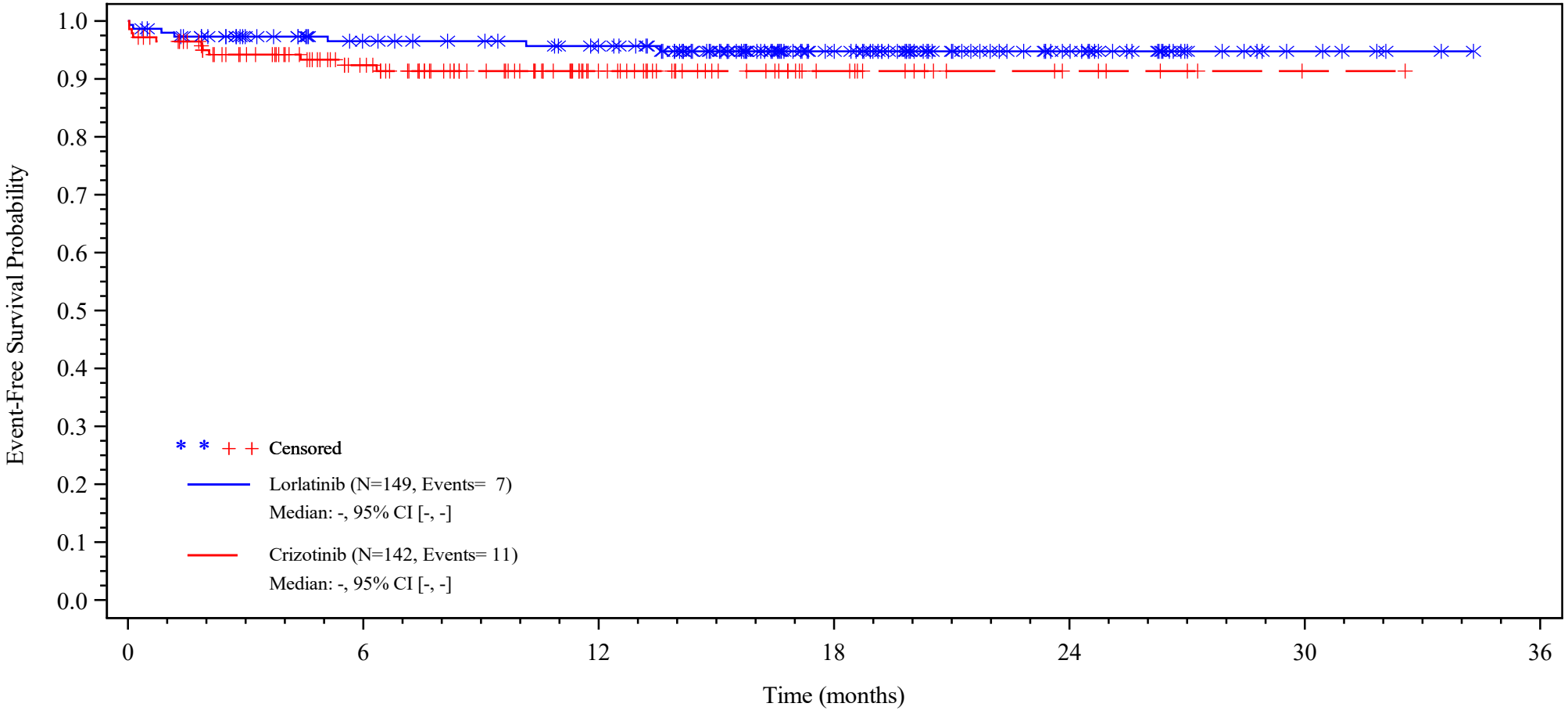


# at Risk							
1	149	119	107	62	28	7	0
2	142	90	44	15	6	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.23
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Abdominal Pain (PT)
Safety Population

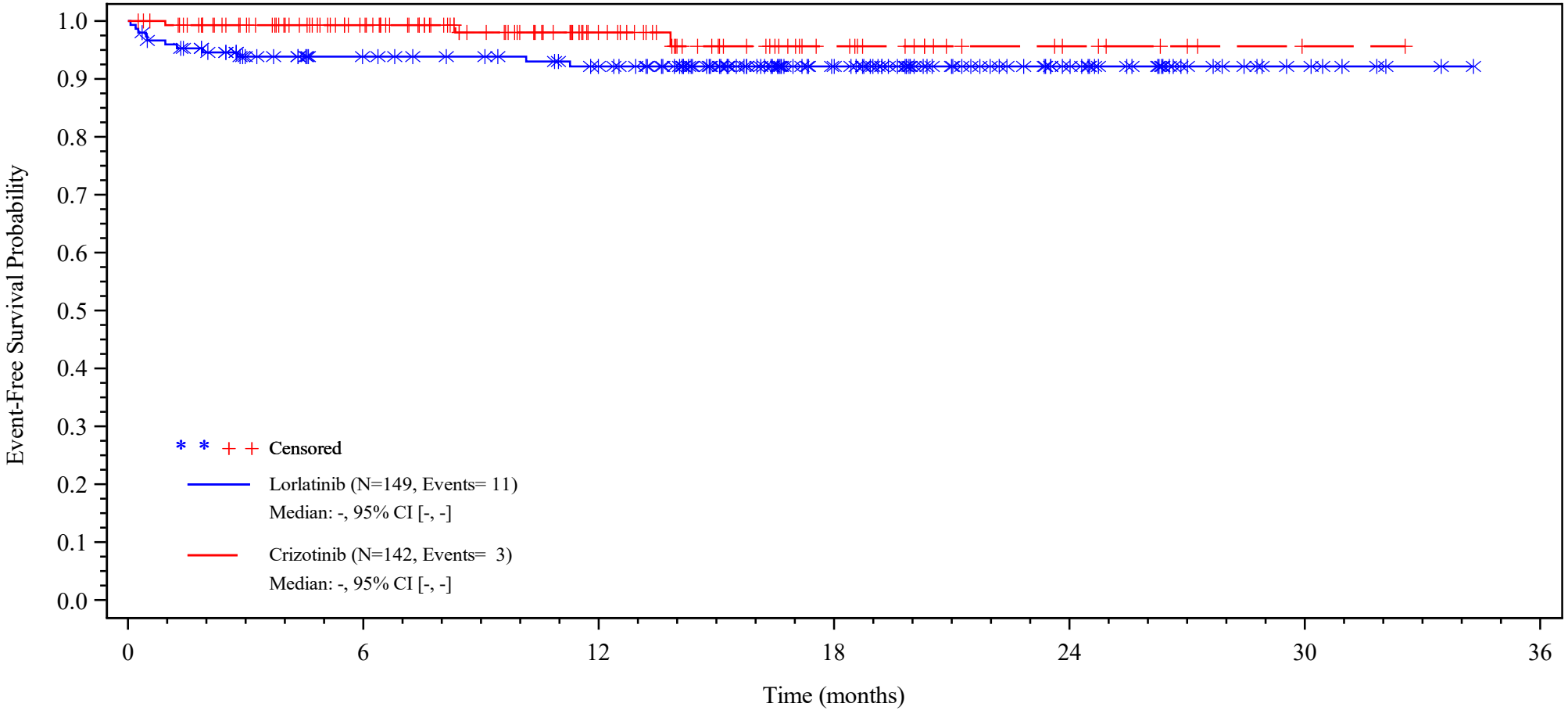


	# at Risk						
1	149	121	110	64	29	6	0
2	142	93	46	18	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.26
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Flatulence (PT)
Safety Population

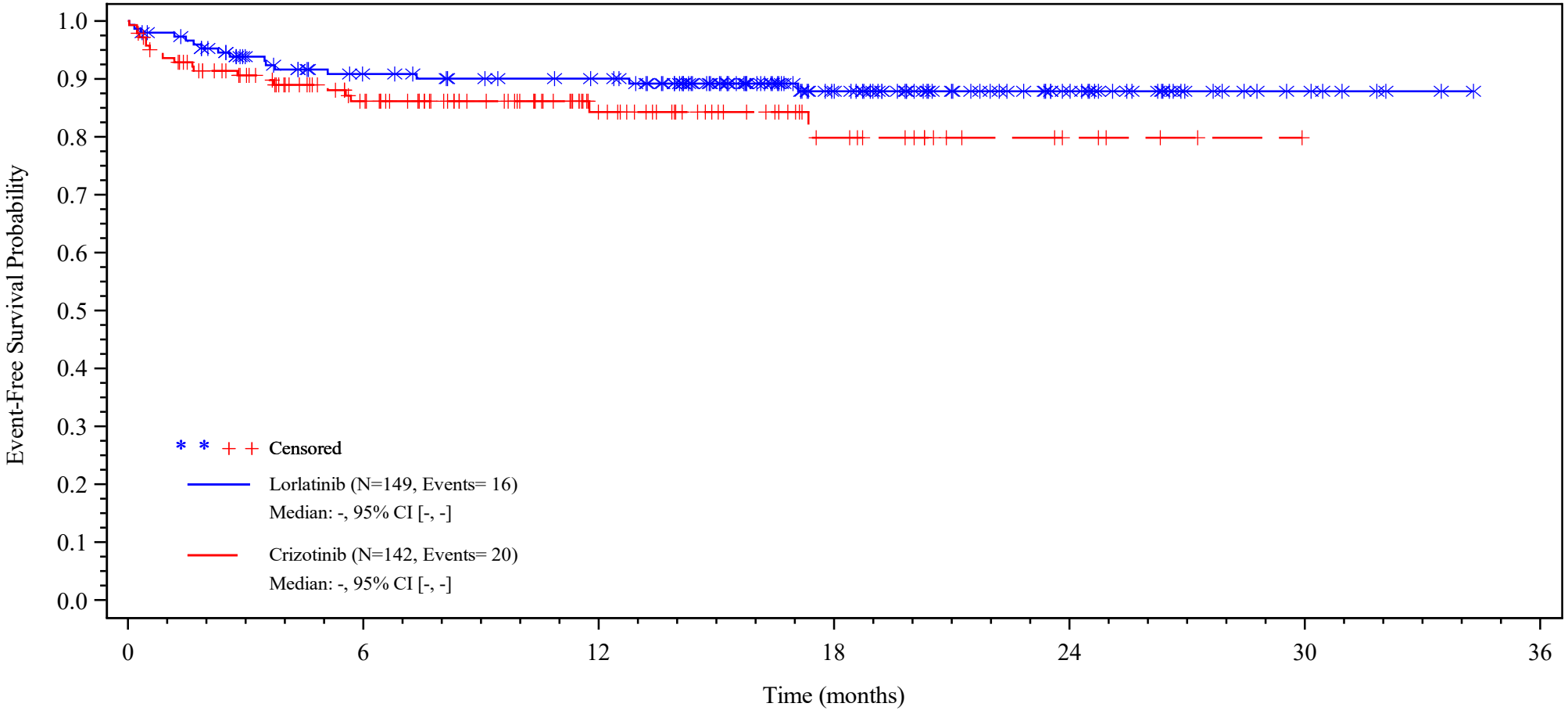


	# at Risk						
1	149	118	106	64	29	7	0
2	142	101	50	20	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.31
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Chest Pain (PT)
Safety Population

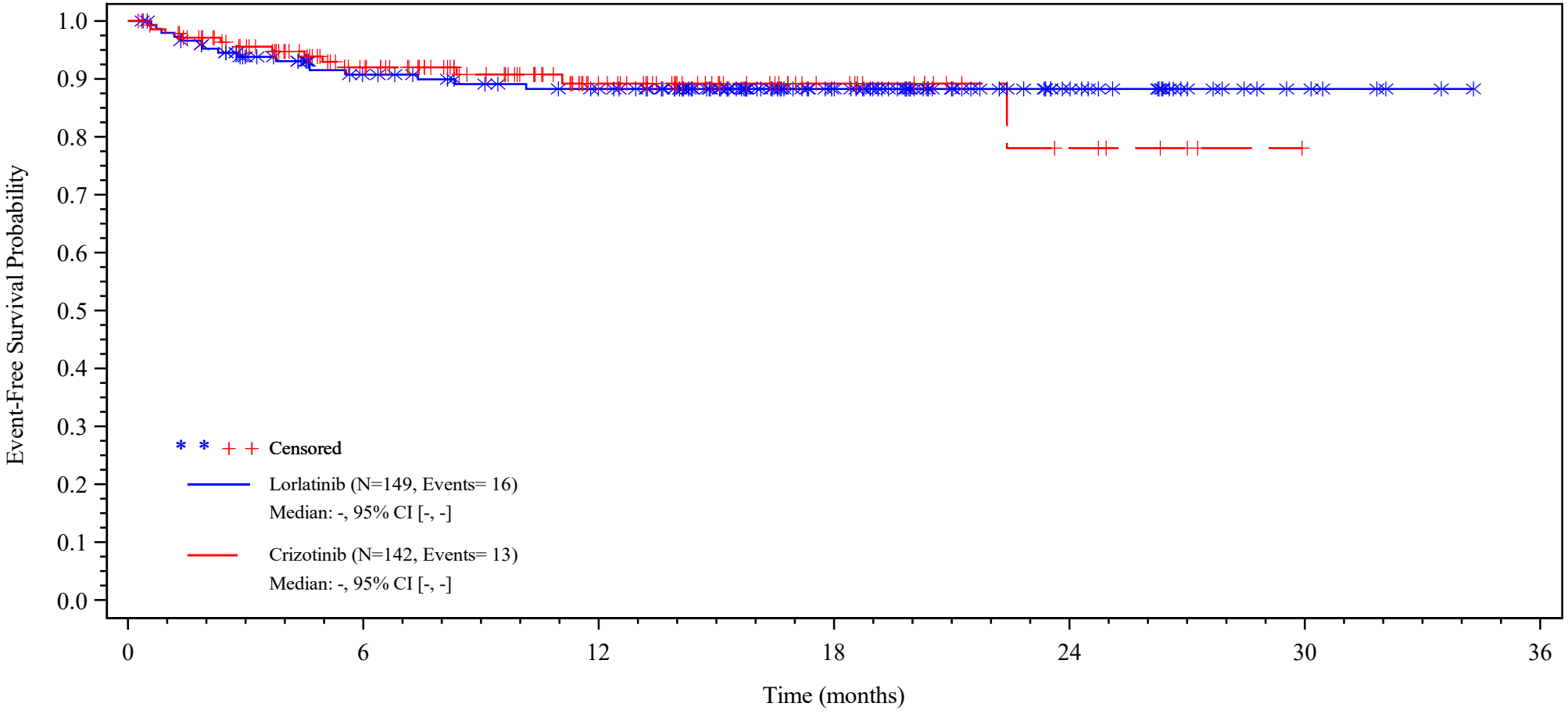


	# at Risk						
1	149	116	107	60	28	7	0
2	142	89	44	17	5	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.33
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Oedema (PT)
Safety Population

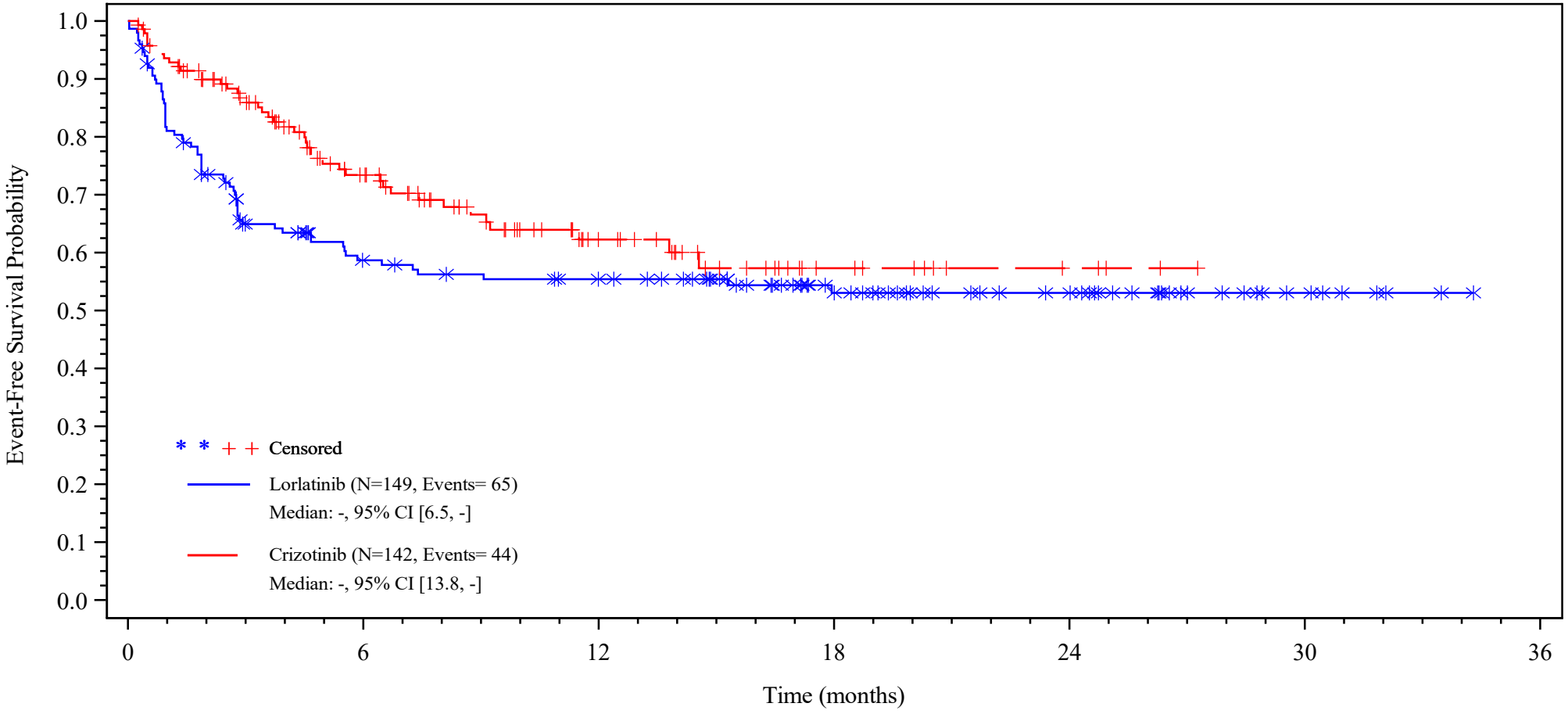


# at Risk							
1	149	115	102	58	24	6	0
2	142	93	47	18	6	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.34
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Oedema Peripheral (PT)
Safety Population

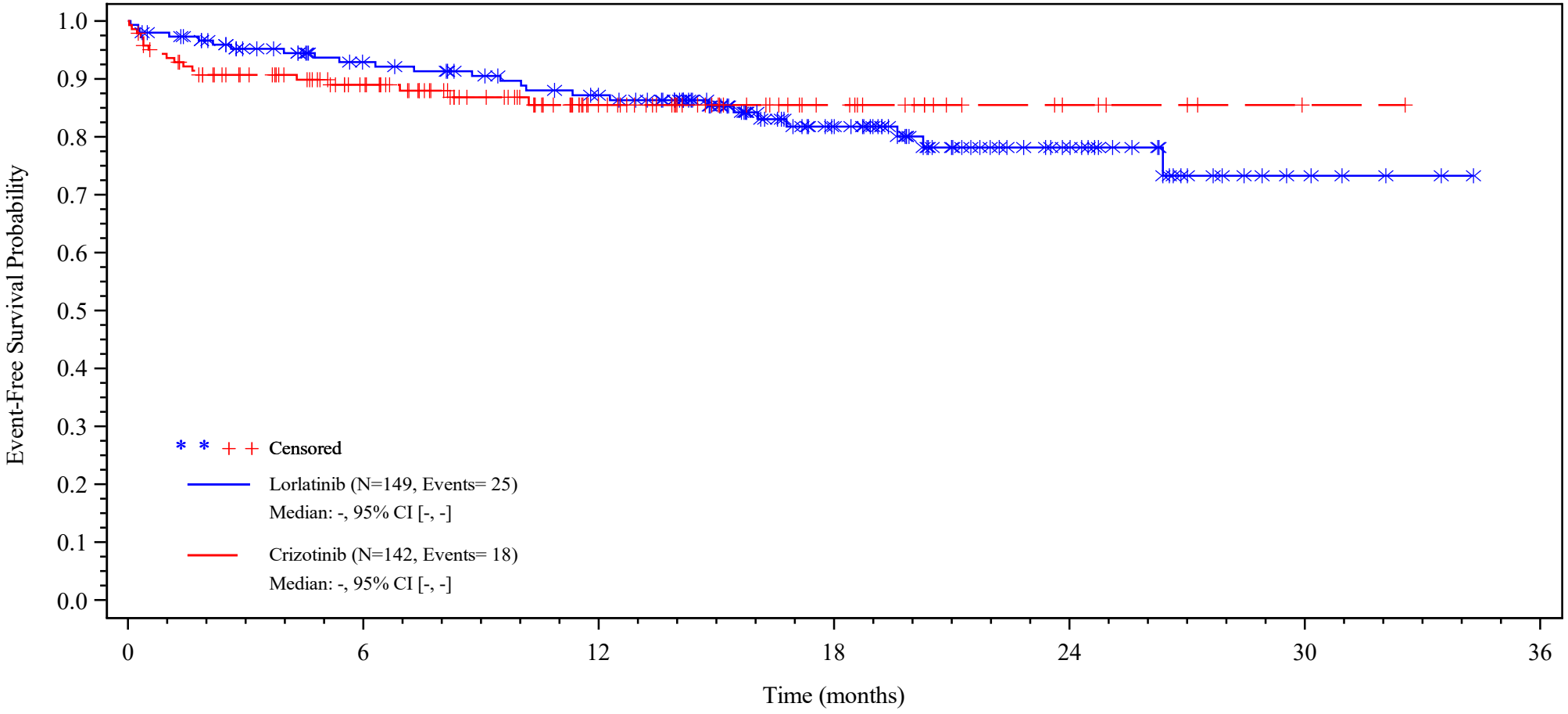


	# at Risk					
1	149	73	64	40	25	7	0
2	142	74	32	11	4	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.35
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Pyrexia (PT)
Safety Population

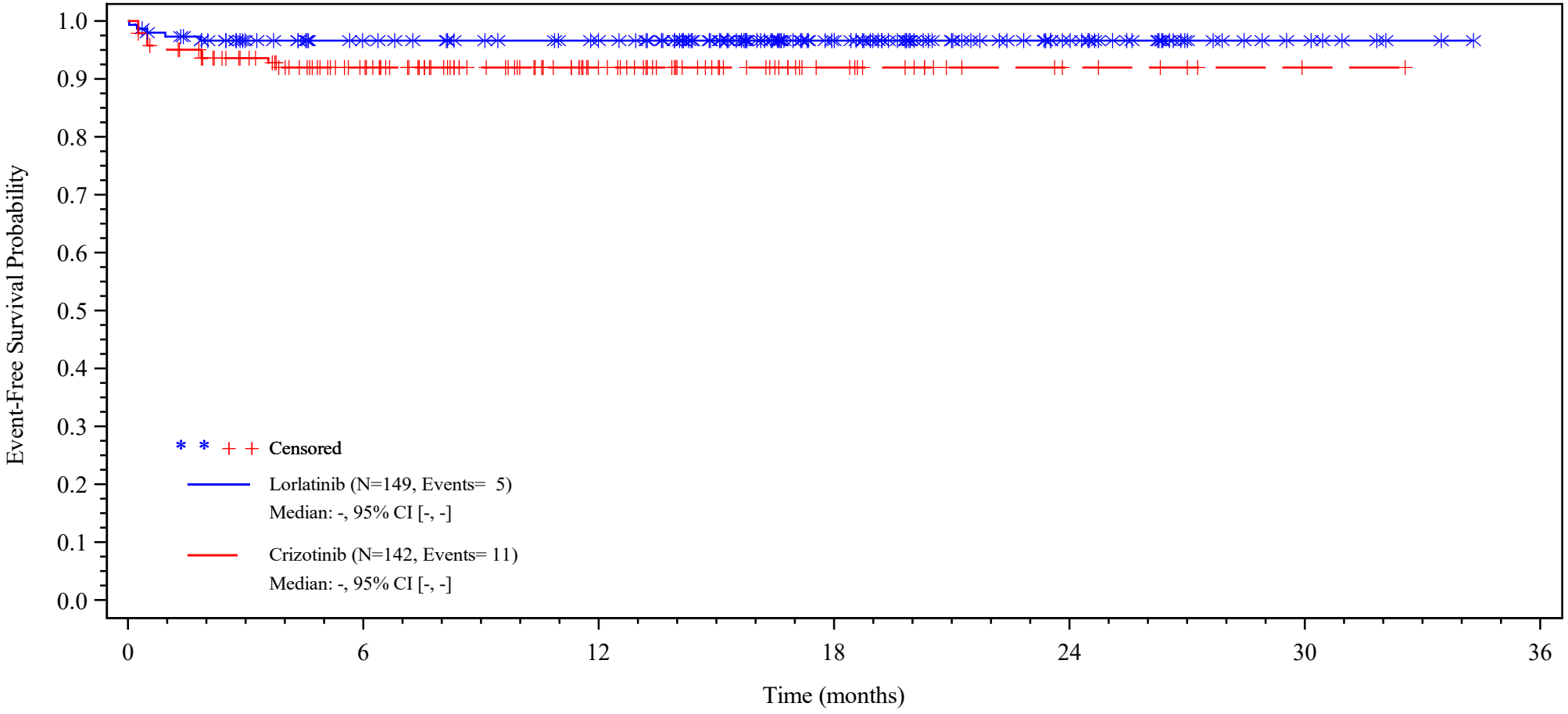


# at Risk							
1	149	118	102	58	25	5	0
2	142	95	46	19	6	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.36
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Hepatobiliary Disorders (SOC)
Safety Population

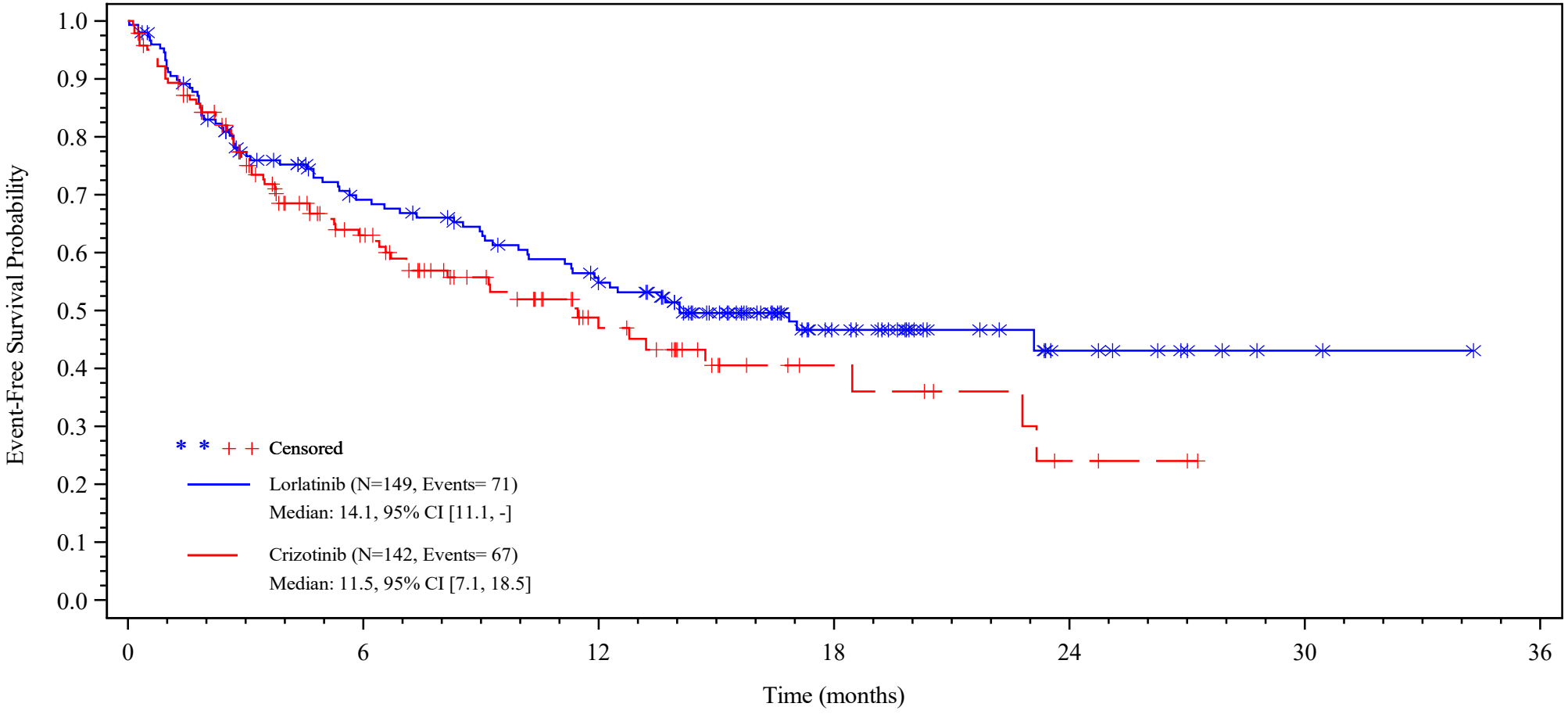


	# at Risk						
1	149	121	109	64	30	7	0
2	142	97	51	19	6	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.37
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Infections And Infestations (SOC)
Safety Population

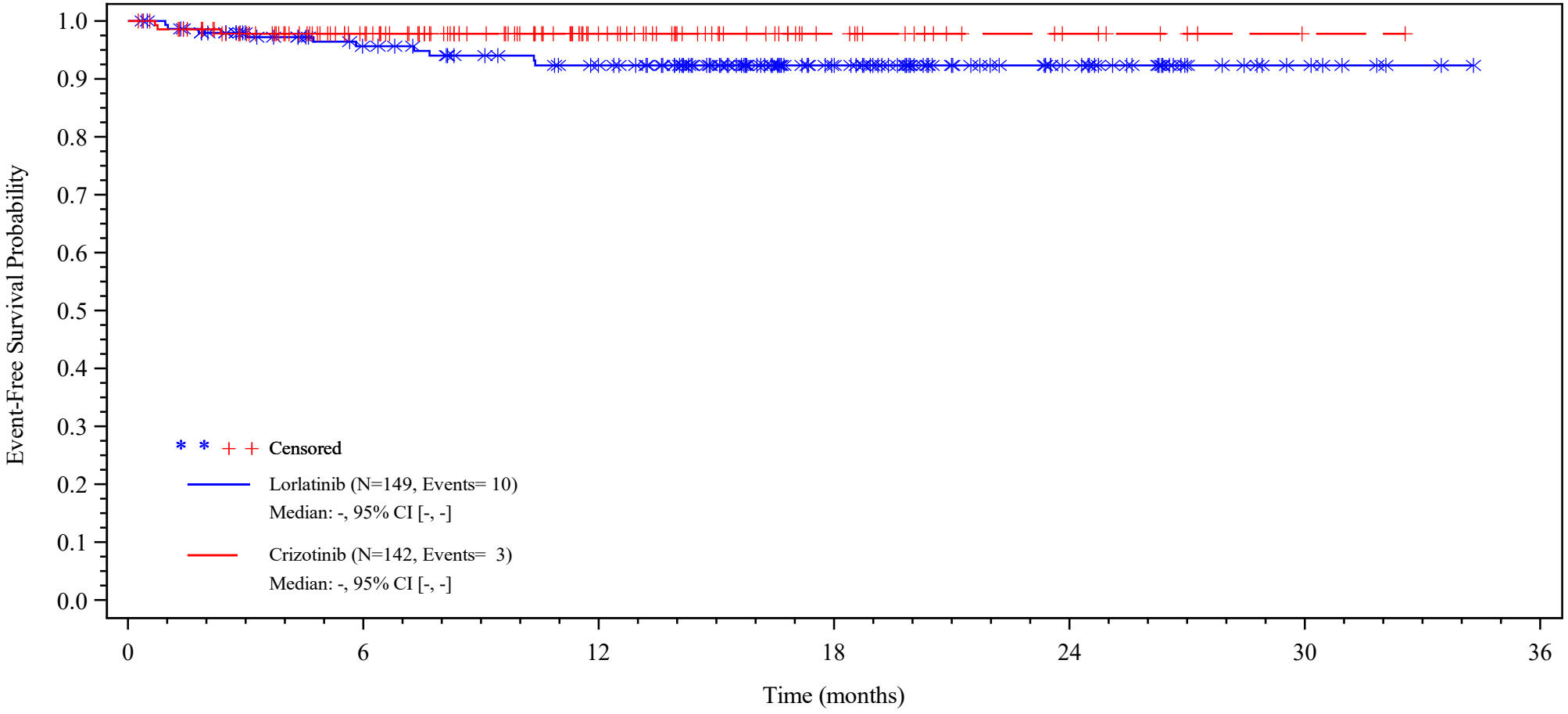


	# at Risk						
1	149	90	66	27	9	2	0
2	142	65	26	9	3	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.38
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Bronchitis (PT)
Safety Population

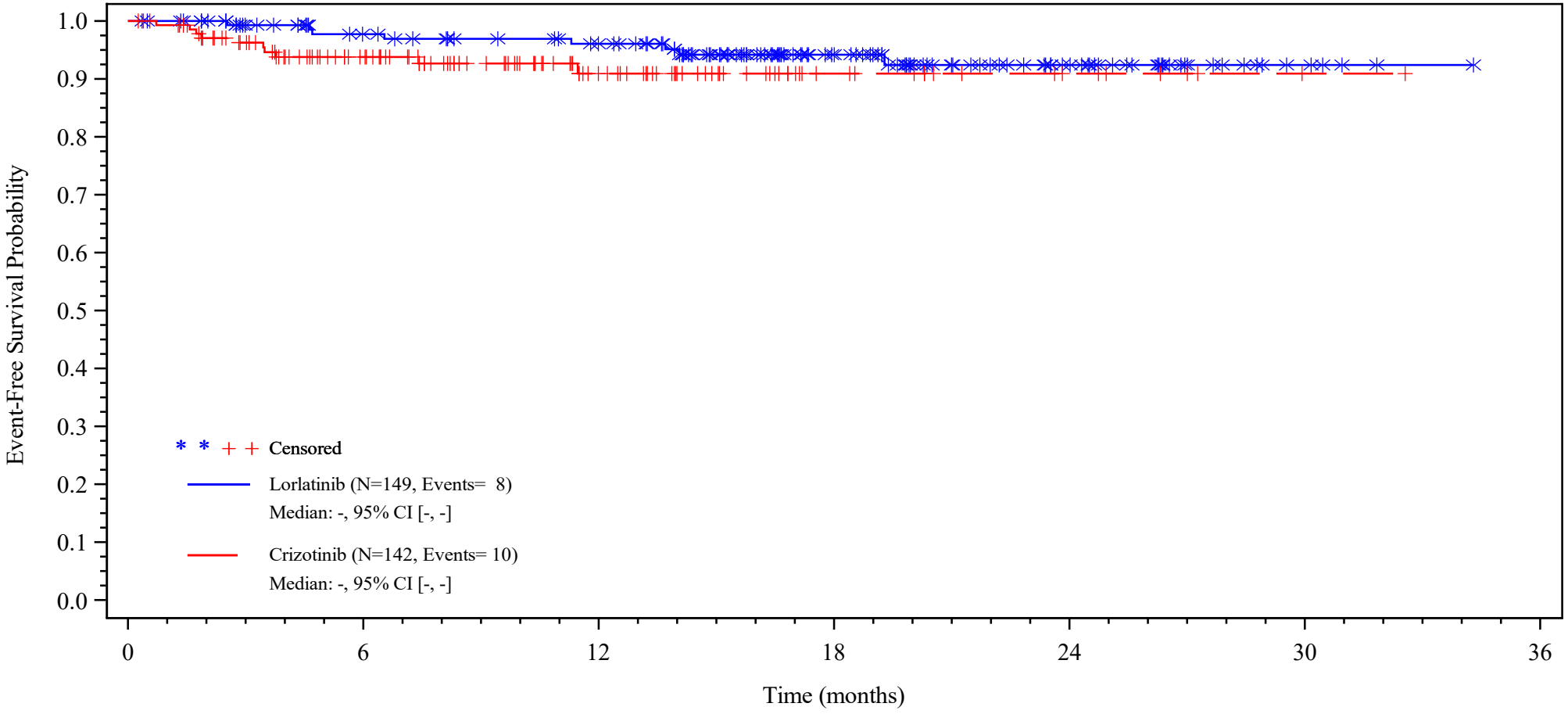


	# at Risk						
1	149	121	105	61	29	7	0
2	142	100	50	20	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.39
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Nasopharyngitis (PT)
Safety Population

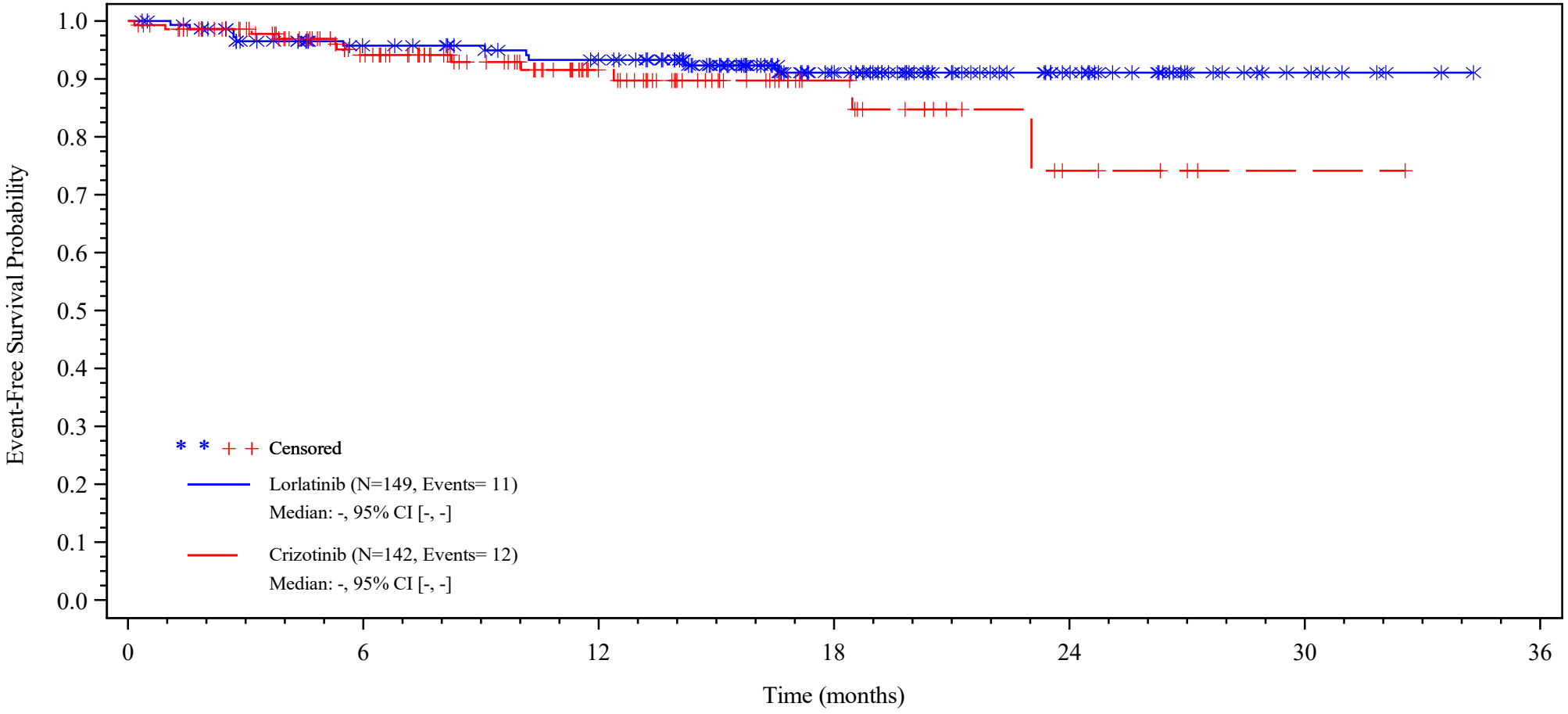


# at Risk							
1	149	123	110	62	28	5	0
2	142	95	47	16	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.40
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Pneumonia (PT)
Safety Population

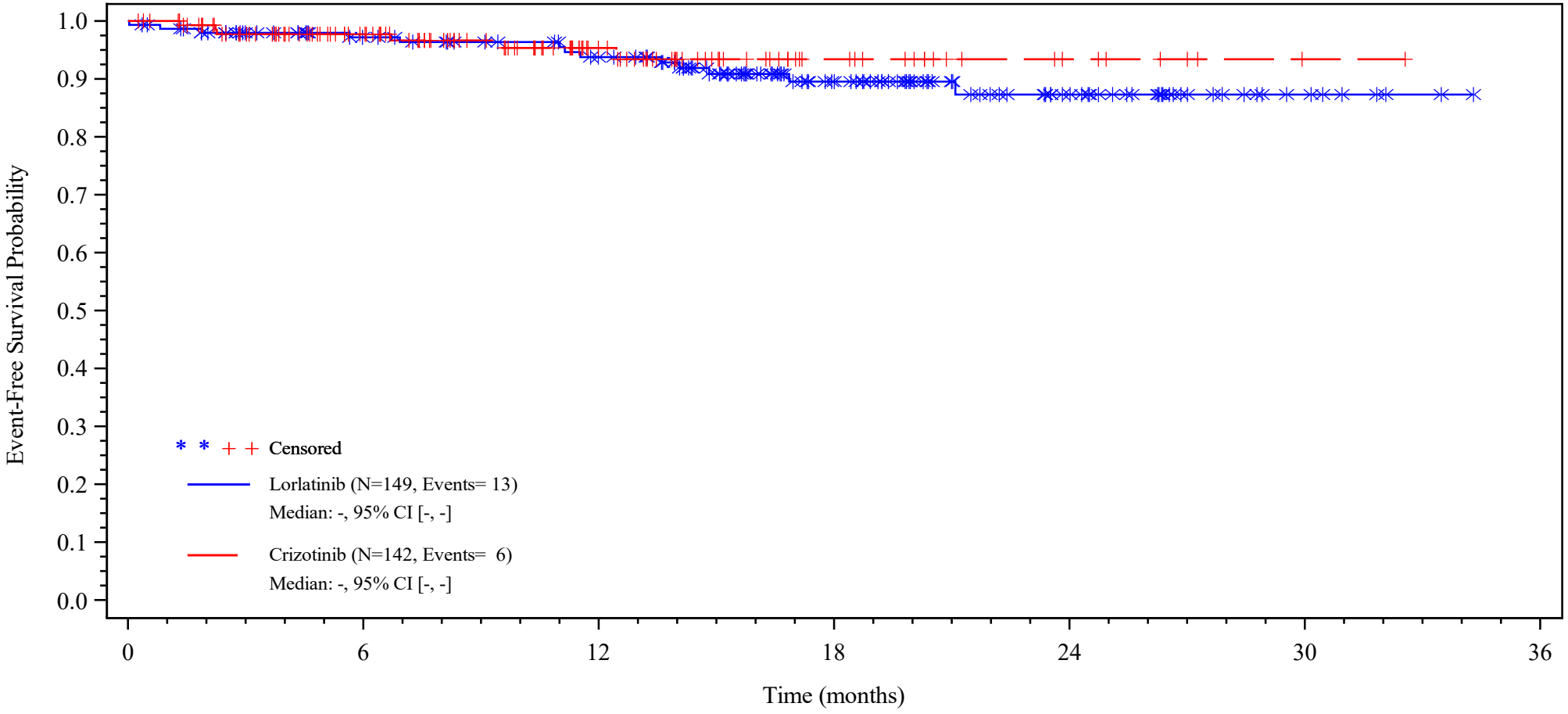


# at Risk							
1	149	123	111	63	29	7	0
2	142	97	50	19	5	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.41
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Respiratory Tract Infection (PT)
Safety Population

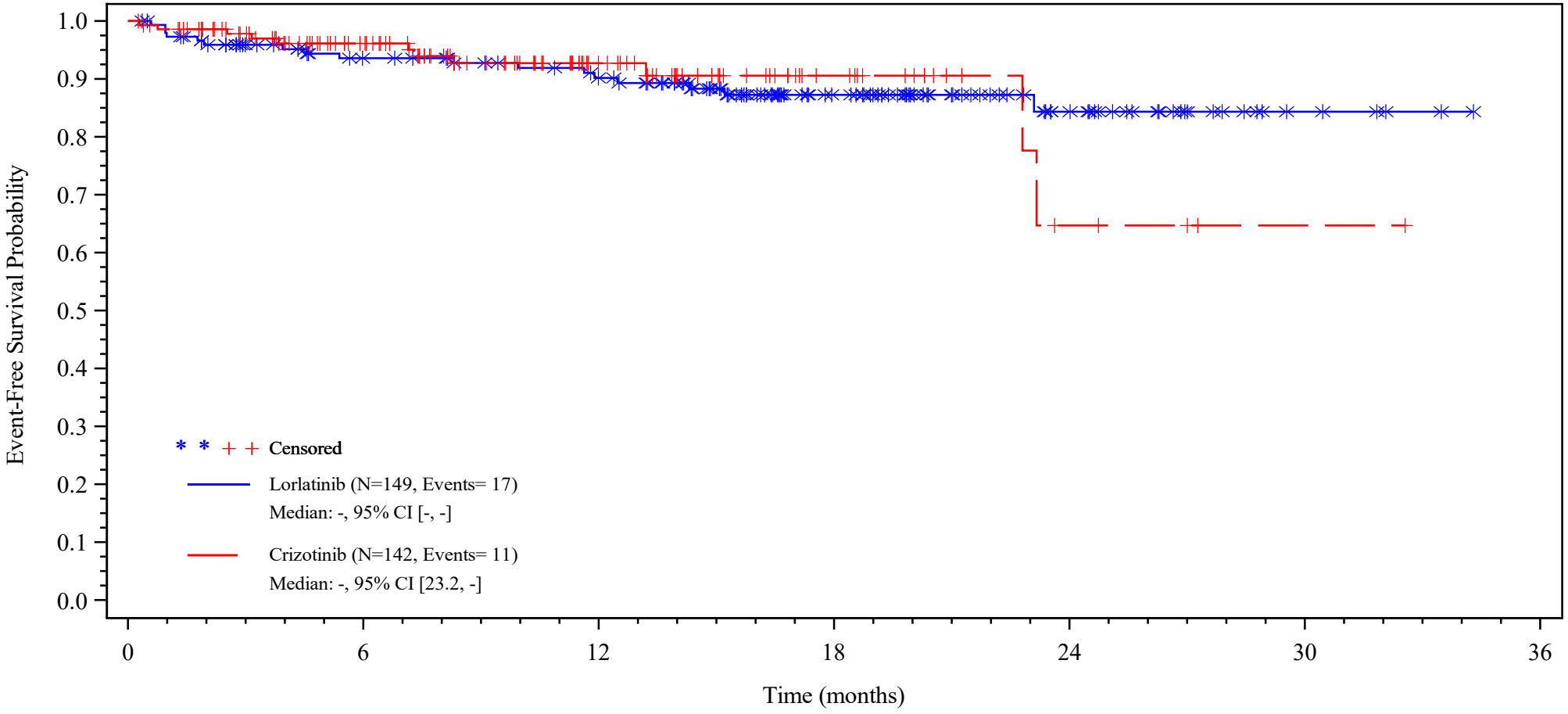


# at Risk							
1	149	122	106	62	29	7	0
2	142	99	50	19	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.42
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Upper Respiratory Tract Infection (PT)
Safety Population

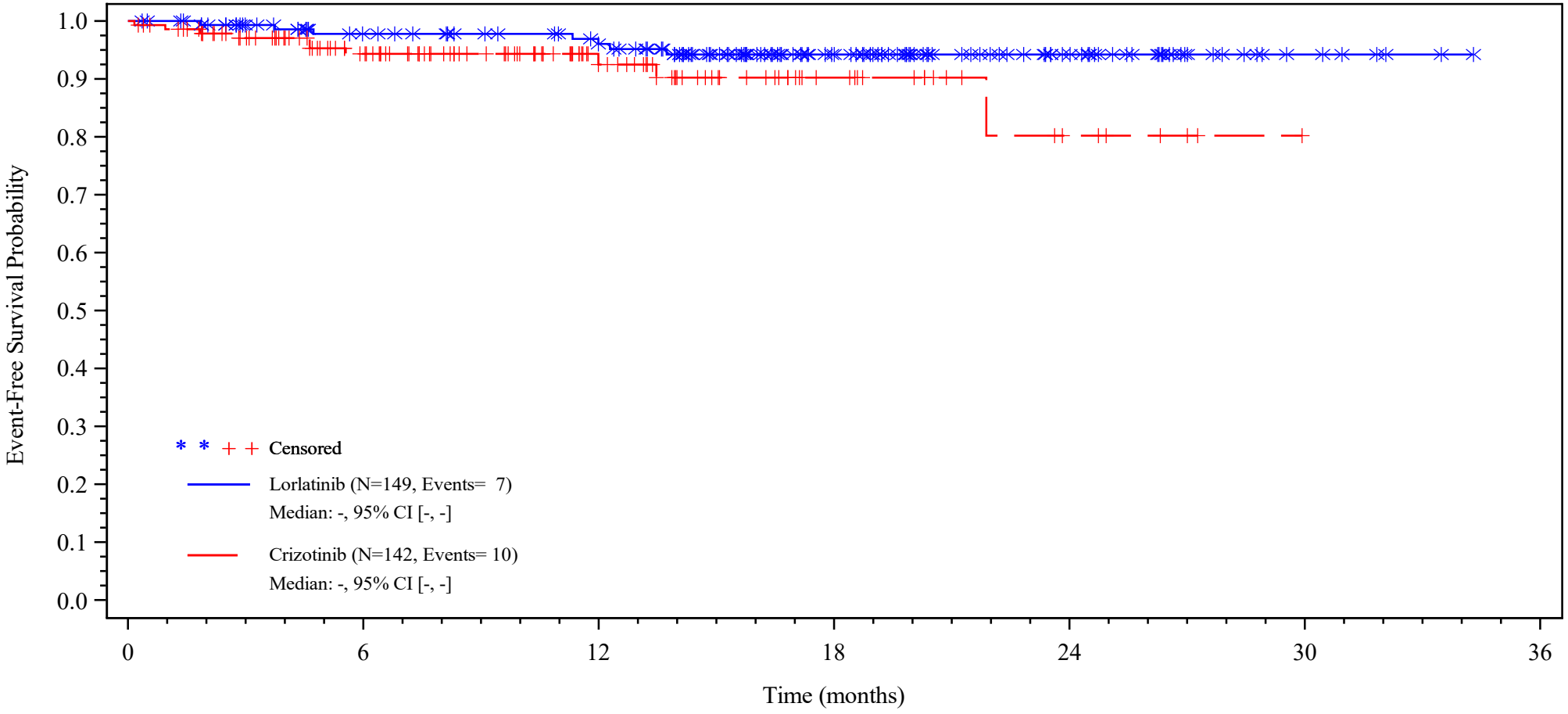


# at Risk							
1	149	117	103	59	25	5	0
2	142	97	48	18	4	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.43
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Urinary Tract Infection (PT)
Safety Population

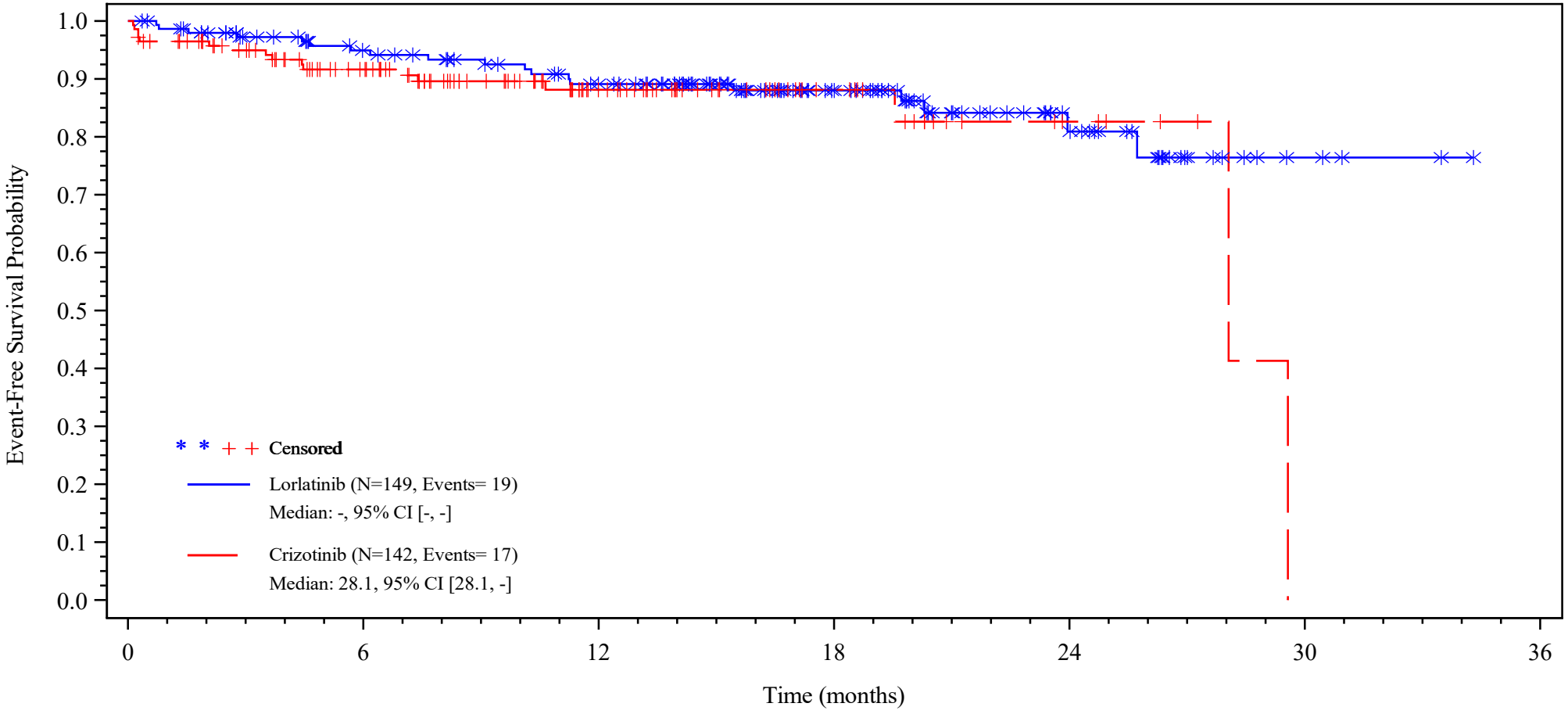


	# at Risk						
1	149	123	109	64	30	6	0
2	142	97	49	19	6	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.44
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Injury, Poisoning And Procedural Complications (SOC)
Safety Population

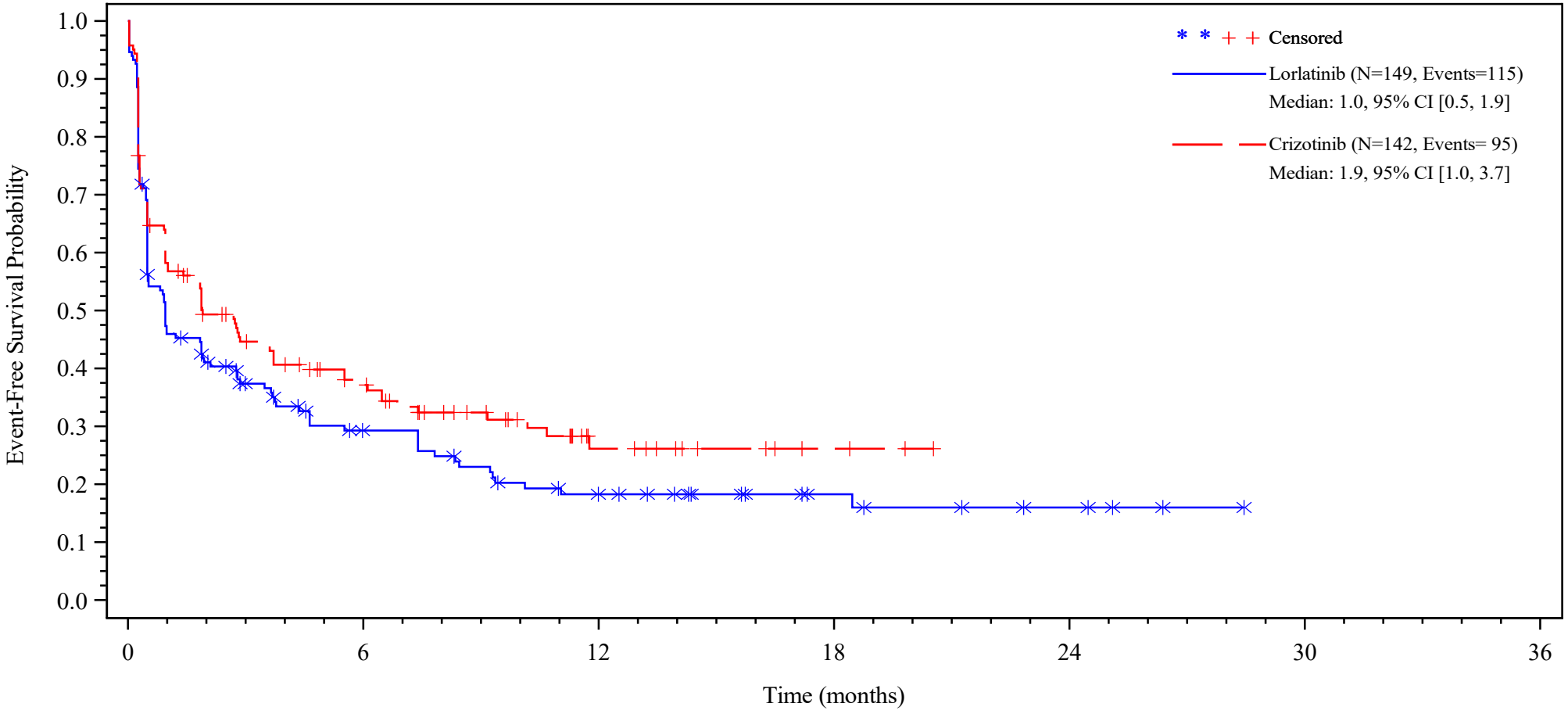


	# at Risk						
1	149	121	102	60	25	4	0
2	142	99	49	20	6	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.45
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Investigations (SOC)
Safety Population

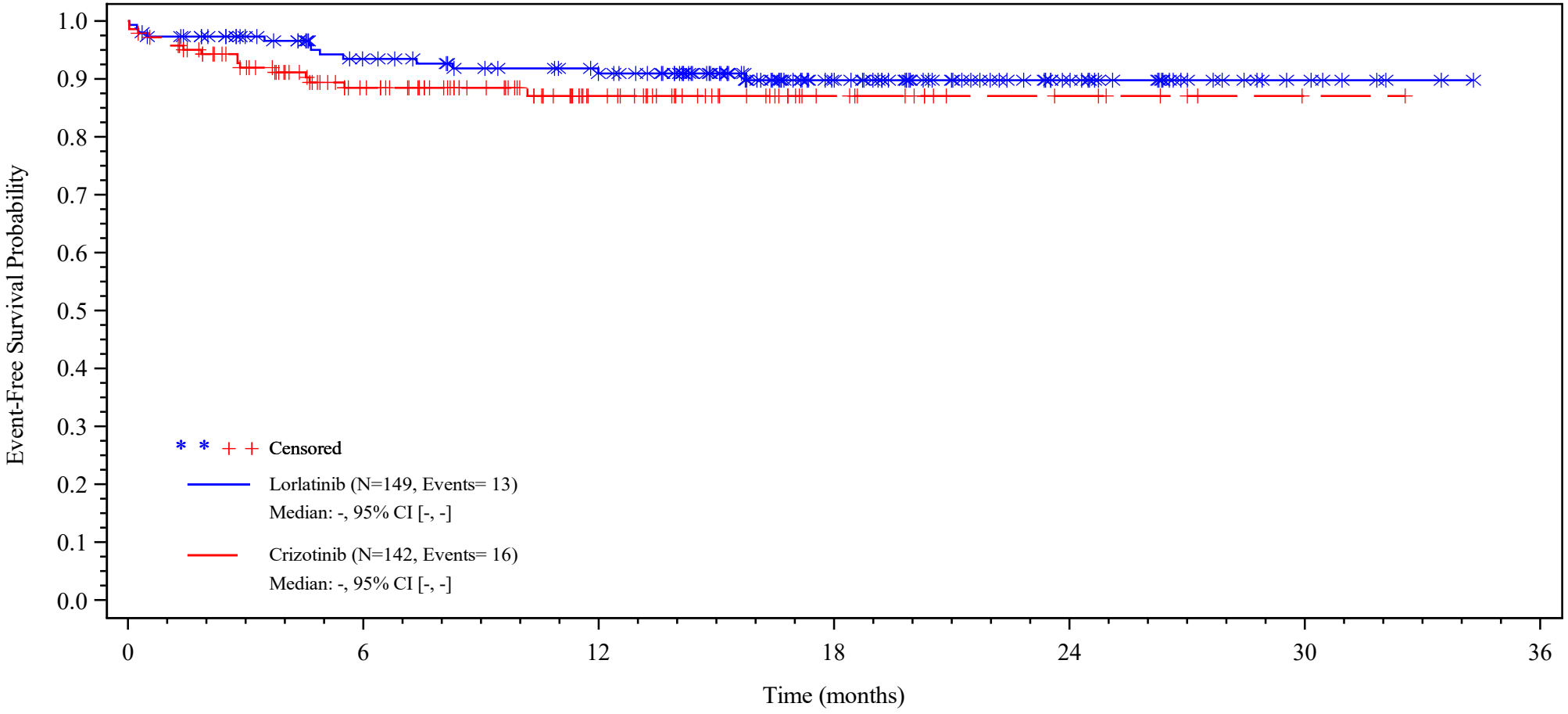


	# at Risk					
1	149	33	17	8	4	0	0
2	142	42	12	3	0	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.47
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Amylase increased (PT)
Safety Population

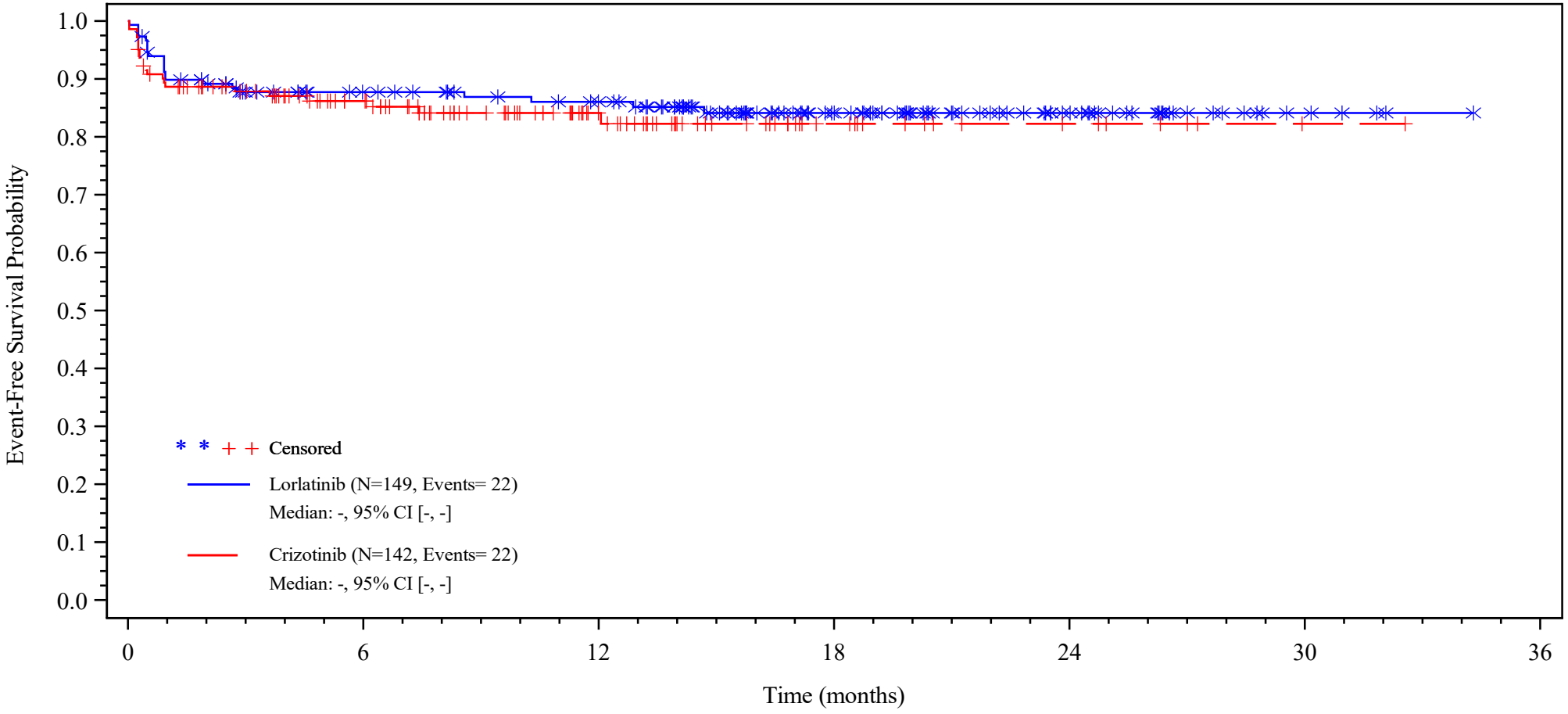


	# at Risk						
1	149	118	103	59	28	7	0
2	142	91	46	17	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.55
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Gamma-Glutamyltransferase Increased (PT)
Safety Population

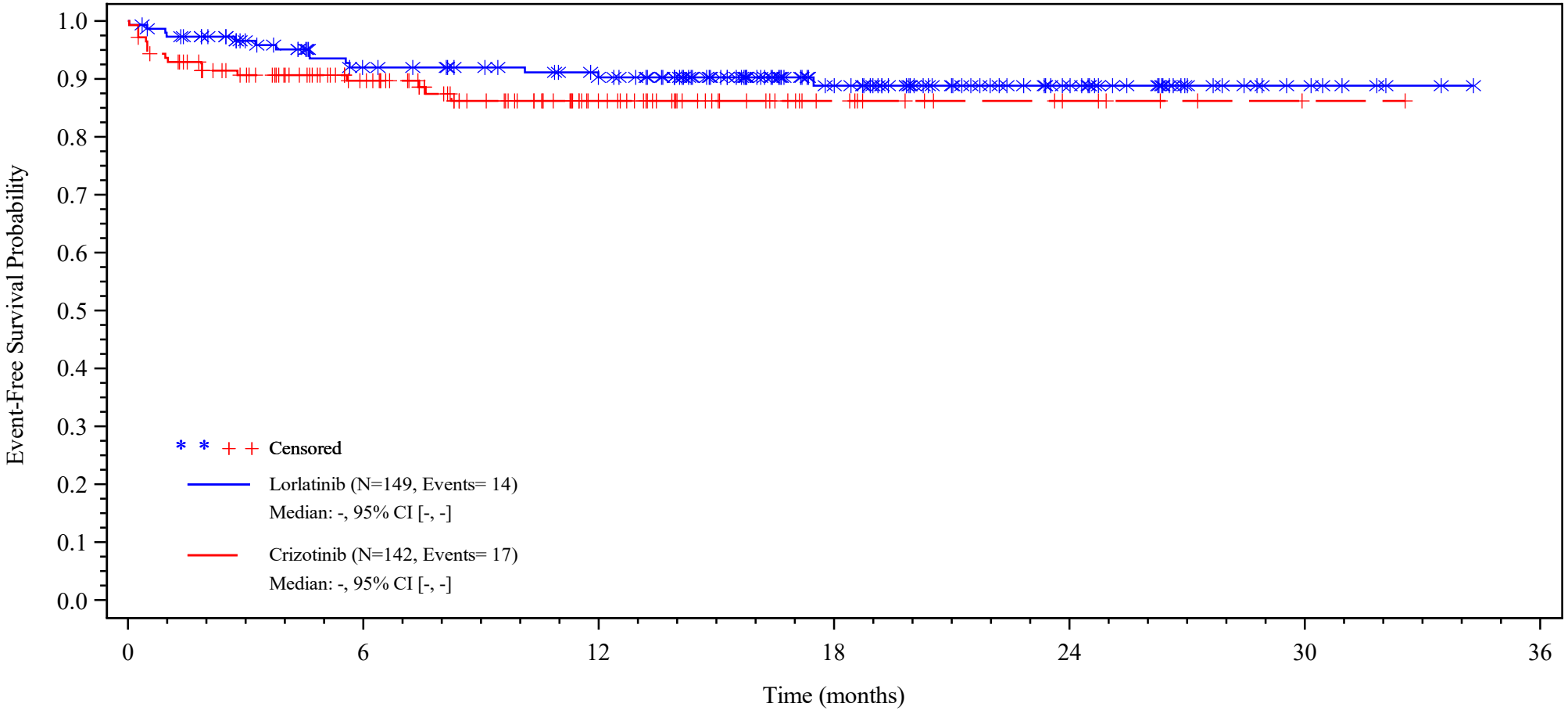


# at Risk						
1	149	111	99	58	27	5	0
2	142	90	45	16	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.56
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Lipase increased (PT)
Safety Population

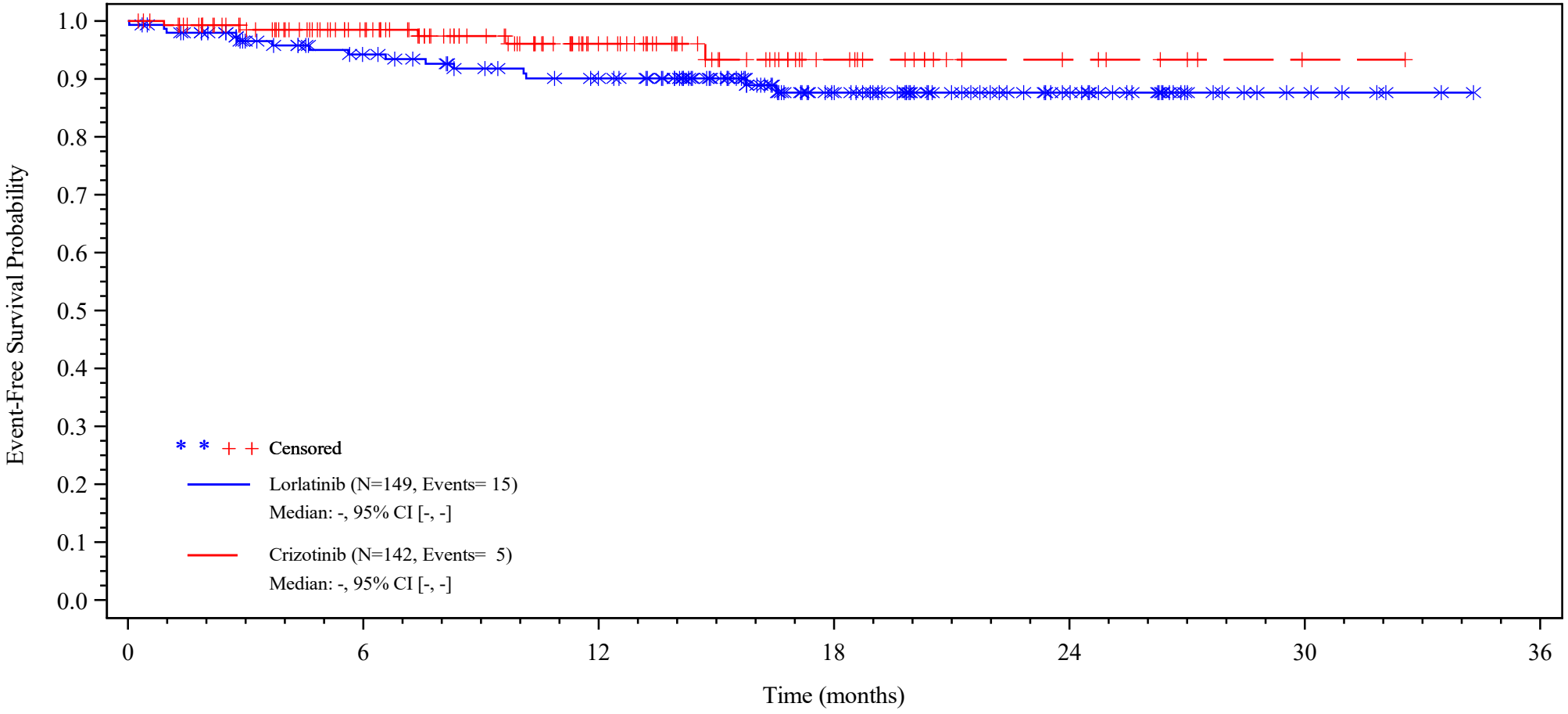


	# at Risk						
1	149	116	103	61	30	7	0
2	142	91	44	15	6	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.64
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Hyperglycaemia (PT)
Safety Population

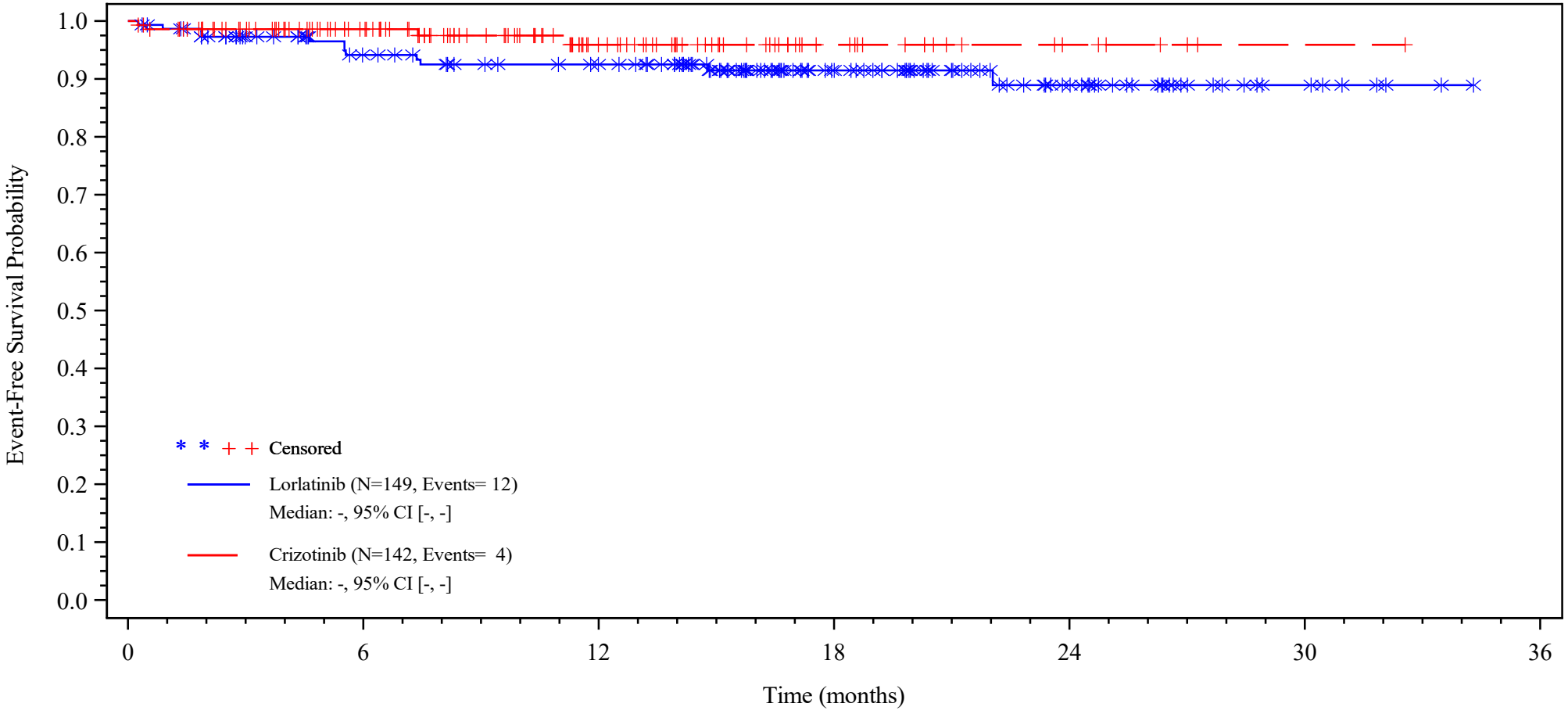


	# at Risk						
1	149	119	103	58	28	6	0
2	142	101	51	19	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.67
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Hyperuricaemia (PT)
Safety Population

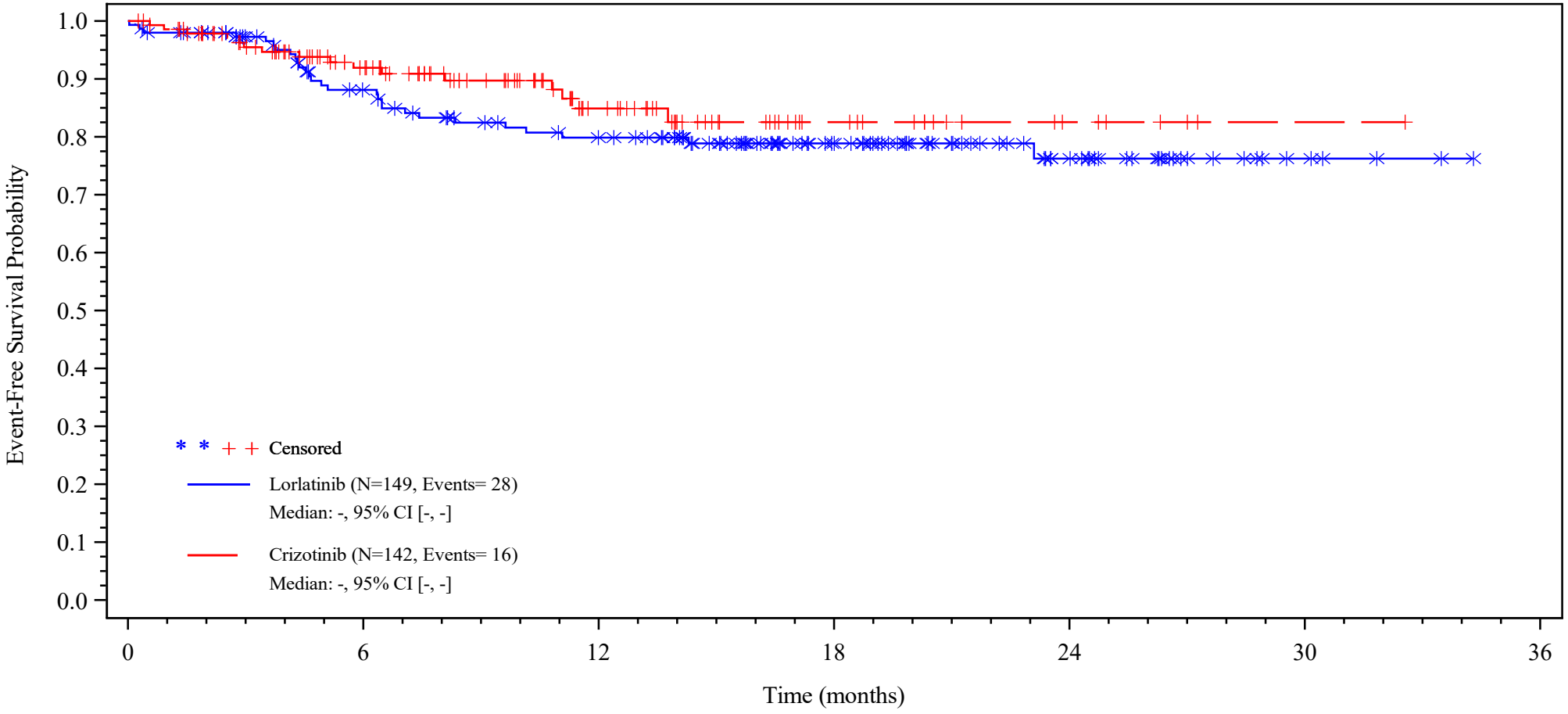


	# at Risk						
1	149	118	105	60	28	7	0
2	142	100	49	18	6	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.70
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Arthralgia (PT)
Safety Population

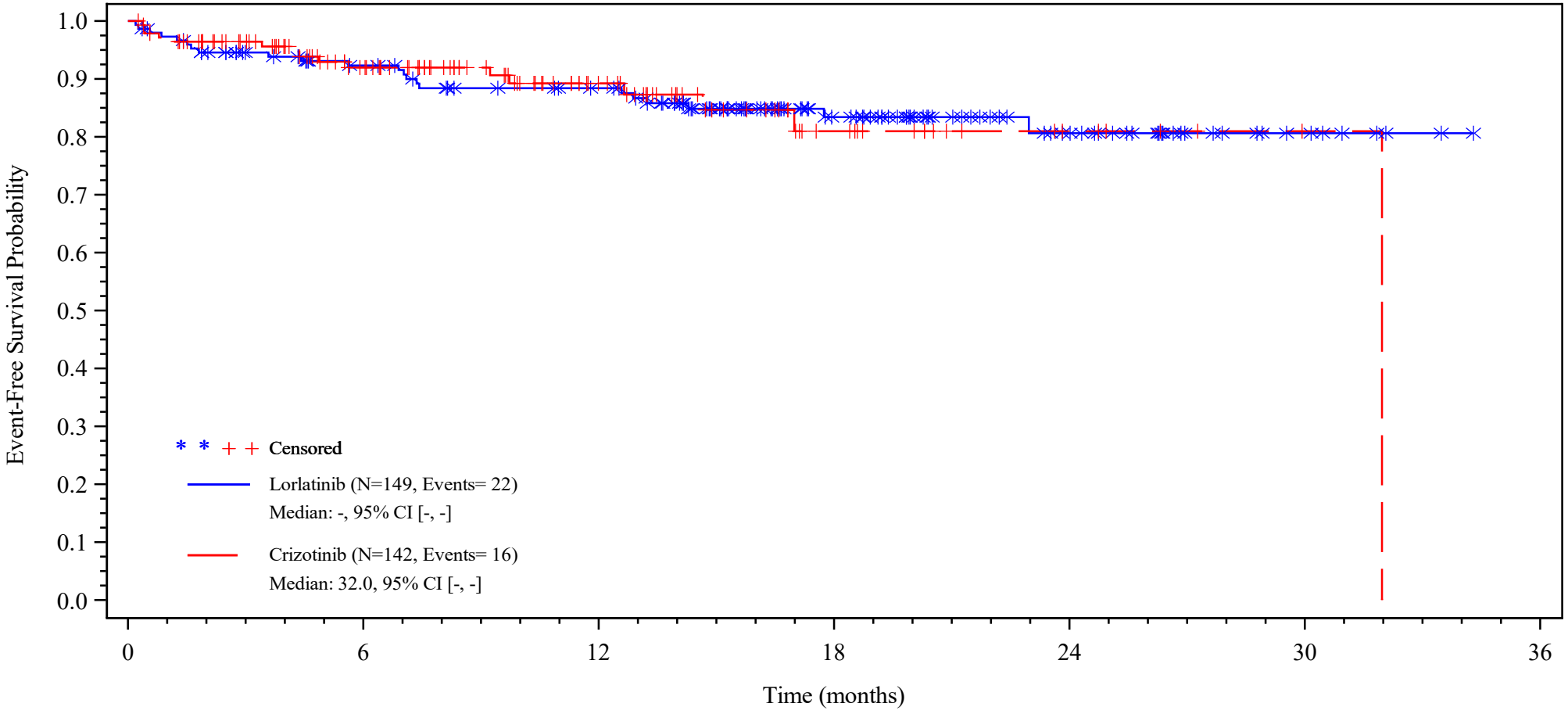


	# at Risk						
1	149	111	91	55	25	5	0
2	142	95	45	17	6	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.71
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Back Pain (PT)
Safety Population

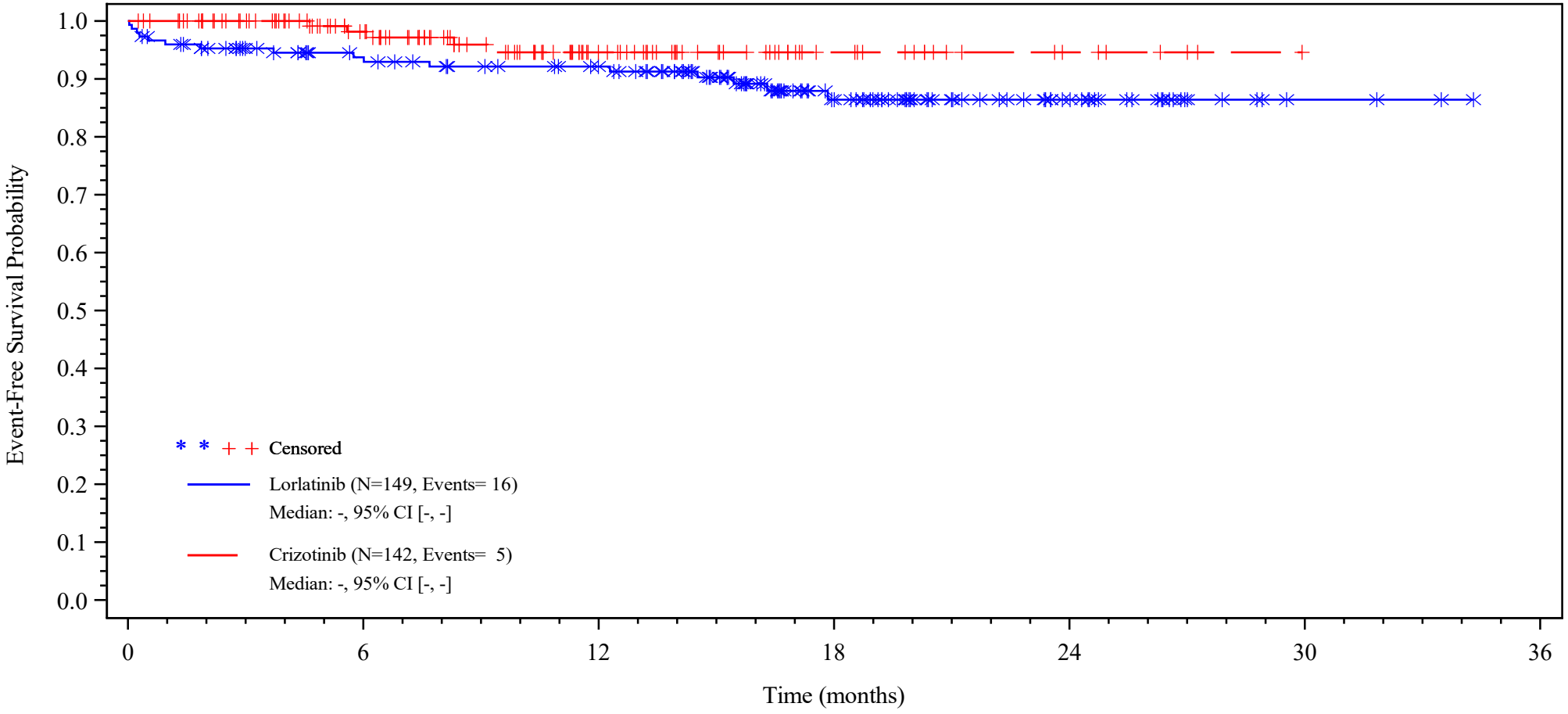


	# at Risk						
1	149	120	105	56	26	7	0
2	142	93	49	18	6	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.72
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Myalgia (PT)
Safety Population

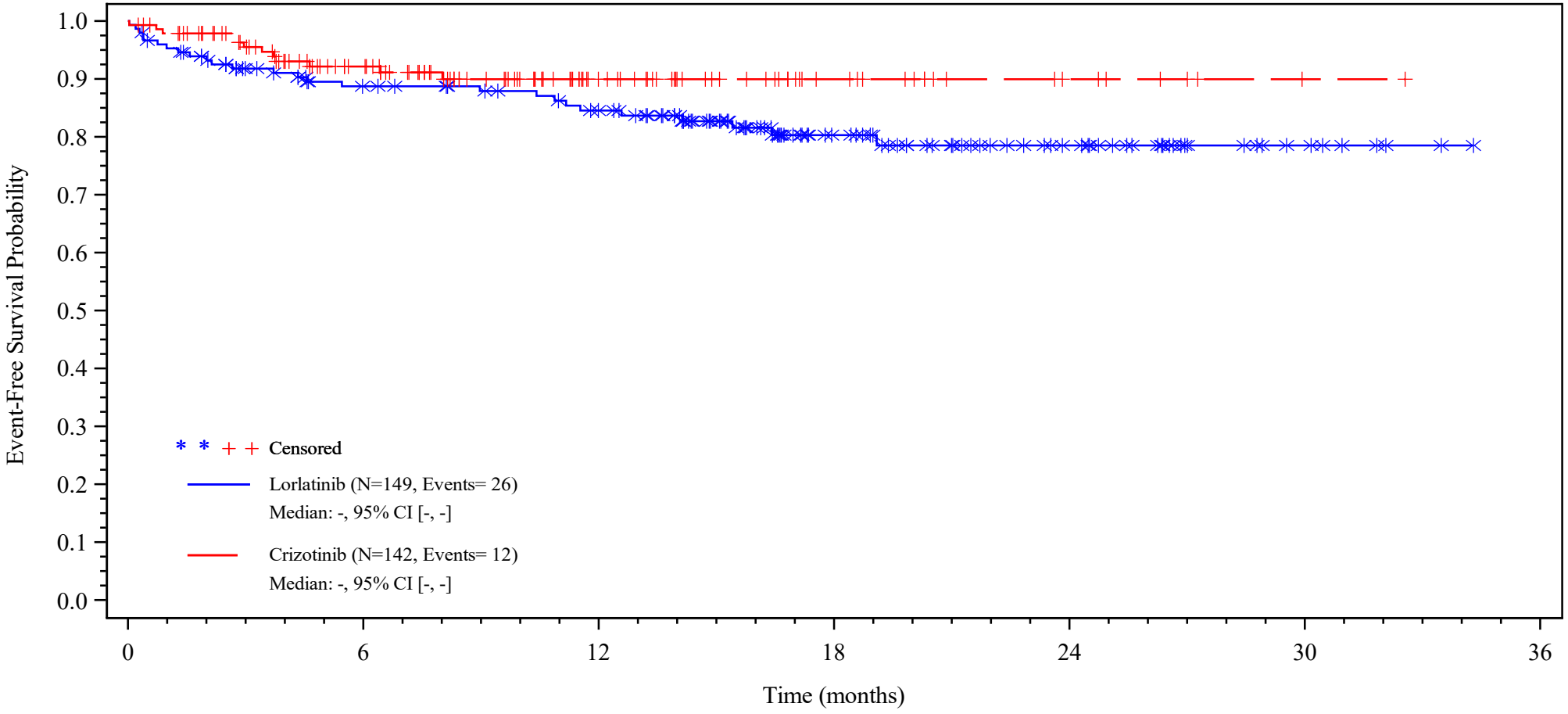


	# at Risk						
1	149	119	106	56	23	3	0
2	142	100	48	18	6	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.73
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Pain in Extremity (PT)
Safety Population

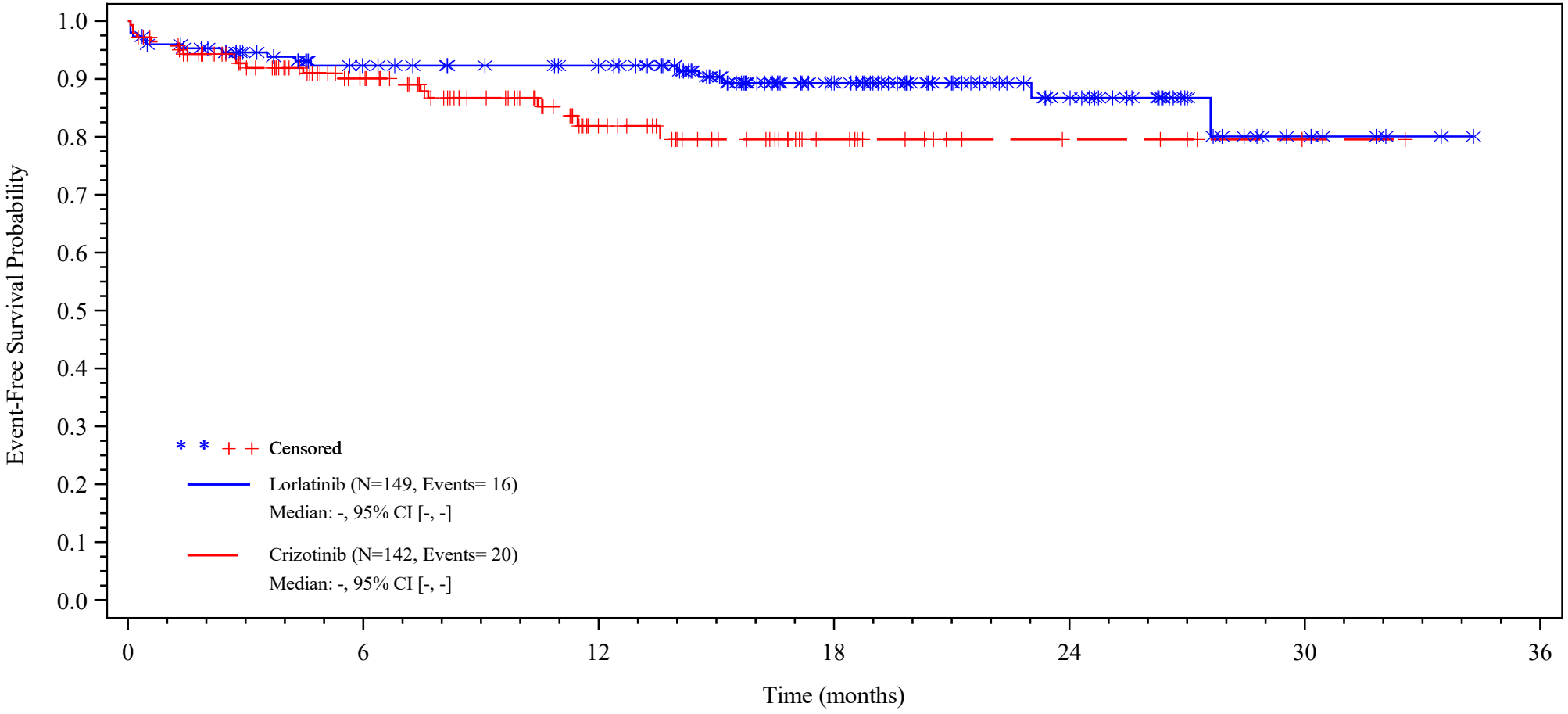


	# at Risk						
1	149	112	98	50	26	7	0
2	142	95	44	18	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.75
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Dizziness (PT)
Safety Population

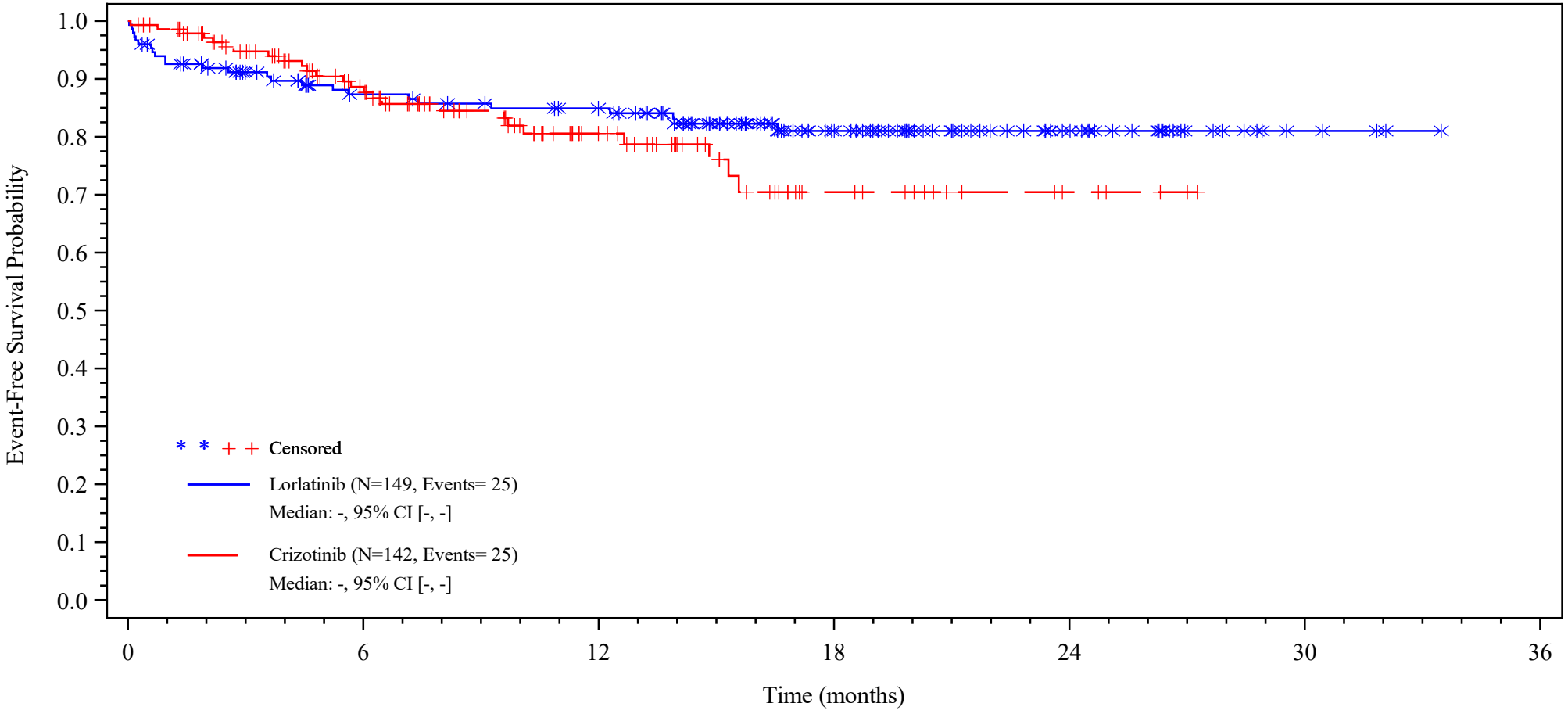


	# at Risk						
1	149	116	107	63	30	6	0
2	142	91	41	16	5	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.77
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Headache (PT)
Safety Population

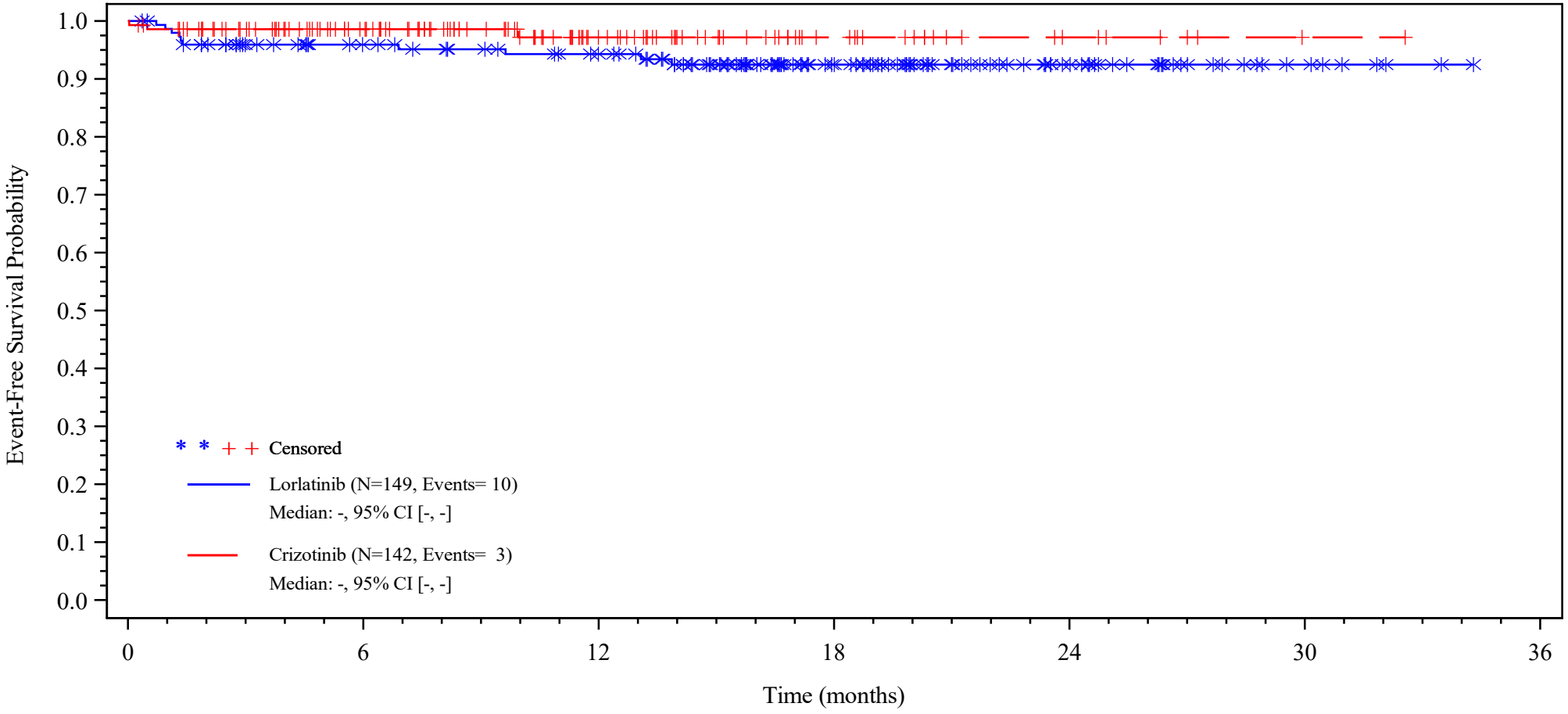


	# at Risk						
1	149	110	101	55	25	4	0
2	142	93	45	16	5	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.83
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Anxiety (PT)
Safety Population

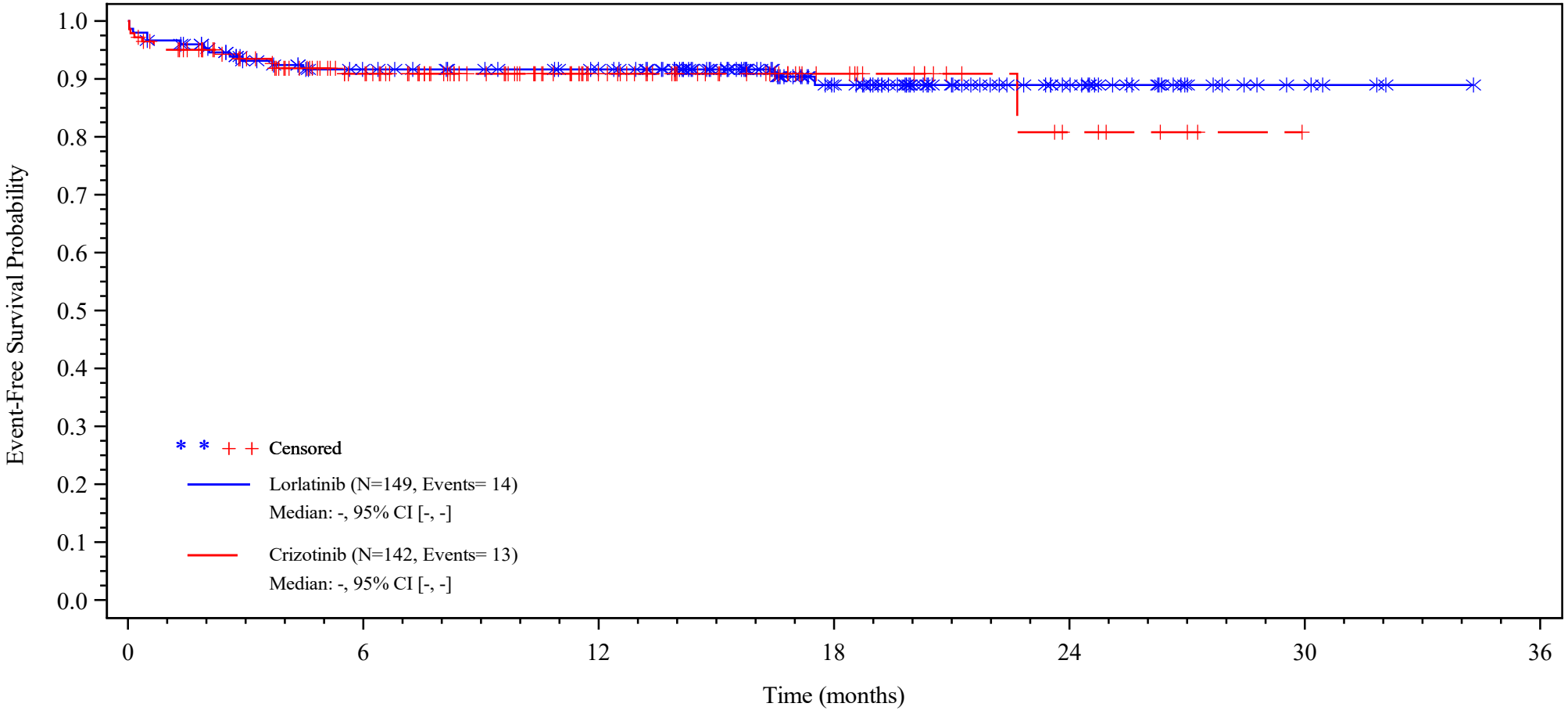


	# at Risk						
1	149	122	109	64	28	7	0
2	142	101	50	20	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.84
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Insomnia (PT)
Safety Population

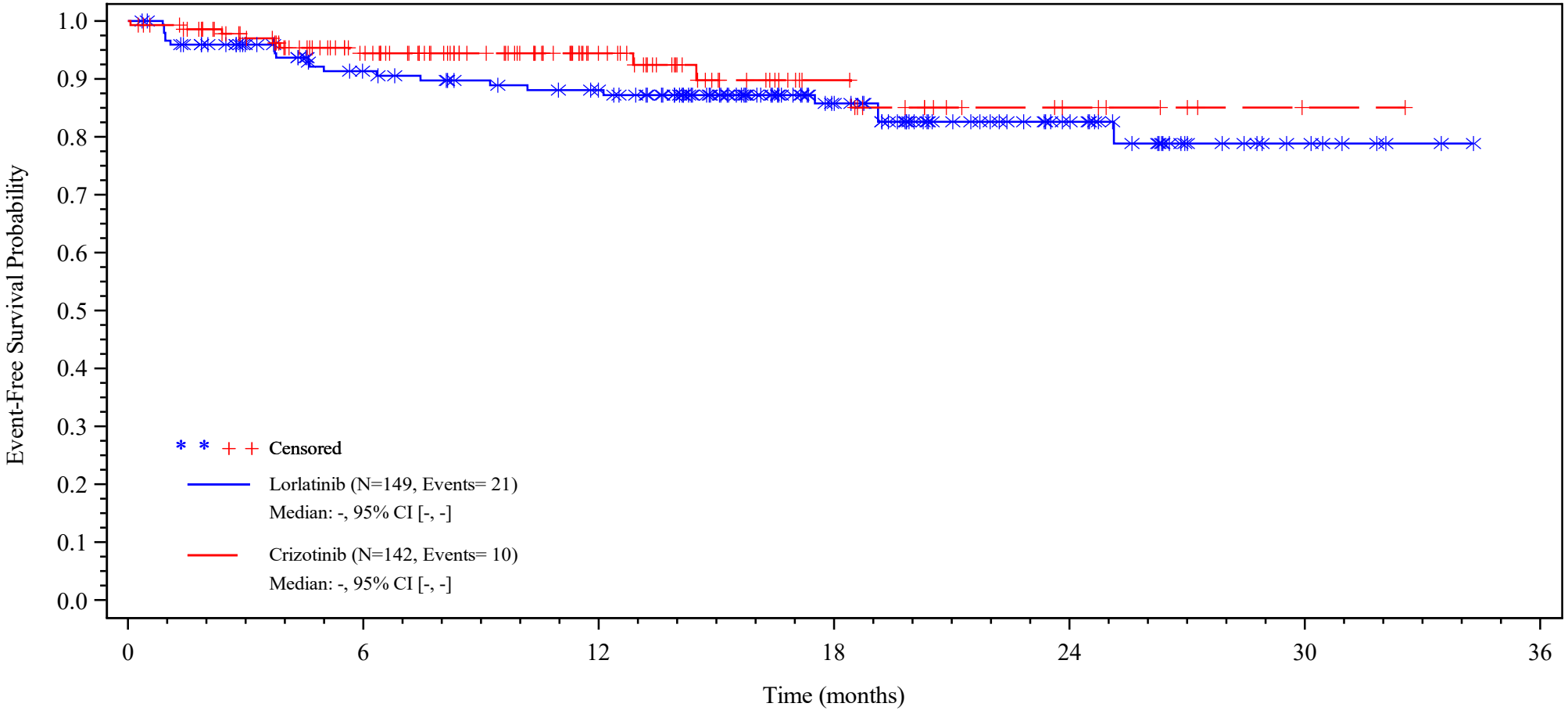


# at Risk						
1	149	117	106	60	26	5	0
2	142	93	46	19	6	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.85
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Renal And Urinary Disorders (SOC)
Safety Population

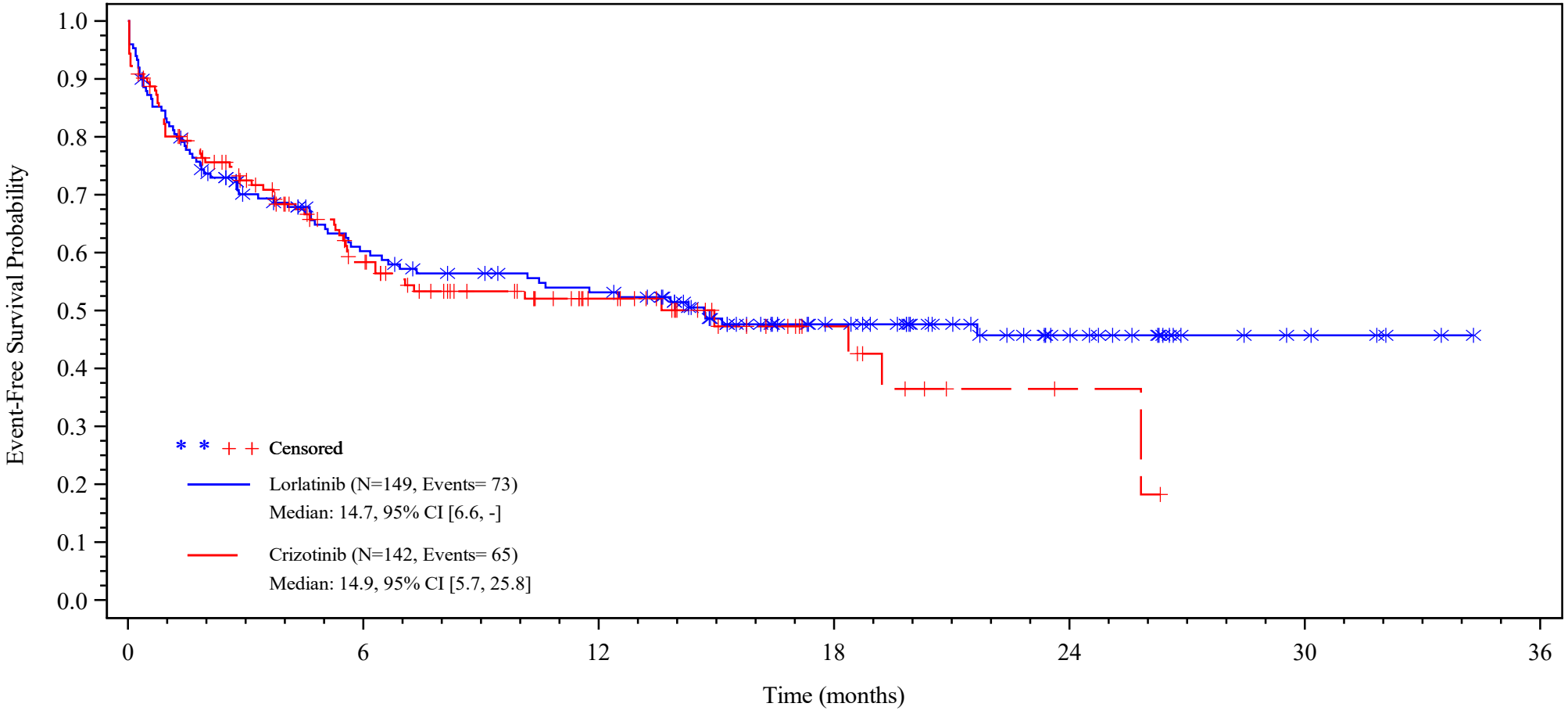


	# at Risk						
1	149	115	102	58	28	7	0
2	142	99	51	20	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.86
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders (SOC)
Safety Population

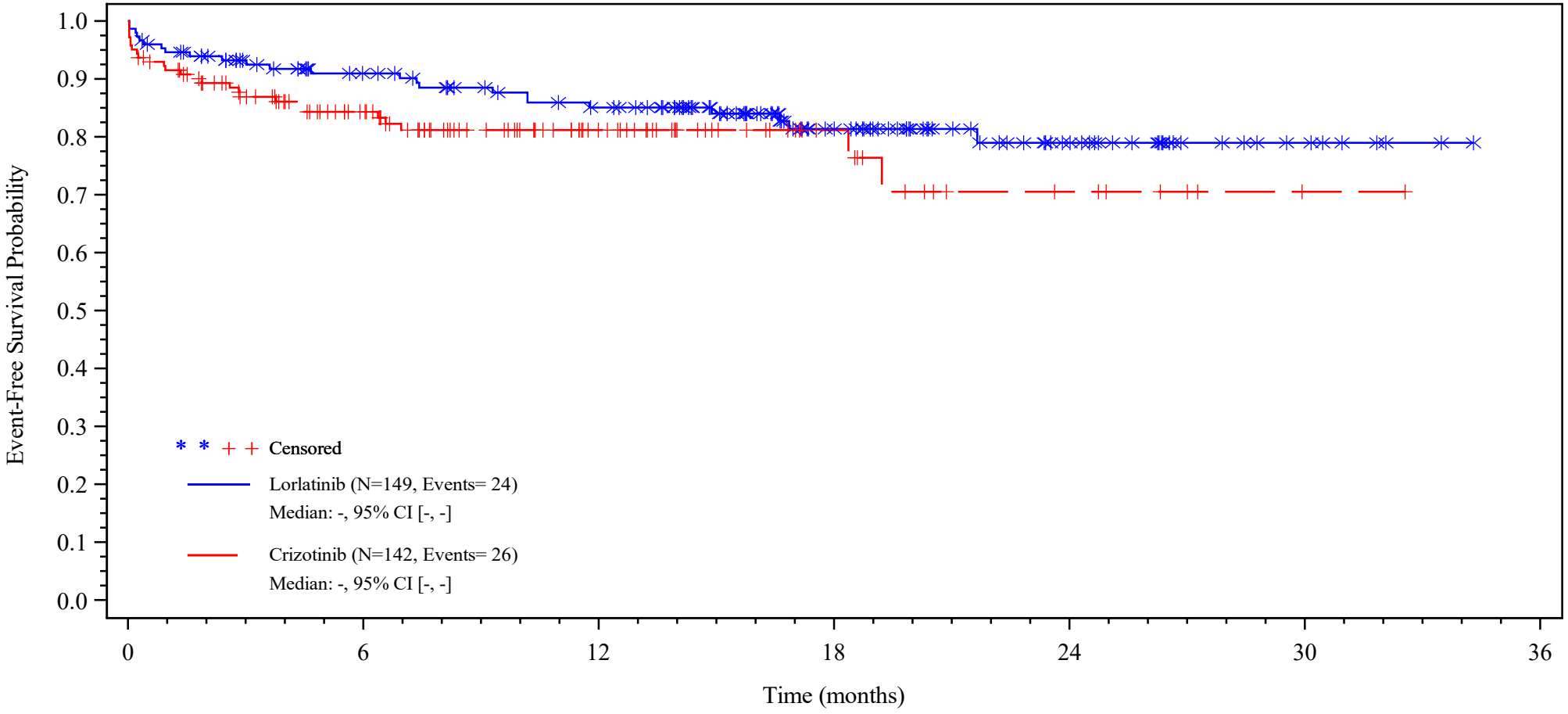


	# at Risk					
1	149	79	65	37	18	5	0
2	142	62	31	10	2	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.87
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Cough (PT)
Safety Population

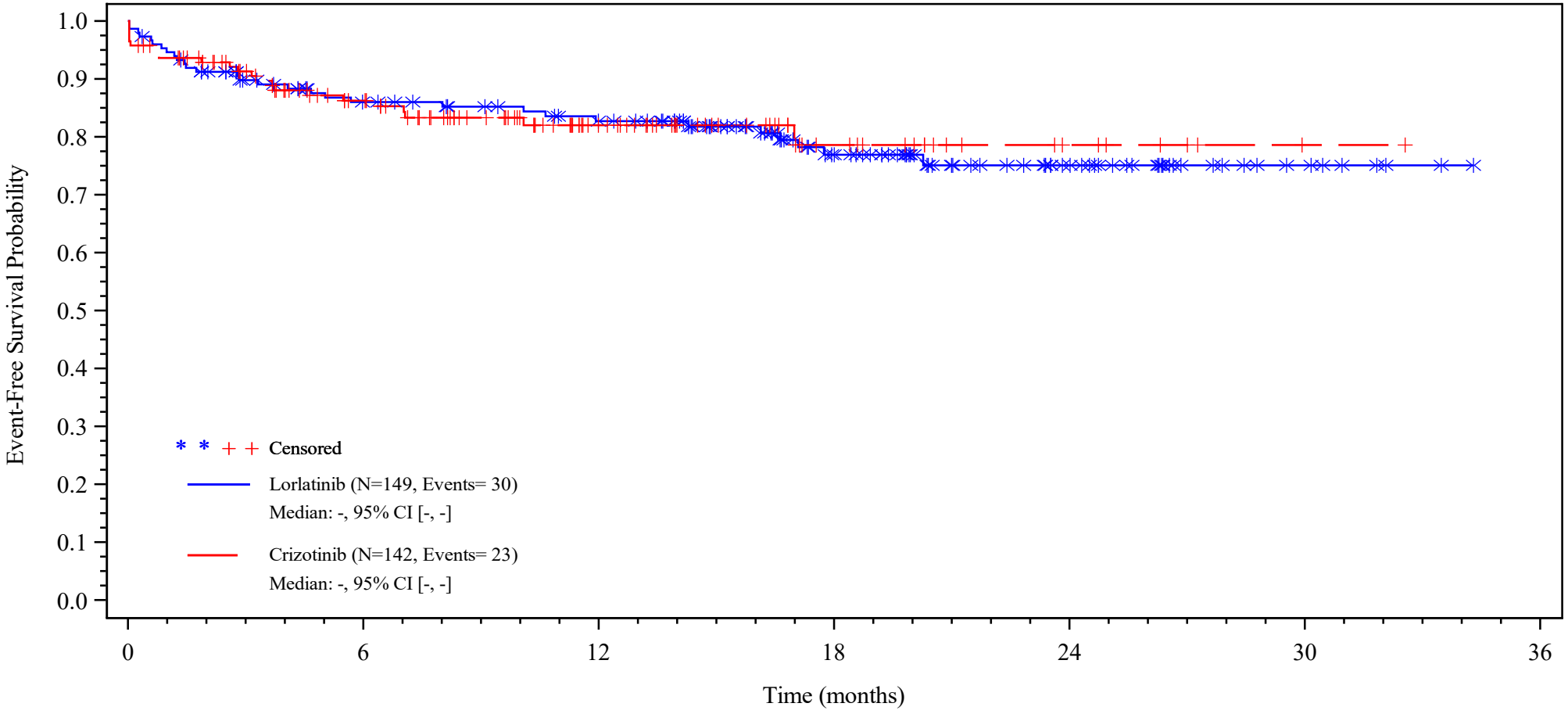


	# at Risk						
1	149	114	97	54	25	7	0
2	142	86	42	17	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.88
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Dyspnoea (PT)
Safety Population

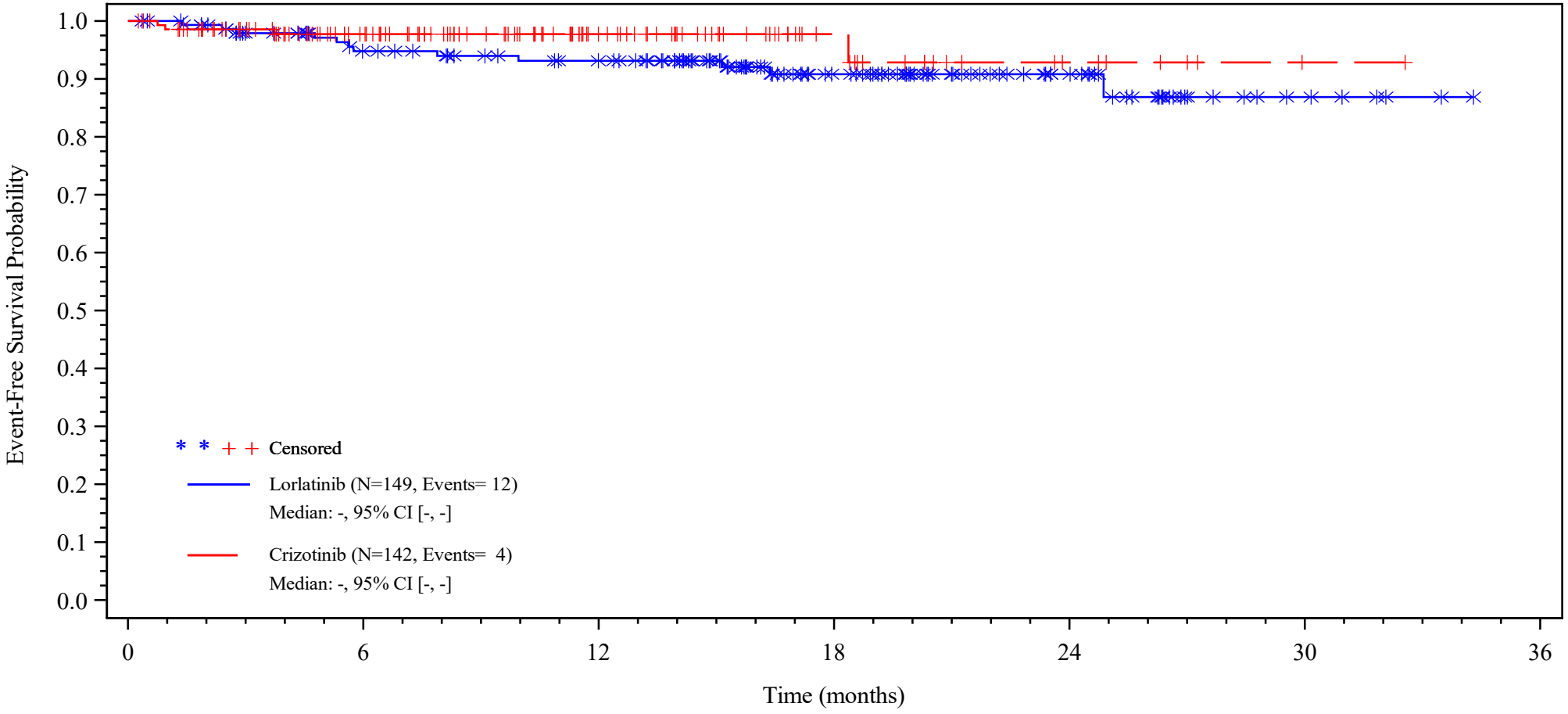


	# at Risk						
1	149	111	97	57	27	7	0
2	142	92	48	19	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.89
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Productive Cough (PT)
Safety Population

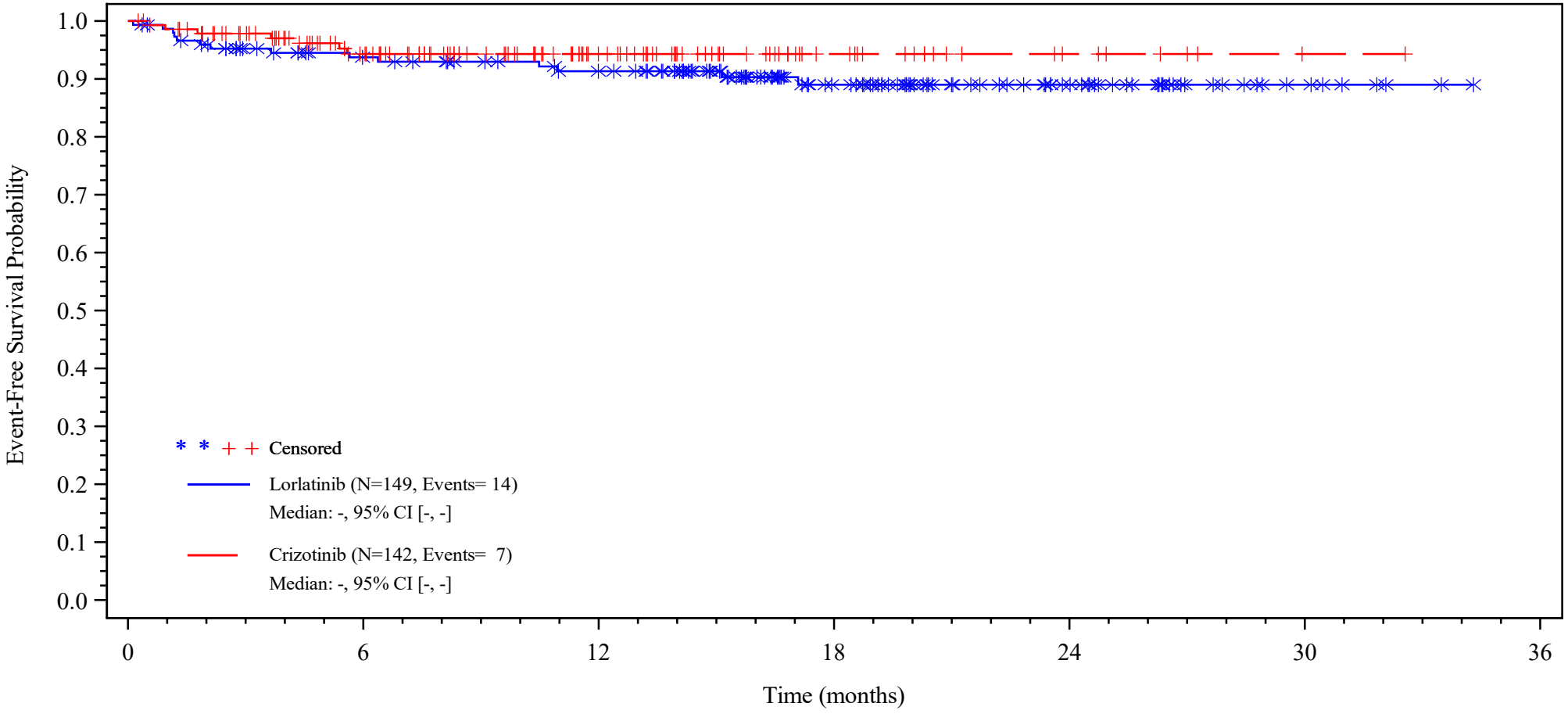


	# at Risk						
1	149	120	107	62	29	6	0
2	142	99	50	20	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=10 patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_11

Figure 1006.1.2001.95
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TESAE - Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders (SOC)
Safety Population

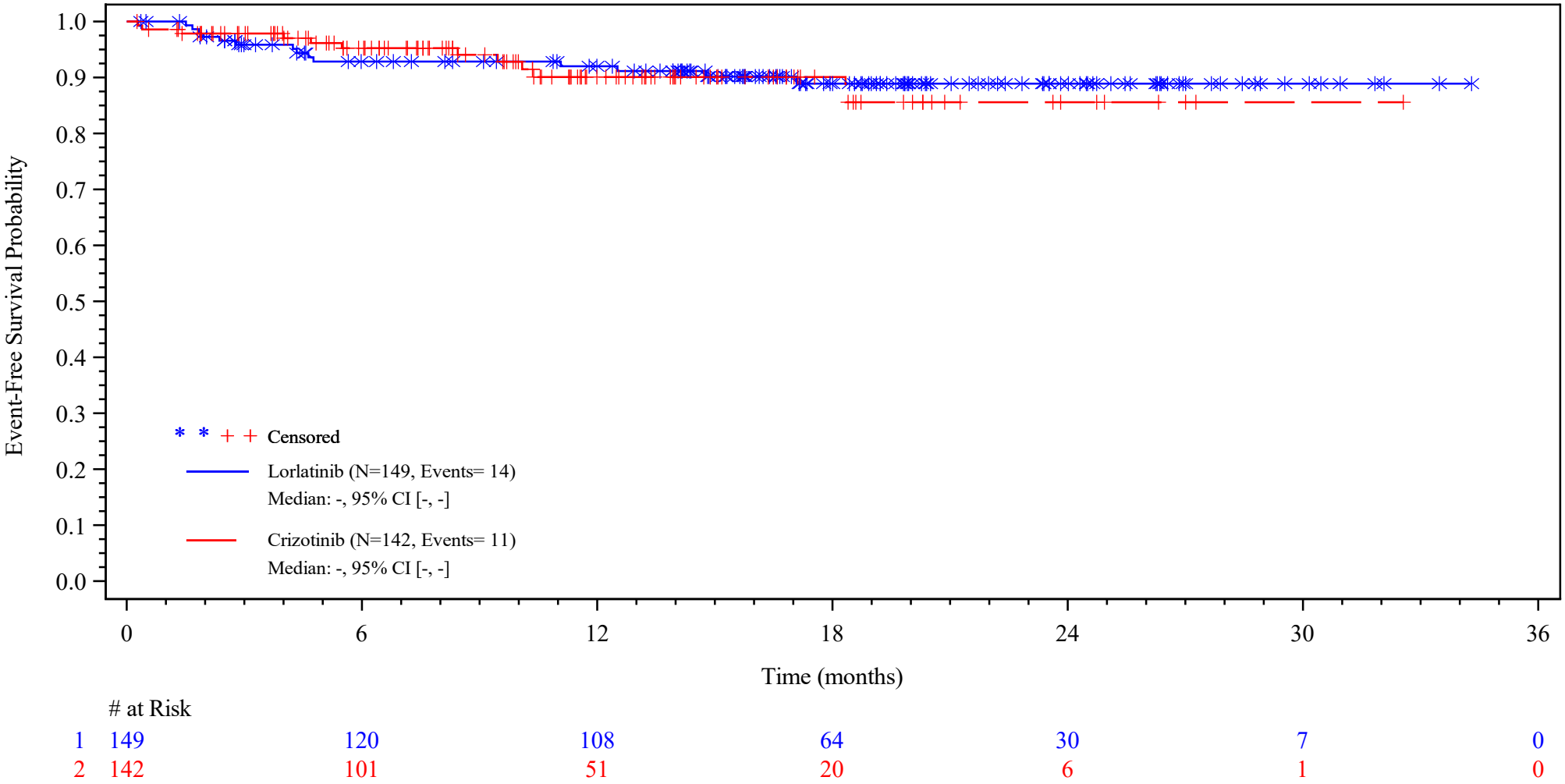


	# at Risk						
1	149	122	109	63	30	7	0
2	142	98	52	20	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TESAE=treatment-emergent serious adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=5% of patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_94

Figure 1006.1.2001.98
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first Severe TEAE (CTCAE Grade >=3) - General Disorders and Administration Site Conditions (SOC)
Safety Population

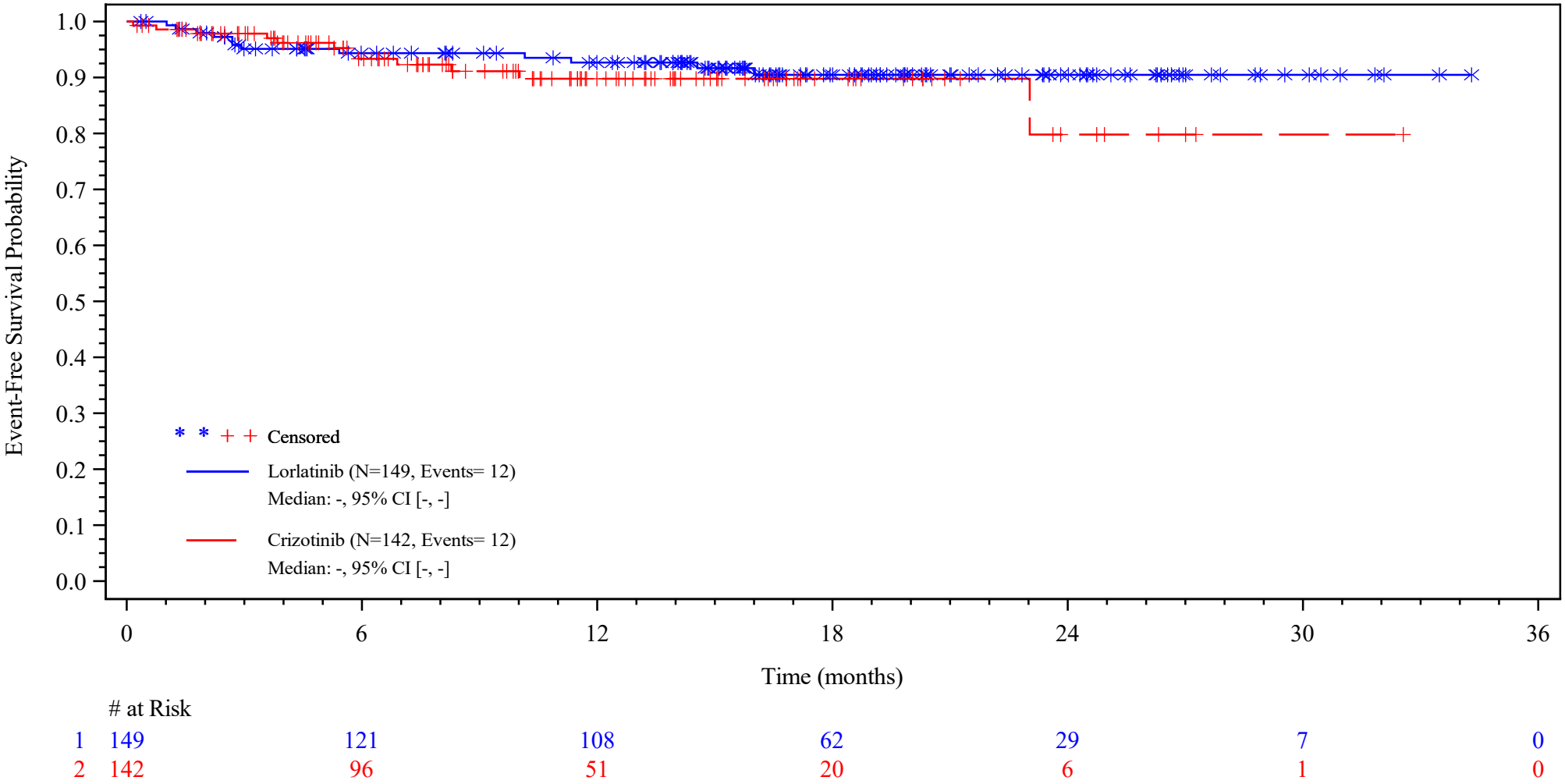


	# at Risk						
1	149	120	108	64	30	7	0
2	142	101	51	20	6	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=5% of patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_94

Figure 1006.1.2001.99
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first Severe TEAE (CTCAE Grade >=3) - Infections and Infestations (SOC)
Safety Population

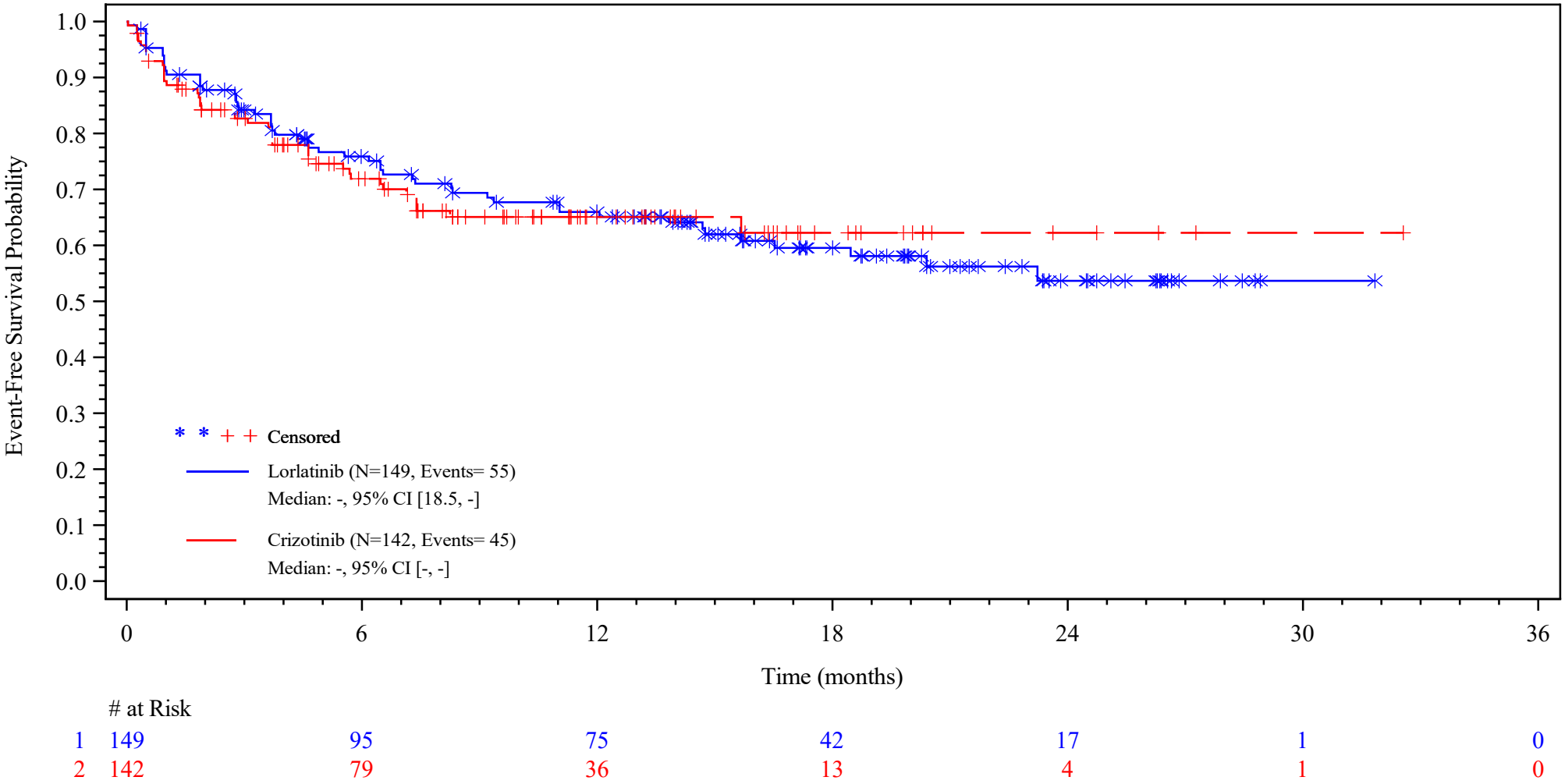


	# at Risk						
1	149	121	108	62	29	7	0
2	142	96	51	20	6	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=5% of patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_94

Figure 1006.1.2001.100
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first Severe TEAE (CTCAE Grade >=3) - Investigations (SOC)
Safety Population

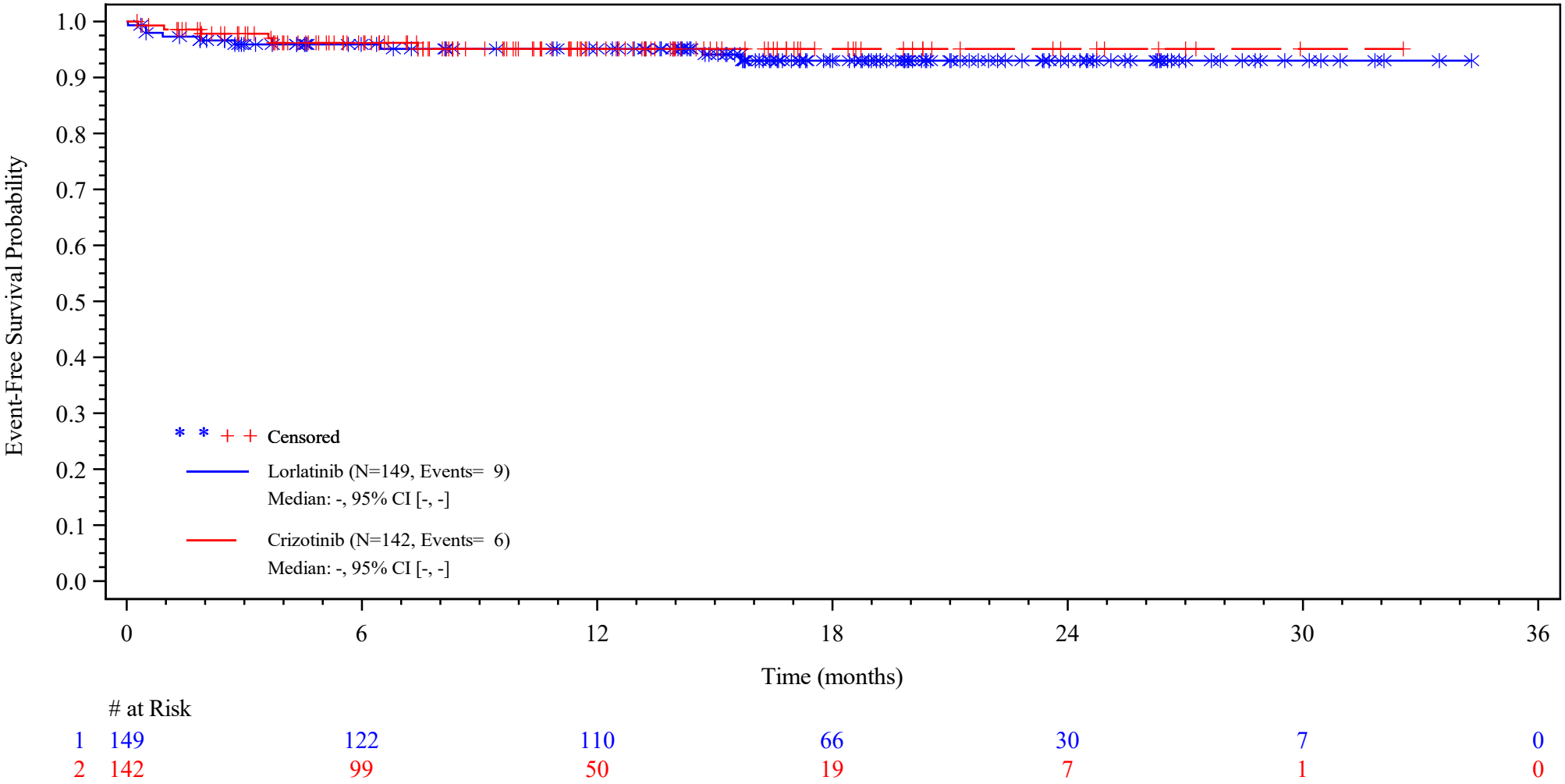


	# at Risk						
1	149	95	75	42	17	1	0
2	142	79	36	13	4	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=5% of patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_94

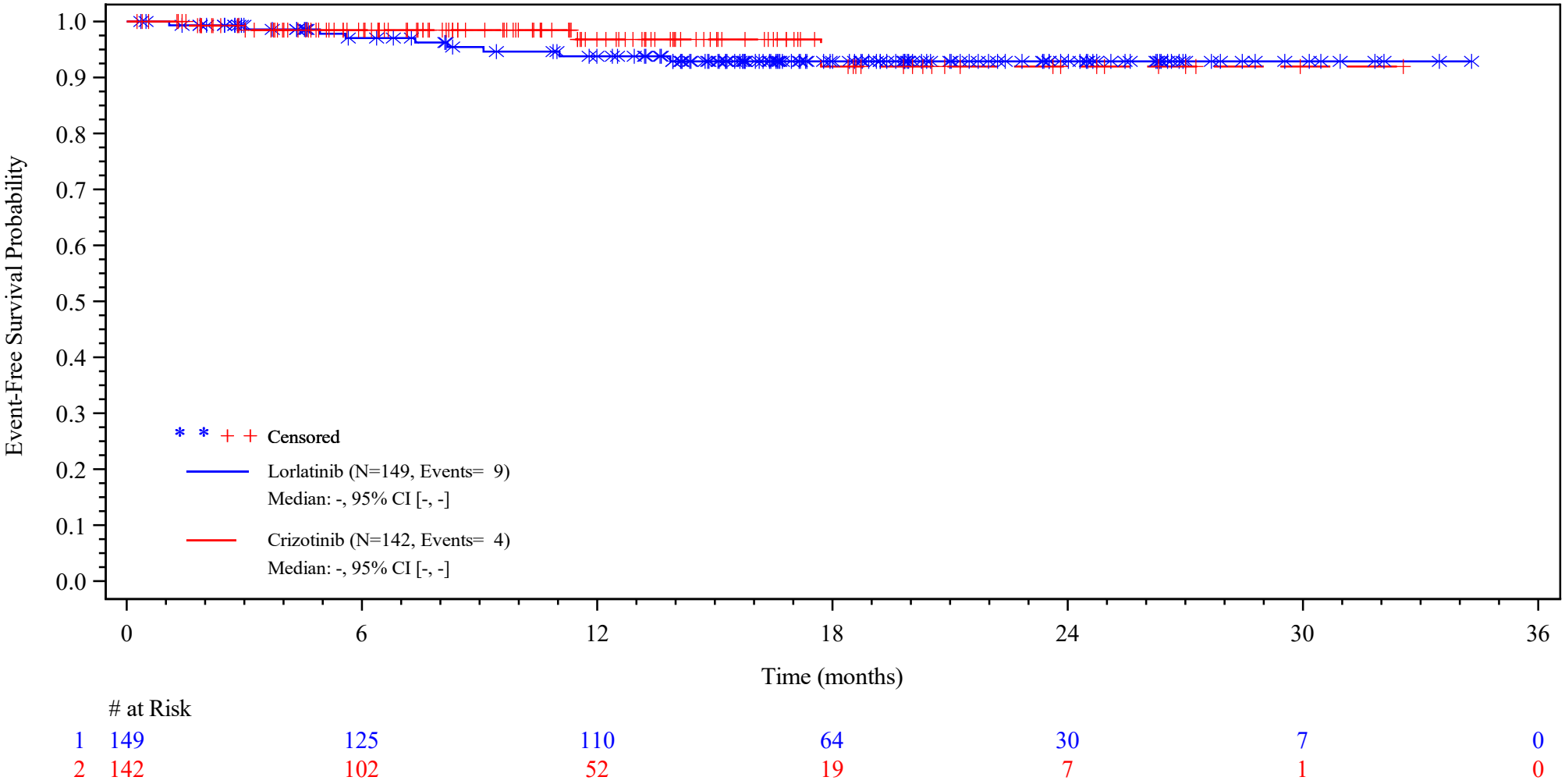
Figure 1006.1.2001.102
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first Severe TEAE (CTCAE Grade >=3) - Gamma-Glutamyltransferase Increased (PT)
Safety Population



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=5% of patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_94

Figure 1006.1.2001.108
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first Severe TEAE (CTCAE Grade >=3) - Nervous System Disorders (SOC)
Safety Population

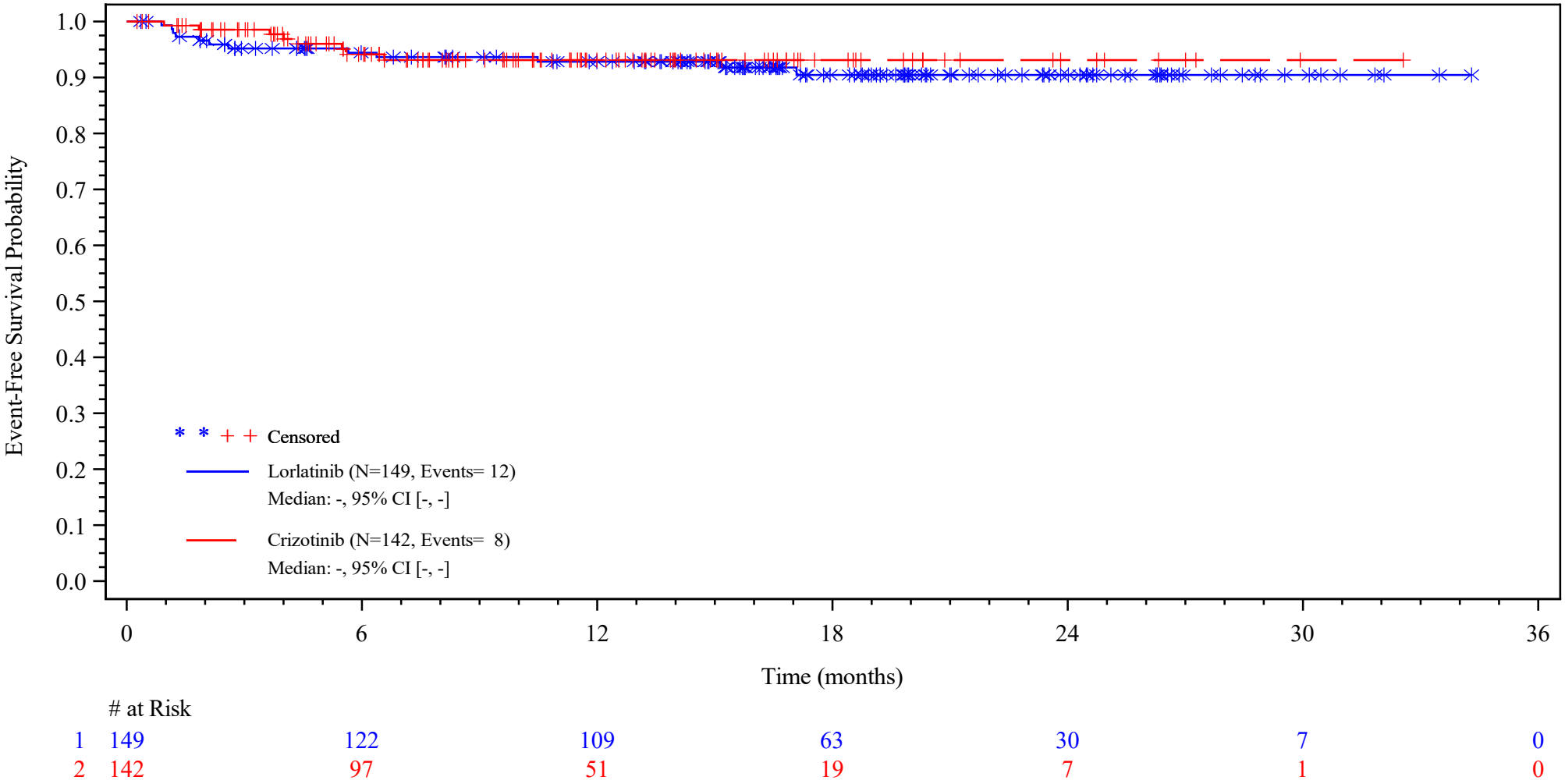


	# at Risk						
1	149	125	110	64	30	7	0
2	142	102	52	19	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=5% of patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_94

Figure 1006.1.2001.109
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first Severe TEAE (CTCAE Grade >=3) - Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders (SOC)
Safety Population

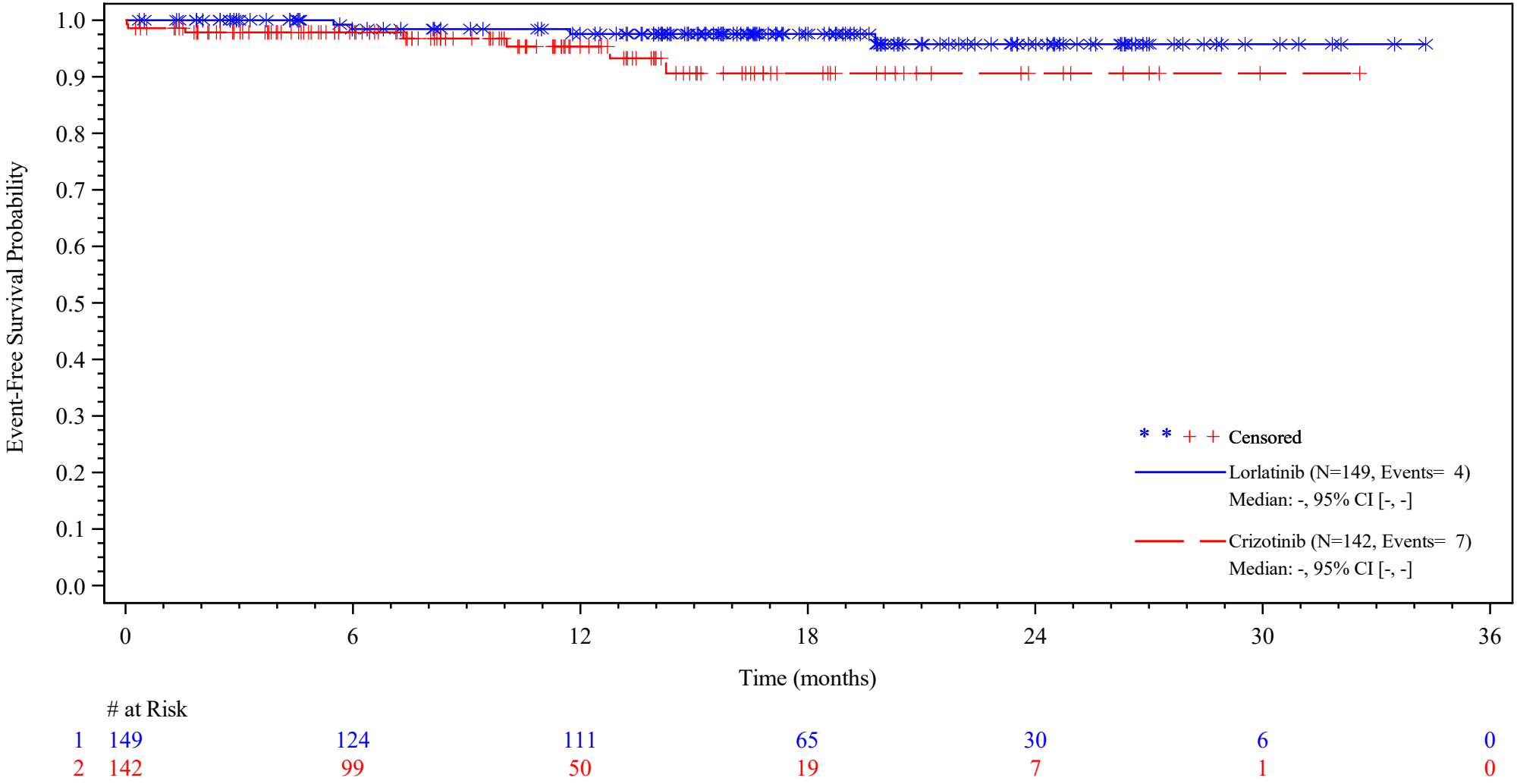


	# at Risk						
1	149	122	109	63	30	7	0
2	142	97	51	19	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; N=number of patients; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: SOCs/PTs with incidence >=5% of patients in at least one treatment arm are presented.

PFIZER Cutoff Date:20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_94

Figure 1006.1.2001.180
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Abdominal Pain Upper
Safety Population

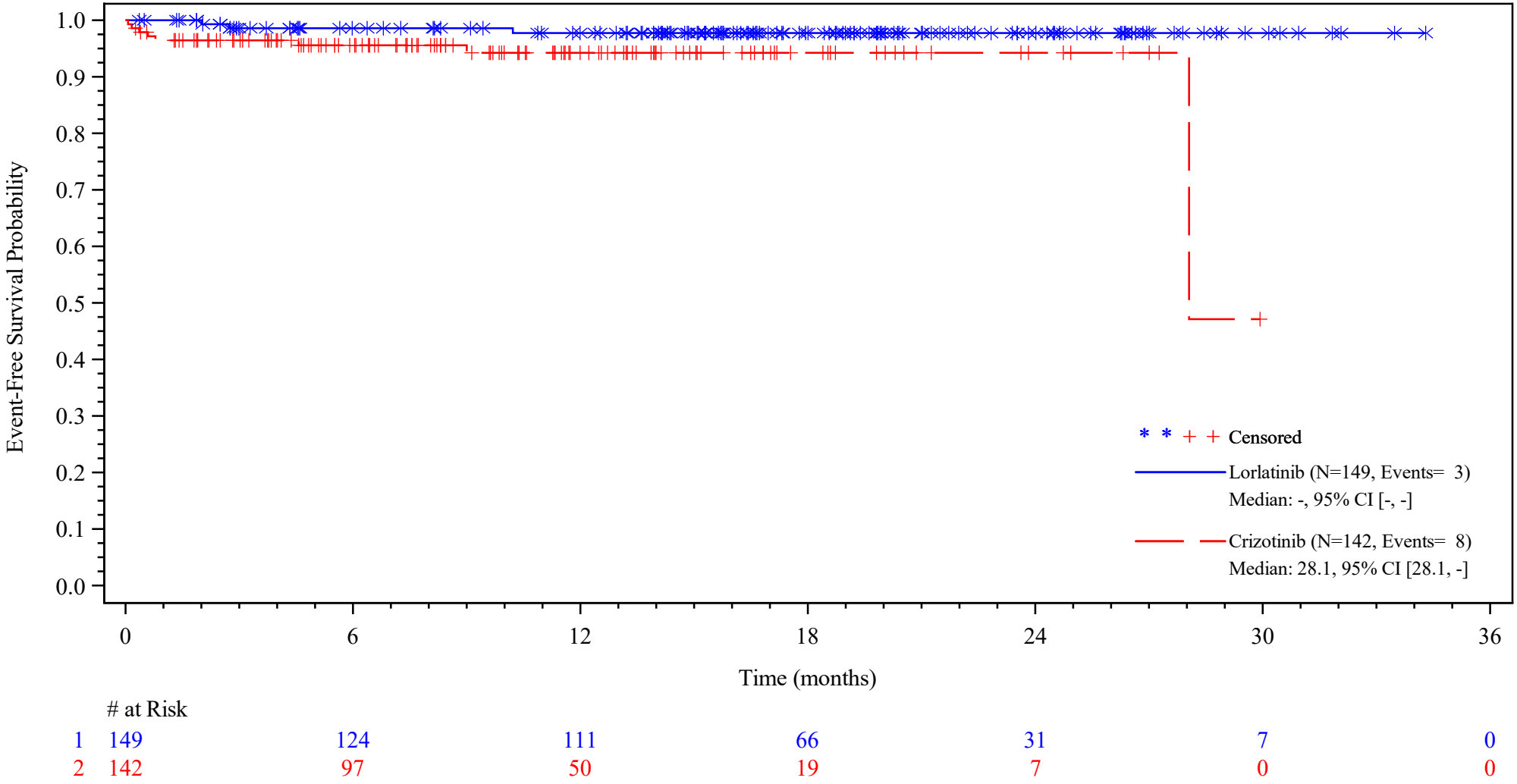


	# at Risk						
1	149	124	111	65	30	6	0
2	142	99	50	19	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; TEAE=treatment-emergent adverse event.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_180

Figure 1006.1.2001.181
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Dyspepsia
Safety Population

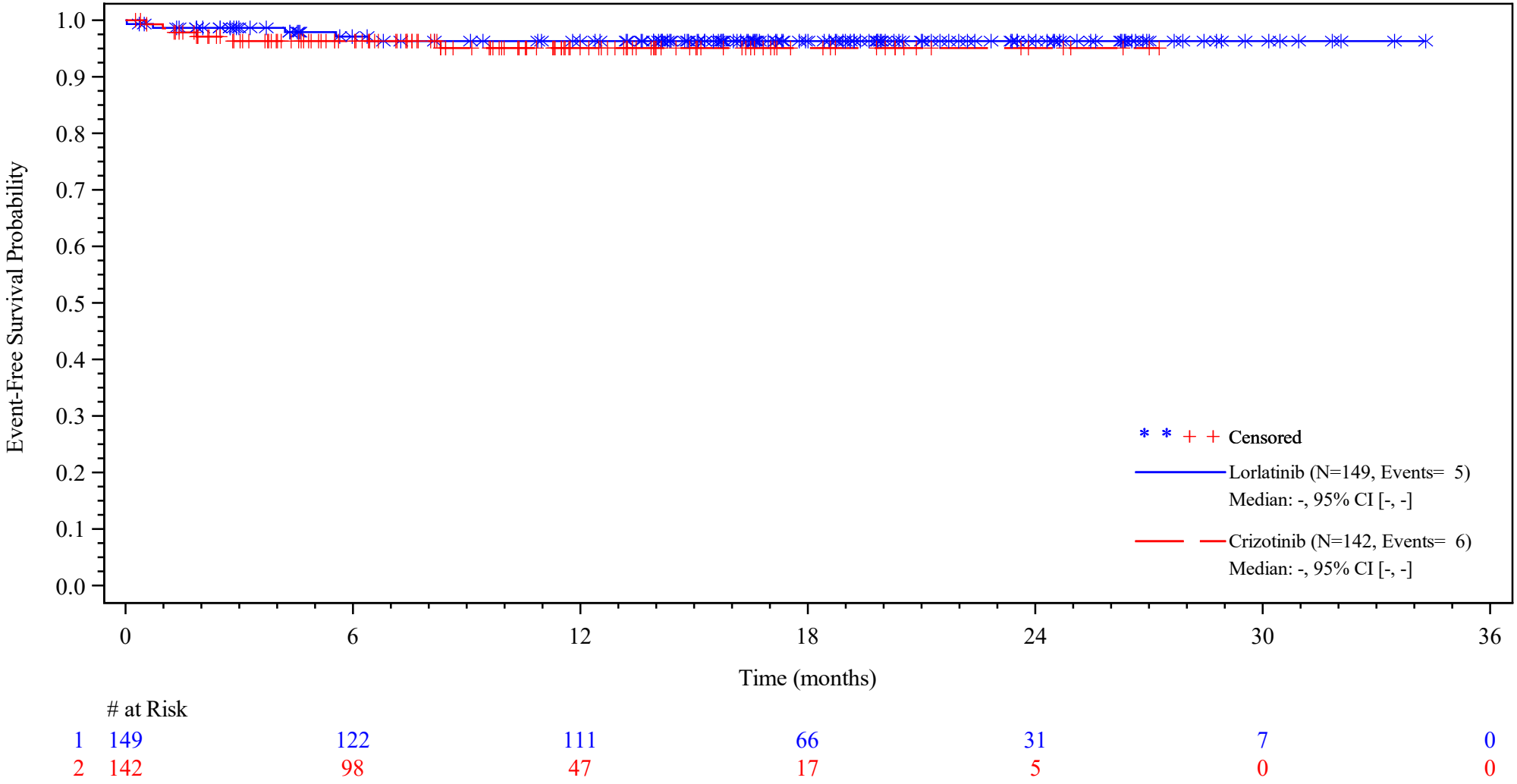


	# at Risk						
1	149	124	111	66	31	7	0
2	142	97	50	19	7	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; TEAE=treatment-emergent adverse event.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_181

Figure 1006.1.2001.183
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Gastrooesophageal Reflux Disease
Safety Population

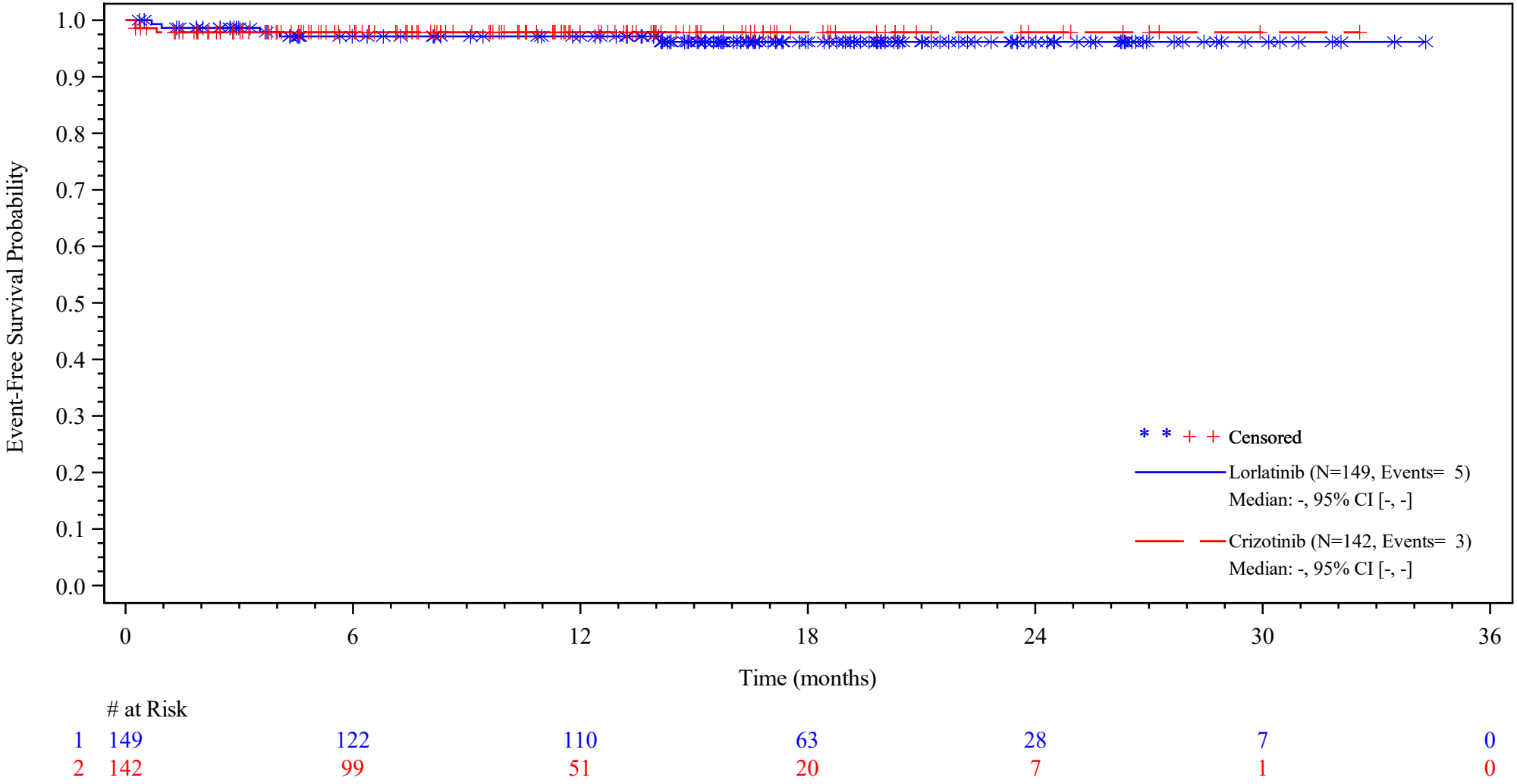


	# at Risk						
1	149	122	111	66	31	7	0
2	142	98	47	17	5	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; TEAE=treatment-emergent adverse event.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_183

Figure 1006.1.2001.184
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Stomatitis
Safety Population

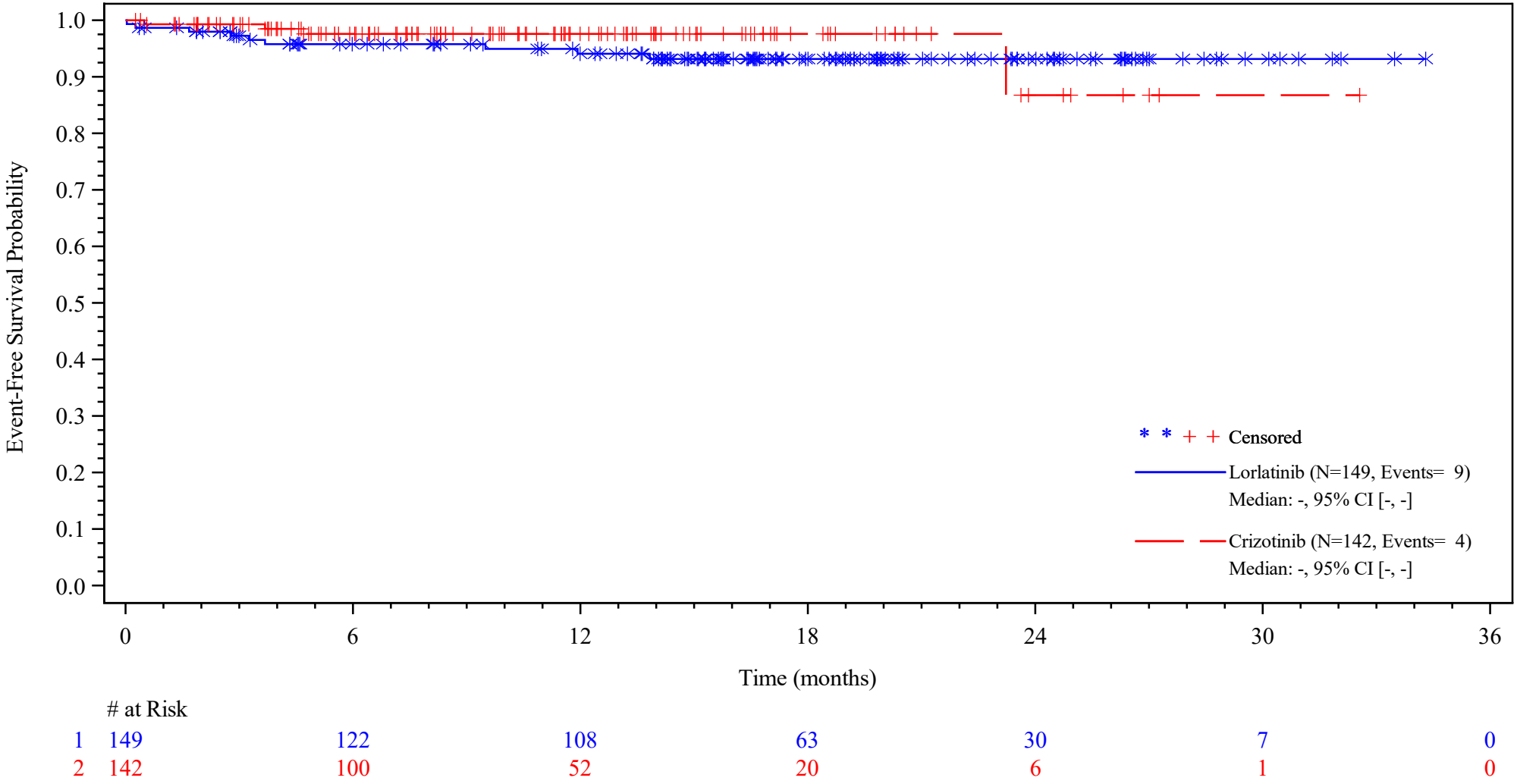


	# at Risk						
1	149	122	110	63	28	7	0
2	142	99	51	20	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; TEAE=treatment-emergent adverse event.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_184

Figure 1006.1.2001.185
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Hypokalaemia
Safety Population

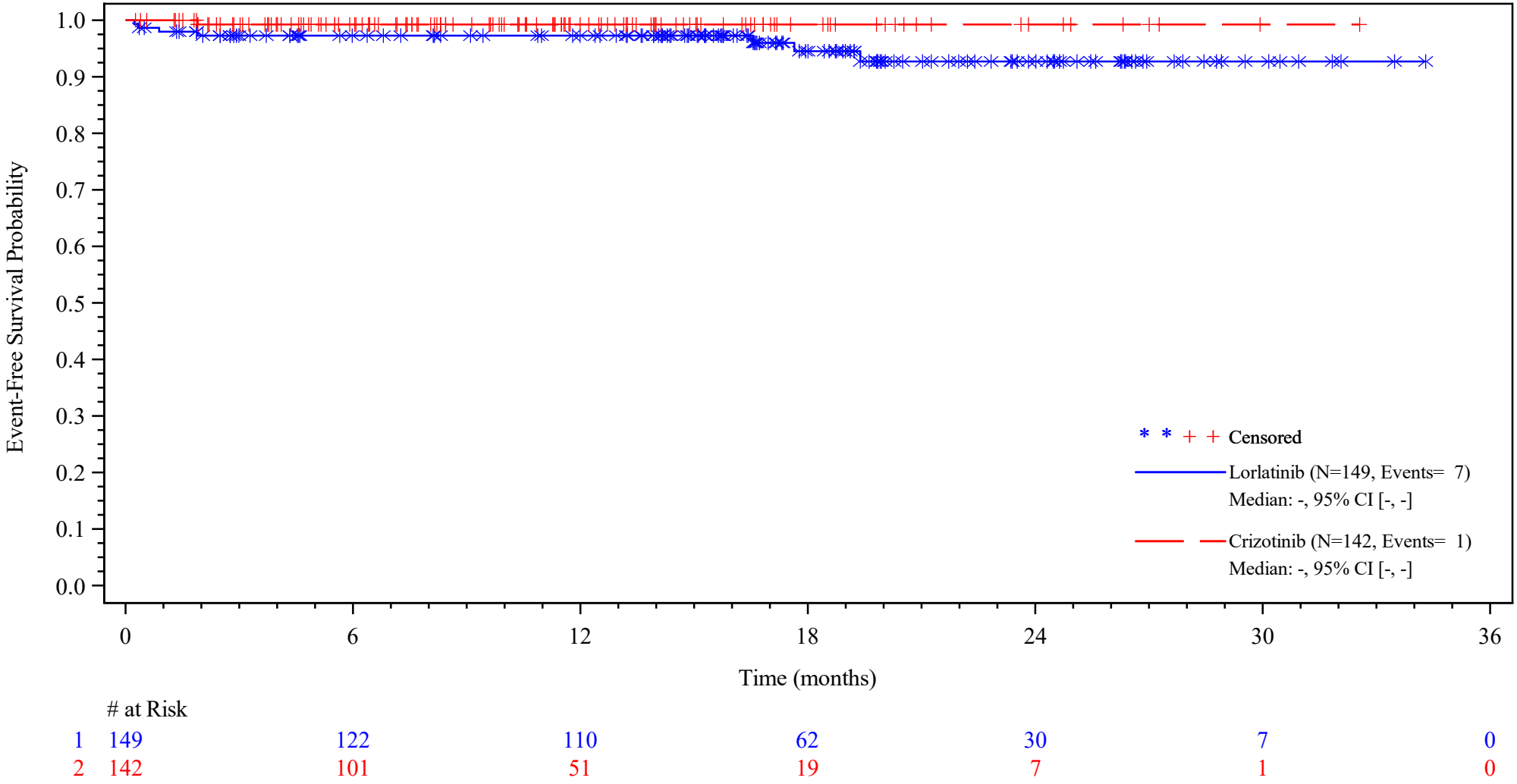


	# at Risk						
1	149	122	108	63	30	7	0
2	142	100	52	20	6	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; TEAE=treatment-emergent adverse event.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_185

Figure 1006.1.2001.186
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Muscle Spasms
Safety Population

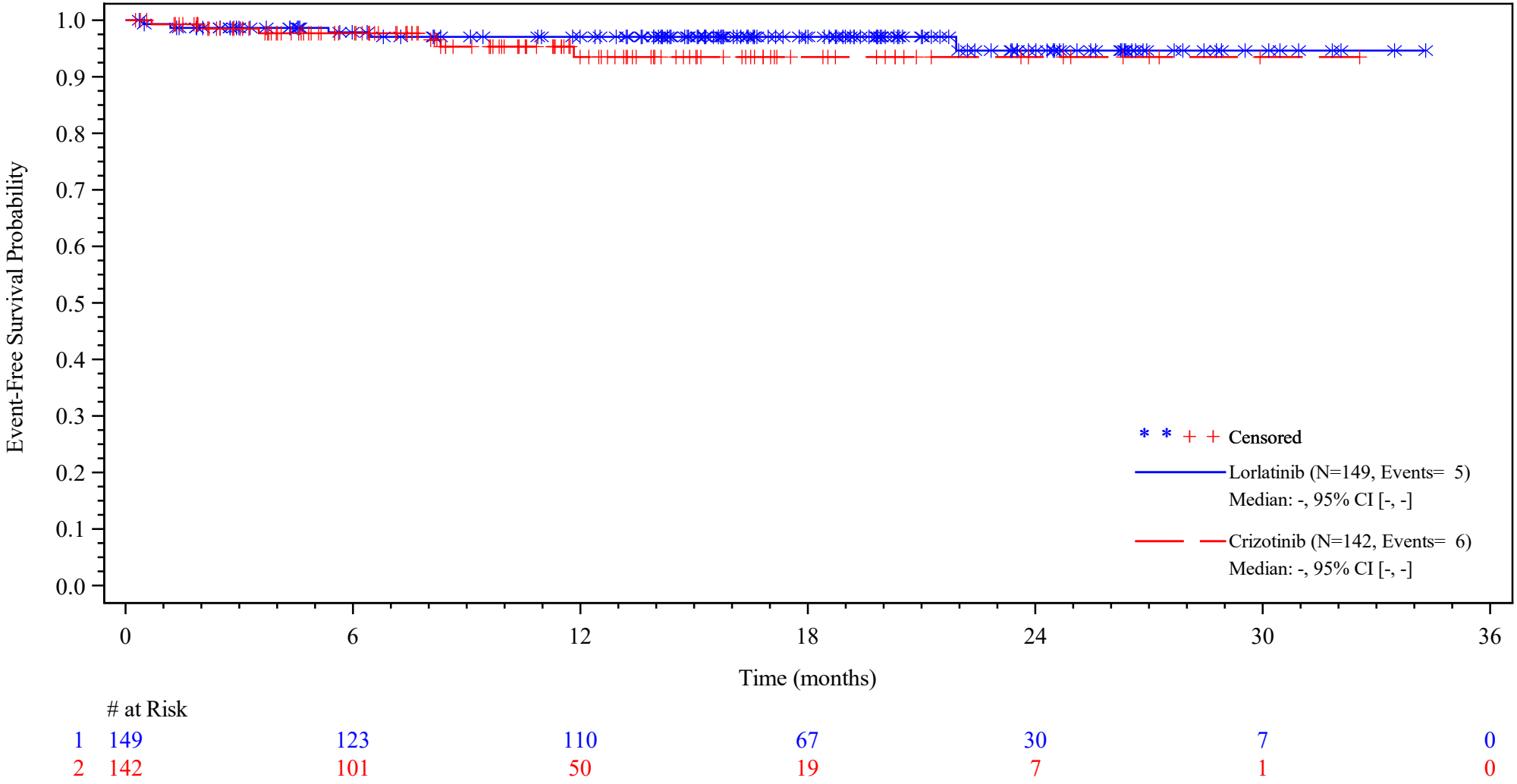


	# at Risk						
1	149	122	110	62	30	7	0
2	142	101	51	19	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; TEAE=treatment-emergent adverse event.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_186

Figure 1006.1.2001.187
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Musculoskeletal Chest Pain
Safety Population

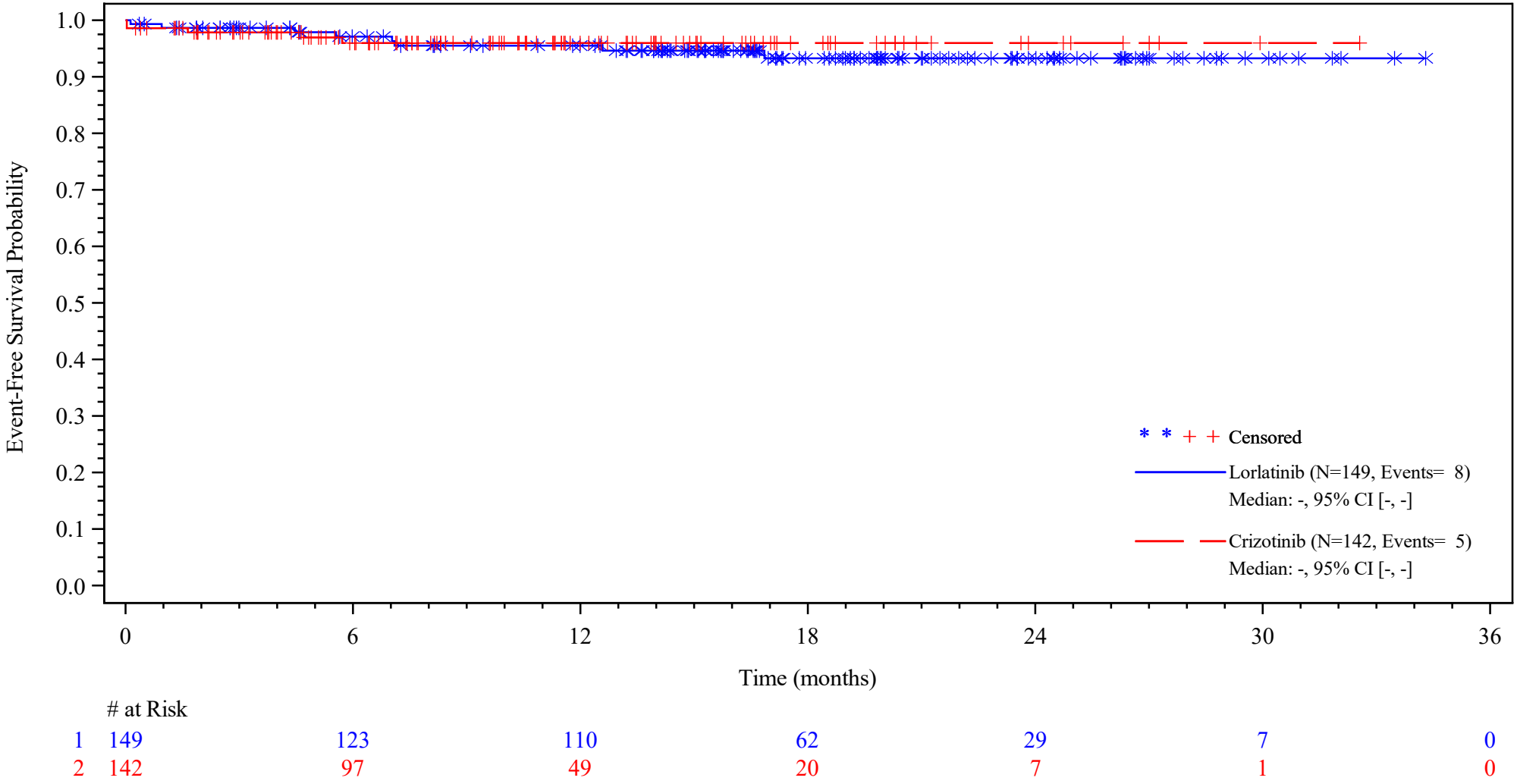


	# at Risk						
1	149	123	110	67	30	7	0
2	142	101	50	19	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; TEAE=treatment-emergent adverse event.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_187

Figure 1006.1.2001.188
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Musculoskeletal Pain
Safety Population

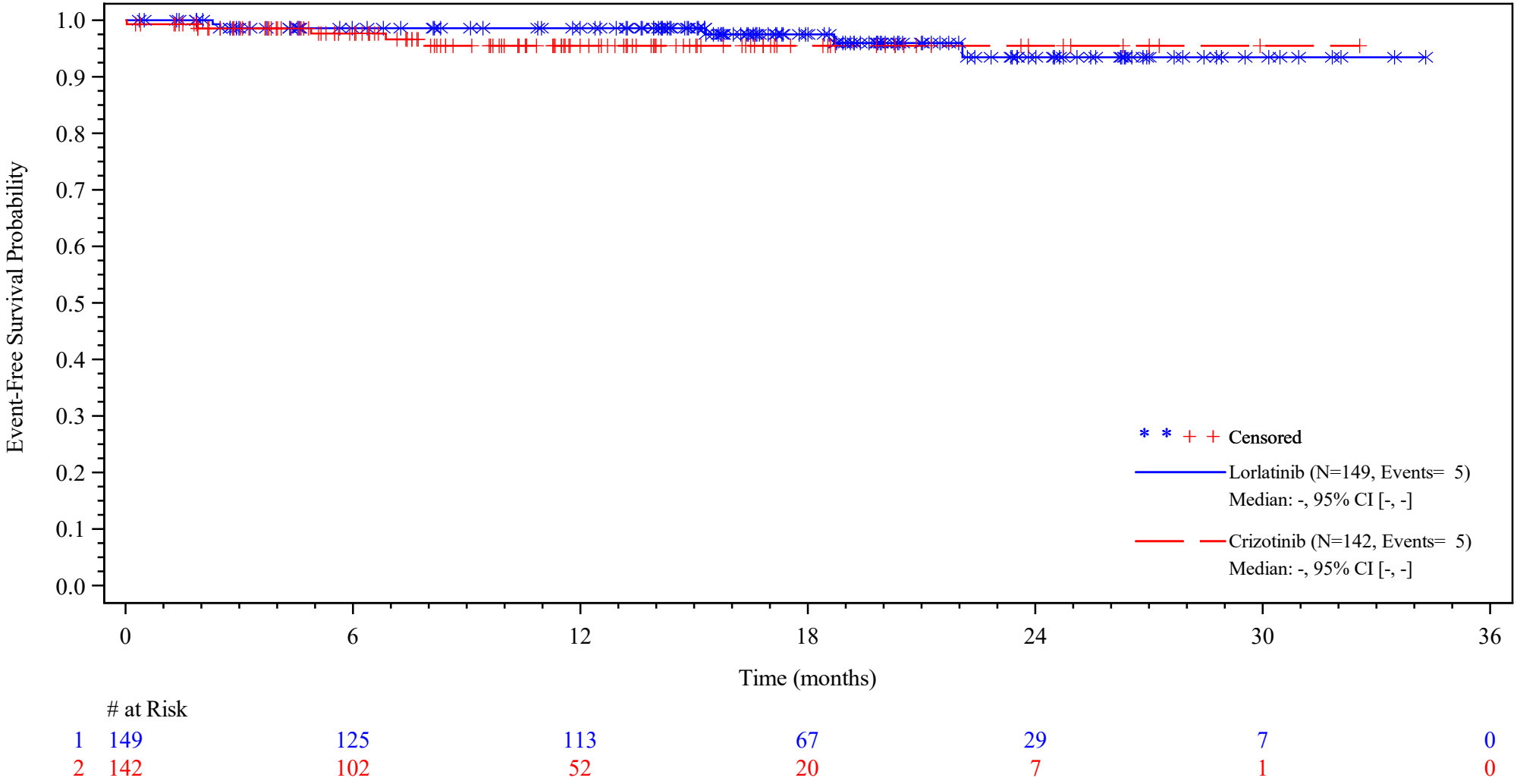


	# at Risk						
1	149	123	110	62	29	7	0
2	142	97	49	20	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; TEAE=treatment-emergent adverse event.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_188

Figure 1006.1.2001.189
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps) (SOC)
Safety Population

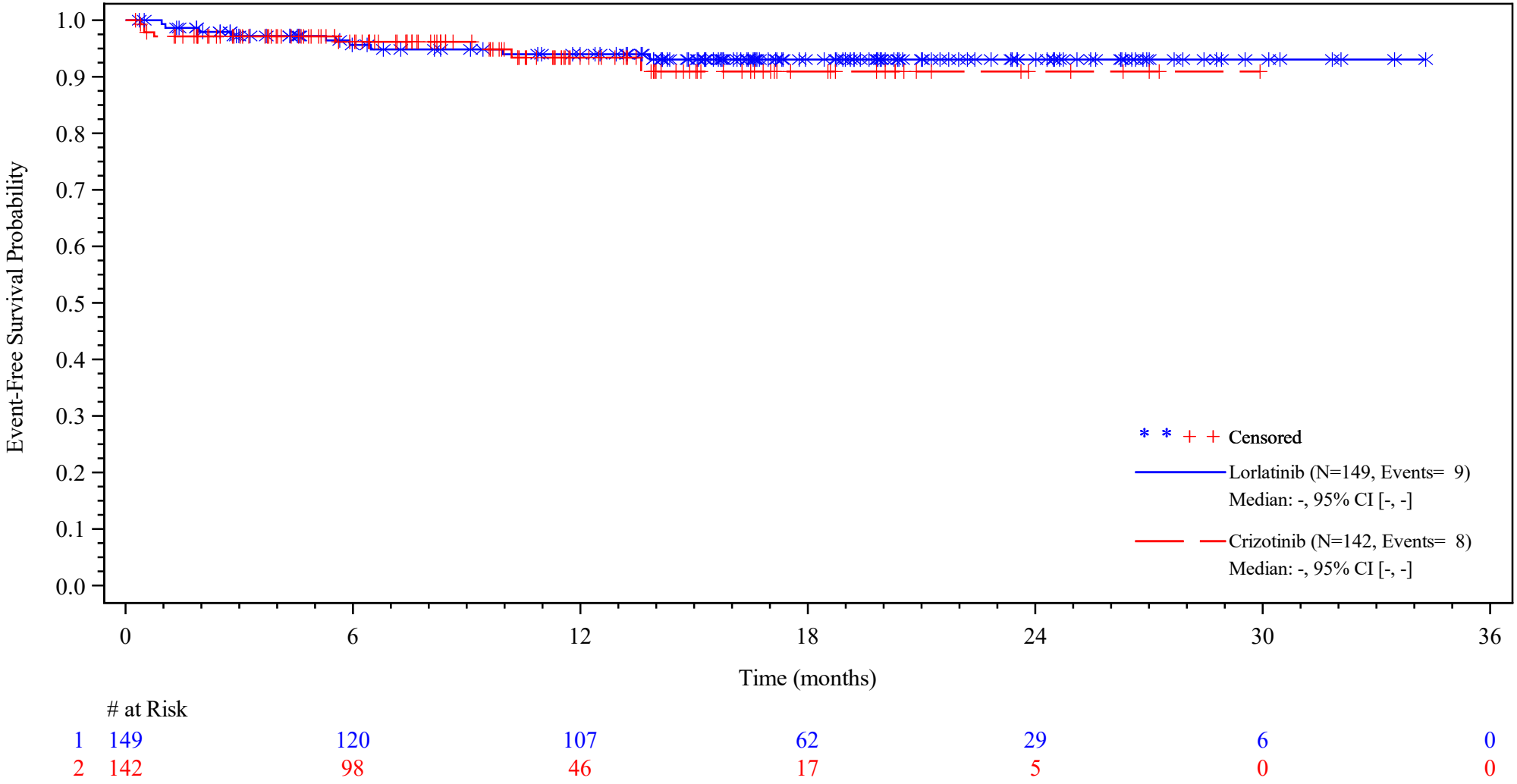


	# at Risk						
1	149	125	113	67	29	7	0
2	142	102	52	20	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_189

Figure 1006.1.2001.190
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Oropharyngeal Pain
Safety Population

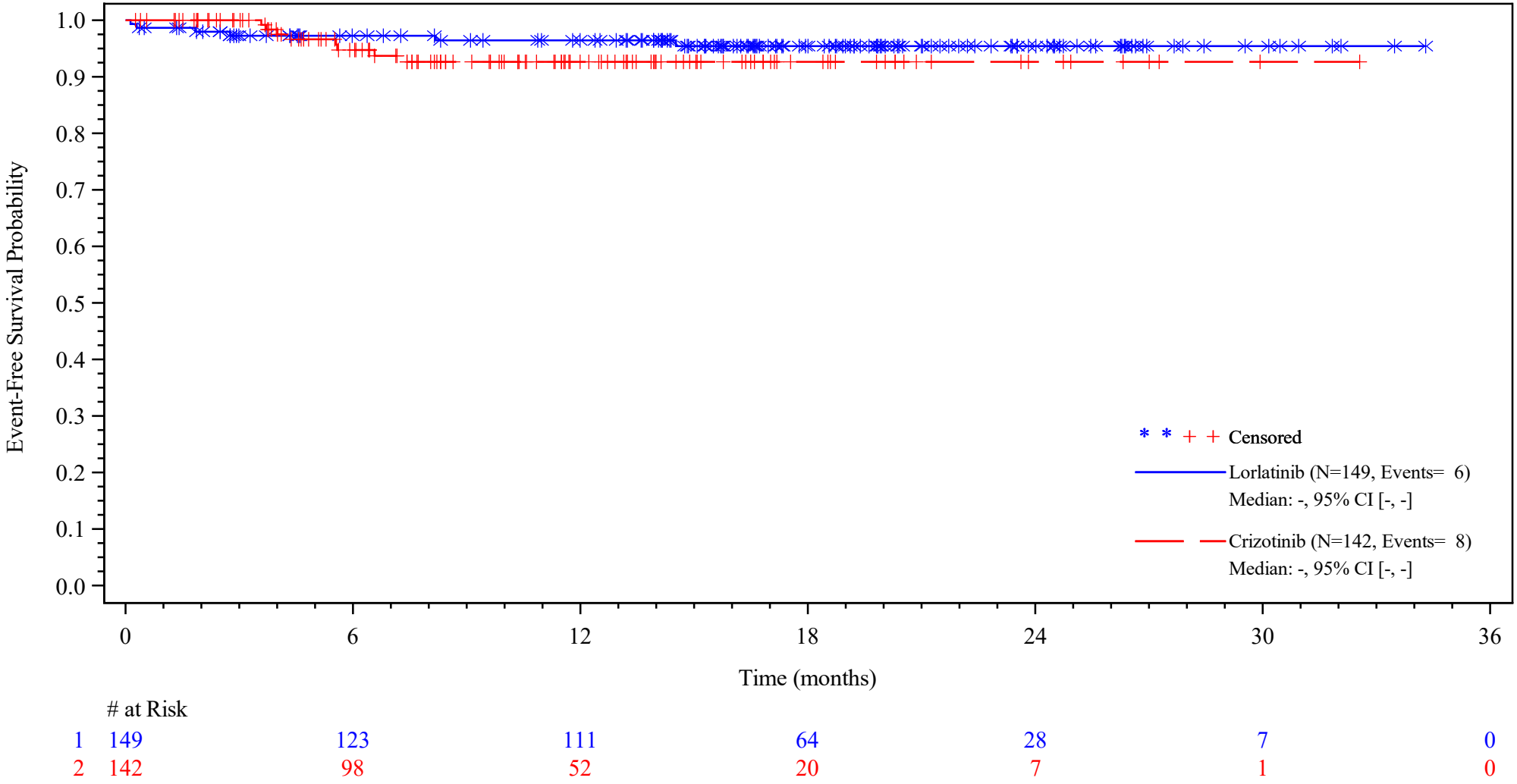


	# at Risk						
1	149	120	107	62	29	6	0
2	142	98	46	17	5	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; TEAE=treatment-emergent adverse event.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_190

Figure 1006.1.2001.191
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Pleural Effusion
Safety Population

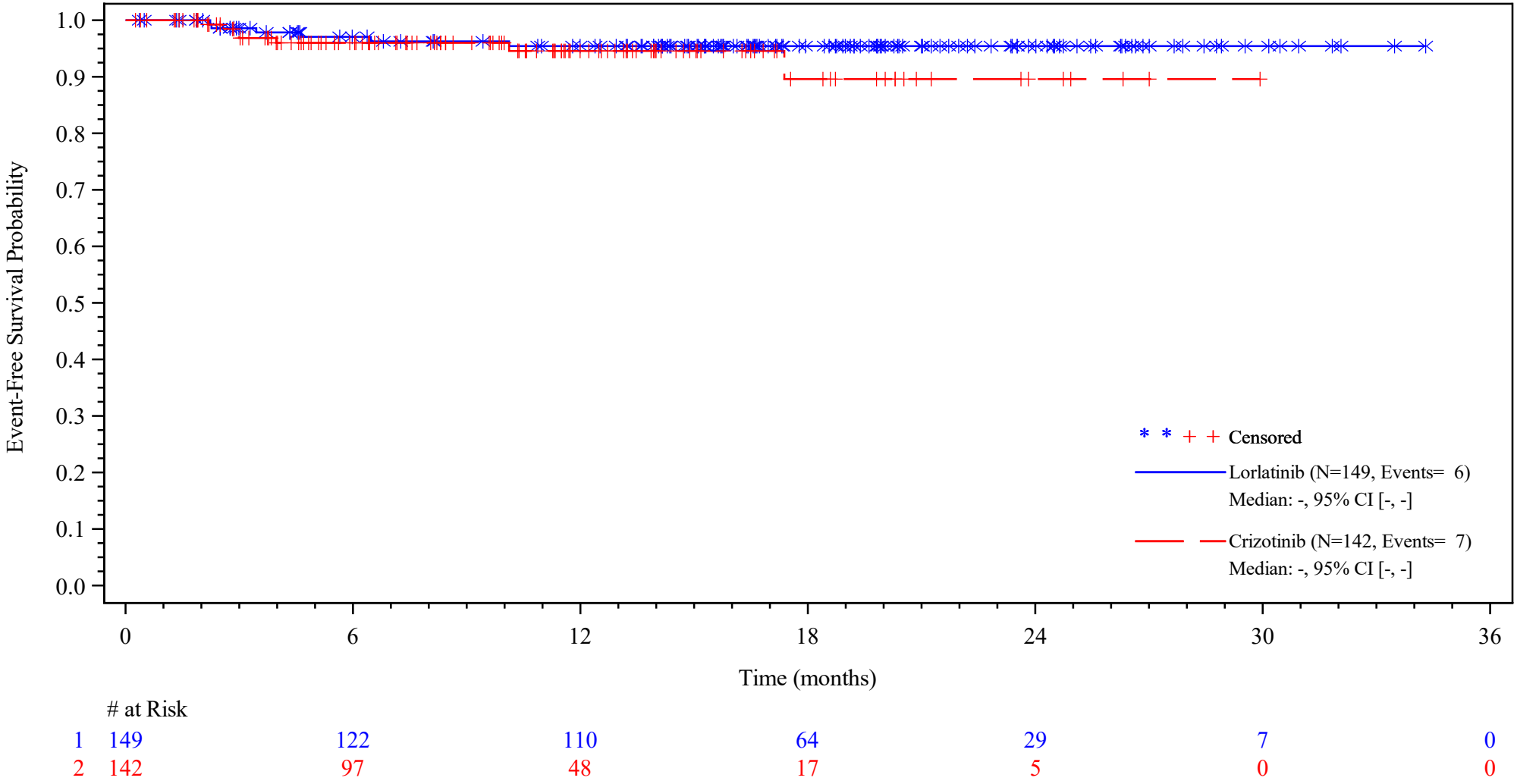


	# at Risk						
1	149	123	111	64	28	7	0
2	142	98	52	20	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; TEAE=treatment-emergent adverse event.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_191

Figure 1006.1.2001.192
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TEAE - Pruritus
Safety Population

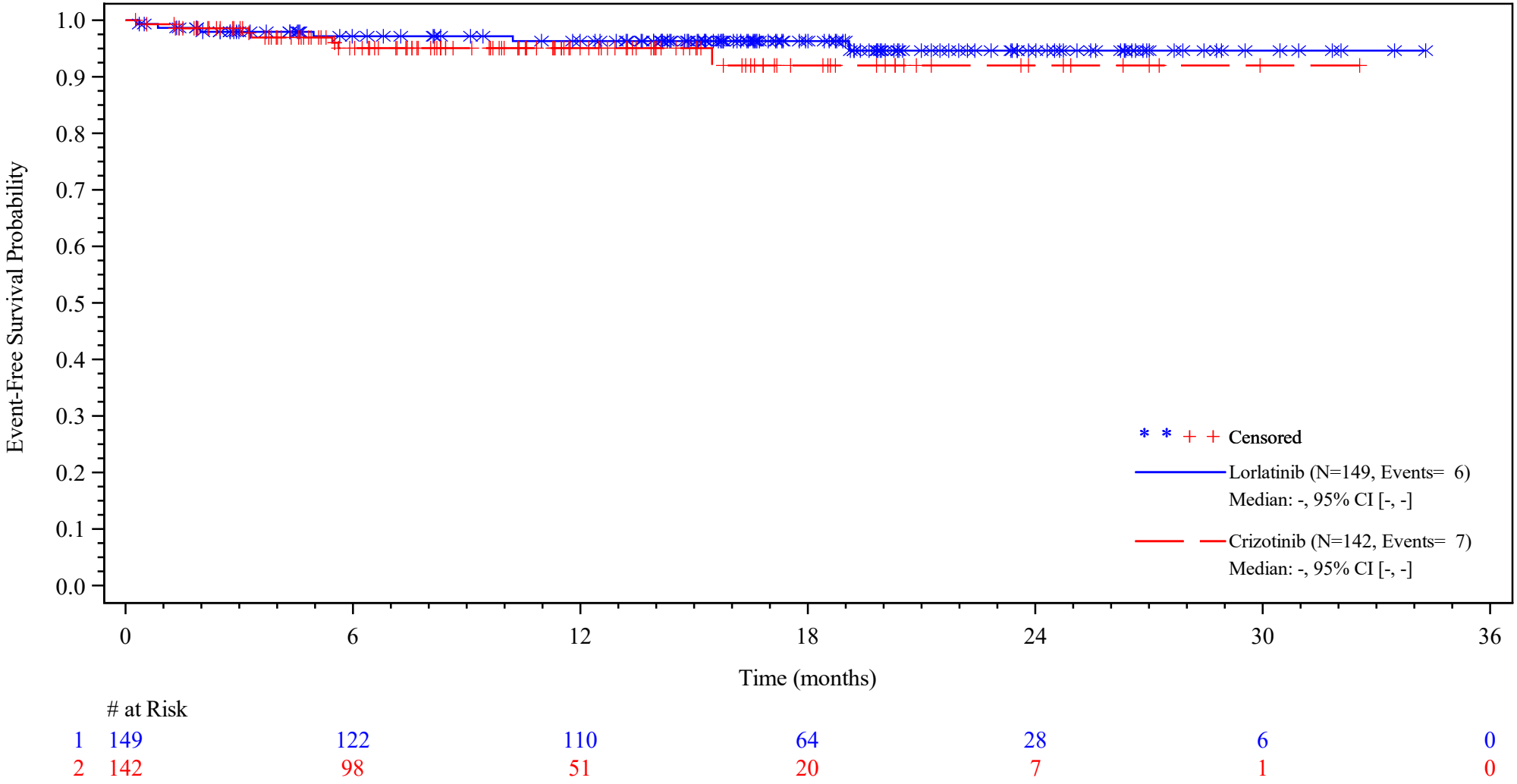


	# at Risk						
1	149	122	110	64	29	7	0
2	142	97	48	17	5	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; TEAE=treatment-emergent adverse event.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_192

Figure 1006.1.2001.196
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first Severe TEAE - Gastrointestinal Disorders (SOC)
Safety Population

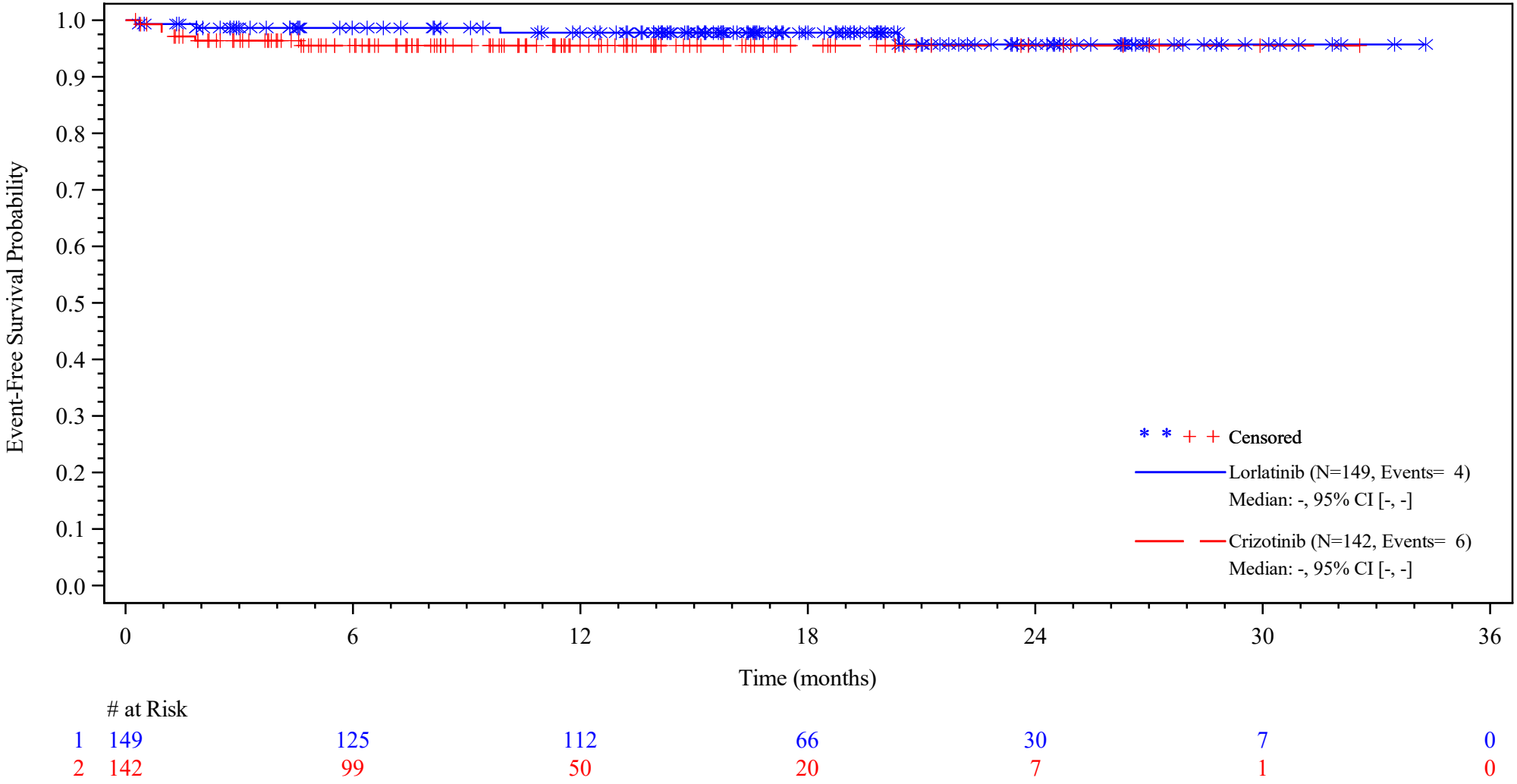


	# at Risk						
1	149	122	110	64	28	6	0
2	142	98	51	20	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_196

Figure 1006.1.2001.197
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first Severe TEAE - Alanine Aminotransferase Increased
Safety Population

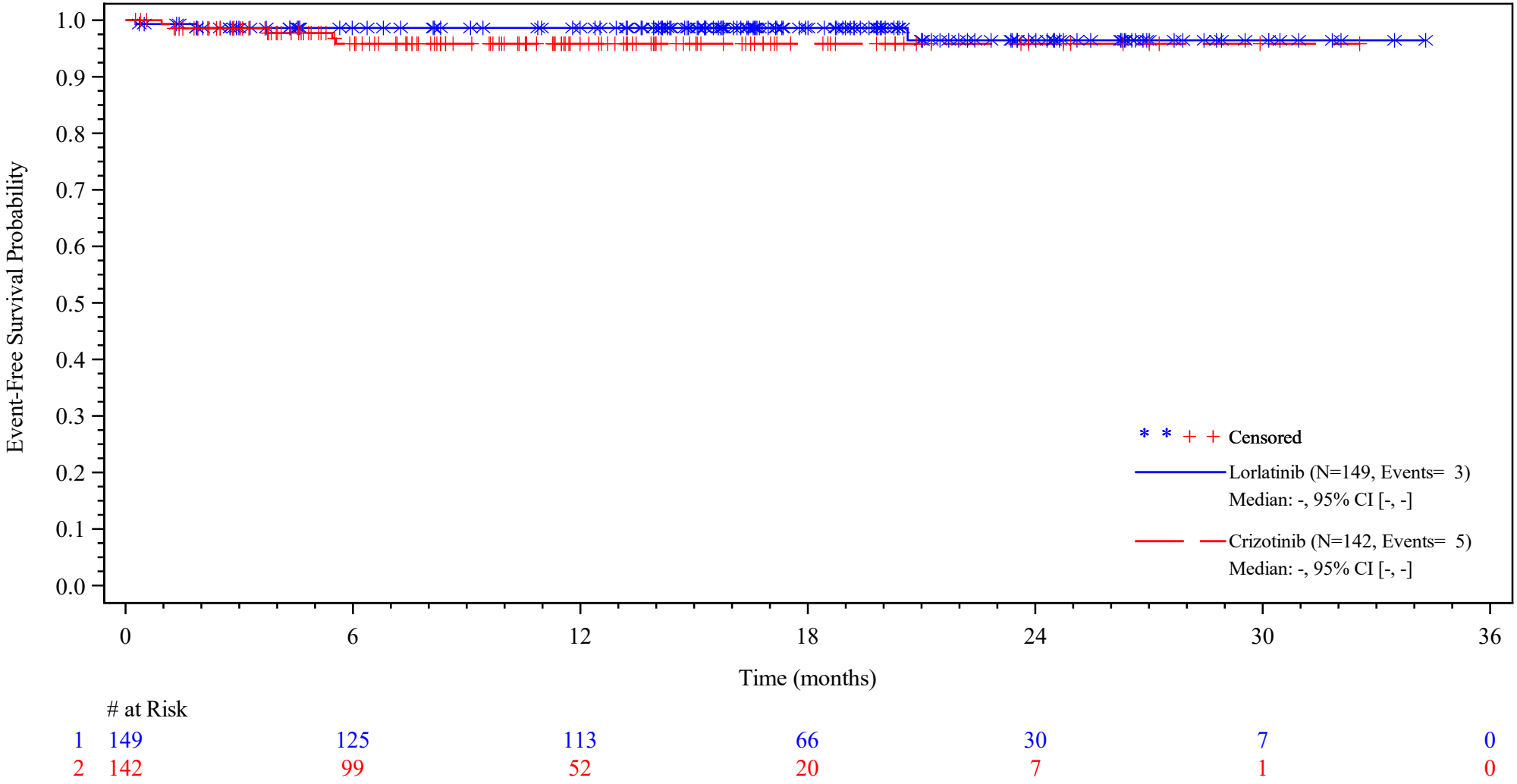


	# at Risk						
1	149	125	112	66	30	7	0
2	142	99	50	20	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; TEAE=treatment-emergent adverse event.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_197

Figure 1006.1.2001.199
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first Severe TEAE - Aspartate Aminotransferase Increased
Safety Population

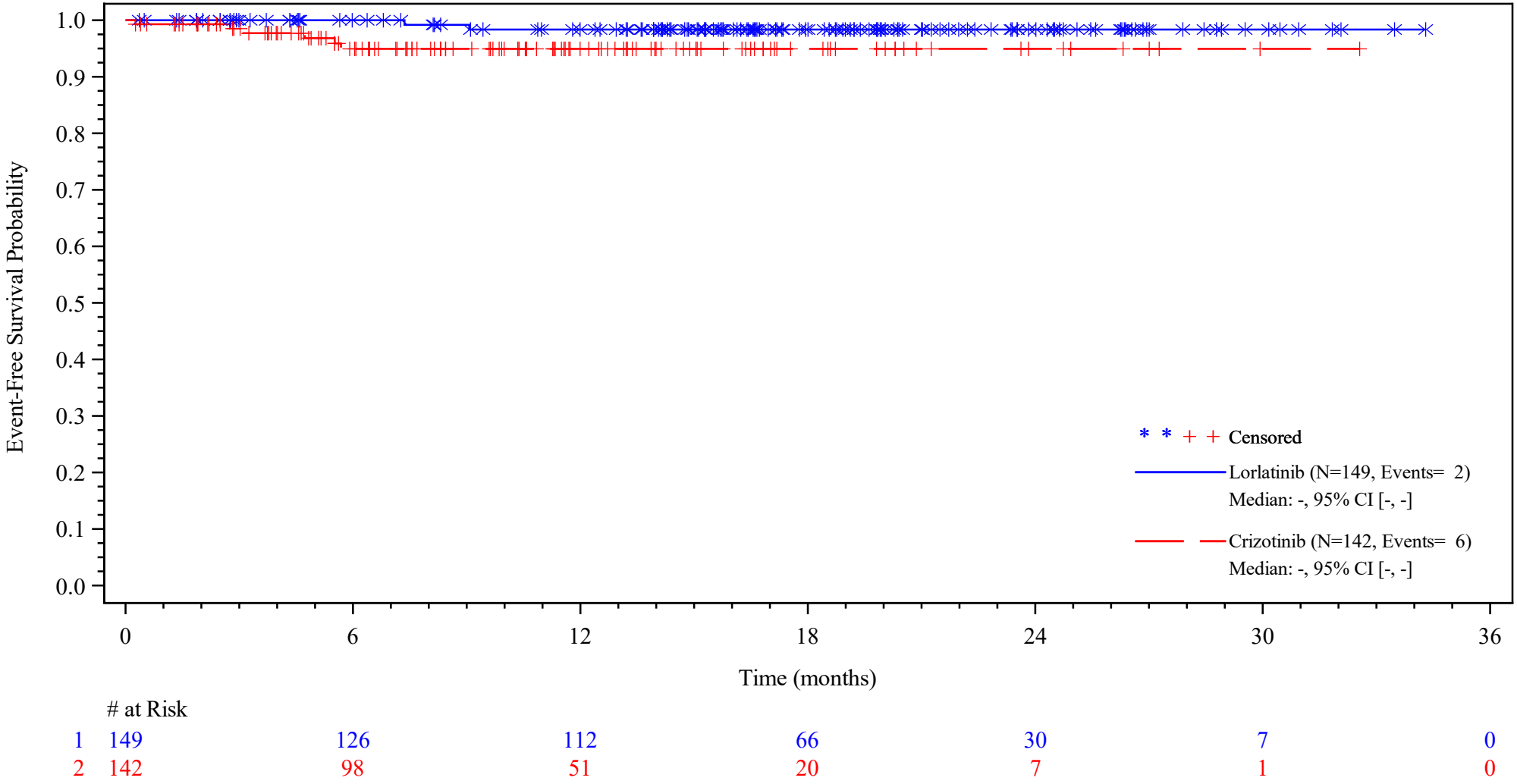


	# at Risk						
1	149	125	113	66	30	7	0
2	142	99	52	20	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; TEAE=treatment-emergent adverse event.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_199

Figure 1006.1.2001.200
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first Severe TEAE - Blood Creatine Phosphokinase Increased
Safety Population

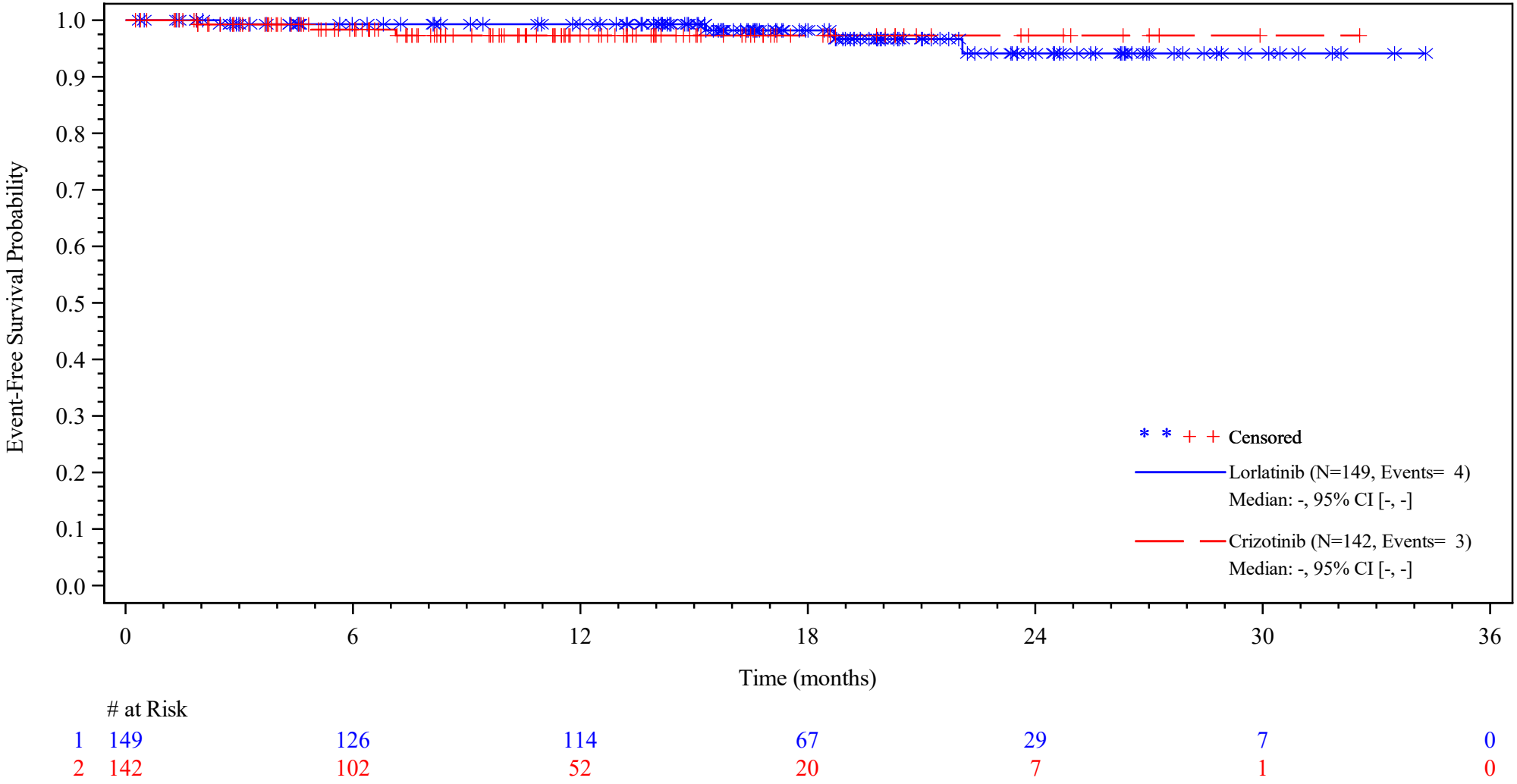


	# at Risk						
1	149	126	112	66	30	7	0
2	142	98	51	20	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; TEAE=treatment-emergent adverse event.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_200

Figure 1006.1.2001.202
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first Severe TEAE - Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps) (SOC)
Safety Population

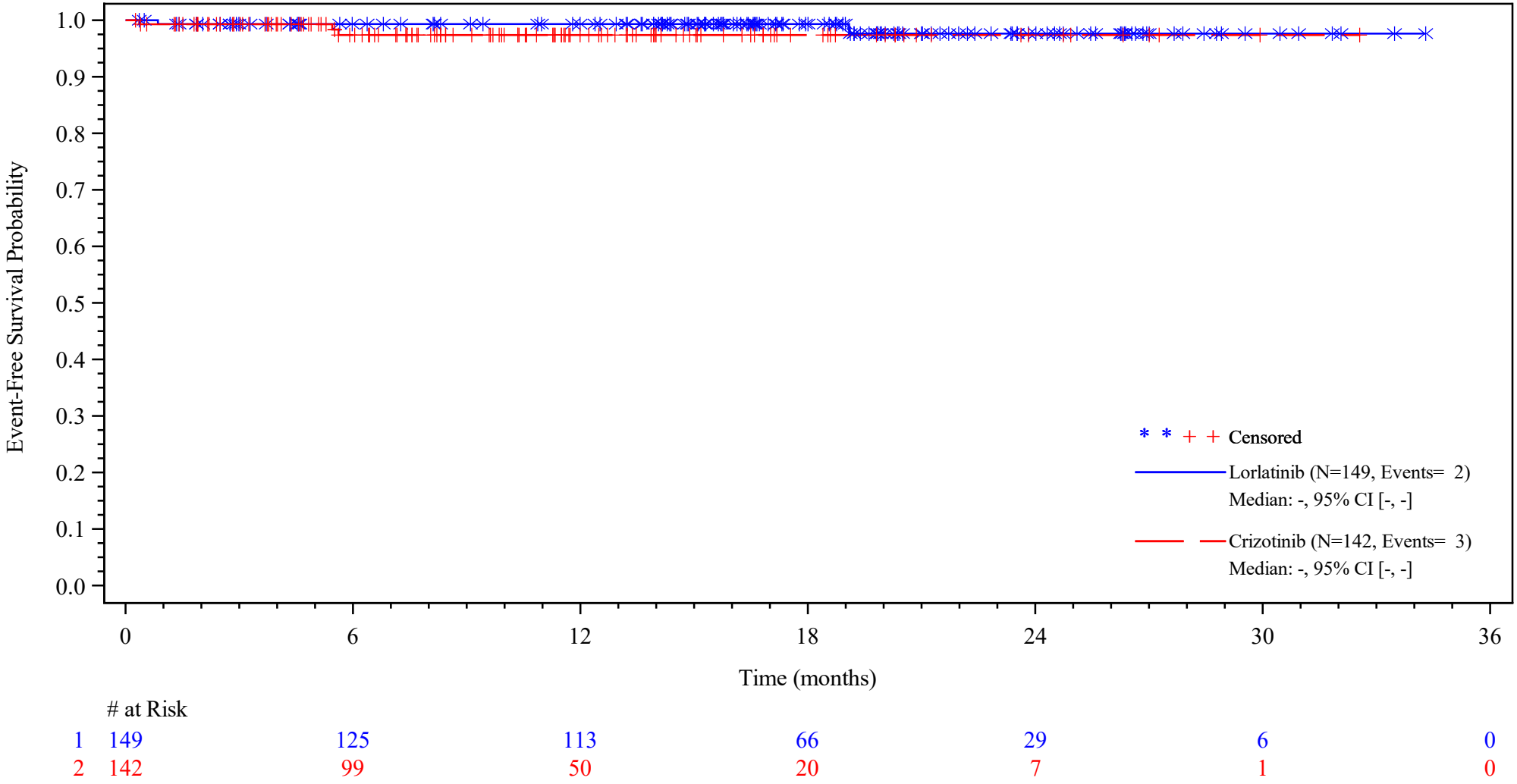


	# at Risk						
1	149	126	114	67	29	7	0
2	142	102	52	20	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_202

Figure 1006.1.2001.203
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TESAE - Gastrointestinal Disorders (SOC)
Safety Population

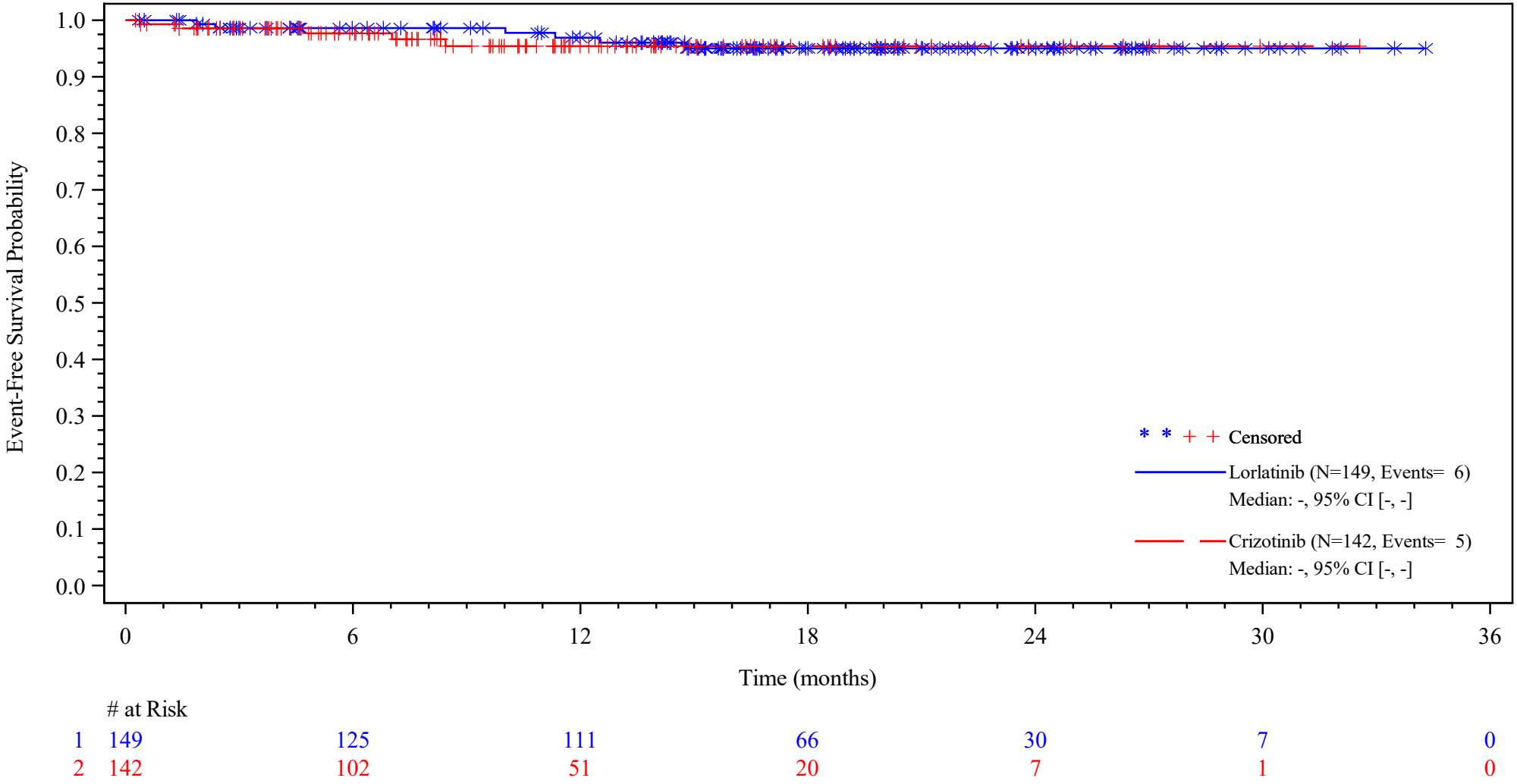


	# at Risk						
1	149	125	113	66	29	6	0
2	142	99	50	20	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; SOC=system organ class; TESAE=treatment-emergent serious adverse event.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_203

Figure 1006.1.2001.204
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TESAE - General Disorders And Administration Site Conditions (SOC)
Safety Population

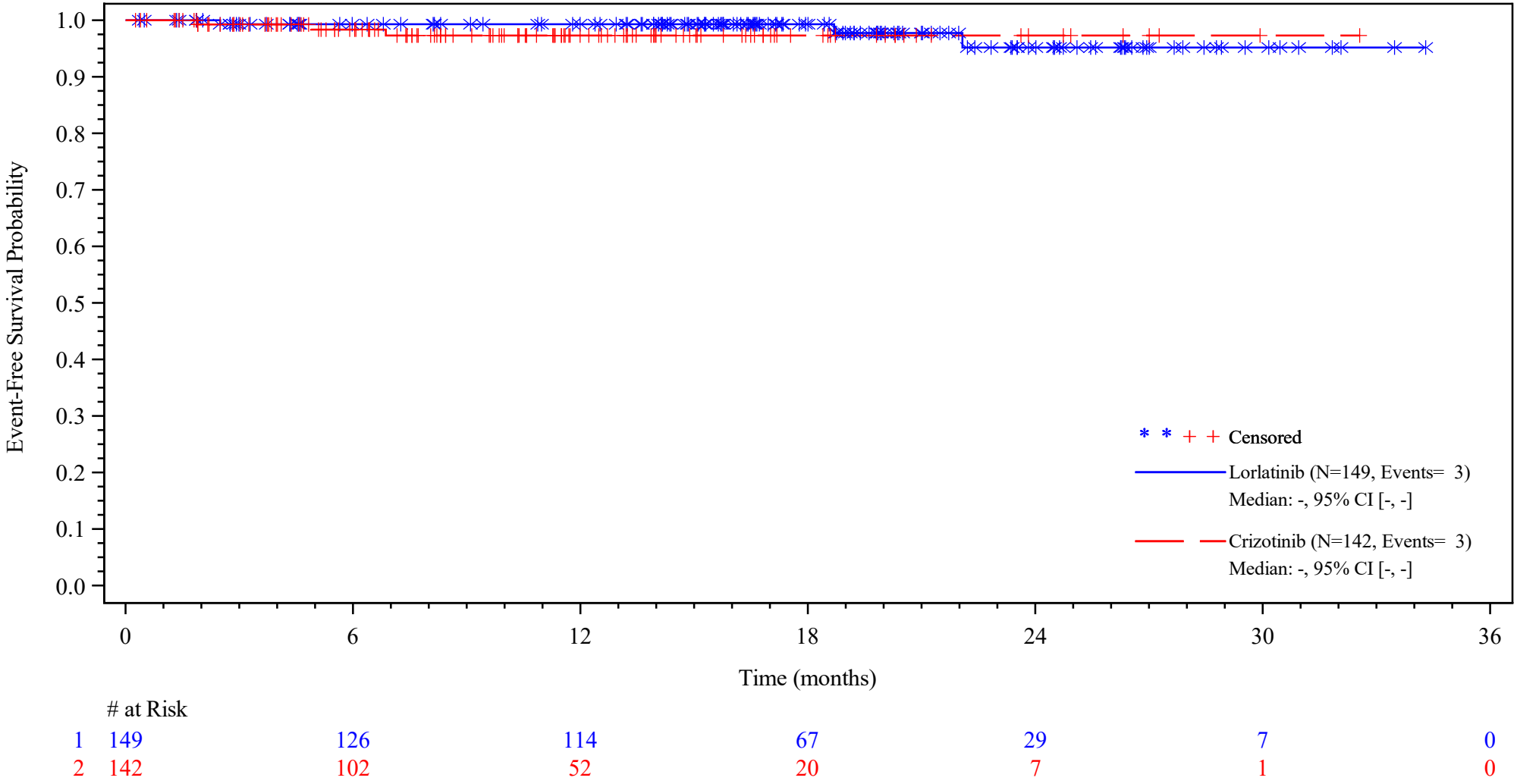


	# at Risk						
1	149	125	111	66	30	7	0
2	142	102	51	20	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; SOC=system organ class; TESAE=treatment-emergent serious adverse event.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_204

Figure 1006.1.2001.205
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TESAE - Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps) (SOC)
Safety Population

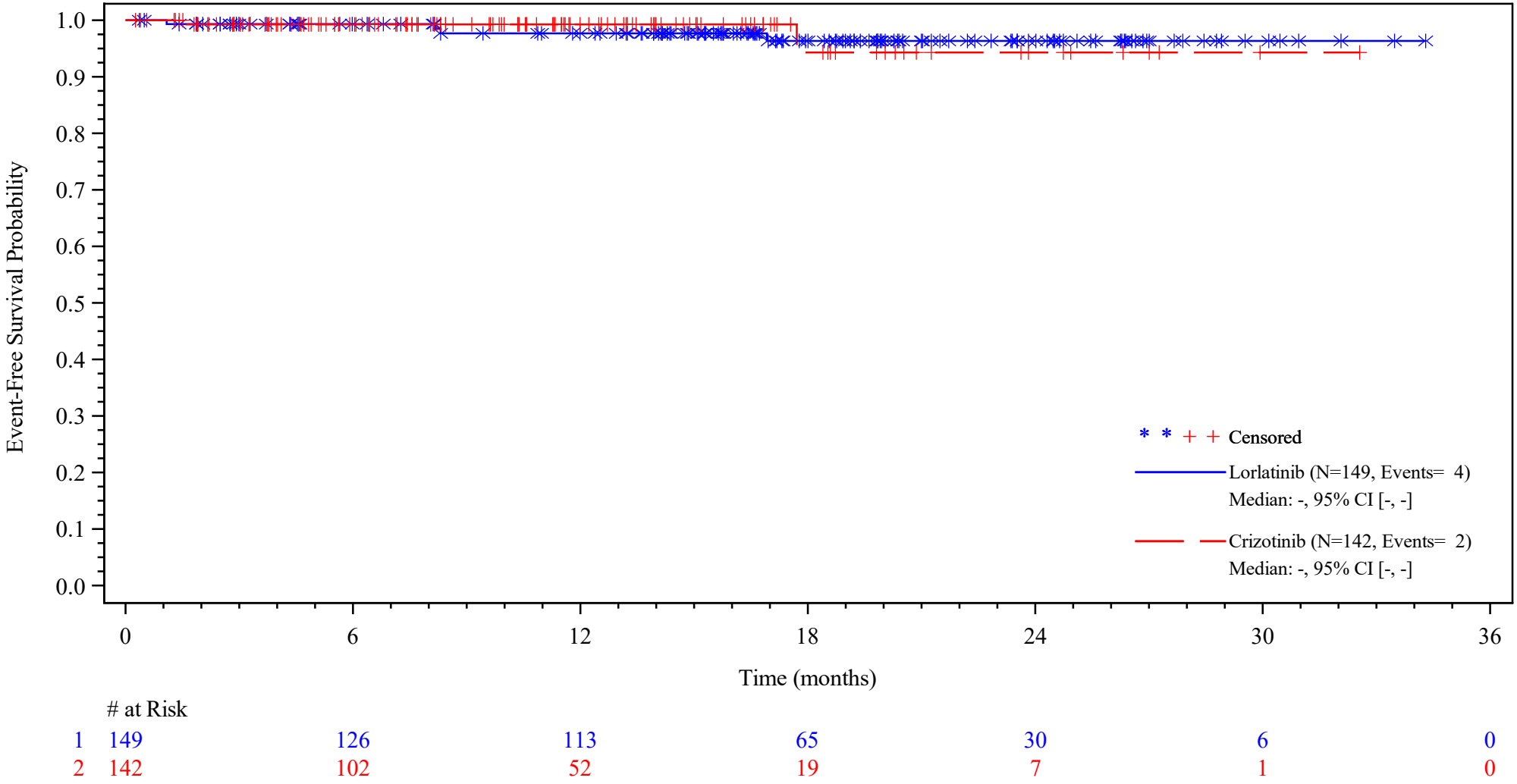


	# at Risk						
1	149	126	114	67	29	7	0
2	142	102	52	20	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; SOC=system organ class; TESAE=treatment-emergent serious adverse event.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_205

Figure 1006.1.2001.206
Lorlatinib, B7461006
Kaplan-Meier Plot of Time to first TESAE - Nervous System Disorders (SOC)
Safety Population



	# at Risk						
1	149	126	113	65	30	6	0
2	142	102	52	19	7	1	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; SOC=system organ class; TESAE=treatment-emergent serious adverse event.

PFIZER Cutoff Date: 20MAR2020 Program Name:f_1006_1_2001_206