



IQWiG-Berichte – Nr. 970

**Brigatinib
(nicht kleinzelliges
Lungenkarzinom) –**

Addendum zum Auftrag A20-42

Addendum

Auftrag: A20-85
Version: 1.0
Stand: 25.09.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Brigatinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Addendum zum Auftrag A20-42

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

08.09.2020

Interne Auftragsnummer

A20-85

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Florina Michaela Kerekes
- Fabian Lotz
- Katrin Nink
- Daniela Preukschat

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Angaben zu Folgetherapien.....	2
2.2 Auswertungen zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13.....	3
2.3 Auswertungen zum Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress	5
2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
2.5 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	12
2.6 Zusammenfassung.....	13
3 Literatur	14
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven, kumulative Inzidenzkurven.....	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib	2
Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib	4
Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum ZNS-Progress) – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib	7
Tabelle 4: Subgruppen (Zeit bis zum ZNS-Progress) – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib	9
Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens für die Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13: Brigatinib vs. Crizotinib	11
Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib	12
Tabelle 7: Brigatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L Datenschnitt 28.06.2019).....	15
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (Brust) (EORTC QLQ-LC13), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L Datenschnitt 28.06.2019).....	15
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (Arm / Schulter) (EORTC QLQ-LC13), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L Datenschnitt 28.06.2019).....	16
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (andere) (EORTC QLQ-LC13), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L Datenschnitt 28.06.2019).....	16
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Husten (EORTC QLQ-LC13), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L Datenschnitt 28.06.2019).....	17
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hämoptoe (EORTC QLQ-LC13), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L Datenschnitt 28.06.2019).....	17
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Alopezie (EORTC QLQ-LC13), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L Datenschnitt 28.06.2019).....	18
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dysphagie (EORTC QLQ-LC13), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L Datenschnitt 28.06.2019).....	18
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Mundschmerzen (EORTC QLQ-LC13), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L Datenschnitt 28.06.2019).....	19
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L Datenschnitt 28.06.2019).....	19
Abbildung 11: Kumulative Inzidenzkurven zum Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress nach RECIST (mit Zensierung wegen Progression außerhalb des ZNS, keine vollständige Nachbeobachtung des ZNS-Progress), Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	20
Abbildung 12: Kumulative Inzidenzkurven zum Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress nach RECIST (mit Zensierung wegen Progression außerhalb des ZNS, keine vollständige Nachbeobachtung des ZNS-Progress), Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	20

Abbildung 13: Kumulative Inzidenzkurven zum Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress nach RECIST (mit Zensierung wegen Progression außerhalb des ZNS, keine vollständige Nachbeobachtung des ZNS-Progress), Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	21
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress (ohne Zensierung wegen Progression außerhalb des ZNS, keine vollständige Nachbeobachtung des ZNS-Progress), Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019).....	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
EORTC QLQ-C13	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.09.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-42 (Brigatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier [2] Ergebnisse der Studie ALTA-1L zum Vergleich von Brigatinib mit Crizotinib bei Patientinnen und Patienten mit anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, vorgelegt. In der Studie ALTA-1L wurde neben anderen Endpunkten die Zeit bis zum ZNS-Progress als Endpunkt untersucht. Die im Dossier hierzu vorgelegten Daten waren aus inhaltlichen und methodischen Gründen nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Brigatinib geeignet [1]. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU weitere Auswertungen zum Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress vorgelegt. Darüber hinaus legt der pU Daten zu Folgetherapien sowie Auswertungen zu den Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13) vor [3,4].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen zum EORTC QLQ-LC13, zu antineoplastischen Folgetherapien und zum Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress sowie der zugehörigen Subgruppenanalysen (insb. Patientinnen und Patienten mit und ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn) unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt.

Für das vorliegende Addendum war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 und den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in das vorliegende Addendum aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Angaben zu Folgetherapien

Der pU hat mit der Stellungnahme Angaben zur Folgetherapien nachgereicht. Tabelle 1 zeigt die Folgetherapien der Patientinnen und Patienten in der Studie ALTA-1L.

Tabelle 1: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Brigatinib N = 137	Crizotinib N = 138
ALTA-1L (Datenschnitt 28.06.2019)		
Gesamt	k. A.	k. A.
Operation	0 (0)	2 (1,5)
Strahlentherapie	1 (0,7)	10 (7,3)
systemische Therapie	35 (25,7)	97 (70,8)
ALK-Inhibitor	31 (22,8)	93 (67,9)
Alectinib	10 (7,4)	24 (17,5)
Brigatinib	1 (0,7)	73 (53,3)
Ceritinib	4 (2,9)	5 (3,6)
Crizotinib	11 (8,1)	5 (3,6)
Lorlatinib	14 (10,3)	12 (8,8)
Chemotherapie	15 (11,0)	16 (11,7)
Carboplatin	7 (5,1)	10 (7,3)
Cisplatin	6 (4,4)	4 (2,9)
Docetaxel	3 (2,2)	0 (0)
Erlotinib	1 (0,7)	0 (0)
Etoposid	1 (0,7)	0 (0)
Gemcitabin	2 (1,5)	4 (2,9)
Paclitaxel	1 (0,7)	1 (0,7)
Pemetrexed	11 (8,1)	11 (8,0)
Vinorelbin	0 (0)	1 (0,7)
k. A.: keine Angaben; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Die häufigsten Folgetherapien im Brigatinib-Arm waren Lorlatinib, Crizotinib und Pemetrexed. Die häufigsten Folgetherapien im Crizotinib-Arm waren Brigatinib, Alectinib und Lorlatinib. Die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Brigatinib, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, ist gemäß Fachinformation [5] zugelassen und stellt gemäß Leitlinien eine therapeutische Option dar [6,7].

2.2 Auswertungen zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13

In der Studie ALTA-1L wurden gemäß Protokolländerung vom 21.09.2016 Daten zur Symptomatik auch mit dem Instrument EORTC QLQ-LC13 erhoben. Diese Erfassung startete ca. 4 Monate nach Einschluss der 1. Patientin bzw. des 1. Patienten. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits 134 der insgesamt 275 Patientinnen und Patienten (48,9 %) randomisiert. Der pU 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. Wie in der Dossierbewertung dargelegt, handelt es sich bei den 141 Patientinnen und Patienten, die nach der Einführung des EORTC QLQ-LC13 eingeschlossen wurden, um eine zufällige und repräsentative Teilpopulation und aus den Angaben des pU im Dossier ergaben sich auch keine sonstigen Aspekte, die gegen eine Verwertbarkeit der Daten sprachen [1]. Mit der Stellungnahme hat der pU die Auswertungen zum EORTC QLQ-LC13 vorgelegt.

Verzerrungspotenzial

Die Ergebnisse werden als potenziell hoch verzerrt bewertet. Die Gründe hierfür sind die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie die im Studienverlauf stark sinkenden und zwischen den Therapiearmen differenziellen Rückläufe von Fragebogen. Des Weiteren wurden Patientinnen und Patienten im Kontrollarm selektiv weiterbeobachtet. Nach einem Progress konnten Patientinnen und Patienten im Crizotinib-Arm nach Ermessen des Arztes als Folgetherapie Brigatinib erhalten und wurden auch während dieser Behandlung weiter beobachtet. Für Patientinnen und Patienten, die Brigatinib nicht als Folgetherapie erhielten, endete die Beobachtung 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation.

Ergebnisse

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 – Symptomskalen)

Tabelle 2 zeigt für die Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 die Ergebnisse zum Vergleich von Brigatinib mit Crizotinib bei Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ALTA-1L (Datenschnitt 28.06.2019)					
Morbidität					
Symptomatik					
EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte					
Dyspnoe	63	24,0 [7,4; n. e.] 27 (42,9) ^c	78	8,3 [4,5; 19,3] 42 (53,8) ^c	0,64 [0,39; 1,05]; 0,076
Schmerzen (Brust)	63	n. e. [15,8; n. e.] 23 (36,5) ^c	78	13,9 [7,7; n. e.] 31 (39,7) ^c	0,77 [0,44; 1,32]; 0,307
Schmerzen (Arm / Schulter)	63	n. e. [13,9; n. e.] 21 (33,3) ^c	78	12,1 [6,5; 16,7] 38 (48,7) ^c	0,51 [0,30; 0,88]; 0,011
Schmerzen (andere)	63	15,9 [2,9; n. e.] 29 (46,0) ^c	78	11,5 [4,7; 27,8] 37 (47,4) ^c	0,88 [0,54; 1,45]; 0,620
Husten	63	n. e. [7,4; n. e.] 25 (39,7) ^c	78	24,2 [11,8; n. e.] 29 (37,2) ^c	0,97 [0,57; 1,67]; 0,971
Hämoptoe	63	n. e. 8 (12,7) ^c	78	n. e. 6 (7,7) ^c	1,45 [0,50; 4,20]; 0,507
Alopezie	63	n. e. [18,5; n. e.] 19 (30,2) ^c	78	n. e. [9,5; n. e.] 25 (32,1) ^c	0,76 [0,42; 1,39]; 0,452
Dysphagie	63	24,9 [12,9; n. e.] 26 (41,3) ^c	78	22,1 [13,9; n. e.] 27 (34,6) ^c	0,98 [0,57; 1,69]; 0,873
Mundschmerzen	63	8,3 [3,1; n. e.] 32 (50,8) ^c	78	14,8 [5,5; n. e.] 35 (44,9) ^c	1,14 [0,70; 1,84]; 0,624
periphere Neuropathie	63	n. e. [8,3; n. e.] 24 (38,1) ^c	78	7,4 [3,7; 14,8] 43 (55,1) ^c	0,53 [0,32; 0,89]; 0,017
<p>a. Die Erhebung des EORTC QLQ-LC13 startete ca. 4 Monate nach Einschluss der 1. Patientin bzw. des 1. Patienten. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits 134 der insgesamt 275 Patientinnen und Patienten (48,9 %) randomisiert.</p> <p>b. HR und 95 %-KI berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Studienbeginn und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung) als Kovariaten; p-Wert berechnet mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern</p> <p>c. eigene Berechnung</p>					
<p>EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Für die Skalen Schmerzen (Arm / Schulter) und periphere Neuropathie zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich für beide Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

Für die Skalen Dyspnoe, Schmerzen (Brust), Schmerzen (andere), Husten, Hämoptoe, Alopezie, Dysphagie und Mundschmerzen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 sind in Anhang A dargestellt.

Subgruppen

Für das vorliegende Addendum werden entsprechend dem Vorgehen in der Nutzenbewertung die folgenden Subgruppenmerkmale herangezogen: Geschlecht (weiblich vs. männlich), Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein). Es zeigt sich für keine der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und den herangezogenen Subgruppenmerkmalen.

2.3 Auswertungen zum Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress

Der pU hatte in seinem Dossier Auswertungen zum Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress, bewertet durch ein verblindetes unabhängiges Komitee nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien, vorgelegt. Der ZNS-Progress war definiert als eine Progression bereits zu Studienbeginn vorhandener und / oder Entwicklung neuer Hirnmetastasen. In der Dossierbewertung A20-42 wurde beschrieben, dass die zugrunde gelegten Kriterien nach RECIST die Patientenrelevanz des Endpunkts nicht sicherstellen [1]. Darüber hinaus wurde dargelegt, dass die vom pU vorgelegten Auswertungen unabhängig von der Patientenrelevanz auch aus methodischen Gründen ungeeignet sind, da Patienten nach einer Progression außerhalb des ZNS zensiert wurden [1]. Daher wurde bei den vom pU im Dossier vorgelegten Auswertungen nur ein Teil der ZNS-Progressionen berücksichtigt, nämlich nur solche, die vor einer Progression der Erkrankung außerhalb des ZNS aufgetreten sind. Im Stellungnahmeverfahren hat der pU Auswertungen nachgereicht, bei denen Patientinnen und Patienten nach einem Progress außerhalb des ZNS nicht zensiert wurden [3,4]. Allerdings erfolgte eine Nachbeobachtung des ZNS-Progress gemäß Studienprotokoll nur bis zur letzten Gabe der Studienmedikation, bis zur Krankheitsprogression oder Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie. Das Design der Studie ALTA-1L bedingt daher unabhängig von der Auswertung, dass der ZNS-Progress nicht vollständig erfasst wurde.

Durch die vom pU nachgelieferte Auswertung konnte daher nur für einen selektiven Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten ein möglicher ZNS-Progress auch nach Progression

außerhalb des ZNS in bestimmten Situationen in der Auswertung berücksichtigt werden. Dies betrifft gemäß Angaben des pU folgende Patientinnen und Patienten:

- Patientinnen und Patienten, die nach einem systemischen Progress unter Brigatinib ihre Behandlung nach Maßgabe des Prüfarztes fortsetzen konnten und
- Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme, die bis zur Benachrichtigung über einen systemischen Progress (gemäß verblindetem unabhängigem Komitee) weiterbehandelt wurden, wenn der Prüfarzt keinen Progress festgestellt hatte.

Darüber hinaus wurden gemäß Studienprotokoll auch Patientinnen oder Patienten im Crizotinib-Arm, die nach Krankheitsprogression im Ermessen des Prüfarztes als Folgetherapie Brigatinib erhielten, bis zur letzten Gabe von Brigatinib nachbeobachtet. Gemäß Angaben in den zusätzlichen Analysen im Rahmen der Stellungnahme [4] wurde die Nachbeobachtung dieser Patientinnen und Patienten jedoch in der nachgelieferten Auswertung nicht vollständig berücksichtigt, da diese Patientinnen und Patienten bei der ersten Dosis von Brigatinib zensiert wurden.

Insgesamt umfassen auch die nachgereichten Auswertungen nur einen Teil der Ereignisse zum ZNS-Progress, da diese nach Therapieende nicht systematisch weiterbeobachtet wurden.

Unabhängig von der unvollständigen Erfassung der ZNS-Progressionsereignisse beruht deren Beurteilung ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und berücksichtigt keine von Patientinnen oder Patienten wahrnehmbare Symptomatik. Damit ist die Operationalisierung des Endpunkts wie in der Dossierbewertung zu Brigatinib beschrieben nicht unmittelbar patientenrelevant. Der Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress wird daher nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Darüber hinaus liegen in der Studie ALTA-1L patientenrelevante und von der Patientin bzw. dem Patienten selbst berichtete Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Ergebnisse

Die vom pU im Dossier und in der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen zur Zeit bis zum ZNS-Progress sind in Tabelle 3 dargestellt. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven und kumulativen Inzidenzkurven sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum ZNS-Progress) – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ALTA-1L (Datenschnitt 28.06.2019)					
Morbidity					
Zeit bis zum ZNS-Progress					
mit vollständiger Nachbeobachtung des ZNS- Progress			keine Angaben		
ohne Zensierung wegen Progression außerhalb des ZNS ^b , unvollständige Nachbeobachtung des ZNS- Progress ^c	137	32,29 [k. A.] 30 (21,9)	138	n. e. 42 (30,4)	0,34 [0,21; 0,56]; < 0,001
mit Zensierung wegen Progression außerhalb des ZNS, unvollständige Nachbeobachtung des ZNS- Progress ^c	137	k. A. 22 (16,1)	138	k. A. 36 (26,1)	0,30 [0,17; 0,53] ^d ; < 0,001
<p>a. HR und 95 %-KI berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsparametern (Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Studienbeginn und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung) als Kovariaten; p-Wert berechnet mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach den oben genannten Stratifizierungsparametern</p> <p>b. Für folgende Patientinnen und Patienten wurden auch nach einem Progress außerhalb des ZNS Daten bezüglich eines ZNS-Progresses in der Analyse berücksichtigt: 1. Patientinnen und Patienten, die nach einem systemischen Progress unter Brigatinib ihre Behandlung nach Maßgabe des Prüfarztes fortsetzen konnten, 2. Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme, die bis zur Benachrichtigung über einen systemischen Progress (gemäß verblindetem unabhängigem Komitee) weiterbehandelt wurden, wenn der Prüfarzt keinen Progress festgestellt hatte und 3. Patientinnen oder Patienten im Crizotinib-Arm, die nach Krankheitsprogression im Ermessen des Prüfarztes als Folgetherapie Brigatinib erhielten, allerdings nur bis zur ersten Dosis von Brigatinib.</p> <p>c. Eine systematische Nachbeobachtung des ZNS-Progress erfolgte gemäß Studienprotokoll nur bis zur letzten Gabe der Studienmedikation, bis zur Krankheitsprogression oder Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie.</p> <p>d. konkurrierende Risikoanalyse mit Progression außerhalb des ZNS, ZNS-Progress und Tod als konkurrierende Ereignisse</p> <p>HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZNS: zentrales Nervensystem</p>					

Für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress zeigen sich in beiden Auswertungen (mit bzw. ohne Zensierung wegen Progression außerhalb des ZNS) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Brigatinib.

Subgruppen

Für die mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen zum ZNS-Progress hat der pU keine Subgruppenanalysen vorgelegt. Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter und Hirnmetastasen zu Studienbeginn liegen daher nur für die ursprüngliche Auswertung mit Zensierung wegen Progression außerhalb des ZNS vor [8]. In diesen Analysen zeigt sich für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und den in der Bewertung herangezogenen Subgruppenmerkmalen. In Tabelle 4 werden für das Subgruppenmerkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn unabhängig von der fehlenden statistisch signifikanten Interaktion die Subgruppenergebnisse dargestellt. Die kumulativen Inzidenzkurven für die Subgruppenauswertung sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 4: Subgruppen (Zeit bis zum ZNS-Progress) – RCT, direkter Vergleich: Brigatinib vs. Crizotinib

Studie	Brigatinib		Crizotinib		Brigatinib vs. Crizotinib	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
ALTA-1L (Datenschnitt 28.06.2019)						
Zeit bis zum ZNS-Progress						
mit vollständiger Nachbeobachtung des ZNS-Progress			keine Angaben			
ohne Zensurierung wegen Progression außerhalb des ZNS, unvollständige Nachbeobachtung des ZNS-Progress ^c			keine Angaben			
mit Zensurierung wegen Progression außerhalb des ZNS, unvollständige Nachbeobachtung des ZNS-Progress ^c						
Hirnmetastasen zu Studienbeginn						
ja	41	k. A. 17 (41,5)	40	k. A. 20 (50,0)	0,27 [0,13; 0,57] ^d	< 0,001
nein	96	k. A. 5 (5,2)	98	k. A. 16 (16,3)	0,26 [0,09; 0,71] ^d	0,007
Gesamt					Interaktion:	0,792 ^e
a. HR und 95 %-KI aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Stratifizierungsparametern als Kovariaten						
b. p-Wert für die einzelnen Subgruppen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test; Stratifizierungsvariablen: Vorhandensein von ZNS-Metastasen bei Studienbeginn und vorherige Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung						
c. Eine systematische Nachbeobachtung des ZNS-Progress erfolgte gemäß Studienprotokoll nur bis zur letzten Gabe der Studienmedikation, bis zur Krankheitsprogression oder Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie.						
d. konkurrierende Risikoanalyse mit Progression außerhalb des ZNS, ZNS-Progress und Tod als konkurrierende Ereignisse						
e. p-Wert für die Interaktion: mittels Cox-proportionalem Hazard-Modell berechnet						
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 zeigt die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für die Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 unter Berücksichtigung der nachgereichten Daten.

Im Dossier des pU und den nachgereichten Auswertungen in der Stellungnahme liegen keine Informationen zur Zuordnung des Schweregrads für die Endpunkte (Symptomskalen) des EORTC QLQ-LC13 vor. Daher werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens für die Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13: Brigatinib vs. Crizotinib

Endpunktkategorie Endpunkt	Brigatinib vs. Crizotinib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen - Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
Dyspnoe	Median: 24,0 vs. 8,3 HR: 0,64 [0,39; 1,05]; p = 0,076	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Brust)	Median: n. e. vs. 13,9 HR: 0,77 [0,44; 1,32]; p = 0,307	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Arm / Schulter)	Median: n. e. vs. 12,1 HR: 0,51 [0,30; 0,88]; p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Schmerzen (andere)	Median: 15,90 vs. 11,5 HR: 0,88 [0,54; 1,45]; p = 0,620	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Husten	Median: n. e. vs. 24,2 HR: 0,97 [0,57; 1,67]; p = 0,971	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hämoptoe	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,45 [0,50; 4,20]; p = 0,507	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Alopezie	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,76 [0,42; 1,39]; p = 0,452	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dysphagie	Median: 24,9 vs. 22,1 HR: 0,98 [0,57; 1,69]; p = 0,873	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Mundschmerzen	Median: 8,3 vs. 14,8 HR: 1,14 [0,70; 1,84]; p = 0,624	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
periphere Neuropathie	Median: n. e. vs. 7,4 0,53 [0,32; 0,89]; p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>EORTC QLQ LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall</p>		

2.5 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 6 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib

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

Unter Berücksichtigung der in der Stellungnahme nachgereichten Daten ergeben sich im Vergleich zur Dossierbewertung A20-42 2 weitere positive Effekte in der Kategorie nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen für die Endpunkte Schmerzen (Arm / Schulter) und periphere Neuropathie mit jeweils geringem Ausmaß. Wie bereits in der Dossierbewertung A20-42 beschrieben zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Der positive Effekt im Gesamtüberleben zeigt sich nur bei Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte getrennt nach Patientinnen und Patienten mit und ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn.

Insgesamt überwiegen weiterhin die positiven Effekte und es ergibt sich wie bereits in der Dossierbewertung A20-42 für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

2.6 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib aus der Dossierbewertung A20-42 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 7 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Brigatinib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-42 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 7: Brigatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

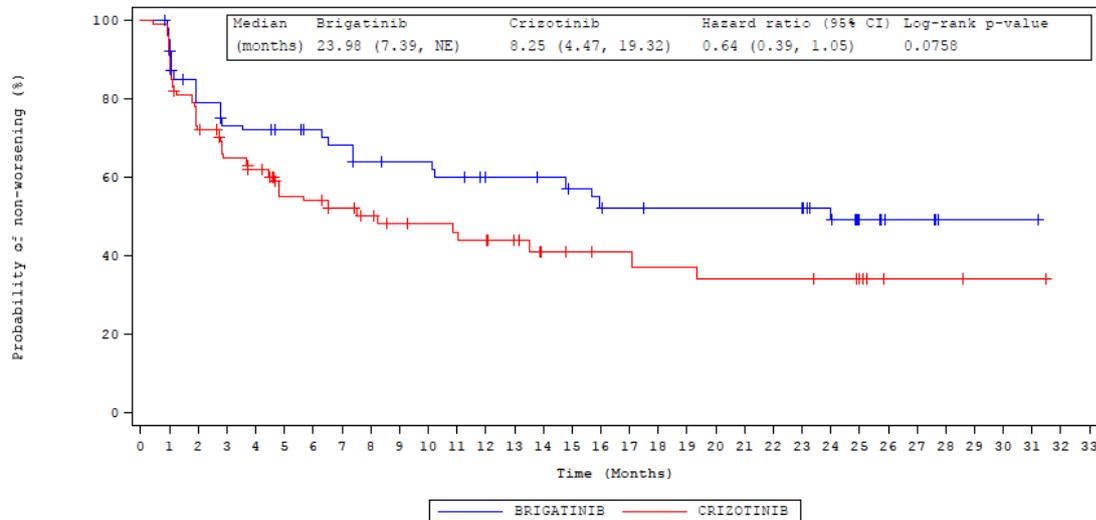
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Alectinib oder Crizotinib	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brigatinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-42 [online]. 30.07.2020 [Zugriff: 04.08.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 950). URL: https://www.iqwig.de/download/A20-42_Brigatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Takeda. Brigatinib (Alunbrig): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 24.04.2020 [Zugriff: 13.08.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/547/>.
3. Takeda. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 950: Brigatinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-42. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/547/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Takeda. Brigatinib (Alunbrig): zusätzliche Analysen zu der Studie AP26113-13-301 im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum IQWiG-Bericht Nr. 950 [unveröffentlicht]. 2020.
5. Takeda. Alunbrig Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2020 [Zugriff: 22.06.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Langversion 1.0 [online]. 02.2018 [Zugriff: 19.06.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer; version 6.2020 [online]. 15.06.2020 [Zugriff: 14.07.2020]. URL: <https://www.nccn.org>.
8. Takeda. A phase 3 multicenter open-label study of brigatinib (AP26113) versus crizotinib in patients with ALK-positive advanced lung cancer; study AP26113-13-301; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2020.

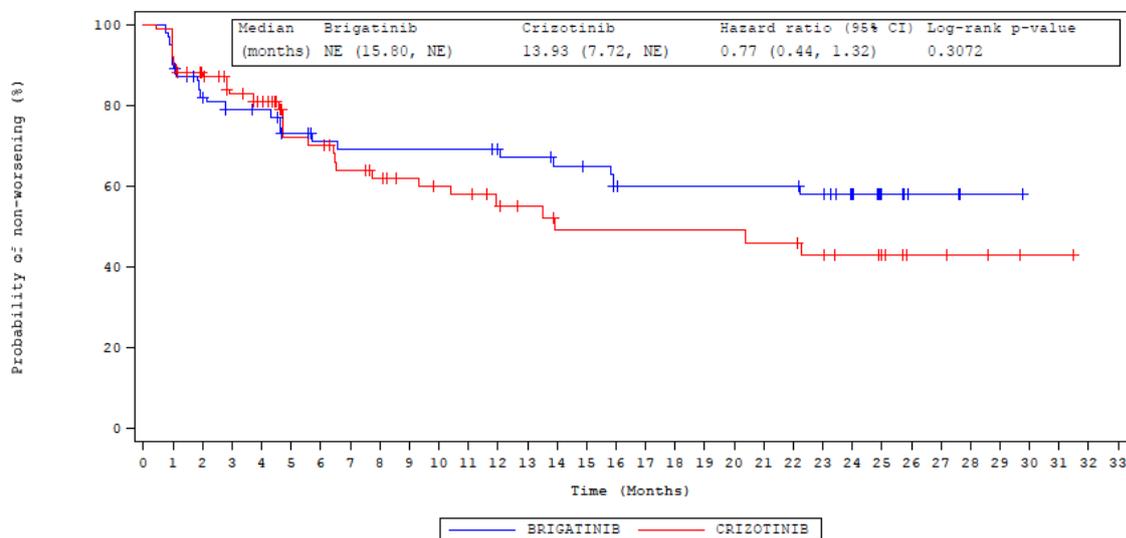
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven, kumulative Inzidenzkurven



N at Risk

BRIGATINIB 63 59 46 42 41 39 37 35 32 31 31 29 26 26 25 23 21 20 19 19 19 19 19 18 14 8 5 5 1 1 1 1 0
 CRIZOTINIB 78 71 55 47 42 33 32 29 26 23 22 21 20 17 13 12 11 11 10 10 9 9 9 9 8 5 2 2 2 1 1 1 0

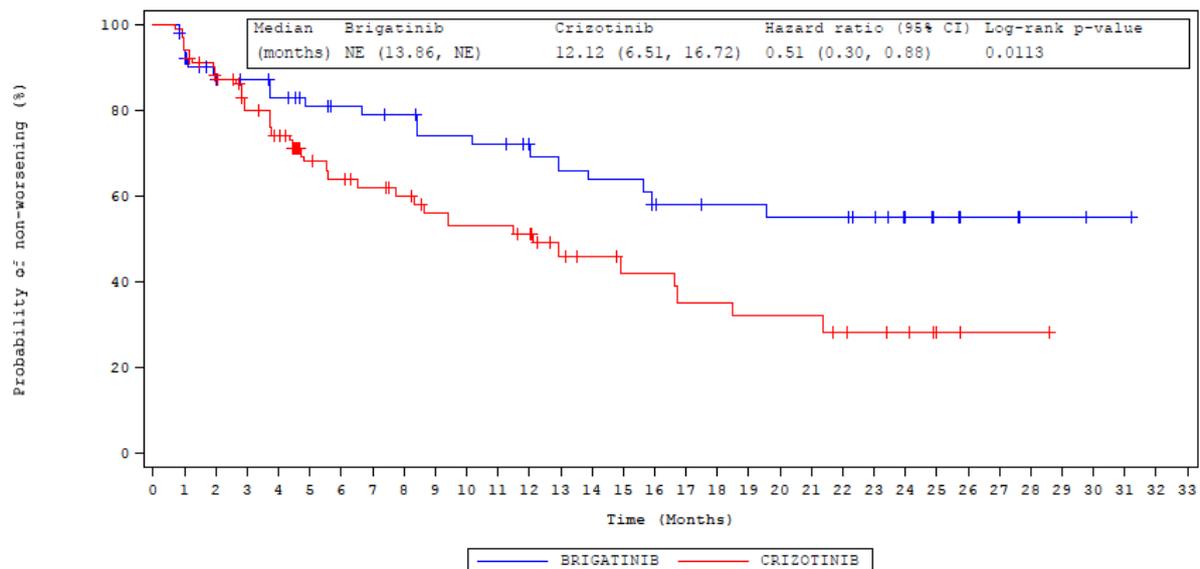
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L Datenschnitt 28.06.2019)



N at Risk

BRIGATINIB 63 57 49 45 44 38 35 34 34 34 34 34 32 31 29 28 25 24 24 24 24 24 24 24 22 17 8 5 5 1 1 1 0
 CRIZOTINIB 78 72 64 56 51 39 38 33 30 27 25 24 21 19 16 16 16 16 16 16 16 16 15 13 11 8 4 4 4 3 2 1 1 0

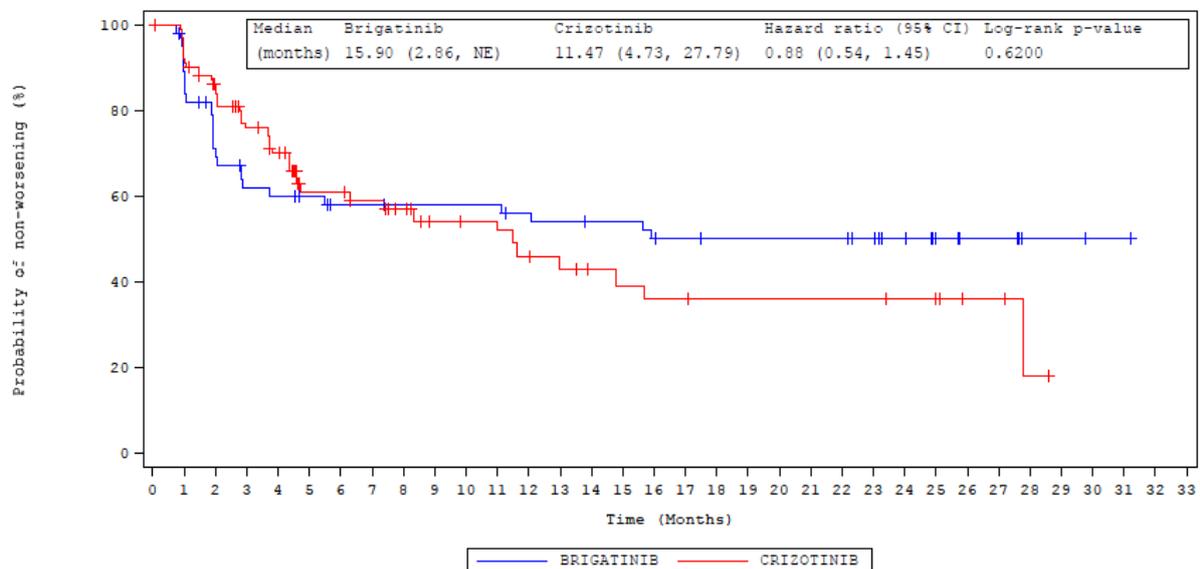
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (Brust) (EORTC QLQ-LC13), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L Datenschnitt 28.06.2019)



N at Risk

BRIGATINIB	63	58	49	47	44	39	37	36	34	31	31	30	27	25	24	24	21	20	18	18	17	17	17	15	11	8	6	6	2	2	1	1	0
CRIZOTINIB	78	73	66	56	50	38	35	32	29	25	24	24	22	16	14	12	12	10	10	9	9	9	7	6	5	2	1	1	1	1	0		

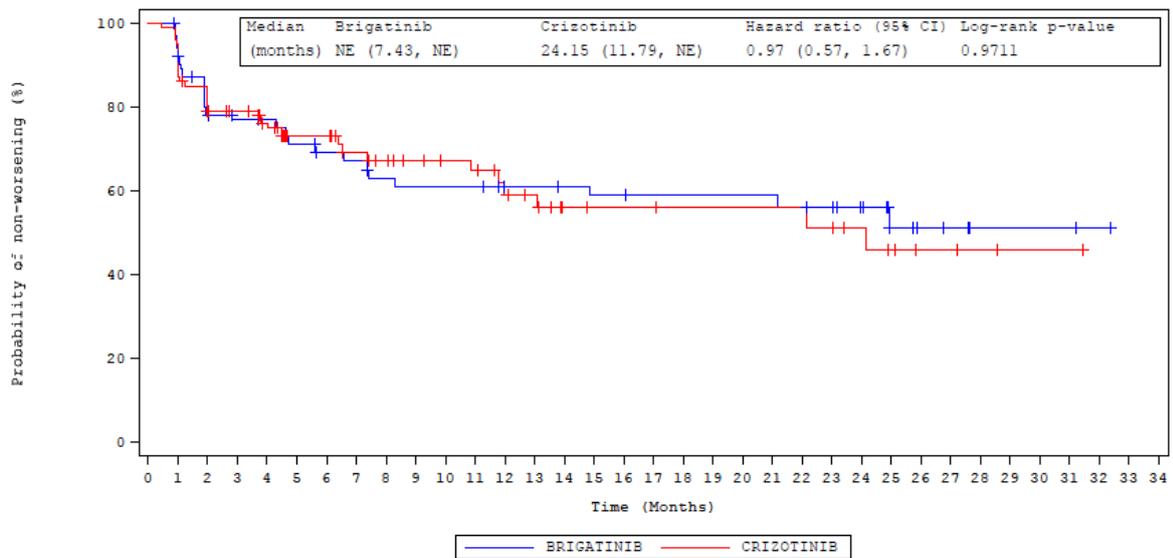
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (Arm / Schulter) (EORTC QLQ-LC13), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L Datenschnitt 28.06.2019)



N at Risk

BRIGATINIB	63	55	42	36	35	33	30	30	28	28	28	28	26	25	24	24	22	21	19	19	19	19	19	17	13	8	6	6	2	2	1	1	0
CRIZOTINIB	78	71	62	52	45	32	32	29	25	20	19	19	16	14	12	11	10	10	9	9	9	9	9	9	8	6	3	3	1	0			

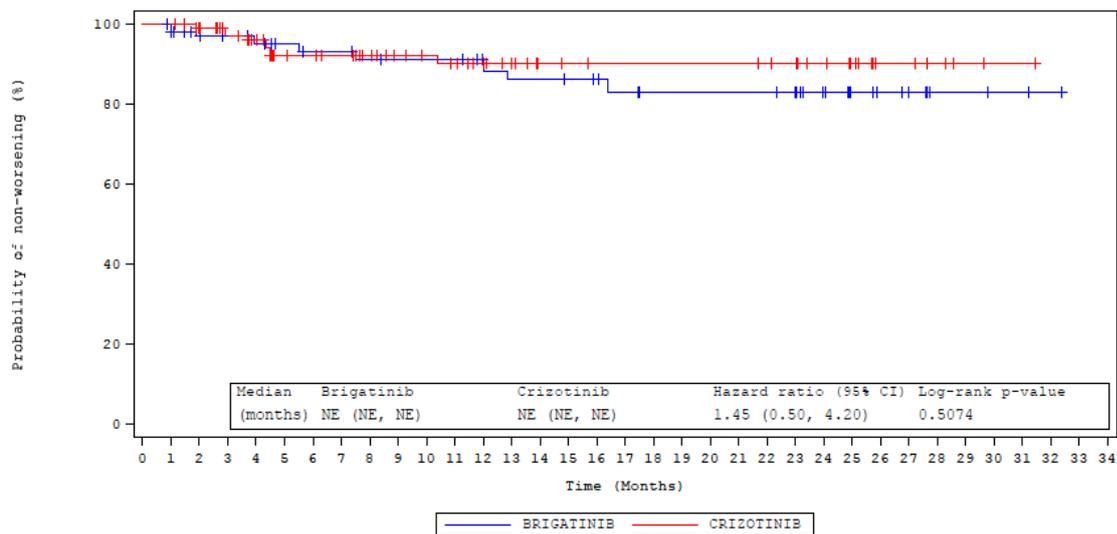
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (andere) (EORTC QLQ-LC13), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L Datenschnitt 28.06.2019)



N at Risk

BRIGATINIB 63 57 46 43 42 38 35 34 31 30 30 27 27 26 25 25 24 24 24 24 23 22 18 9 7 6 2 2 2 2 1 0
 CRIZOTINIB 78 71 59 56 49 40 40 34 31 28 26 25 21 19 14 13 13 13 12 12 12 12 11 9 6 3 3 2 1 1 1 0

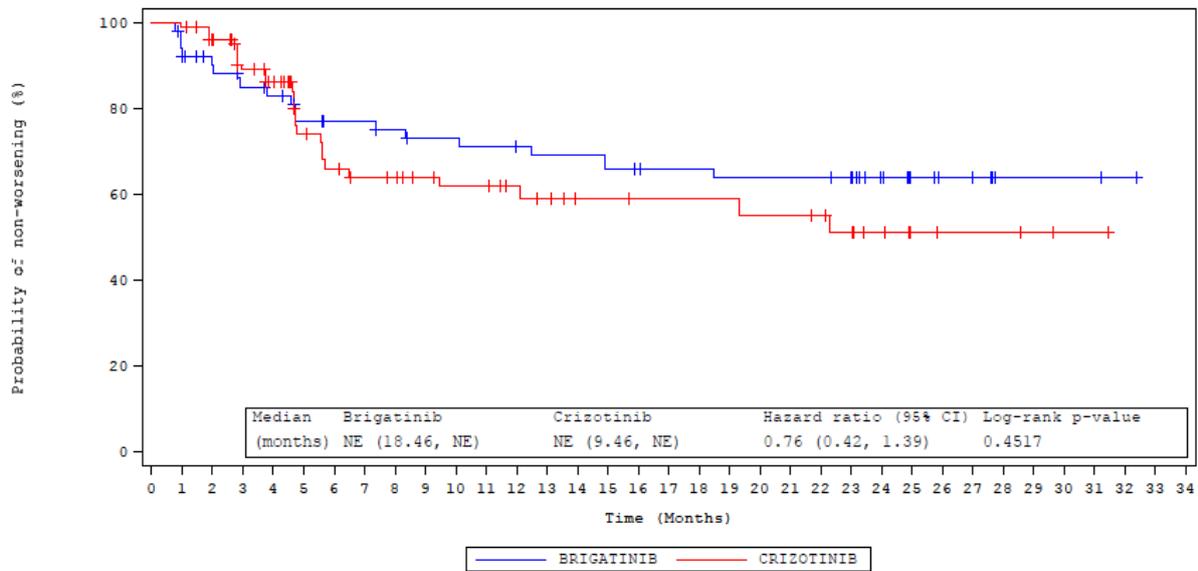
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Husten (EORTC QLQ-LC13), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L Datenschnitt 28.06.2019)



N at Risk

BRIGATINIB 63 61 55 53 51 47 45 45 43 42 42 39 37 37 36 35 33 31 31 31 31 29 22 13 11 7 3 3 2 2 1 0
 CRIZOTINIB 78 73 71 65 59 50 49 47 43 39 37 35 32 28 24 23 22 22 22 22 22 22 21 20 17 12 6 6 4 2 1 1 0

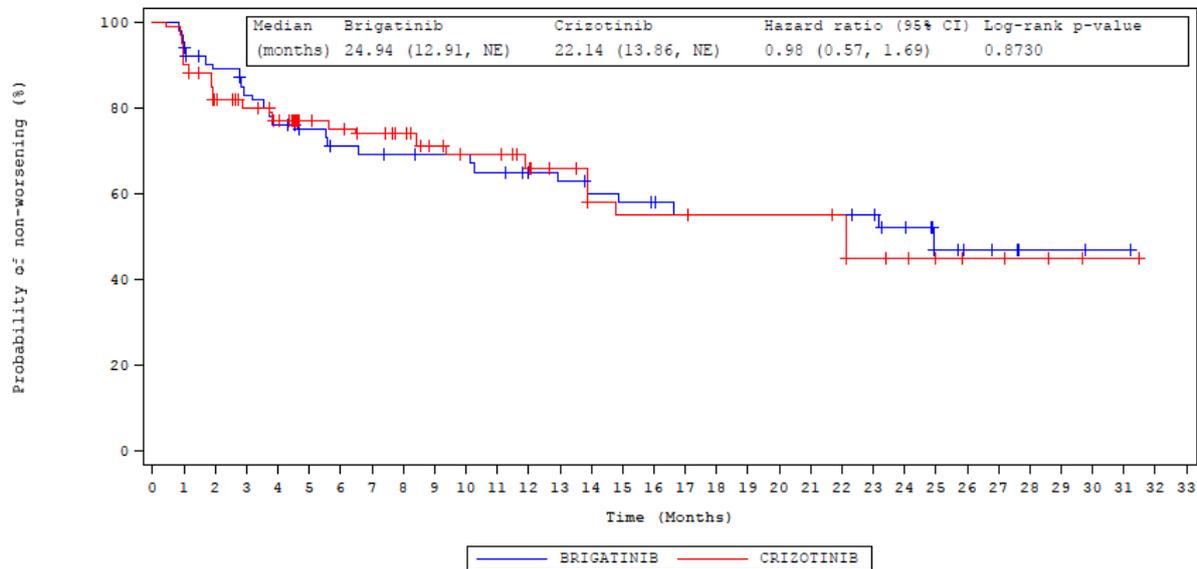
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hämoptoe (EORTC QLQ-LC13), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L Datenschnitt 28.06.2019)



N at Risk

BRIGATINIB 63 57 52 48 46 40 38 39 35 33 33 32 31 30 30 29 28 27 27 26 26 26 26 24 18 11 8 7 2 2 2 2 1 0
 CRIZOTINIB 78 77 69 59 52 39 34 31 30 27 25 25 22 20 17 17 16 16 16 16 15 15 14 12 9 5 3 3 3 3 2 1 1 0

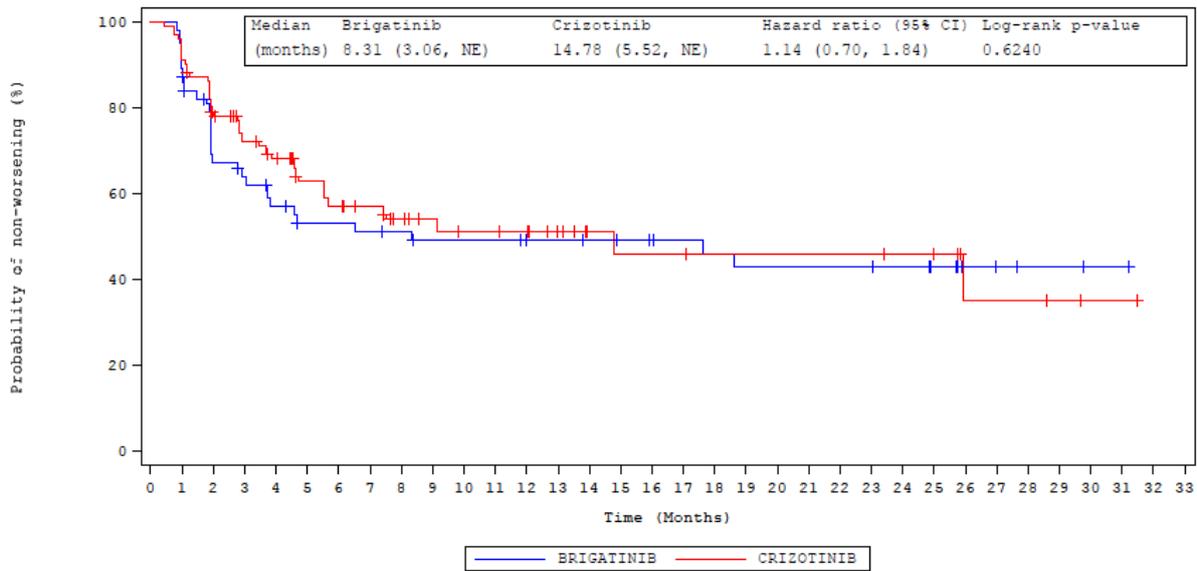
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Alopezie (EORTC QLQ-LC13), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L Datenschnitt 28.06.2019)



N at Risk

BRIGATINIB 63 60 52 48 44 40 37 36 34 33 33 31 28 27 25 24 23 21 21 21 21 21 21 20 15 8 6 5 2 2 1 1 0
 CRIZOTINIB 78 70 60 55 50 42 40 37 34 29 26 26 22 19 15 14 14 14 13 13 13 13 12 9 8 5 4 4 3 2 1 1 0

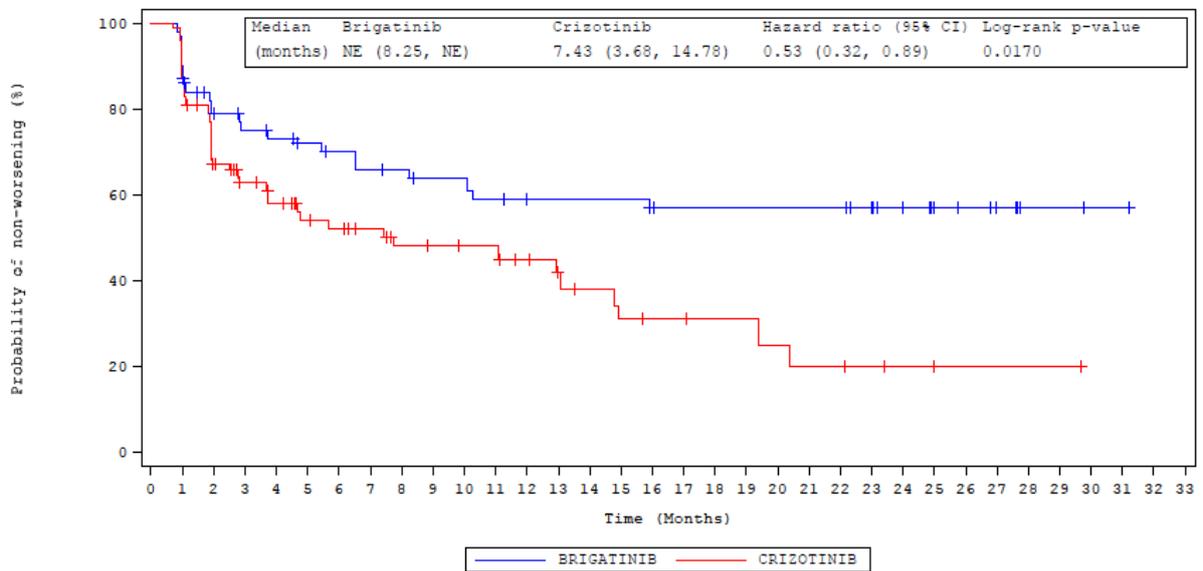
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dysphagie (EORTC QLQ-LC13), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L Datenschnitt 28.06.2019)



N at Risk

BRIGATINIB	63	56	40	37	32	27	27	26	25	23	23	23	21	21	20	19	18	17	16	15	15	15	15	15	12	8	5	4	2	2	1	1	0
CRIZOTINIB	78	71	59	50	44	36	33	30	25	22	20	20	19	15	11	10	10	10	9	9	9	9	9	9	8	7	3	3	3	2	1	1	0

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Mundschmerzen (EORTC QLQ-LC13), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L Datenschnitt 28.06.2019)



N at Risk

BRIGATINIB	63	57	46	42	40	37	35	33	31	29	29	27	25	25	25	25	23	22	22	22	22	22	22	22	19	15	11	10	6	2	2	1	1	0
CRIZOTINIB	78	68	48	40	35	29	27	24	20	19	18	18	15	12	10	8	7	7	6	6	5	4	4	3	2	1	1	1	1	1	1	1	0	

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L Datenschnitt 28.06.2019)

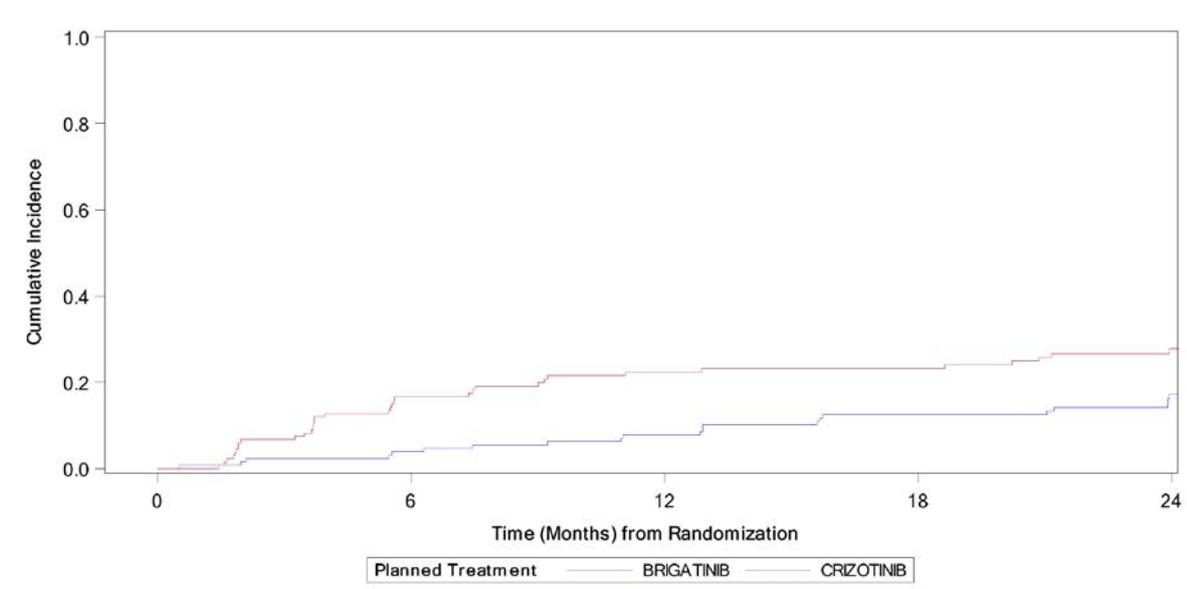


Abbildung 11: Kumulative Inzidenzkurven zum Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress nach RECIST (mit Zensierung wegen Progression außerhalb des ZNS, keine vollständige Nachbeobachtung des ZNS-Progress), Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)

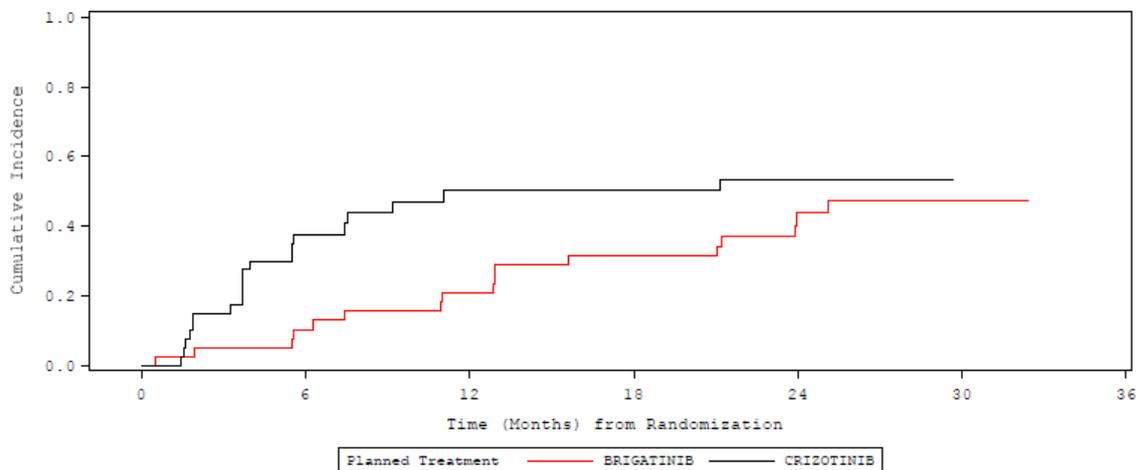


Abbildung 12: Kumulative Inzidenzkurven zum Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress nach RECIST (mit Zensierung wegen Progression außerhalb des ZNS, keine vollständige Nachbeobachtung des ZNS-Progress), Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)

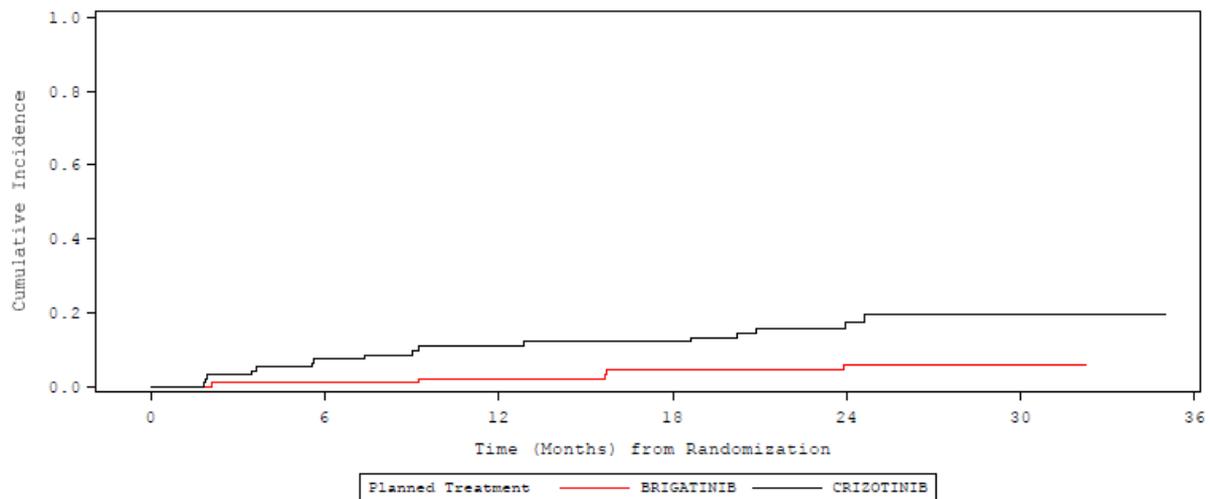


Abbildung 13: Kumulative Inzidenzkurven zum Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress nach RECIST (mit Zensierung wegen Progression außerhalb des ZNS, keine vollständige Nachbeobachtung des ZNS-Progress), Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)

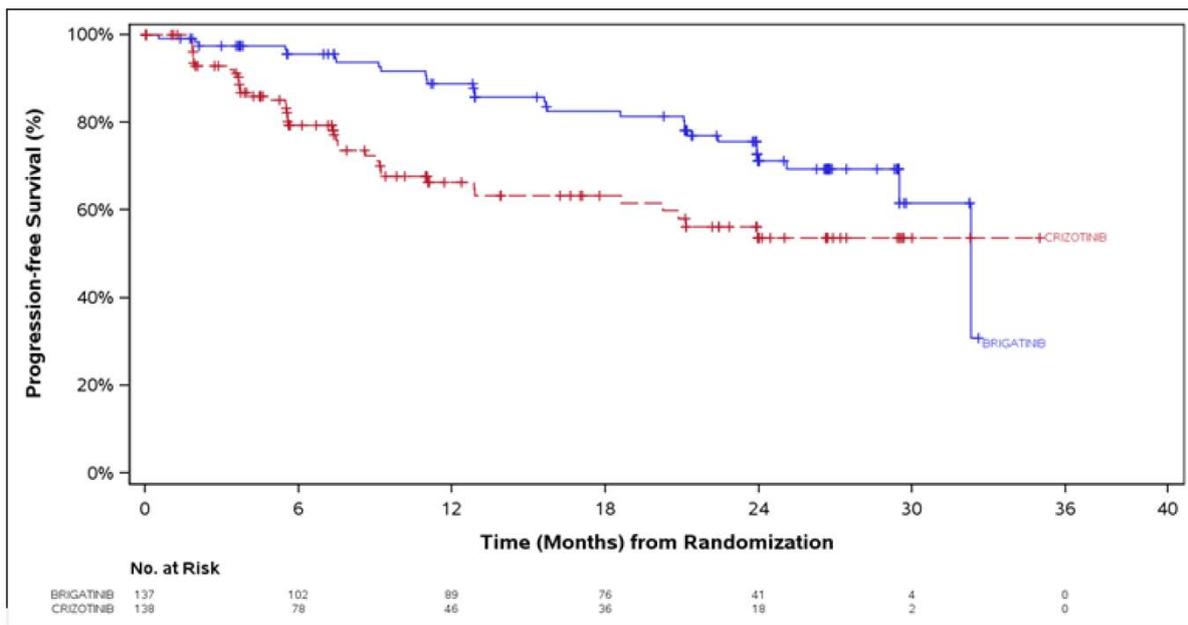


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress (ohne Zensierung wegen Progression außerhalb des ZNS, keine vollständige Nachbeobachtung des ZNS-Progress), Gesamtpopulation (Studie ALTA-1L, Datenschnitt 28.06.2019)