

# Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2019\_092 Brigatinib til  
førstelinjebehandling av ALK-positiv  
ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Vurdering av innsendt dokumentasjon

16-11-2020

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relative effekt. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Forenklet metodevurdering av Alunbrig (brigatinib) i henhold til ID2019\_092 Brigatinib til førstelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Takeda.

### Bakgrunn

Alunbrig er et legemiddel til behandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft. Den kliniske effekten ved behandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 50 pasienter er aktuelle for behandling med Alunbrig i førstelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft hvert år i Norge.

### Førstelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft i norsk klinisk praksis

For pasienter med påvist ALK-translokasjon anbefales alektinib i første linje. For de som har blitt behandlet med krizotinib i førstelinje anbefales etterfølgende behandling med ceritinib eller brigatinib.

Brigatinib er inkludert i anbudet for behandling av lungekreft, LIS 2007e til pasienter som tidligere har brukt krizotinib.

### Effektdokumentasjon

I mangel på direkte sammenlignende studier har Takeda gjennomført en indirekte sammenligning av brigatinib og alektinib basert på de pivotale fase III-studiene ALTA-1L og ALEX utført i relevant populasjon. Legemiddelverket vurderer at studiene er av god metodisk kvalitet og egnet til formålet.

Den indirekte sammenligningen utført av TAKEDA viser at brigatinib ikke er dårligere enn alektinib mht komitévurdert progresjonsfri overlevelse (PFS). Når det gjelder totaloverlevelse (OS) er resultatene fortsatt umodne og dermed for usikre til å konkludere statistisk.

Legemiddelverket har gjort noen egne eksplorative analyser. Med hensyn til utfallsmålet tid til CNS-progresjon (CNS-PFS) tyder analysene gjennomført av Legemiddelverket på at alektinib kan ha noe bedre effekt for CNS-PFS enn brigatinib. For bivirkninger av grad  $\geq 3$ , og dosereduksjoner og avbrudd, tyder analyser gjennomført av Legemiddelverket på at alektinib kan ha færre slike hendelser enn brigatinib. Resultatene er svært usikre på grunn av at den anvendte metodikken (Bucher) ikke kontrollerer for ulikheter i pasientkarakteristika (ikke teknisk mulig med tilgjengelige data), usikkerhet rundt de dataene som inngår i beregningene og svært vide konfidensintervaller.

### Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å vurdere relativ effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av

alvorlighetsgrad. I tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av tilsvarende pasientpopulasjon som omtales i denne metodevurderingen, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på ca. 16 QALYs.

### **Budsjettkonsekvenser**

Legemiddelverket har i henhold til bestillingen ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Takeda har levert en adekvat utført indirekte sammenligning av brigatinib og alektinib på de fleste relevante utfallsmål. Legemiddelverket har etterspurt, men ikke mottatt analyser for indirekte sammenlikning av relativ effekt på CNS-PFS og bivirkninger. Basert på at dette ble ansett å være viktige endepunkter gjennomførte Legemiddelverket egne eksplorative analyser basert på offentlig tilgjengelig informasjon, med de begrensninger dette innebærer.

Legemiddelverket vurderer at brigatinib trolig ikke er dårligere enn alektinib mht komitévurdert progresjonsfri overlevelse (PFS), selv om det er usikkerhet reflektert i vide konfidensintervall. For OS er dataene umodne, og resultatet for usikkert til å konkludere.

Når det gjelder CNS-PFS og bivirkninger tyder Legemiddelverkets eksplorative analyser på en fordel i favør alektinib. Resultatene er svært usikre. CNS-PFS ble trukket frem av de oppnevnte kliniske ekspertene som et endepunkt som, alt annet likt, ville kunne være av betydning i valg av legemiddel.

Den innsendte dokumentasjonen har ikke dokumentert fordeler ved behandling med brigatinib som kan rettferdiggjøre at brigatinib kan ha en høyere pris enn alektinib ved behandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft.

### **LIS-anbud**

Ytterligere informasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
INNHALDSFORTEGNELSE .....	5
LOGG .....	7
ORDLISTE .....	9
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>11</b>
1.1 PROBLEMSTILLING .....	11
1.2 ANAPLASTISK LYMFOM KINASE (ALK)-POSITIV AVANSERT IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT (NSCLC) .....	11
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i> .....	11
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	11
1.4 BEHANDLING AV ALK-POSITIV IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT I FØRSTELINJE .....	12
1.4.1 <i>Behandling med brigatinib</i> .....	12
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	13
1.4.3 <i>Plassering av brigatinib i behandlingstilbudet</i> .....	13
1.4.4 <i>Komparator</i> .....	14
1.4.5 <i>Behandling med alektinib</i> .....	14
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>15</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER .....	15
2.2 INDIREKTE SAMMENLIGNING AV BRIGATINIB OG ALEKTINIB.....	17
2.2.1 <i>Resultater fra indirekte sammenlikninger</i> .....	17
2.3 LEGEMIDDELVERKETS OPPSUMMERING OG VURDERING AV STUDIEDESIGN OG PICO .....	20
2.3.1 <i>Studiedesign</i> .....	20
2.3.2 <i>Populasjon</i> .....	21
2.3.3 <i>Intervensjon</i> .....	22
2.3.4 <i>Komparator</i> .....	22
2.3.5 <i>Utfallsmål</i> .....	22
2.4 INNSPILL FRA KLINISKE EKSPERTER .....	23
OPPSUMMERING OG DISKUSJON .....	25

REFERANSER.....	26
APPENDIKS 1 SYSTEMATISK LITTERATURSØK OG INDIREKTE SAMMENLIKNINGER .....	27
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	51
<i>NoMA's explorative analyses of intracranial efficacy</i> .....	51
<i>NoMA's explorative analyses of adverse events</i> .....	53

## LOGG

<b>Bestillings-ID:</b>	<i>ID_nr 2019_092:Brigatinib til førstelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft</i>
<b>Ordlyd i bestilling:</b>	Forenklet metodevurdering med vurdering av relativ effekt mot alektinib (B) gjennomføres av Statens legemiddelverk for brigatinib (Alunbrig) som monoterapi til behandling av ALK-positiv ikke småcellet lungekreft (NSCLC) som tidligere ikke er behandlet med en ALK-hemmer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
<b>Forslagstiller:</b>	
<b>Legemiddelfirma:</b>	Takeda
<b>Preparat:</b>	Alunbrig
<b>Virkestoff:</b>	Brigatinib
<b>Indikasjon:</b>	Alunbrig er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som tidligere ikke er behandlet med en ALK-hemmer.
<b>ATC-nr:</b>	L01XE43

### Prosess

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	09-10-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	14-05-2020
Klinikere kontaktet for første gang	17-09-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	19-06-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	27-08-2020 16-09-2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	21-09-2020
Rapport ferdigstilt:	16-11-2020
Saksbehandlingstid:	193 dager hvorav 25 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 168 dager.
Saksutredere:	Rita Hvalbye Randi Krontveit
Kliniske eksperter:	Øystein Fløtten Odd Terje Brustugun Martin Petersen

Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis).

Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.



## ORDLISTE

---

Forkortelse/ term	Definisjon
AE	Adverse event
ALAT	Alanin aminotransferase
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
ALK+	Anaplastic lymphoma kinase positive
APTT	Aktivert partiell tromboplastintid
ASAT	Aspartat aminotransferase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BTOG	British Thoracic Oncology Group
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CI	Confidence interval
CNS	Central nervous system
CNS-PFS	Progresjonsfri overlevelse uten metastaser i sentralnervesystemet
CPK	creatine phosphokinase
CSR	Clinical study report
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EML4	Echinoderm microtubule-associated protein-like 4
EOPE	Early-onset pulmonary event
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30
ESMO	European Society of Medical Oncology
ESS	Effective sample size
FDA	Food and drug administration
HR	Hazard ratio
HTA	Health Technology Assessment
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
INV	Investigator
IPD	Individual patient data
IRC	Independent review committee
ITC	Indirect treatment comparison
ITT	Intention-to-treat

KI	Konfidensintervall
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MAIC	Matched-adjusted indirect comparison
N	Number
NA	Not applicable
NE	not evaluable
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NR	Not reported
NSCLC	Non-small cell lung cancer
ORR	Objective response rate/ Overall response rate
OS	Overall survival
PF	Prognostic factors
PFS	Progression-free survival
PRISMA	Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis
QoL	Quality of Life
RCT	Randomised controlled trial
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RPSFTM	Rank preserving failure time model
SAE	Serious adverse event
TEAE	Treatment emergent adverse event
TKI	Tyrosine kinase inhibitor
TEAE	Treatment emergent adverse event
TTR	Time to response

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes brigatinib til behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfom kinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i førstelinje. Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med vurdering av relativ effekt og sikkerhet ved bruk av brigatinib sammenlignet med alektinib i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum (ID2019\_092).

Brigatinib fikk markedsføringstillatelse første gang i november 2018 som *monoterapi for behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK) positiv ikke-småcellet lungekreft tidligere behandlet med krizotinib*. Denne metodevurderingen angår indikasjon utvidelsen av brigatinib som *monoterapi for behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK) positiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere har mottatt behandling med en ALK-hemmer* som fikk godkjent markedsføringstillatelse i april 2020.

En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av brigatinib til behandling av voksne pasienter med ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft i første linje vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

## 1.2 ANAPLASTISK LYMFOM KINASE (ALK)-POSITIV AVANSERT IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT (NSCLC)

Lungekreft er den nest vanligste kreftformen i Norge, mens det på verdensbasis er den mest utbredte kreftformen. NSCLC utgjør ca. 85 % av alle lungekrefttilfellene. En liten undergruppe av disse pasientene igjen får påvist en ALK-translokasjon, noe som resulterer i et fusjonsprotein (som oftest EML4-ALK) som virker som et onkogen og gir økt celledeling, vekst, infiltrasjon og metastasering. Denne undergruppen av ALK-positive pasienter utgjør ca. 3-7 % av NSCLC-pasientene. (1)

### 1.2.1 Pasientgrunnlag

I metodevurdering av Alecensa (alektinib) til samme pasientgruppe ble det estimert et pasientgrunnlag på ca. 50 pasienter(2). Tall fra Reseptregisteret viser at 55 pasienter mottok alektinib i 2019(3). Det er grunn til å tro at flertallet av disse er behandlet i første linje i henhold til gjeldende anbefalinger

## 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. I tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av tilsvarende pasientpopulasjon som omtales i denne metodevurderingen, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på ca. 16 kvalitetsjusterte leveår, QALYs.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å vurdere relativ effekt og sikkerhet av brigatinib sammenlignet med alektinib, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av

alvorlighetsgrad. Dette kriteriet får kun betydning dersom MT-innehaveren dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse.

## 1.4 BEHANDLING AV ALK-POSITIV IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT I FØRSTELINJE

### 1.4.1 Behandling med brigatinib

- Indikasjon:

Brigatinib er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som tidligere ikke er behandlet med en ALK-hemmer og som monoterapi til behandling av voksne pasienter med ALK-positiv avansert NSCLC tidligere behandlet med krizotinib.

Denne metodevurderingen omfatter kun pasienter som tidligere ikke er behandlet med en ALK-hemmer.

- Virkningsmekanisme:

Brigatinib er en 2. generasjons tyrosinkinasehemmer rettet mot den muterte formen av ALK, c-ros onkogen 1 (ROS1) og insulinlignende vekstfaktor 1-reseptor (IGF-1R).

- Dosering:

Anbefalt startdose av Alunbrig er 90 mg én gang daglig i de første 7 dagene, og deretter 180 mg én gang daglig. Doseavbrudd og/eller dosereduksjon kan være nødvendig basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet. Alunbrig bør seponeres permanent hvis pasienten ikke tolererer en dose på 60 mg én gang daglig.

**Tabell 1: Anbefalte dosereduksjonsnivåer for Alunbrig**

Dose	Dosereduksjonsnivåer		
	Første	Andre	Tredje
90 mg én gang daglig (de første 7 dagene)	reduser til 60 mg én gang daglig	seponer permanent	ikke relevant
180 mg én gang daglig	reduser til 120 mg én gang daglig	reduser til 90 mg én gang daglig	reduser til 60 mg én gang daglig

- Bivirkninger

De vanligste rapporterte bivirkningene i studiene ( $\geq 25\%$ ) hos pasienter behandlet med brigatinib med anbefalt doseregime var økt ASAT, hyperglykemi, hyperinsulinemi, anemi, økt CPK, kvalme, økt lipase, redusert lymfocytall, økt ALAT, diaré, økt amylase, fatigue, hoste, hodepine, økt alkalisk fosfatase, hypofosfatemi, økt APTT, utslett, oppkast, dyspné, hypertensjon, redusert antall hvite blodceller, myalgi og perifer nevropati. De vanligste alvorlige bivirkningene ( $\geq 2\%$ )

rapportert hos pasienter behandlet med brigatinib med anbefalt doseregime, med unntak av hendelser relatert til neoplasmeprogresjon, var pneumonitt, pneumoni og dyspné.

For mer detaljert omtale av brigatinib henvises det til godkjent preparatomtale for Alunbrig (4).

#### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom oppdatert i april 2020 angir norske behandlingsanbefalinger.

Ved påvist ALK-translokasjon anbefales tyrosin kinase inhibitor (TKI)-behandling med alektinib i førstelinje, inntil progresjon. Dersom krizotinib er gitt i førstelinje, kan TKI-behandling med certinib eller brigatinib gis.

Det foreligger et LIS-anbud for ALK-hemmere til behandling av lungekreft presentert i Figur 1.

Figur 1: LIS ANBEFALINGER FOR ONKOLOGISKE OG KOLONISTIMULERENDE LEGEMIDLER

##### ALK-reseptor tyrosinkinasehemmere:

##### Foretrukket behandling i 1.linje

Rangering	Anbefalt behandling	Legemiddelkostnad per måned	Dosering og admin.form
Ikke rangert	Alectinib (Alecenca)*		600 mg 2 ganger daglig (p.o.)

\* Er innført av Beslutningsforum for førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

##### I valg mellom ceritinib og krizotinib:

Rangering	Anbefalt behandling	Legemiddelkostnad per måned	Dosering og admin.form
Førstevalg	Ceritinib (Zykadia)*		450 mg 1 gang daglig (p.o.)
Andrevalg	Krizotinib (Xalkori)**		250 mg 2 ganger daglig (p.o.)

\* Er innført av Beslutningsforum for førstelinjebehandling av voksne med ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).  
 \*\* Er innført av Beslutningsforum for følgende indikasjoner:  
 - Førstelinjebehandling av voksne med anaplastisk lymfomkinase-positiv, avansert ikke-småcellet lungekreft.  
 - Behandling av ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft.

##### ALK-behandling for pasienter tidligere behandlet med krizotinib

Rangering	Anbefalt behandling	Legemiddelkostnad per måned	Dosering og admin.form
Ikke rangert	Brigatinib (Alunbrig)*		90 mg 1 gang daglig de første 7 dagene, deretter 180 mg 1 gang daglig (p.o.)

\* Er innført av Beslutningsforum for behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK) positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib.

#### 1.4.3 Plassering av brigatinib i behandlingstilbudet

Brigatinib vil ved innføring være et tilbud i førstelinjebehandling av pasienter med ALK-positiv NSCLC på linje med alektinib og vil kunne rangeres i anbudet presentert over, basert på pris. Dette avhenger av at LIS spesialistgruppe vurderer at legemidlene er faglig likeverdige i klinisk praksis.

#### 1.4.4 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er alektinib.

#### 1.4.5 Behandling med alektinib

- Indikasjon:  
Alektinib er indisert som monoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Alektinib er også indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med ALK-positiv, avansert NSCLC tidligere behandlet med krizotinib. For denne metodevurderingen er kun den delen av indikasjonen som omhandler førstelinjebehandling relevant.
- Virkningsmekanisme:  
Alektinib er en selektiv og potent hemmer av ALK- og RET-tyrosinkinase. I prekliniske studier førte en inhibering av aktiviteten til ALK-tyrosinkinase til blokkering av nedstrøms signalveier som inkluderer STAT 3 og PI3K/AKT, og induksjon av tumorcelledød (apoptose).
- Dosering:  
Den anbefalte doseringen av alektinib er 600 mg (4 kapsler à 150 mg) to ganger daglig sammen med mat (total daglig dose på 1200 mg). Behandlingen med alektinib bør fortsette inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Behandling av bivirkninger kan kreve dosereduksjon, midlertidig avbrudd eller seponering.
- Bivirkninger:  
De vanligste bivirkningene ( $\geq 20$  %) var forstoppelse (35 %), ødem (30 %, inkludert perifert ødem, generalisert ødem, ødem i øyelokk, periorbitalt ødem, ødem i ansiktet og lokalisert ødem), og myalgi (28 %, inkludert myalgi og muskelskjelettsmerter).

For en mer detaljert omtale av alektinib, henvises det til preparatomtalen til Alecensa(5).

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

---

Takeda har gjennomført et systematisk litteratursøk (SLR) som identifiserte åtte mulig relevante kliniske studier av ALK-hemmere i førstelinjesetting; ALTA-1L (brigatinib), ALEX, J-ALEX, ALESIA (alektinib), ASCEND (ceritinib), PROFILE 1007, PROFILE 1014 og PROFILE 1029 (krizotinib). Søkestrategi, seleksjon av studier og resultater er dokumentert og gjort rede for.

For denne metodevurderingen hvor brigatinib skal sammenlignes med alektinib har TAKEDA selektert studiene ALTA-1L og ALEX til videre analyse, ettersom disse studiene belyser den aktuelle problemstillingen. J-ALEX og ALESIA som også tar for seg effekt og sikkerhet av alektinib i en førstelinjesetting ble ekskludert fordi disse studiene inkluderte bare asiatiske pasienter, og dermed ikke representerer norsk pasient populasjon.

Legemiddelverket er enig i at ALTA-1L og ALEX er de mest relevante studiene for denne metodevurderingen. Disse studiene har vært en del av grunnlaget for MT-vurderingen av henholdsvis brigatinib og alektinib og inngår i en indirekte sammenligning (ITC) av effekt og sikkerhet. Studiene er av god kvalitet og vurderes som egnet til formålet.

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

- ALTA-1L (NCT02737501; AP26113) – en randomisert, multisenter, åpen fase 3-studie gjennomført ved 124 sentre i 20 land som undersøkte effekt og sikkerhet av brigatinib sammenlignet med krizotinib i førstelinjebehandling av pasienter med ALK-positiv NSCLC. Pasienter som progredierte på krizotinib fikk anledning til å krysse over til behandling med brigatinib.
- ALEX (NCT02075840; NP28673) - en randomisert, multisenter, åpen fase 3-studie gjennomført ved 98 ulike sentre globalt. Voksne pasienter med ALK-positiv lokalavansert eller metastatisk NSCLC som ikke tidligere hadde mottatt behandling målrettet mot ALK ble inkludert i studien.

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primært utfallsmål	Utvalgte sekundære utfallsmål
<b>ALTA-1L</b> (NCT02737501) (6, 7)	Voksne pasienter med avansert ALK+ NSCLC som tidligere ikke har mottatt behandling med ALK-hemmer (n = 275)	Brigatinib 90 mg daglig som peroral behandling i 7 dager; deretter 180 mg daglig (n = 137)	Krizotinib 250 mg 2 ganger daglig som peroral behandling (n = 138)	Progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av uavhengig komité	Progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av utprøver Totaloverlevelse (OS)
<b>ALEX</b> (NCT02075840) (8)	Voksne pasienter med avansert ALK+ NSCLC som tidligere ikke har mottatt behandling med ALK-hemmer (n=303)	Alektinib 600 mg daglig som peroral behandling, sammen med mat (n=152)	Krizotinib 250 mg 2 ganger daglig som peroral behandling (n = 151)	Progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av utprøver	Progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av uavhengig komité Totaloverlevelse (OS)



## Studier som pågår

Takeda oppgir at det ikke pågår studier av brigatinib som er relevante for denne metodevurderingen.

## 2.2 INDIREKTE SAMMENLIGNING AV BRIGATINIB OG ALEKTINIB

Takeda gjennomførte justerte indirekte sammenlikninger (ITC) av brigatinib og alektinib basert på tre metoder: Bucher samt MAIC (med og uten anker). På forespørsel leverte Takeda inn utfyllende grundig og transparent dokumentasjon om analysene. Inputdata framkom gjennom et systematisk litteratursøk. Siste datakutt fra studiene ALTA-1L og ALEX ble anvendt i analysene. Metodikk og forutsetninger for ITC er utfyllende beskrevet i appendiks 1.

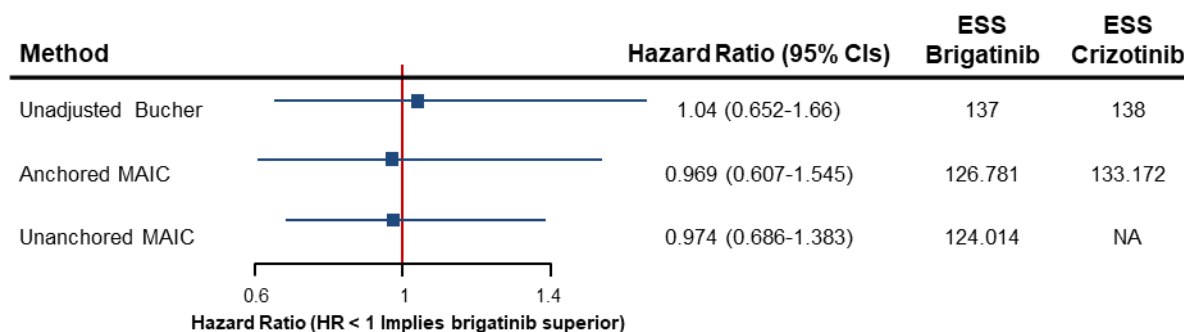
Tabellen under oppsummerer input i de indirekte sammenlikningene.

Tabell 2 Oppsummering av indirekte sammenlikninger, inkluderte studier, populasjon, metode

Studier inkludert i ITC (disse er presenter i tabellen over innsendte studier)	ALTA-1L ALEX
Pasientpopulasjon/subgruppe	Pasienter med ALK+ NSCLC som er behandlingsnaïve eller ALK-inhibitor naïve, men har mottatt én tidligere systemisk kreftbehandling for lokalavansert eller metastatisk kreft
Metode	Bucher metoden – krizotinib er felles komparator  Ankret MAIC hvor krizotinib er anker  Uankret MAIC hvor man ignorerer krizotinib-armen i begge studiene
IPD matching hvis relevant	Ankret MAIC: Baseline CNS metastaser  Uankret MAIC: Alder, røyking, Asiater, baseline CNS metastaser, ECOG status og tidligere mottatt kjemoterapi.
Utfallsmål, levert	PFS komitevurdert (levert) PFS utprøvervurdert (levert)
Utfallsmål, etterspurt og levert	OS (etterspurt og levert)
Utfallsmål, etterspurt og ikke levert	CNS-PFS (etterspurt og ikke levert) Bivirkninger (etterspurt og ikke levert)

### 2.2.1 Resultater fra indirekte sammenlikninger

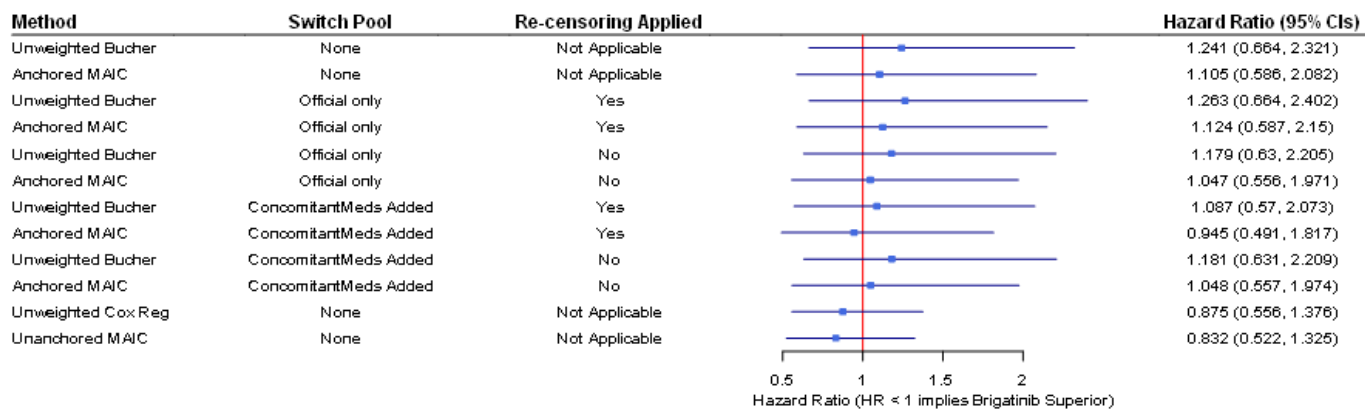
Takeda gjennomførte analyser på både utprøvervurdert og komitévurdert PFS. Flere analyser med ulik metodikk ble også ettersendt for OS. Av de to endepunktene for PFS, vil komitévurdert PFS være mest relevant gitt at begge studiene var åpne. Se Appendiks 1 for utfyllende beskrivelse og informasjon. Figurene under viser resultater fra indirekte sammenlikninger for komitévurdert PFS (BIRC-PFS) og OS innlevert av Takeda.



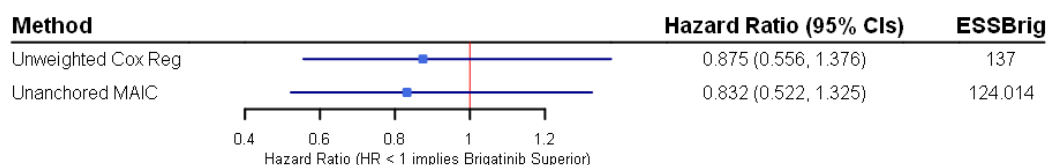
ESS, effective sample size; INV, investigator; ITC, indirect treatment comparison; HR, hazard ratio; MAIC, matching adjusted indirect comparison, NA, not applicable; PFS, progression-free survival.

Figur 2 Forestplott av resultatene fra ITC av brigatinib sammenliknet med alektinib, komitevurdert PFS (Kilde: TAKEDA)

ESS, effective sample size; INV, investigator; ITC, indirect treatment comparison; HR, hazard ratio; MAIC, matching adjusted indirect comparison, NA, not applicable; PFS, progression-free survival.



Figur 3 Forestplott av resultatene fra ITC av brigatinib sammenliknet med alektinib, totaloverlevelse (OS) (Kilde: TAKEDA)



Figur 4 Forestplott av resultatene fra ITC basert på uankret MAIC og Cox-regresjon av brigatinib sammenlignet med alektinib, totaloverlevelse (OS) (Kilde: TAKEDA)

Takeda konkluderte med at effekten av brigatinib på PFS var sammenliknbar med effekten av alektinib, men at resultatene for OS var for usikre til å kunne konkludere.

Takeda har ikke levert analyser av CNS-PFS og bivirkninger selv om dette ble etterspurt av Legemiddelverket. For å belyse relativ effekt for disse utfallsmålene gjorde Legemiddelverket derfor egne indirekte sammenlikninger med vanlig ujustert Bucher analyse. Analysene må sees på som eksplorative og ment som støtte i vurderingen av effekten mot alektinib. Resultatet av disse analysene presenteres i tabellene nedenfor.

Tabell 3: CNS-PFS: inputdata og resultater fra Bucher indirekte sammenlikner av brigatinib og alektinib (Legemiddelverkets analyse)(Kilde inputdata: TAKEDA)

Trial	ALTA-1L (7, 9)		ALEX (8)		ITC	
Intervention	Brigatinib	Crizotinib	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. brigatinib	
N	137	138	152	151		
Definition of outcome	IC-PFS by BIRC		Time to CNS progression by BIRC			
Data cut-off	June 28, 2019 February 19, 2018		Feb 9, 2017			
Median duration of follow-up, months (range)	24.9 (0-34.1)	15.2 (0.1-36.0)	18.6 (0.5-29.0)	17.6 (0.3-27.0)		
Outcome median, months (95% CI)	32.3 (29.5-NE)	24.0 (12.9-NE)	NR	NR		
N of events	40	51	18	68		
Hazard ratio (95% CI) 2019 data	0.45 (0.29-0.69)		0.16 (0.10-0.28)			0.356 (0.181-0.697)
Hazard ratio (95% CI) 2018 data	0.30 (0.15-0.60) 2018 data					0.533 (0.225-1.265)

Legemiddelverket analyserte også følgende klasser av bivirkninger som var sammenstilt av Takeda i opprinnelig innsendt dokumentasjon, og som Takeda sammenliknet naïvt.

Tabell 4: Bivirkninger: inputdata og resultater fra Bucher indirekte sammenlikning av brigatinib og alektinib (Legemiddelverkets analyse) (Kilde inputdata: TAKEDA)

Trial	ALTA-1L (6, 9)		ALEX (10)		Brigatinib vs. alektinib	
Intervention	Brigatinib	Crizotinib	Alectinib			
N	136	137	152	151		
Data cut-off	June 28, 2019		December 1, 2017			
Follow-up, median months (range)	24.9	15.2	27.8	22.8	<b>ITC resultater Odds ratio (KI)</b>	<b>ITC resultater Risk ratio (KI)</b>
Patients with TEAEs	135 (99)	137 (100)	147 (97)	147 (97)	0.41 (0.12-13.27)	0.99 (0.96-1.04)
AEs of $\geq$ Grade 3, n (%)	99 (73)	84 (61)	68 (45)	77 (51)	2.17 (1,09-4,29)	1.35 (1.01-1.81)
Serious AEs, n (%)	45 (33)	51 (37)	46 (30)	46 (31)	0.84 (0.41-1.69)	0.89 (0.56-1.43)
Discontinuation due to AEs n (%)	17 (13)	12 (9)	20 (13)	20 (13)	1.50 (0.52-4.18)	1.44 (0.58-3.56)
Dose reduction due to AE n (%)	52 (38)	34 (25)	25 (16)	31 (21)	2.46 (1.12-5.37)	1.92 (1.06-3.50)
Dose interruption	90 (66)	64 (47)	34 (22)	38 (25)	2.60 (1.27-5.35)	1.60.(1.01-2.52)

## 2.3 LEGEMIDDELVERKETS OPPSUMMERING OG VURDERING AV STUDIEDESIGN OG PICO

### 2.3.1 Studiedesign

Legemiddelverket vurderer at studiene ALTA1-L og ALEX er relevante for metodevurderingen. Det er imidlertid ulikheter i design mellom studiene:

- Oppfølgingstiden er vesentlig lengre i ALEX sammenlignet med ALTA-1L. Oppfølgingstid i intervensjonsarmene var 38 mnd. i ALEX sammenlignet med 25 mnd. i ALTA-1L. For komparatorarmene er de tilsvarende oppfølgingstidene henholdsvis 23 mnd. og 15 mnd. Modenheten av dataene vil basert på dette trolig være forskjellig, og effektestimatene dermed beheftet med varierende grad av usikkerhet. Modnere data kan gi snevrere konfidensintervall og mindre standardfeil som vil kunne virke inn i en indirekte sammenlikning ettersom spredningsmål for effektestimater inngår i analysene.
- Definisjon av endepunkter relatert til progresjon både PFS og CNS-PFS var ulikt mellom studiene.
  - PFS: Likt i begge studiene var definisjonen RECIST progresjon eller død, men i ALTA-1L ble det i tillegg ble vurdert som progresjon hvis en pasient fikk strålebehandling mot hjernemetastaser. Dette gjaldt imidlertid bare totalt 10 pasienter (2 i brigatinibarmen og 8 i krizotinibarmen) og er trolig av liten betydning. Komitévurdert PFS fra begge studiene vil være mest relevant gitt åpent studiedesign.

- CNS-PFS: Ble definert som progresjon av nye eller pre-eksisterende baseline CNS-lesjoner i begge studiene, men i ALTA- 1L ble det også inkludert strålebehandling mot hjernen i vurderingen av CNS-PFS. Dette er av usikker betydning.
- Mulighet for behandlingsbytte (crossover) fra krizotinib til brigatinib var definert i ALTA-1L, mens etterfølgende behandling med alektinib i ALEX ikke var definert, og kan ha vært gitt eller ikke basert på tilgjengelighet i det enkelte land. Totalt sett var det 52,9 % (n=73) som mottok brigatinib etter progresjon på krizotinib i ALTA-1L studien. Slikt behandlingsbytte kan gi en tilsynelatende overlevelsesegevinst for pasientene i komparatorarmen. Dette er designmessige forskjeller av stor betydning som kan påvirke resultatet av indirekte sammenligninger av OS.
- Etterfølgende behandling (se foregående punkt)

Slike ulikheter i design mellom ALTA-1L og ALEX som er listet opp kan potensielt gjøre at studiene ikke er sammenliknbare og gi usikre og ikke-valide resultater. Legemiddelverket mener likevel at de to studiene kan inngå i indirekte sammenlikninger fordi analysene er gjennomført med ulik metodikk som i noen grad tar hensyn til ulikhetene. Utfyllende diskusjon er inkludert i Appendiks 1.

### 2.3.2 Populasjon

Baseline pasientkarakteristika i de to studiene som inngår i metodevurderingen er sammenstilt i Tabell 8 appendiks 1.

Legemiddelverket påpeker følgende forskjeller mellom populasjonene i de to studiene som kan ha innvirkning på resultatet av indirekte sammenlikninger:

- Tidligere behandling med kjemoterapi var tillatt i ALTA-1L, og om lag 25 % hadde fått kjemoterapi. Dermed kan det tenkes at pasientpopulasjonen i ALTA-1L kan ha mer alvorlig og langtkommen sykdom. En slik forskjell vil kunne påvirke resultatet av en indirekte sammenlikning og kan tenkes gå i favør ALEX. I Takedas analyser var ikke dette en statistisk signifikant driver av utfallene PFS og OS i ALTA-1L, og basert på de analysene som er gjort er det rimelig å anta at denne faktoren trolig ikke er en viktig driver.
- Andelen pasienter med hjernemetastaser var høyere i ALEX enn i ALTA-1L og henholdsvis om lag 40 % vs. om lag 30 %. Analyser Takeda har gjort viser at denne faktoren er en signifikant driver av effektresultatene for flere utfall i ALTA-1L. Ubalansen med hensyn på CNS metastaser i baseline kan introdusere bias i en vanlig indirekte sammenlikning fordi ubalansen påvirker utfall og behandlingseffekt av brigatinib vs. krizotinib og alektinib vs. krizotinib. Faktoren er prognostisk for pasienter behandlet med krizotinib, men ikke for de behandlet med alektinib og brigatinib på grunn av ulik grad av passasje over blod-hjerne-barrieren. Den relative effekten av alektinib vs. krizotinib vil derfor kunne være større enn om andelen pasienter med CNS metastaser var mindre og gi bias i disfavør brigatinib. CNS metastaser kan sees på som en effektmodifiserende faktor.

Takeda beskrev i sin innsendte dokumentasjon at sykdomsstadium og fordeling mellom asiatisk og ikke-asiatisk etnisitet ikke var rapportert i ALEX. Legemiddelverket fant imidlertid disse karakteristikaene publisert (8).

De beskrevne ulikhetene i pasientkarakteristika mellom ALTA-1L og ALEX kan potensielt gjøre at studiene ikke er sammenliknbare og gi usikre og ikke-valide resultater. Takeda gjennomførte derfor populasjonsjusterte indirekte sammenlikninger i tillegg for å justere for ulikhetene, se utfyllende beskrivelse i Appendiks 1.

Legemiddelverket mener de to studiene kan sammenliknes indirekte med de ulike analysene Takeda har gjort.

### 2.3.3 Intervensjon

Dosering av brigatinib i de kliniske studiene er i henhold til godkjent preparatomtale og stemmer overens med anbefalingene i handlingsprogrammet. Legemiddelverket mener behandlingen med brigatinib i ALTA-1L representerer forventet bruk i norsk klinisk praksis, og dermed er relevant for metodevurderingen.

### 2.3.4 Komparator

Dosering av alektinib i de kliniske studiene er i henhold til godkjent preparatomtale og stemmer overens med anbefalingene i handlingsprogrammet. Dataene som ligger til grunn for komparatorbehandlingen er de samme som ble validert av Legemiddelverket og kliniske eksperter i metodevurdering av alektinib til denne pasientpopulasjonen i 2018. Legemiddelverket legger til grunn at behandlingen med alektinib i ALEX-studien reflekterer dagens bruk i norsk klinisk praksis, og dermed er relevant for metodevurderingen.

### 2.3.5 Utfallsmål

Flere av de ulikhetene i design og pasientkarakteristika mellom ALTA-1L og ALEX som er listet opp kan potensielt gjøre at studiene ikke er sammenliknbare og gi usikre og ikke-valide resultater. TAKEDA har utført flere analyser med ulik metodikk for PFS og OS for å korrigere for disse ulikhetene i pasientkarakteristika og behandlingsbytte/påfølgende behandling. Legemiddelverket mener de ulike analysene er relevante. Analysenes metodikk og forutsetninger er grundig beskrevet i Appendiks 1. Legemiddelverket mener det er riktig å gjøre flere analyser med både vanlig indirekte sammenlikning og populasjonsjustert metodikk for å vurdere betydningen av ubalanse i disse pasientkarakteristika for indirekte sammenlikning av brigatinib med alektinib slik Takeda har gjort. Det er spesielt ulik andel pasienter med CNS metastaser som ser ut til å være viktig.

Legemiddelverket etterspurte indirekte sammenlikninger av CNS-PFS i ITT-populasjonen og bivirkningskategorier som Takeda selv hadde sammenstilt og sammenliknet naïvt. Med hensyn på CNS-PFS leverte ikke Takeda dette begrunnet med at det ikke fantes publiserte CNS-PFS data fra ALEX slik det var definert i ALTA-1L. ALEX presenterte «competing risk analyses». Takeda mente det var uklart hvordan den ble gjennomført og hvilke forutsetninger var lagt til grunn, ergo umulig å replisere. Med hensyn på bivirkninger leverte ikke Takeda dette heller, begrunnet med at det var forskjeller i måten bivirkninger var rapportert i ALEX og ALTA-1L og at det derfor ikke var mulig å gjennomføre meningsfulle indirekte sammenlikninger.

Legemiddelverket er enig med Takeda i disse forskjellene, men mener også det kunne vært gjort med de sterke begrensingene analysene ville ha. Legemiddelverket utførte derfor egne eksplorative analyser for CNS-PFS og bivirkninger, dette er også utfyllende beskrevet i Appendiks 1.

Legemiddelverkets konklusjoner basert på Takedas analyser:

- Basert på resultater for indirekte sammenlikning av komitévurdert PFS vurderes brigatinib som ikke dårligere enn alektinib. Begge legemidlene kan trolig antas som likeverdige selv om vide konfidensintervall viser at beregningene er beheftet med usikkerhet.
- Basert på resultater for indirekte sammenlikning av OS er det meget stor usikkerhet om likeverdighet fordi konfidensintervallene er meget vide. Mer modne data vil kunne redusere usikkerheten noe.

Legemiddelverkets konklusjoner basert på egne eksplorative analyser

- Basert på Legemiddelverkets Bucher analyse for CNS-PFS er det statistisk signifikant bedre resultat for alektinib basert på de seneste data som Takeda har sendt inn (fra 2019), mens de eldre publiserte data ikke viser statistisk signifikant forskjell (kun numerisk forskjell i favør av alektinib). Resultatene er svært usikre på grunn av at den anvendte metodikken ikke kontrollerer for ulikheter i pasientkarakteristika (ikke teknisk mulig med tilgjengelige data) og usikkerhet rundt de dataene som inngår i beregningene.
- Basert på Legemiddelverkets Bucher analyse av bivirkningene ser alektinib ut til å gi færre bivirkninger av grad  $\geq 3$ , men alektinib og brigatinib har ulik bivirkningsprofil.
- Basert på Legemiddelverkets Bucher analyse av dosereduksjoner og avbrudd er alektinib noe bedre enn brigatinib, men også disse resultatene er også usikre med vide konfidensintervall.

*Innspill fra kliniske eksperter er viktig for å vurdere om disse funnene er av klinisk relevans ved bruk i norsk klinisk praksis, og om dette er noe som eventuelt må tas hensyn til ved anbefalinger for denne pasientgruppen.*

## 2.4 INNSPILL FRA KLINISKE EKSPERTER

Legemiddelverket ba oppnevnte kliniske eksperter om å vurdere overførbarhet av studiepopulasjonene i ALEX og ALTA-1L til norsk klinisk praksis. Videre ba vi om innspill på viktige forskjeller mellom studiene som kan påvirke resultatene av den relative effektsammenligningen, inkludert en vurdering av utfallsmål og deres betydning i klinisk praksis. Legemiddelverket har også sett på svar fra det kliniske fagmiljøet vedrørende ALEX fra metodevurdering av alektinib til samme indikasjon i 2018. Deres vurderinger følger under:

- Pasientpopulasjonene i ALEX og ALTA-1L reflekterer i stor grad pasientene i norsk klinisk praksis. Andelen asiater er høyere i studiene enn i Norge (35-46 % i studiene), og alderen til studiepasientene er noe lavere (median 54-60 år i studiene mot rundt 62 år i norsk klinisk praksis). Dette har begrenset betydning.
- Pasientene i ALEX og ALTA-1L har høyere funksjonsstatus, og er dermed friskere enn det som er forventet i norsk klinisk praksis. Kun 7 % av pasientene i ALEX har ECOG-status lik 2, mens andelen i ALTA-1L er 4,4 og 4,3 % i henholdsvis brigatinib og krizotinibarmen. Dette kan være av noe

betydning for overførbarheten av studieeffekt til norske pasienter, men forskjellen mellom de to studiene er av begrenset betydning.

- Pasientpopulasjonene i de to ulike studiene vurderes sammenlignbare av klinikerne, med noen unntak: I underkant av en tredjedel av pasientene i ALTA-1L hadde mottatt kjemoterapi før randomisering, mens ingen av pasientene i ALEX hadde dette. Det er ingen kjent effektforskjell mellom strikt førstlinjepopulasjon og en populasjon som har mottatt kjemoterapi.
- Lengre oppfølgingstid i ALEX sammenlignet med ALTA-1L kan være av betydning for resultatet. Det samme kan høyere frekvens av hjernemetastaser i ALEX vs ALTA-1L.
- Ulike definisjoner av PFS og CNS-PFS/IC-PFS i ALEX og ALTA-1L er av begrenset betydning for sammenligningen av alektinib og brigatinib. Forhindring av hjernemetastaser er viktig både prognostisk, pleieøkonomisk og livskvalitetsmessig, og CNS-PFS er derfor et viktig utfallsmål. Alt annet likt vil en forskjell i CNS-PFS kunne påvirke valg av behandling hos pasienter med ALK-positiv NSCLC. Dersom total-PFS er noenlunde lik, vil preparatet med lengst CNS-PFS være gunstigst.



## OPPSUMMERING OG DISKUSJON

---

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriet knyttet til nytte ved bruk av Alunbrig (brigatinib) i henhold til bestilling «ID2019\_092 Brigatinib til førstelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Takeda og supplerende indirekte sammenligninger gjort av Legemiddelverket.

Effektdokumentasjonen kommer fra en indirekte sammenligning av de kliniske fase III-studiene ALTA-1L (brigatinib) og ALEX (alektinib) for en rekke endepunkter. Resultatene viste sammenlignbar effekt av brigatinib og alektinib for progresjonsfri overlevelse (PFS), mens dataene for totaloverlevelse (OS) er for umodne til å konkludere sikkert.

For CNS-PFS og bivirkninger antydte eksplorative analyser gjennomført av Legemiddelverket en effektforskjell i favør av alektinib. Resultatene er svært usikre. CNS-PFS ble trukket frem av de oppnevnte kliniske ekspertene som et endepunkt som, alt annet likt, ville kunne være av betydning i valg av legemiddel. I en publisert nettverksmetaanalyse av brigatinib vs. alektinib konkluderer forfatterne med at bivirkninger av grad 3-5 ikke var signifikant forskjellig, selv om alektinib numerisk er bedre (11). De konkluderer med likeverdig PFS (uten å spesifisere om det var utprøver eller komitévurdert) i ITT, men at alektinib rangerte høyest basert på PFS-effekt. I subgruppen pasienter med CNS-metastaser i baseline rangerte brigatinib høyere enn alektinib. Analysen inkluderte J-ALEX i tillegg til ALEX og ALTA-1L. Legemiddelverket påpeker at analysen av CNS-PFS i ITT populasjonen ikke er samme som den publiserte artikkelen, da denne analyserte PFS i subgruppen med CNS-metastaser i baseline.

Den innsendte dokumentasjonen har ikke dokumentert fordeler ved behandling med brigatinib som kan rettferdiggjøre at brigatinib kan ha en høyere pris enn alektinib ved behandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft.

Brigatinib vil ved innføring kunne være et tilbud i førstelinjebehandling av pasienter med ALK-positiv NSCLC på linje med alektinib. Ytterligere informasjon knyttet til anbud/ kosntader vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

Statens legemiddelverk, 16-11-2020

Elisabeth Bryn

Enhetsleder

Navn på alle saksutreder/e

Randi Krontveit  
Rita Hvalbye

## REFERANSER

---

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for dianostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram>].
2. Statens Legemiddelverk. Alectinib (Alecensa) - Førstelinjebehandling av avansert ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft. 2018.
3. Folkehelseinstituttet. Reseptregisteret [Available from: <http://www.reseptregisteret.no/>].
4. Legemiddelverk S. Preparatomtale Alunbrig.
5. Legemiddelverk S. Preparatomtale Alecensa.
6. 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;JCO.20.00505.
7. 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. 2018;379(21):2027-39.
8. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. 2017;377(9):829-38.
9. Pharmaceuticals T. Clinical Study Report AP26113-13-301: A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) versus Crizotinib in Patients with ALK-positive Advanced Lung Cancer. 2019.
10. Camidge DR, Peters S, Mok T, Gadgeel SM, Cheema PK, Pavlakis N, et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. 2018;36(15\_suppl):9043-.
11. Ando K, Akimoto K, Sato H, Manabe R, Kishino Y, Homma T, et al. Brigatinib and Alectinib for ALK Rearrangement-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With or Without Central Nervous System Metastasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2020;12(4):942.
12. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*. 1997;50(6):683-91.
13. Harris R, Bradburn M, Deeks J, Harbord R, Altman D, Sterne J. metan: fixed- and random-effects meta-analysis. *The Stata Journal*. 2008;8(1):3-28.
14. Miladinovic B, Chaimani A, Hozo I, Djulbegovic B. Indirect treatment comparison. *The Stata Journal*. 2014;14(1):76-86.

# APPENDIKS 1 SYSTEMATISK LITTERATURSØK OG INDIREKTE SAMMENLIKNINGER

## Systematisk litteratursøk

I fravær av direkte sammenliknende effektdata mellom brigatinib og alectinib, gjennomførte Takeda justerte indirekte sammenlikninger (ITC) basert på kliniske evidens fra et systematisk litteratursøk, siste gang oppdatert 3. januar 2020. Det primære formålet med litteratursøket var følgende:

“What is the clinical efficacy and safety of brigatinib (Alunbrig®) compared to other ALK inhibitors in adult patients with ALK+ NSCLC who are treatment naïve or are ALK inhibitor naïve but have received one prior systemic anticancer treatment for locally advanced or metastatic disease?”

### Databaser

Litteratursøket ble gjort i MEDLINE, Embase, The Cochrane Library (including: CENTRAL, DARE & HTA), PubMed og Web of Science (SCI-Expanded and CPCI-S). I tillegg ble det søkt i følgende kilder:

- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
- Clinicaltrials.gov
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) via <https://www.nice.org.uk/> ;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) via <https://www.nice.org.uk/> ;
- The Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss) (G-BA) via <https://pbac.pbs.gov.au/> ;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) via <https://www.iqwig.de/en/home.2724.html> ;
- Food and Drug Administration (FDA) via <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> ;
- European Medicines Agency (EMA) via <https://www.ema.europa.eu/> ;
- Guidelines.gov via <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO);
- World Conference on Lung Cancer (WCLC);
- European Lung Cancer Conference (ELCC);
- British Thoracic Oncology Group (BTOG);
- European Society for Medical Oncology (ESMO);
- International Lung Cancer Congress (ILCC).

### Søkestrategi

Søkestrategi i hver database var intervensjonsstyrt og ikke begrenset til språk som følger:

- Search terms for Brigatinib;
- Search terms for Crizotinib;
- Search terms for Ceritinib;
- Search terms for Alectinib;
- Search terms for Ensartinib;
- Search terms for Lorlatinib.
- 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6.

Detaljer i søkene fra hver database er grundig beskrevet i dokumentasjonen fra Takeda (ikke vist her).

Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Tabellen under viser inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Det var ingen språkbegrensinger.

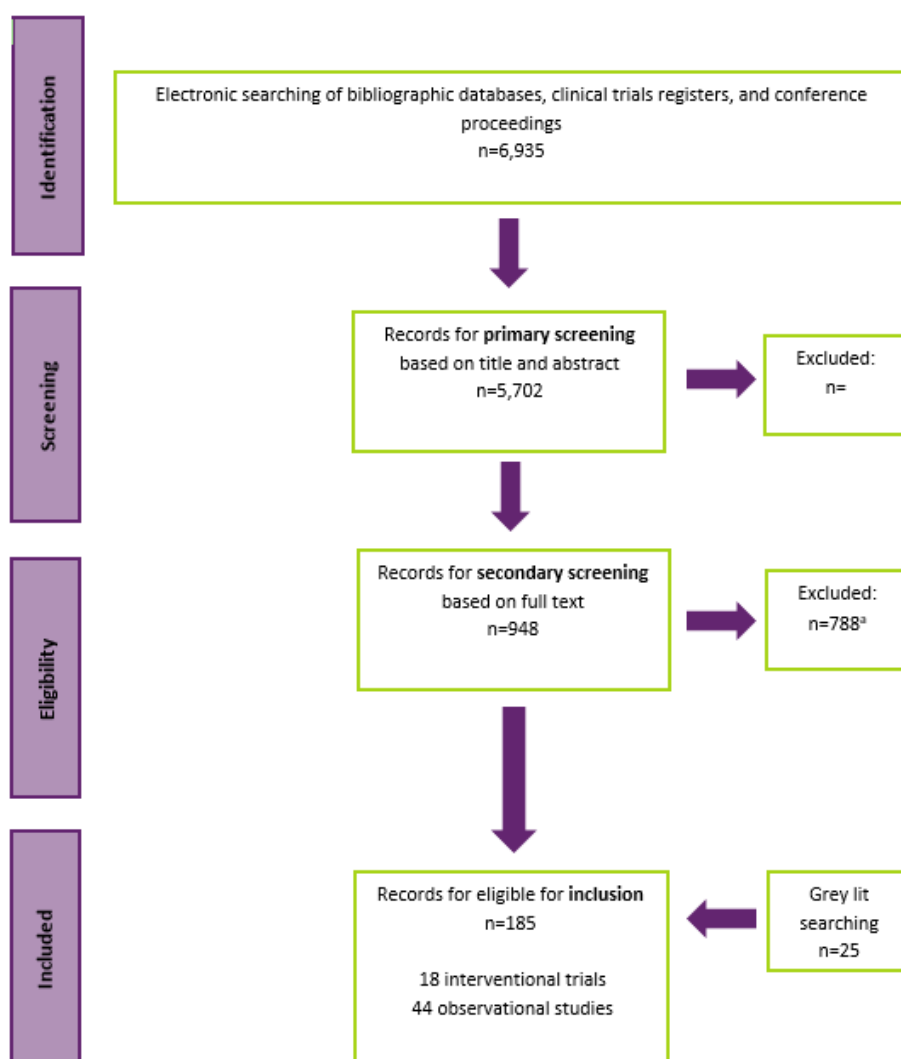
Tabell 5 Inklusjons- og eksklusjonskriterier - PICO

Criterion	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Adults ( $\geq 18$ years) Locally advanced or metastatic ALK+ NSCLC diagnosis Treatment naïve or one previous systemic anticancer treatment TKI naïve	Age <18 years SCLC ALK rearrangement not confirmed >1 previous systemic therapy for advanced disease Previous TKI treatment
Interventions	Monotherapy or combination therapies of: Brigatinib (Alunbrig®) Crizotinib (Xalkori®) Ceritinib (Zykadia®) Alectinib (Alecensa®) Ensartinib (X-396) Lorlatinib (PF-06463922)	Trials of interventions not listed
Comparators	Any comparator Studies without a comparator (i.e. single-arm studies)	NA
Outcomes	Systemic efficacy outcomes: PFS, OS, ORR, DOR, DCR, TTR, Intracranial efficacy outcomes: IC-RR, PFS, DOR Safety outcomes: AEs, grade 3/4 AEs, discontinuation due to AEs, dose reduction due to AEs, EOPE, all-cause mortality Patient reported outcomes: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D	Publications that do not report any eligible outcomes
Study designs	RCTs Open-label trials Crossover trials Non-randomised comparative trials Single-arm prospective trials Observational trials Systematic reviews with or without meta-analysis Guidelines Abstracts	Non-systematic reviews Expert opinion pieces Letters Editorials Press releases Case studies Preclinical studies (In vitro, animal)
Limits	Studies published in any language Studies published at any time Conference abstracts published 2015 or later	Conference abstracts published prior to 2015

Abbreviations: AEs, adverse events; ALK+, anaplastic lymphoma kinase; DOR, duration of response; DCR, disease control rate; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30; EORTC QLQ-LC13, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module; EOPE, early onset pulmonary event; EQ-5D, EuroQol 5-dimensions; IC-RR, intracranial response rates; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression free survival; NSCLC, non-small cell lung cancer; RCTs, randomised controlled trials; SCLC, small cell lung cancer; TTR, time to response.

### Systematisk seleksjon av studier

Studieseleksjon ble gjort i en to-trinns prosess av to reviewere; primær screening basert på tittel og abstrakt, deretter sekundær av fulltekst publikasjonen og dokumentert gjennom et PRISMA diagram som vist under.



<sup>a</sup> Abstract with insufficient information=119; eligible patients NR separately=3; Ineligible subgroup of eligible trial=21; Eligible trial yet to report=21; Identified previously in the 2018 searches=17; Identified previously in the 2019 searches=26; Ineligible patients population=79; Ineligible intervention=7; Ineligible publication type=67; Ineligible study design=38; No eligible outcomes=62; Unable to locate record=5; Guidelines=7; Erratum=2; Abstract pre-2015=47; Protocol only of ineligible trial=155

Figur 5 PRISMA flytskjema over seleksjonsprosessen fra det systematiske litteratursøket

### Datauttrekk

Et Excel-basert templat for datauttrekk var forhåndsdefinert, og uttrekket ble gjort av to reviewere uavhengig av hverandre. I de tilfellene der det var mer enn én publikasjon fra en studie, ble de mest oppdaterte og nyeste dataene brukt. Der det var mulig ble dataene registrert separat for behandlingsnaïve pasienter og ALK-inhibitor naïve pasienter, men som hadde fått en tidligere kjemoterapibehandling. Data for subgrupper med hjernemetastaser i baseline ble også registrert der det var mulig. Følgende data ble registrert:

*Tabell 6 Liste over datauttrekk fra litteratursøket*

Study methods	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Objective;</li> <li>• Trial design;</li> <li>• Location (number of sites/ countries);</li> <li>• Date of trial;</li> <li>• Primary outcomes and measures;</li> <li>• Secondary outcomes and measures;</li> <li>• Data collection time points;</li> <li>• Methods used for power calculations;</li> <li>• Methods of statistical analysis;</li> <li>• Methods of randomisation;</li> <li>• Methods of allocation concealment;</li> <li>• Details of blinding (participants, personnel, outcome assessors);</li> <li>• Details of baseline differences between arms in terms of prognostic factors;</li> <li>• Loss to follow up and discontinuations;</li> <li>• Details of intention to treat analysis;</li> <li>• Details of crossover (if applicable).</li> </ul>
Intervention details	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervention name;</li> <li>• Dose;</li> <li>• Scheduling;</li> <li>• N randomised;</li> <li>• N analysed efficacy;</li> <li>• N analysed safety;</li> <li>• Duration of treatment.</li> </ul>
Population details:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Key inclusion criteria;</li> <li>• Key exclusion criteria;</li> <li>• Definition used for stage of disease;</li> <li>• Stage of disease;</li> <li>• Diagnostic testing (ALK+);</li> <li>• Age;</li> <li>• Gender;</li> <li>• Ethnicity;</li> <li>• Time since diagnosis;</li> <li>• Baseline brain metastases;</li> <li>• Comorbidities;</li> <li>• Concomitant medications;</li> <li>• Discontinuation of medications;</li> <li>• % treatment naïve;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• % with one prior treatment;</li> <li>• Prior treatment history (if not treatment naïve);</li> <li>• ECOG status at baseline.</li> </ul>
Outcomes, for each eligible outcome (including PROs):	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Outcome definition;</li> <li>• Outcome measure;</li> <li>• N analysed;</li> <li>• The size of the effect.</li> <li>• For dichotomous outcomes; absolute and relative risks (or odds ratios) and risk (or rate) differences;</li> <li>• For continuous outcomes; the mean change and measure of variance from baseline (or at both baseline and final visit), or mean difference between treatments;</li> <li>• For time-to-event analysis; the number of events in each arm, median time to event and a hazard ratio and p-value;</li> <li>• Where possible, absolute and relative data will be extracted;</li> <li>• A measure of precision for each estimate of effect (95% confidence intervals, standard error or standard deviation).</li> </ul>
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequency of any AE;</li> <li>• Frequency and % of &gt; Grade 3 AEs;</li> <li>• Treatment related AEs (frequency and %);</li> <li>• Pulmonary AEs with early onset (frequency and %);</li> <li>• Discontinuations for any reason/ AEs;</li> <li>• Dose reductions for any reason/AEs;</li> <li>• All-cause mortality.</li> </ul>
Diverse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bibliographic details;</li> <li>• Funding source;</li> <li>• Conflict of interests</li> </ul>

### Inkluderte studier

Totalt ble åtte randomiserte kliniske studier kvalifiserte for inklusjon; brigatinib studien ALTA-1L, tre alektinib studier (ALEX, J-ALEX, ALESIA), ceritinib studien ASCEND-4, og tre krizotinib studier (PROFILE 1007, PROFILE 1014, PROFILE 1029). For denne metodevurderingen var det kun studier som rapporterte data for brigatinib og alektinib som var aktuelle. Individuelle pasientdata fra ALTA-1L studien fra andre interimanalyse 28. juni 2019 var grunnlaget for effekt- og sikkerhetsdata for brigatinib vs. krizotinib. Gjennom litteratursøket ble det funnet tre publikasjoner for effekt- og sikkerhetsdata for alektinib vs. krizotinib fra ALEX studien med siste oppdaterte data fra 2019.

### Takedas kvalitetsvurdering av studier inkludert i de indirekte sammenlikningene

Takeda anvendte Cochranes risk of bias verktøy i kvalitetsvurderingen av de to inkluderte studiene (ALEX og ALTA-1L). Risiko for bias ble vurdert til lav for alle punkter med unntak av for performance bias hvor åpent studiedesign gir høy risiko for bias.

### Legemiddelverkets vurdering

Det systematiske litteratursøket er grundig beskrevet og følger anerkjente metoder. Inkluderte studier og PICO vurderes som relevante for denne metodevurderingen. Legemiddelverket mener risiko for bias er lav risiko, men at åpnet studiedesign kan påvirke endepunkter som PFS. Derfor vil komitévurdert PFS være å foretrekke.

### Indirekte sammenlikninger

Nedenfor følger beskrivelse og vurdering av sammenliknbarhet med hensyn på studiedesign og pasientkarakteristika, samt beskrivelse og vurdering av inputdata, metodikk og resultater fra de indirekte sammenlikningene.

#### Studiedesign

Tabellen under viser oversikt over studiedesign i de to inkluderte studiene, ALTA-1L og ALEX.

Tabell 7 Sammenstilling av studiedesign i ALTA-1L og ALEX (Kilde: TAKEDA)

Trial name/ IDs	ALTA-1L / NCT02737501	ALEX / NCT02075840
Study centres	92 sites in 19 countries	98 sites in 31 countries
Blinding	Open label	Open label
Participants	N=275 (TN: 202 1-prior: 73)	N=303 (all TN)
Interventions	Brigatinib (180mg QD [7-day lead-in at 90mg])	Alectinib (600mg BID)
Comparator	Crizotinib (250mg BID)	Crizotinib (250mg BID)
Data cuts	19 <sup>th</sup> February 2018 <b>28<sup>th</sup> June 2019</b>	9 <sup>th</sup> February 2017 1 <sup>st</sup> December 2017 <b>30<sup>th</sup> November 2018</b>
Median follow-up at last data cut	24.9 months in brigatinib arm 15.2 months in crizotinib arm	37.8 months in alectinib arm 23 months in crizotinib arm
Primary outcome	PFS by BIRC (RECIST v 1.1)	PFS by INV (RECIST v 1.1)
Secondary outcomes eligible to this review	PFS by INV, OS, Confirmed ORR, BOR, TTR by INV/ BIRC, DOR by INV/ BIRC, IC-PFS by BIRC, IC-ORR by BIRC, IC-TTR by BIRC, IC-DOR by BIRC, AEs, HRQoL	PFS by IRC, OS, ORR, DOR, TTP in CNS, CNS-RR by IRC, DOR in CNS by IRC, Safety, HRQoL



<b>Methods of randomisation</b>	Patients randomised 1:1 Stratification by <ul style="list-style-type: none"> <li>- presence of baseline intracranial CNS</li> <li>- prior chemotherapy locally advanced or metastatic disease.</li> </ul>	Patients randomised 1:1 Stratification by <ul style="list-style-type: none"> <li>- ECOG PS (0 or 1 vs. 2)</li> <li>- race (Asian vs. non-Asian)</li> <li>- presence or absence of CNS at baseline.</li> </ul>
<b>Planned end of treatment</b>	Until PD assessed by BIRC, intolerable toxicity, or withdrawal of consent or death.	Until PD, unacceptable toxicity, consent withdrawal or death.
<b>Treatment beyond progression</b>	Permitted for brigatinib, at the investigator's discretion, if there is evidence of continued clinical benefit	Permitted in patients with isolated asymptomatic CNS progression, at the investigator's discretion.
<b>Details of crossover</b>	Permitted from crizotinib, at the investigator's discretion with the sponsor's medical monitor approval, for patients who experienced objective progression assessed by the BIRC.	Not permitted according to protocol. However, patients assigned to crizotinib may have received alectinib after disease progression (in countries where alectinib was already approved or available).
<b>Summary</b>	The primary endpoint analysed with K-M method and a 2-sided stratified log-rank test after 198 events; 2 interim analyses were planned after approximately 50% and 75% of expected events.	PFS based on a stratified log-rank test with K-M method used to estimate the median PFS. A stratified Cox proportional-hazards regression model to estimate the treatment effect. Secondary end points were analysed with the use of a hierarchical testing strategy to account for multiplicity.

Takeda påpeker at det var flere sentrale ulikheter i design mellom ALTA-1L og ALEX:

- Oppfølgingstid vesentlig lengre i ALEX
- Definisjon av endepunkter relatert til progresjon både PFS og CNS-PFS
- Mulighet for behandlingsbytte (crossover) til brigatinib var definert i ALTA-1L, men påfølgende behandling med alectinib i ALEX kan ha vært gitt basert på tilgjengelighet i det enkelte land
- Påfølgende behandling (se foregående punkt)

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket er enig med Takeda at studiene har flere ulikheter i design som kan påvirke resultatet av en indirekte sammenlikning.

Ulik lengde på oppfølgingstiden vil kunne innvirke ettersom modenheten av dataene trolig vil være forskjellig, og dermed effektestimaterne beheftet med varierende grad av usikkerhet. Mer modne data kan

gi snevrere konfidensintervall og mindre standardfeil som vil kunne virke inn i en indirekte sammenlikning ettersom spredningsmål for effektestimater inngår i analysene.

Definisjon av progresjon var ulik mellom ALTA-1L og ALEX. I begge studier var det RECIST progresjon eller død, mens det i ALTA-1L i tillegg ble vurdert som progresjon hvis en pasient fikk strålebehandling mot hjernemetastaser. Dette gjaldt imidlertid bare totalt 10 pasienter (2 i brigatinib og 8 i krizotinib) og er trolig av liten betydning. Ulikheter i definisjon av PFS vil påvirke en indirekte sammenlikning dersom forskjellen gjør at en pasient ikke vill blitt klassifisert på samme måte i begge studiene, og derfor vil analyse av flere endepunkter også være viktig i vurderingen av sammenliknbarhet mellom de to intervensjonene. Komitévurdert PFS fra begge studiene vil være mest relevant gitt åpent studiedesign.

Definisjonen av CNS-PFS var ulik mellom ALTA-1L og Alex:

ALEX: Time to central nervous system (CNS) progression was defined as the time from randomization until first radiographic evidence of CNS progression by independent review. CNS progression was defined as progression due to newly developed CNS lesions and/or progression of pre-existing baseline CNS lesions.

ALTA-1L: CNS-PFS defined as the time from randomization to intracranial progression, radiotherapy to the brain, or death) in patients with any baseline brain metastases by independent review.

Legemiddelverket etterspurte indirekte sammenlikninger av CNS-PFS. Dette leverte ikke Takeda fordi de mener det ikke fantes publiserte CNS-PFS data fra ALEX slik det var definert i ALTA-1L.

En annen viktig ulikhet mellom de to studiene er behandlingsbytte og etterfølgende behandling. I ALTA-1L var det tillatt med behandlingsbytte fra komparator til intervensjon ved komitevurdert progresjon. Totalt sett var det 52,9 % (n=73) som mottok brigatinib etter progresjon på krizotinib. Slikt behandlingsbytte kan gi en tilsynelatende overlevelsesegevinst for pasientene i komparatorarmen. Hvis andelen som bytter behandling er stor, kan relativ overlevelsesegevinst i favør intervensjonen bli mindre enn dersom bytte ikke var tillatt. I ALEX var det ikke protokolldefinert behandlingsbytte, men alektinib ble gitt til en liten andel pasienter i komparatorarmen etter progresjon (n=10; 6,6 %) avhengig av refusjonsstatus og tilgjengelighet av alektinib i det enkelte land. Dette er designmessige forskjeller av stor betydning som kan påvirke resultatet av indirekte sammenlikninger av OS.

Legemiddelverket ba derfor Takeda om å utføre analyser for OS, både justert og ujustert for behandlingsbytte i ALTA-1L. Retningen på en eventuell innvirkning på indirekte sammenlikning av OS mellom ALTA-1L og ALEX er vanskelig å anslå fordi andre faktorer relatert til pasientkarakteristika også spiller inn. Takeda leverte flere analyser for indirekte sammenlikning av OS. Legemiddelverket mener at med de leverte tilleggsanalysene for OS kan de to studiene inngå i en indirekte sammenlikning.

Alektinib og brigatinib har ulik bivirkningsprofil. Legemiddelverket etterspurte derfor analyser for bivirkninger. Takeda leverte ikke dette, begrunnet med at det var forskjeller i måten bivirkninger var rapportert i ALEX og ALTA-1L og at det derfor ikke var mulig å gjennomføre meningsfulle indirekte sammenlikninger.

Legemiddelverket mener at både bivirkninger og CNS-PFS kunne vært sammenliknet eksplorativt med Bucher-analyse, men med forbehold i statistiske konklusjoner som går på sammenliknbarhet av de to

studiene. Legemiddelverket har derfor valgt å gjennomføre disse analyse som supplement til dokumentasjonen levert av Takeda.

### Pasientkarakteristika

Tabellen under sammenstiller pasientkarakteristika i ALTA-1L og ALEX studiene.

Tabell 8 Baseline pasientkarakteristika i ALTA-1L og ALEX (Kilde: Takeda)

Trial ID		ALTA-1L		ALEX	
		Brigatinib	Crizotinib	Alectinib	Crizotinib
<b>Intervention</b>					
<b>N randomised</b>		137	138	152	151
<b>Age, years</b>	Mean	57.9	58.6	56.3	53.8
	Median	58	60	58	54
	Range	27-86	29-89	25-88	18-91
<b>Gender n (%)</b>	Male	68 (49.6)	57 (41.3)	68 (45)	64 (42)
<b>Ethnicity, n (%)</b>	Asian	59* (43.1)	49 (35.5)	69 (45)	69 (46)
	Non-Asian	78 (57)**	89 (64)**	83 (55)	82 (54)
<b>Smoking, n (%)</b>	Never	84 (61.3)	75 (54.3)	92 (61)	98 (65)
	Current	4 (2.9)	7 (5.1)	12 (8)	5 (3)
	Former	49 (35.8)	56 (40.6)	48 (32)	48 (32)
<b>Disease stage at entry, n (%)</b>	IIIb	8 (5.8)	12 (8.7)	4 (3)**	6 (4)**
	IV	129 (94.2)	126 (91.3)	148 (97)**	145 (96)**
	0 or 1	131 (95.6)	132 (95.7)	142 (93)	141 (93)
	2	6 (4.4)	6 (4.3)	10 (7)	10 (7)
<b>Histology</b>	Confirmed adenocarcinoma	126 (92.0)	137 (99.3)	137 (90)	142 (94)
<b>Prior therapy status, n (%)</b>	Treatment naive	101 (73.7)	101 (73.2)	152 (100)	151 (100)
	1-prior	36 (26.3)	37 (26.8)	0 (0)	0 (0)
<b>Brain mets baseline, n (%)</b>		40 (29.2)	41(29.7)	64 (42)	58 (38)

\*Legemiddelverket rettet feil antall pasienter i Takedas tabell, hentet fra (7)

\*\*Legemiddelverket hente disse tallene fra (7, 8)

Takeda beskrev at det var viktige ulikheter i studiepopulasjonene som ville innvirke på resultatene av en standard indirekte sammenlikning. Disse omfatter karakteristika som sykdomsstadium, tidligere behandling og andelen pasienter med hjernemetastaser og behandlingsbytte og er faktorer som kunne justeres for i en populasjonsjustert indirekte sammenlikning. Takeda skriver at slike metoder ikke fullt ut kan kontrollere for bias introdusert av slike forskjeller i pasientkarakteristika. I ALTA-1L identifiserte Takeda flere prognostiske og effektmodifiserende faktorer som mulige variabler for inklusjon i en populasjonsjustert indirekte sammenlikning. Følgende faktorer ble testet i Cox-regresjonsmodeller med behandling og interaksjonen med behandling som kovariater: kjønn, alder (over 65 år), historikk som røyker, asiatisk etnisitet, CNS-metastaser, en tidligere kjemoterapibehandling og ECOG (0/1 vs. 2). Faktorene ble identifisert basert på en tidligere innsendelse i andre linjebehandling (ID2017\_086). Analysene ble gjort for OS, komitevurdert og utprøvervurdert PFS samt komitevurdert CNS-PFS. Takeda beskriver CNS-metastaser som den eneste effektmodifiserende faktoren fordi denne var den eneste

signifikante variabelen på tvers av alle endepunktene (OS, PFS og CNS-PFS). Alle analysene viste at brigatinib hadde bedre effekt enn krizotinib ved CNS-metastaser i baseline sammenliknet med pasienter uten CNS-metastaser. Takeda beskriver at ifølge tilbakemelding fra klinikere, vurderes ikke CNS-metastaser å være prognostisk for pasienter behandlet med brigatinib eller alektinib fordi begge disse legemidlene viser god intrakraniell effekt. Krizotinib passerer blod-hjernebarrieren i mindre grad, noe som gjenspeiles i lavere intrakraniell effekt.

### ***Legemiddelverkets vurdering***

Blant de rapporterte pasientkarakteristika var det spesielt sykdomsstadium, tidligere behandling og andelen pasienter med hjernemetastaser som var ulikt mellom studiene.

Takeda hevdet at sykdomsstadium ikke var rapportert i ALEX, men Legemiddelverket fant tallene for dette i publikasjonen. Majoriteten var i stadium IV i begge studiene og de mindre ulikhetene har trolig liten betydning for indirekte sammenlikninger.

Omtrent en fjerdedel av pasientene i ALTA-1L hadde vært behandlet med kjemoterapi tidligere for lokalavansert eller metastatisk sykdom, mens slike pasienter var ekskludert fra ALEX. Dermed kan det tenkes at pasientpopulasjonen i ALTA-1L kan ha mer alvorlig og langtkommen sykdom. En slik forskjell vil kunne påvirke resultatet av en indirekte sammenlikning og kan tenkes gå i favør ALEX. I Takedas analyser var ikke dette en statistisk signifikant driver av utfallene PFS og OS i ALTA-1L, og Takeda mente det ikke var nødvendig å justere for det. Legemiddelverket er enig med Takeda og mener basert på de analysene som er gjort at denne faktoren trolig ikke er en viktig driver.

Det var en forskjell i andelen hjernemetastaser i baseline, og denne andelen var høyere i ALEX sammenliknet med ALTA-1L. Analyser Takeda har gjort viser at denne faktoren er en signifikant driver av effektresultatene for flere utfall i ALTA-1L. Legemiddelverket etterspurte en grundigere diskusjon rundt ulikheter i populasjonene og begrunnelse for hvorfor en populasjonsjustert metode kunne mindre bias enn en vanlig indirekte sammenlikning. Takeda beskriver at ubalansen med hensyn på CNS metastaser i baseline kan introdusere bias i en vanlig indirekte sammenlikning fordi ubalansen påvirker utfall og behandlingseffekt av brigatinib vs. krizotinib og alektinib vs. krizotinib. Faktoren er prognostisk for pasienter behandlet med krizotinib, men ikke for de behandlet med alektinib og brigatinib på grunn av ulik grad av passasje over blod-hjerne-barrieren. Den relative effekten av alektinib vs. krizotinib vil derfor kunne være større enn om andelen pasienter med CNS metastaser var mindre og gi bias i disfavør brigatinib. CNS metastaser kan sees på som en effektmodifiserende faktor. Derfor vil en populasjonsjustert analyse kunne gi mindre bias fordi ubalansen kan korrigeres for.

Legemiddelverket mener det er riktig å gjøre flere analyser med både vanlig indirekte sammenlikning og populasjonsjustert metodikk for å vurdere betydningen av ubalanse i disse pasientkarakteristika for indirekte sammenlikning av brigatinib med alektinib slik Takeda har gjort. Det er spesielt ulik andel pasienter med CNS metastaser som ser ut til å være viktig.

### **Utfallsmål og resultater for inputdata i indirekte sammenlikninger**

Både utprøvervurdert og komitevurdert PFS ble rapportert fra begge studiene, som vist i tabellen under. Dette var inputdata for de indirekte sammenlikningene av PFS.

Tabell 9 Inputdata komitevurdert (BIRC) og utprøvert (INV) PFS fra ALTA-1L og ALEX (Kilde: Takeda)

Trial	ALTA-1L (41, 42)				ALEX (22, 45, 46)			
	Brigatinib	Crizotinib	Brigatinib	Crizotinib	Alectinib	Crizotinib	Alectinib	Crizotinib
Data cut-off	June 28, 2019		June 28, 2019		Feb 9, 2017		Nov 30, 2018	
Median duration of follow-up, months (range)	24.9 (0-34.1)	15.2 (0.1-36.0)	24.9 (0-34.1)	15.2 (0.1-36.0)	18.6 (0.5-29.0)	17.6 (0.3-27.0)	37.8 (0.5-50.7)	23 (0.3-49.8)
N	137	138	137	138	152	151	152	151
Assessor	BIRC		INV		BIRC		INV	
Median PFS (95% CI)	23.98 (18.46-NE)	11.01 (9.17-12.88)	29.44 (21.22-NE)	9.23 (7.39-12.88)	25.7 (19.9-NE) <sup>a</sup>	10.4 (7.7-14.6) <sup>a</sup>	34.8 (17.7-NE)	10.9 (9.1-12.9)
N of events	63	87	59	92	NR	NR	53.30 %	80.80 %
HR (95% CI)	0.49	(0.35-0.68)	0.43	(0.31-0.61)	0.5	(0.36-0.70)	0.43	(0.32-0.58)
P-value	<0.0001		<0.0001		<0.001		<0.0001	

Tabellen under viser resultater for OS og intrakraniell progresjon (CNS-PFS) fra ALTA-1L og ALEX.

Tabell 10 Inputdata OS og intrakraniell progresjon fra ALTA-1L og ALEX (Kilde: Takeda)

Trial	ALTA-1L (41, 42)		ALEX (22, 45, 46)	
	Brigatinib	Crizotinib	Alectinib	Crizotinib
N	137	138	152	151
<b>Overall survival</b>				
Data cut-off	June 28, 2019		Nov 30, 2018	
Median of follow-up, months (range)	24.9 (0-34.1)	15.2 (0.1-36.0)	37.8 (0.5-50.7)	23 (0.3-49.8)
Median overall survival, months (95% CI)	NE (NE-NE)	NE (NE-NE)	NR	NR
N of events	33	37	NR	NR
HR (95% CI)	0.916 (0.57-1.47)		0.69 (0.47-1.02)	
P-value	0.7134		NR	
<b>Intracranial progression outcome</b>				
Definition of outcome	IC-PFS by BIRC		Time to CNS progression by BIRC	
Data cut-off	June 28, 2019		Feb 9, 2017	
Median duration of follow-up, months (range)	24.9 (0-34.1)	15.2 (0.1-36.0)	18.6 (0.5-29.0)	17.6 (0.3-27.0)
Outcome median, months (95% CI)	32.3 (29.5-NE)	24.0 (12.9-NE)	NR	NR
N of events	40	51	18	68
Hazard ratio (95% CI)	0.45 (0.29-0.69)		0.16 (0.10-0.28)	
P-value	0.0003		<0.001	

### **Legemiddelverkets vurdering**

Indirekte sammenlikning av komitevurdert PFS er relevant. I dette tilfellet hvor begge studiene er åpne, er komitevurdert PFS trolig et bedre utfallsmål å sammenlikne enn utprøvert PFS. Legemiddelverket mener at ulikhetene i PFS definisjon trolig ikke er en veldig viktig driver i sammenlikningene fordi det var bare 10 pasienter totalt i ALTA-1L som fikk strålebehandling.

Legemiddelverket anerkjenner ulikhetene i studiedesign relatert til behandlingsbytte og etterfølgende behandling som kan påvirke en indirekte sammenlikning av OS. OS resultatene er umodne og usikre, og en større effekt på OS i ALEX enn ALTA-1L kan skyldes disse ulikhetene. Legemiddelverket etterspurte analyser av OS både justert og ujustert for behandlingsbytte og Takeda leverte dette.

For CNS-PFS ser effekten tilsynelatende betydelig bedre ut i ALEX sammenliknet med ALTA-1L med hensyn på HR, men også forskjell i antall hendelser mellom armene i de to studiene. En innvirkende faktor på dette kan være høyere andel pasienter med hjernemetastaser i ALEX, sammenlignet med ALTA-1L. Legemiddelverket etterspurte indirekte sammenlikning av utfallet CNS-PFS i ITT populasjonen, men Takeda leverte ikke dette begrunnet med at det ikke fantes publiserte CNS-PFS data fra ALEX slik det var definert i ALTA-1L. ALEX presenterte «competing risk analyses». Takeda mener det er uklart hvordan den ble gjennomført og hvilke forutsetninger var lagt til grunn, ergo umulig å replisere.

### Statistisk metode

Takeda gjennomførte indirekte sammenlikninger med tre metoder

- 1) Bucher ITC med krizotinib som felles komparator. Ingen justering i forhold til prognostiske/effektmodifiserende faktorer
- 2) Ankret MAIC. En populasjonsjustert indirekte sammenlikning hvor populasjonen i ALTA-1L ble matchet til populasjonen i ALEX med hensyn på CNS-metastaser
  - a. brigatinib ALTA-1L pasientdata ble matchet til alektinib-armen i ALEX, og
  - b. krizotinib ALTA-1L pasientdata ble matchet til krizotinib-armen in ALEX.
- 3) Uankret MAIC. Som validering av foregående analyse. En populasjonsjustert indirekte sammenlikning hvor populasjonen i ALTA-1L ble matchet til populasjonen i ALEX med hensyn på kjønn, alder (over 65 år), noen gang vært røyker, asiatisk etnisitet, CNS-metastaser, en tidligere kjemoterapibehandling og ECOG (0/1 vs. 2).

Opprinnelig innsendt dokumentasjon var mangelfull i metodebeskrivelsen. På forespørsel leverte Takeda grundig redegjørelse for metodikk med begrunnelse for hvorfor en Bucheranalyse ville være biased i dette tilfellet basert på ubalansen som finnes i andel pasienter med CNS-metastaser i baseline og at denne variabelen er identifisert som effektmodifiserende. Bucher-analysen inngår likevel i analysesettet som en baseline sammenlikning.

For den ankrede MAIC var det kun CNS-metastaser i baseline som var nødvendig å matche for, fordi dette var den eneste av de tilgjengelige karakteristika som var en effektmodifiserende faktor (antagelse

for ankret MAIC). Vektingen ble gjort med en method-of-moments tilnærming, og de vektete fordelingene av pasientkarakteristika fra ALTA-1L matchet bra til de publiserte ALEX-dataene. Cox-regresjon ble så gjort mellom de vektete brigatinib og krizotinib-armene for å estimere relativ effekt mellom de vektete ALTA-1L armene.  $\log(\text{HR})$  fra vektet analyse med robust estimat for variansen ble sammenliknet med  $\log(\text{HR})$  fra ALEX via en Bucher-analyse for å beregne relativ effekt mellom brigatinib og alektinib.

Tabellene under viser oversikt over pasientkarakteristika før og etter matching, vekting og effektiv utvalgsstørrelse for analyserte endepunkter for ankret MAIC.

Tabell 11 Oversikt over pasientkarakteristika før og etter matching, vekting og effektiv utvalgsstørrelse for analyserte endepunkter for ankret MAIC (Kilde: Takeda)

**MAIC Balance Statistics to ALEX Trial: Unscaled Weights: Overall Survival**

ALTA-1L Treat	Unadjusted Proportion	Adjusted Proportion	ALEX Target	Per Case Weight	N	ESS
Crizotinib	0.2971	0.3841	0.3841	0.9829	138	133.1724
Brigatinib	0.2920	0.4211	0.4211	0.9631	137	126.7807

**MAIC Balance Statistics to ALEX Trial: Rescaled to base Weights: Overall Survival**

ALTA-1L Treat	Unadjusted Proportion	Adjusted Proportion	ALEX Target	Per Case Weight	N	ESS
Crizotinib	0.2971	0.3841	0.3841	1.0000	138	133.1724
Brigatinib	0.2920	0.4211	0.4211	1.0000	137	126.7807

**MAIC Balance Statistics to ALEX Trial: Unscaled Weights: BIRC PFS**

ALTA-1L Treat	Unadjusted Proportion	Adjusted Proportion	ALEX Target	Per Case Weight	N	ESS
Crizotinib	0.2971	0.3841	0.3841	0.9829	138	133.1724
Brigatinib	0.2920	0.4211	0.4211	0.9631	137	126.7807

**MAIC Balance Statistics to ALEX Trial: Rescaled to base Weights: BIRC PFS**

ALTA-1L Treat	Unadjusted Proportion	Adjusted Proportion	ALEX Target	Per Case Weight	N	ESS
Crizotinib	0.2971	0.3841	0.3841	1.0000	138	133.1724
Brigatinib	0.2920	0.4211	0.4211	1.0000	137	126.7807

**MAIC Balance Statistics to ALEX Trial: Unscaled Weights: INV PFS**

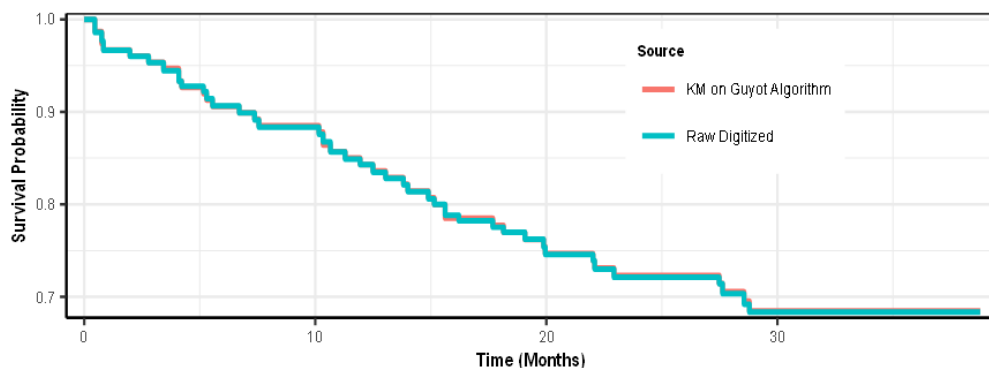
ALTA-1L Treat	Unadjusted Proportion	Adjusted Proportion	ALEX Target	Per Case Weight	N	ESS
Crizotinib	0.2971	0.3841	0.3841	0.9829	138	133.1724
Brigatinib	0.2920	0.4211	0.4211	0.9631	137	126.7807

**MAIC Balance Statistics to ALEX Trial: Rescaled to base Weights: INV PFS**

ALTA-1L Treat	Unadjusted Proportion	Adjusted Proportion	ALEX Target	Per Case Weight	N	ESS
Crizotinib	0.2971	0.3841	0.3841	1.0000	138	133.1724
Brigatinib	0.2920	0.4211	0.4211	1.0000	137	126.7807

For den ankrede MAIC ble det matchet for alle identifiserte prognostiske og effektmodifiserende faktorer (antagelse uankret MAIC). Publiserte Kaplan-Meier kurver for OS og PFS fra ALEX ble digitalisert etter Guyots algoritme og pseudo-individuelle pasientdata (IPD) generert basert på disse. Pseudo-IPD ble validert mot publiserte data for å vise at de genererte tilsvarende estimater og at digitaliseringen var tilfredsstillende som vist i figuren under.





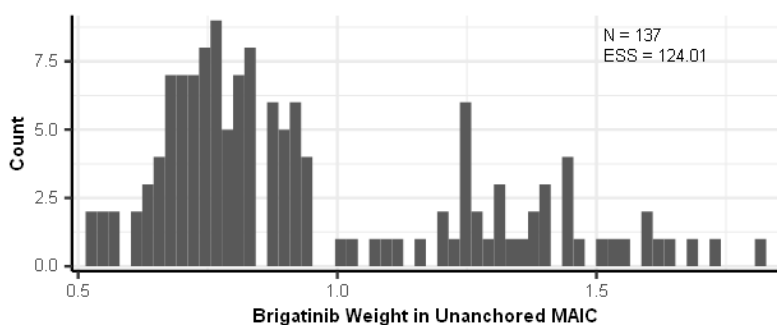
Figur 6 OS, digitaliserte KM kurver av publiserte ALEX-data versus pseudo IPD generert ved Guyots algoritme (Kilde:Takeda)

Vektet Cox regresjon med robust varians ble gjort på datasettet som inneholdt pseudo-IPD for alektinib og brigatinib-armen fra ALTA-1 med uankrede MAIC-vekter.

Tabellene og figurene under viser tilsvarende for den uankrede MAIC.

Tabell 12 OS: Oversikt over pasientkarakteristika før og etter matching, vektning og effektiv utvalgsstørrelse for analyserte endepunkter for uankret MAIC (Kilde: Takeda)

**Brigatinib weights in unanchored MAIC to Alectinib: Overall Survival**

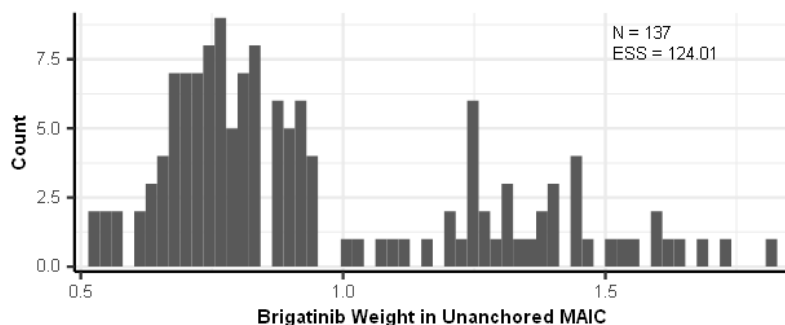


**MAIC mean balance statistics: Overall Survival**

	ALTA-1L Brigatinib Unweighted	ALEX Alectinib	ALTA-1L Brigatinib Weighted
AGE	57.8759	56.3000	56.3000
Male	0.4964	0.4474	0.4474
EverSmoked	0.3869	0.3947	0.3947
Asian	0.4307	0.4539	0.4539
bCNS-m	0.2920	0.4211	0.4211
ECOG2	0.0511	0.0658	0.0658

Tabell 13 Komitevurdert PFS: Oversikt over pasientkarakteristika før og etter matching, vektning og effektiv utvalgsstørrelse for analyserte endepunkter for uankret MAIC (Kilde: Takeda)

#### Brigatinib weights in unanchored MAIC to Alectinib: BIRC PFS



#### MAIC mean balance statistics: BIRC PFS

	ALTA-1L Brigatinib Unweighted	ALEX Alectinib	ALTA-1L Brigatinib Weighted
AGE	57.8759	56.3000	56.3000
Male	0.4964	0.4474	0.4474
EverSmoked	0.3869	0.3947	0.3947
Asian	0.4307	0.4539	0.4539
bCNS-m	0.2920	0.4211	0.4211
ECOG2	0.0511	0.0658	0.0658

For indirekte sammenlikning av OS leverte Takeda på forespørsel også analyser hvor behandlingsbytte i ALTA-1L var korrigert for med RPSFTM (rank preserving failure time model). På grunn av lav utvalgsstørrelse, umodne data og høy andel pasienter som byttet behandling (totalt 52,9 %, n=73), gav RPSFTM svært vide konfidensintervaller og påfølgende kontraintuitive resultater hvor effekten av brigatinib vs. krizotinib blir dårligere når behandlingsbyttet er korrigert for. (I ALEX fikk kun 6,6 %, n=10, alectinib etter krizotinib). RPSFTM har to viktige antagelser: 1) eneste forskjell mellom gruppene er behandlingen, ivaretatt med randomisering og 2) felles behandlingseffekt som tilsier at relativ effekt er den samme for alle uavhengig av når (rekkefølge) behandlingen mottas. Takeda beskrev RPSFTM detaljert, detaljene gjengis ikke her. I tillegg gjorde Takeda en ikke-parametrisk bootstrap metode for å håndtere den ekstra usikkerhetene som er i RPSFTM i seg selv (en statistisk metode som er basert på tilfeldig uttak med tilbakelegging ved estimering av KI). Takeda gjorde analyser med RPSFTM med åtte versjoner bestående av følgende kombinasjoner: Switch Pool (official or concomitant med added) × censoring applied (no or yes) × confidence interval, CI, method (bootstrap or standard). I tillegg ble OS sammenliknet med ujusterte data uten å kontrollere for behandlingsbytte, enten bootstrap eller frekventist.

Takeda beskriver at selv med bootstrap metodikk er KI så vide at det er lav sikkerhet rundt punktestimatene.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket anerkjenner Takedas rasjonale for valg av analyser. Basert på ettersendt utfyllende dokumentasjon vurderes analysene som transparent gjennomført. Effektiv utvalgsstørrelse etter matching er moderat lavere enn opprinnelig utvalgsstørrelse, noe som tyder på at det ikke kun er en liten andel pasienter i ALTA-1L som driver vektingen. Dette er en styrke.

Alle analysene må sees i sammenheng og resultatene vurderes samlet. Den uankrede MAIC har en meget sterk antagelse om at alle prognostiske og effektmodifiserende faktorer skal kontrolleres for. Dette er i praksis ikke mulig, og den analysen er mer usikker enn den ankrede MAIC og vanlig Bucher-analyse. OS analysen basert på RPSFTM-justert OS fra ALTA-1L må tolkes med varsomhet. I så henseende kan den uankrede MAIC være noe mer robust da den ignorerer krizotinib-armen og de påvirkningene behandlingsbyttet gir for overlevelsen i den armen. I de analysene hvor det ikke er korrigeret for behandlingsbytte, er frekventist og bootstap KI omtrent like, som forventet. I de tilfellene det er anvendt en form for re-sensurering (ve RPSFTM) er bootstap mest riktig å anvende da denne metoden også tar høyde for usikkerheten i de korrigererte dataene.

Oppsummert mener Legemiddelverket at med den ettersendte dokumentasjonen er analysen gjennomført på en god måte. Legemiddelverket mener imidlertid at analyser av CNS-PFS og bivirkninger kunne vært gjennomført med de begrensninger som vil være til stede, men som eksplorative og støttende analyser.

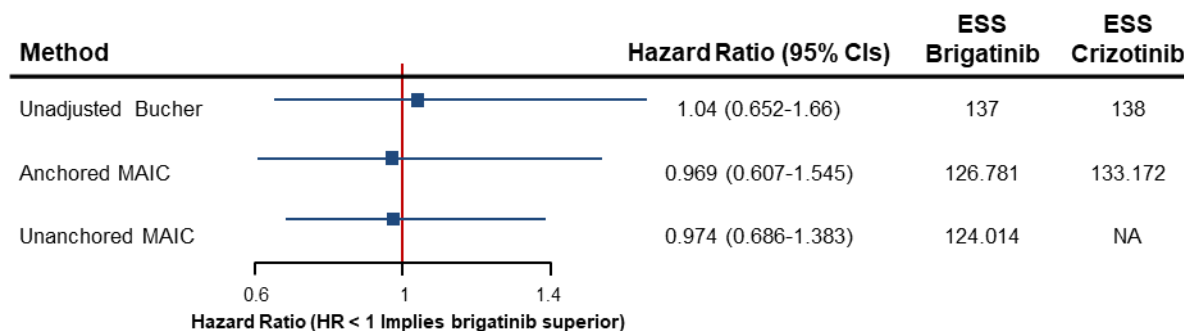
### Resultater

Tabellen under viser resultater fra de tre analysene for komite- og utprøvervurdert PFS. Takeda beskriver at resultatene viser at brigatinib og alektinib har sammenliknbar PFS.

Tabell 14 Resultater fra indirekte sammenlikning av PFS for brigatinib sammenlignet med alektinib (Kilde: Takeda)

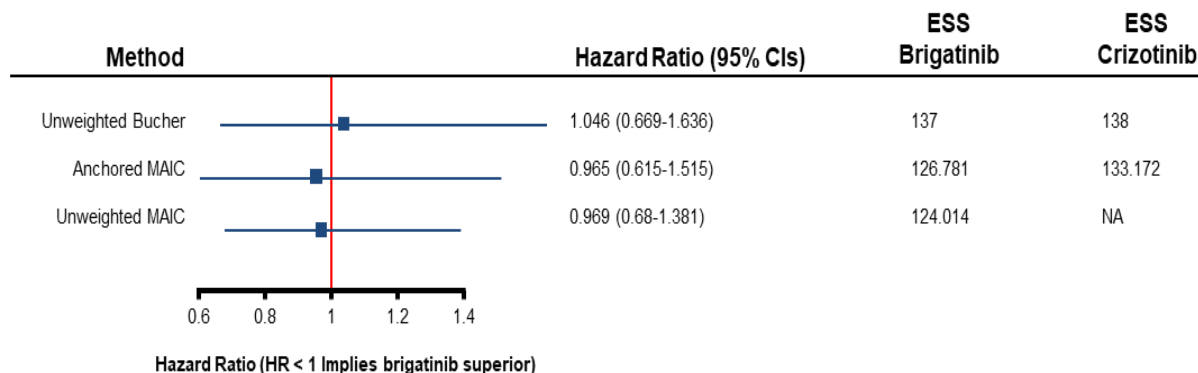
Analyse	Punktestimert (hasard ratio)	95 % KI	Effektiv utvalgsstørrelse (brigatinib, krizotinib)
<b>Komitevurdert PFS</b>			
ITT (ALK inhibitor naïve)			
Unadjusted Bucher	1.04	0.652 – 1.66	137, 138
Anchored MAIC	0.969	0.607 – 1.545	126.78, 133.17
Unanchored MAIC	0.974	0.686 – 1.383	124.01, NA
<b>Utprøvervurdert PFS</b>			
ITT (ALK inhibitor naïve)			
Unadjusted Bucher	1.046	0.669 – 1.636	137, 138
Anchored MAIC	0.965	0.615 – 1.515	126.78, 133.17
Unanchored MAIC	0.969	0.68 – 1.381	124.01, NA

Figurene viser forestplott fra de tre analysene for komite- og utprøvervurdert PFS.



ESS, effective sample size; INV, investigator; ITC, indirect treatment comparison; HR, hazard ratio; MAIC, matching adjusted indirect comparison, NA, not applicable; PFS, progression-free survival.

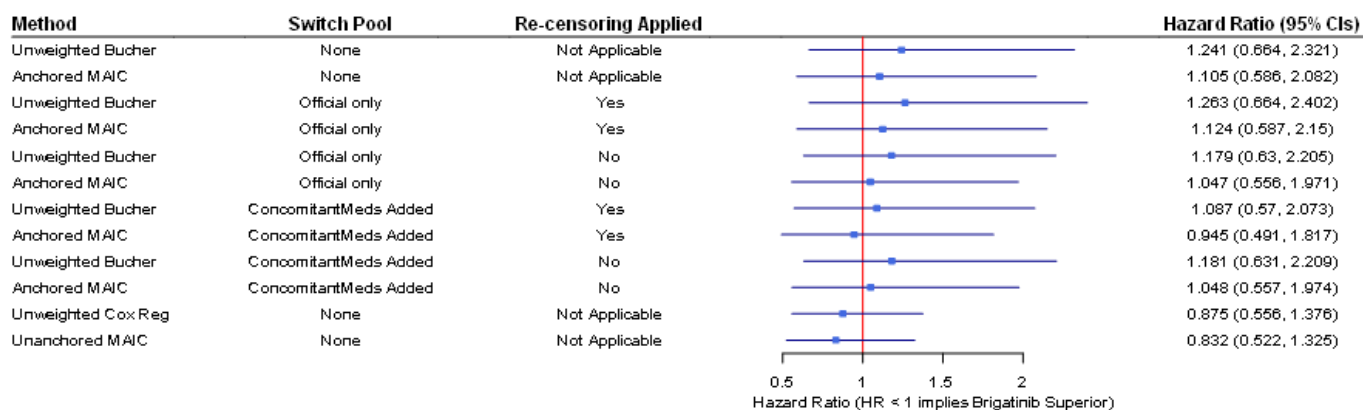
Figur 7 Forestplott av resultatene fra indirekte sammenlikning av brigatinib sammenliknet med alektinib, komitevurdert PFS (Kilde: Takeda)



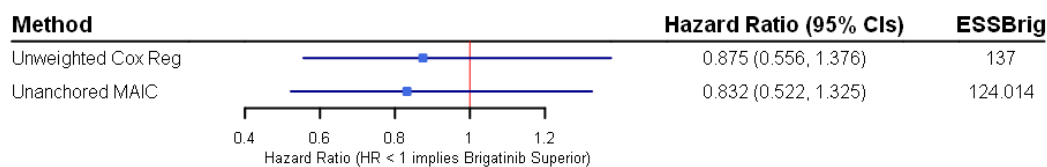
ESS, effective sample size; INV, investigator; ITC, indirect treatment comparison; HR, hazard ratio; MAIC, matching adjusted indirect comparison, NA, not applicable; PFS, progression-free survival.

Figur 8 Forestplott av resultatene fra indirekte sammenlikning av brigatinib sammenliknet med alektinib, utprøvervurdert PFS (Kilde: Takeda)

Figuren under viser de ulike OS-resultatene fra de indirekte sammenlikningene. Takeda skriver at de analysene hvor behandlingsbytte er justert for, gir HR som er høyere enn forventet. Takeda mener dette kan skyldes flere forhold som brutte antagelser i modellen, dårlig kontroll på faktorer som påfølgende behandling, lav utvalgsstørrelse og umodne data.

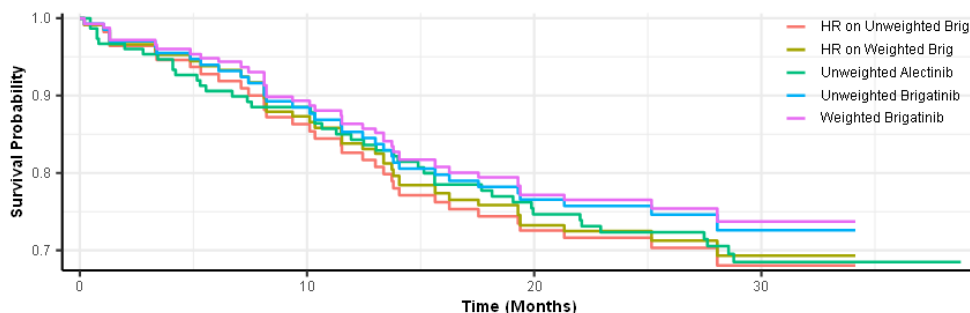


Figur 9 Brigatinib vs. Alectinib Overall Survival Hazard Ratio Results Under Multiple Methods and Treatment Switch Adjusted Schemes: Alectinib 27.8 OS Months Follow Up (Kilde: Takeda)



Figur 10 Overall Survival: Brigatinib vs. Alectinib Hazard Ratio Results Via Unanchored MAIC or Unweighted Cox Regression Methods (Kilde: Takeda)

Takeda beskriver at OS-resultatene er svært usikre gitt de svært vide KI og at forskjellene i resultatene mellom ankret og uankret MAIC skyldes forskjellene i behandlingsbytte mellom ALTA-1L og ALEX. Justering med RPSFTM klarer ikke fullt ut å kontrollere for dette, og Takeda mener derfor at den uankrede MAIC analysen er mest representativ selv om den også er svært usikker. Under vises KM kurver basert på de ulike analysene. Basert på dette mener Takeda at det er usannsynlig at alectinib har bedre OS enn brigatinib.



Figur 11 MAIC (inverse) HRs applied to Brigatinib KMs - Compared to Alectinib KM: Overall Survival: ALKi Naïve (Kilde: Takeda)

### Legemiddelverkets vurdering

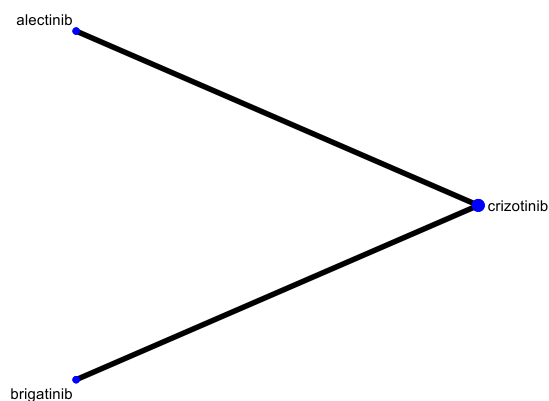
Basert på tilgjengelige analyser mener Legemiddelverket at resultater fra de indirekte sammenlikningene basert på komitevurdert PFS tyder på brigatinib og alectinib er sammenliknbare. KI er vide, men symmetriske. OS resultatene er så usikre at det ikke kan konkluderes på sammenliknbarhet rent statistisk. Analysene gir punktestimater (HR) i intervallet fra 0,83 – 1,24. KI er meget vide, men også usymmetriske for alle analysene i favør alectinib.

Innspill fra kliniske eksperter vil være viktig for å vurdere klinisk relevans av dette.

Legemiddelverket gjennomførte noen egne eksplorative indirekte sammenlikninger med vanlig Bucher analyse i Stata 16 for bivirkninger og CNS-PFS med de sterke forbehold denne analysen vil ha (12-14).

### Legemiddelverkets eksplorative analyser

Figuren viser den indirekte sammenlikningen.



Figur 12 Nettverksdiagram indirekte sammenlikning brigatinib og alectinib (legemiddelverkets analyser)

Tabellen under viser inputdata og resultater fra Bucher indirekte sammenlikning av CNS-PFS fra ALTA-1L og ALEX. Legemiddelverket bruker her årsaks-spesifikk HR for CNS-PFS som er publisert i Camidge et al 2018 og Peters et al. 2017 (7, 8). Fra begge publikasjonene framkommer at estimatene er fra competing-risk analyse, men detaljer i metodikken er ikke fullstendig slik at det er stor usikkerhet rundt inputdataene og forutsetninger for disse. I tillegg gjør Legemiddelverket analyse av data for CNS-PFS fra ALTA-1L som Takeda har lagt fram i den innsendte dokumentasjonen. Dette estimatet gjenfinnes ikke i publikasjonen og angis være fra CSR for ALTA-1L studien fra et senere datakutt (2019) (9).

Tabell 15 CNS-PFS: inputdata og resultater fra Bucher indirekte sammenlikner av brigatinib og alectinib (Legemiddelverkets analyser)

Trial	ALTA-1L (7, 9)		ALEX (8)		ITC
Intervention	Brigatinib	Crizotinib	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. brigatinib
N	137	138	152	151	
Definition of outcome	IC-PFS by BIRC		Time to CNS progression by BIRC		
Data cut-off	June 28, 2019 February 19, 2018		Feb 9, 2017		
Median duration of follow-up, months (range)	24.9 (0-34.1)	15.2 (0.1-36.0)	18.6 (0.5-29.0)	17.6 (0.3-27.0)	
Outcome median, months (95% CI)	32.3 (29.5-NE)	24.0 (12.9-NE)	NR	NR	
N of events	40	51	18	68	
Hazard ratio (95% CI) 2019 data	0.45 (0.29-0.69)		0.16 (0.10-0.28)		

Hazard ratio (95% CI) 2018 data	0.30 (0.15-0.60) 2018 data		0.533 (0.225-1.265)
---------------------------------	----------------------------	--	---------------------

Basert på disse analysene for de siste data fra 2019 for brigatinib, er alektinib statistisk signifikant bedre for CNS-PFS sammenliknet med brigatinib med HR 0.356 (95 % KI 0.181-0.697). For data fra 2018 er forskjellen ikke statistisk signifikant, men numerisk bedre i favør alektinib med HR 0.533 (95 % KI 0.225-1.265). Konfidensintervallet er meget vidt. Resultatene er usikre gitt tidligere diskuterte forskjeller i design og pasientkarakteristika, samt usikkerhet rundt competing risk metoden og om forutsetningene for denne var lik i de to studiene. Analysen må sees på som eksplorativ.

Tabellen viser inputdata for de bivirkningskategoriene Legemiddelverket bruker i indirekte sammenlikning og resultater fra analysene. Kilde til disse dataene er fra Takedas innsendte dokumentasjon over oppdaterte analyser for ALTA-1L fra CSR (9) og Camidge 2020 (6) og for ALEX fra Camidge 2018 (10). Takeda hadde selv sammenstilt disse bivirkningskategoriene i sin innsendte dokumentasjon og sammenliknet dem naïvt.

Tabell 16 Bivirkninger: inputdata og resultater fra Bucher indirekte sammenlikner av brigatinib og alektinib (Legemiddelverkets analyser)

Trial	ALTA-1L (6, 9)		ALEX (10)		Brigatinib vs. alektinib			
	Brigatinib	Crizotinib	Alectinib					
N	136	137	152	151				
Data cut-off	June 28, 2019		December 1, 2017					
Follow-up, median months (range)	24.9	15.2	27.8	22.8	<b>ITC resultater Odds ratio (KI)</b>	<b>ITC resultater Risk ratio (KI)</b>		
Patients with TEAEs	135 (99)	137 (100)	147 (97)	147 (97)	0.41 (0.12-13.27)	0.99 (0.96-1.04)		
AEs of $\geq$ Grade 3, n (%)	99 (73)	84 (61)	68 (45)	77 (51)	2.17 (1.09-4.29)	1.35 (1.01-1.81)		
Serious AEs, n (%)	45 (33)	51 (37)	46 (30)	46 (31)	0.84 (0.41-1.69)	0.89 (0.56-1.43)		
Discontinuation due to AEs n (%)	17 (13)	12 (9)	20 (13)	20 (13)	1.50 (0.52-4.18)	1.44 (0.58-3.56)		
Dose reduction due to AE n (%)	52 (38)	34 (25)	25 (16)	31 (21)	2.46 (1.12-5.37)	1.92 (1.06-3.50)		
Dose interruption	90 (66)	64 (47)	34 (22)	38 (25)	2.60 (1.27-5.35)	1.60 (1.01-2.52)		

Disse resultatene viser at for AE $\geq$ 3, dosereduksjoner og doseavbrudd grunnet bivirkninger gir alektinib signifikant færre hendelser enn brigatinib. Konfidensintervallene er vide og resultatene er usikre. Resultatene er imidlertid i samsvar med det de enkelte studieresultatene viser. Årsaker kan være medikamentrelatert, men også relatert til ulikheter i studiedesign og registrering av bivirkninger. Analysene må sees på som eksplorative.



### **Legemiddelverkets oppsummering og konklusjon**

Det er viktige ulikheter i design og pasientkarakteristika mellom ALTA-1L og ALEX:

- Oppfølgingstid vesentlig lengre i ALEX
- Definisjon av endepunkter relatert til progresjon både PFS og CNS-PFS
- Mulighet for behandlingsbytte (crossover) fra krizotinib til brigatinib var definert i ALTA-1L, men påfølgende behandling med alektinib i ALEX kan ha vært gitt basert på tilgjengelighet i det enkelte land
- Påfølgende behandling (se foregående punkt)
- Tidligere behandling med kjemoterapi tillatt i ALTA-1L
- Andelen pasienter med hjernemetastaser var høyere i ALEX enn i ALTA-1L

Flere av disse ulikhetene kan gjøre at studiene ikke er sammenliknbare og gi usikre og ikke-valide resultater. Det er gjort flere analyser med ulik metodikk for PFS og OS for å korrigere for ulikhetene i pasientkarakteristika og behandlingsbytte/påfølgende behandling.

Legemiddelverkets konklusjoner basert på Takedas analyser:

- Basert på resultater for indirekte sammenlikning av komitévurdert PFS vurderes brigatinib som ikke dårligere enn alektinib. Begge legemidlene kan trolig antas som likeverdige selv om vide konfidensintervall viser at beregningene er beheftet med usikkerhet.
- Basert på resultater for indirekte sammenlikning av OS er det meget stor usikkerhet om likeverdighet fordi konfidensintervallene er meget vide. Mer modne data vil kunne redusere usikkerheten noe.

Legemiddelverkets konklusjoner basert på egne eksplorative analyser

- Basert på Legemiddelverkets Bucher analyse for CNS-PFS er det statistisk signifikant bedre resultat for alektinib basert på de seneste data som Takeda har sendt inn (fra 2019), mens de eldre publiserte data ikke viser statistisk signifikant forskjell (kun numerisk forskjell i favør av alektinib). Resultatene er svært usikre på grunn av at den anvendte metodikken ikke kontrollerer for ulikheter i pasientkarakteristika (ikke teknisk mulig med tilgjengelige data) og usikkerhet rundt de dataene som inngår i beregningene.
- Basert på Legemiddelverkets Bucher analyse av bivirkningene ser alektinib ut til å gi færre bivirkninger av grad  $\geq 3$ , men alektinib og brigatinib har ulik bivirkningsprofil.
- Basert på Legemiddelverkets Bucher analyse av dosereduksjoner og avbrudd er alektinib noe bedre enn brigatinib, men også disse resultatene er også usikre med vide konfidensintervall.

*Innspill fra kliniske eksperter er viktig for å vurdere om disse funnene er av klinisk relevans ved bruk i norsk klinisk praksis, og om dette er noe som eventuelt må tas hensyn til ved anbefalinger for denne pasientgruppen.*

## VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

---

NoMA conducted explorative analyses on the intracranial efficacy and adverse events for the indirect comparison of brigatinib and alectinib. Importantly, NoMA stresses that results are highly uncertain due to methodological limitations (no adjustment for the differences in patient characteristics), uncertainties around data inputs in the analyses and wide confidence intervals.

Takeda disagrees with the inclusion of NoMA's exploratory analysis in the report. Whilst NoMA stated there is high uncertainty around this analysis, Takeda believes the results might be misinterpreted when presented along the other data and analysis.

Our objection is based on the fact that given the limitations of the available data, the results of the analyses are not informative and do not provide any added value to the decision problem.

### NoMA's explorative analyses of intracranial efficacy

With this in mind, Takeda considers that NoMA's analysis presented in Table 3 is flawed due to several reasons stated below.

1. Table 3 attempts to compare three different endpoints which renders them incomparable:
  - a. Firstly, **intracranial PFS (iPFS) from the later data cut for ALTA-1L (hazard ratio of 0.45)**. This endpoint only considers intracranial events defined as the appearance of new brain metastases (as assessed by a different BIRC to standard PFS and using the modified CNS-RECIST criteria), radiotherapy to the brain or death. Extracranial events were not included [Popat S, et al Intracranial Efficacy of Brigatinib vs Crizotinib: Updated Results From the ALTA-1L Trial. ESMO 2020. poster]. Moreover, iPFS records any intracranial event which may be the first, second or later progression event.
  - b. Secondly, **the hazard ratio of 0.30 derived from the competing risk analyses from the earlier data cut for ALTA-1L**. This analysis was an exploratory analysis of intracranial disease progression, systemic progression and death [Camidge DR et al. 2020]<sup>1</sup> (included both intracranial and extracranial events). The intracranial-BIRC-reviewer assessed progression timing was assumed as a surrogate for "intracranial progression" and the systemic-BIRC-reviewer assessed progression timing as a surrogate for "systemic progression". If both BIRCs indicated progression at the same visit, the record was reported as having intracranial progression first.
  - c. Finally, **the hazard ratio of 0.16 derived from competing risk analyses of the time to first CNS progression event in ALEX**. This endpoint only considers the first progression event: "At the primary data analysis, 18 patients (12%) receiving alectinib had CNS progression

---

<sup>1</sup> <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1810171>

as the first progression event versus 68 patients (45%) receiving crizotinib [cause-specific HR (csHR) 0.16; 95% CI: 0.10–0.28;  $P < 0.001$ ] [Peters S et al. 2020]<sup>2</sup>.

2. There are some other differences in ALEX and ALTA-1L trials that also limit comparability of CNS efficacy such as:
  - a. **Length of follow-up** across ALTA-1L and ALEX trials was different and could influence results of the analyzed intracranial efficacy. For instance, longer follow-up could lead to more CNS progression being recorded compared to a shorter follow-up period, and similarly higher incidence of adverse events. The HR of 0.16 was reported in ALEX with the median follow-up in alectinib arm of 18.7 months. The HR of 0.45 was reported in ALTA-1L with the median follow-up in brigatinib arm of 24.9 months; that is 7 months longer than in ALEX trial. In addition, the follow-up time in crizotinib arm in ALEX trial was longer than in the same arm in ALTA-1L (17.6 months vs 15.2 months respectively), leading to likely more events in the crizotinib arm of ALEX trial compared to ALTA-1L (45% vs 37% respectively). This likely reduced the difference in the number of CNS events between the two arms in ALTA-1L, increasing the HR in this trial compared to ALEX.
  - b. **Methodological differences:** Roche has presented a competing risks analysis in Peters et al. (2017). However, their methodology was unclear and given all the differences between the endpoints Takeda was unable to replicate this.
  - c. **Differences in baseline characteristics** (proportion of patients with baseline metastases and chemotherapy) in ALTA-1L and ALEX.
  - d. **Choice of analyses:** All the above highlight the need to consider population-adjusted methods and interpret the results with caution. Takeda supports NoMA in their acknowledgement of the methodological limitations of the Bucher method used for NomA's explorative analyses as no adjustment for the differences in patient characteristics were possible to make.
3. Given the limitations mentioned above, Takeda considers **a comparison of systemic PFS in patients with baseline brain metastases** to be the the best approach as this data has been reported in both studies and is broadly comparable. The ALTA-1L clinical trial estimated a hazard ratio for brigatinib vs. crizotinib of 0.23 (95% CI: 0.12 – 0.46) for PFS-INV for this subgroup; the ALEX clinical trial estimated a hazard ratio for alectinib vs. crizotinib of 0.37 (95% CI: 0.23 – 0.59). Takeda conducted a Bayesian network-meta analysis (NMA) based on this subgroup for PFS-INV; the results indicate a point estimate in favour of brigatinib (hazard ratio of 0.63 [95% CI: 0.28 – 1.42]) not reaching statistical significance. However, it should be noted that this Bayesian NMA does not account for the differences observed between the crizotinib arms nor adjust for population imbalances in the ALTA-1L and ALEX clinical trials. Therefore, these results should still

---

<sup>2</sup> <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1704795>

be interpreted with caution. These results are in line with the recently published NMA where brigatinib performed better than alectinib in patients with CNS metastases [Ando K et al. 2020]<sup>3</sup>.

### **NoMA's explorative analyses of adverse events**

Takeda supports NoMA's recognition of differences in study designs and reporting adverse events in ALTA-1L and ALEX. In ALTA-1L all laboratory abnormalities were mandated to be included in the safety assessments which is unusual and represents numerically more events. It is important to highlight that the majority of AEs experienced with brigatinib are lab abnormalities which can be managed through dose reductions (also verified with and confirmed by Norwegian clinicians) – again why the dose reductions may be higher with brigatinib. It is worth noting that while dose reductions were higher, the discontinuation rate was similar in both trials. This is different to the safety profile to alectinib. It is worth mentioning that patients treated with brigatinib reported significant improvements in HRQoL<sup>4</sup> demonstrated in the ALTA-1L data<sup>5</sup>, while no significant improvement was reported for alectinib.

---

<sup>3</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7226463/>

<sup>4</sup> Health Related Quality of Life

<sup>5</sup> [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.9084](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9084)