



(21205) ALUNBRIG, Takeda Pharma AG

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Dezember 2024

1 Zulassung Swissmedic

ALUNBRIG wurde von Swissmedic per 4. Mai 2021 mit folgender Indikation zugelassen:

„Alunbrig ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) indiziert, die nicht mit einem ALK-Inhibitor vorbehandelt sind.

Alunbrig ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach Progression unter vorangegangener Behandlung mit Crizotinib indiziert.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Brigatinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der gegen ALK, *c-ros oncogene 1* (ROS1) und den *Insulin-like Growth Factor 1 Receptor* (IGF-1R) gerichtet ist. In *in-vitro*- und *in-vivo*-Assays hemmt Brigatinib die Autophosphorylierung von ALK sowie die ALK-vermittelte Phosphorylierung des nachgelagerten Signalproteins STAT3.

Brigatinib inhibierte die *in-vitro*-Proliferation von Zelllinien, die EML4-ALK- und NPM-ALK-Fusionsproteine exprimierten, und zeigte eine dosisabhängige Hemmung von EML4-ALK-positivem NSCLC-Xenotransplantat-Wachstum bei Mäusen. Brigatinib hemmte die *in-vitro*- und *in-vivo*-Lebensfähigkeit von Zellen, die mutierte Formen von EML4-ALK exprimierten, welche mit einer Resistenz gegen ALK-Inhibitoren assoziiert sind, darunter G1202R und L1196M.

Krankheitsbild

Die anaplastische Lymphomkinase (ALK) ist eine Tyrosinkinase, die in verschiedenen Tumorarten abnormal exprimiert werden kann.

Das Lungenkarzinom verursacht weltweit jährlich 1.7 Millionen Todesfälle und ist damit die häufigste krebssbedingte Todesursache, an der jährlich mehr Menschen sterben als an Brust-, Prostata- und Darmkrebs zusammen. Etwa 85% aller Lungenkarzinome können dem NSCLC zugeordnet werden und nur bei 3-5% dieser Patienten lassen sich ALK-Mutationen nachweisen. ALK+ NSCLC-Patienten sind meist jünger und häufiger Nichtraucher als andere Lungenkrebspatienten. Die meisten Patienten werden in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium diagnostiziert.

Standard of Care

Lungenkarzinome, die ALK-Rearrangements aufweisen, sind empfindlich gegenüber ALK-TKI. Von Swissmedic sind aktuell die ALK-Inhibitoren XALKORI (Crizotinib), ZYKADIA (Ceritinib), ALECENSA (Alectinib), und LORVIQUA (Lorlatinib) zur Behandlung des ALK+ NSCLC zugelassen und in der SL aufgeführt.

Studienlage

Die Zulassungsinhaberin hat in vorliegendem Gesuch die finalen Analysen der Studien ALTA 1L und ALTA eingereicht.

Studie 1 – ALTA 1L

Camidge DR et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer vol. 16,12 (2021): 2091-2108.

In dieser randomisierten, offenen, multizentrischen, internationalen Phase-III-Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Brigatinib bei 275 erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, die zuvor noch keine gegen ALK gerichtete Therapie erhalten haben, untersucht.

Einschlusskriterien:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom.
- Mindestens eine nach den RECIST, Version 1.1 Kriterien messbare Läsion.
- Patienten mit dokumentierter ALK-Translokation basierend auf einem Test gemäss dem lokalen Versorgungsstandard.
- Nicht vorbehandelt mit anderen ALK-gerichteten Therapien.
- ECOG PS von 0–2.
- Optional mit asymptomatischen oder stabilen Hirnmetastasen, definiert als neurologisch stabil ohne Erhöhung der Kortikosteroid- oder Antikonvulsivadosis bis 7 Tage vor der Randomisierung.
- Patienten mit bis zu 1 vorherigen systemischen Krebstherapie (Chemo- oder Radiotherapie) bis 14 Tage vor Erhalt der ersten Dosis des Studienmedikamentes behandelt wurden.

Ausschlusskriterien:

- Patienten mit >1 vorheriger systemischer Krebstherapie.
- Patienten mit einer Vorgeschichte von interstitieller Lungenerkrankung, medikamentenbedingter Pneumonitis oder Strahlenpneumonitis.

Patienten im Alter von 18 Jahren oder älter mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die noch keine ALK-gerichtete Therapie erhalten hatten, wurden randomisiert (1:1) und erhielten entweder 180 mg Brigatinib einmal täglich (nach einer 7-tägigen Einleitungsphase mit 90 mg einmal täglich) oder 250 mg Crizotinib zweimal täglich, bis eine progressive Erkrankung (PD), unverträgliche Toxizität oder ein anderes Abbruchkriterium erreicht war. Die Randomisierung war stratifiziert nach dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Hirnmetastasen in der Ausgangssituation und dem Abschluss von mindestens einem vollständigen Chemotherapiezyklus bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung (ja oder nein).

Patienten im Crizotinib-Arm, bei denen eine Krankheitsprogression auftrat, wurde ein Crossover zur Behandlung mit Brigatinib angeboten.

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäss den Bewertungskriterien für das Ansprechen bei soliden Tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST v1.1) laut Beurteilung durch ein verblindetes unabhängiges Gutachterkomitee (BIRC).

In der finalen Analyse hatten 166 Patienten ein PFS erreicht (PD oder Tod; Brigatinib, 73 von 137 [53%]; Crizotinib, 93 von 138 [67%]). Brigatinib zeigte weiterhin ein überlegenes von BIRC bewertetes PFS im Vergleich zu Crizotinib; die geschätzte 3-Jahres-PFS-Rate (95% CI) betrug 43% (34%–51%) in der Brigatinib-Gruppe und 19% (12%–27%) in der Crizotinib-Gruppe (Median [95% CI] = 24.0 Monate [18.5–43.2] gegenüber 11.1 Monaten [9.1–13.0]; HR = 0.48, 95% CI: 0.35–0.66, p<0.0001). Nach 4 Jahren betrug die PFS-Rate nach BIRC 36% (26%–46%) in der Brigatinib-Gruppe und 18% (11%–

26%) in der Crizotinib-Gruppe, obwohl die 4-Jahres-Daten durch eine hohe Zensierungsrate und eine kleine Stichprobengrösse (2 Patienten in jeder Gruppe) eingeschränkt waren.

Sekundäre Endpunkte waren die vom BIRC bewertete Dauer des Ansprechens (DOR), das intrakranielle PFS und die intrakranielle DOR sowie das vom Prüfarzt bewertete PFS, Gesamtüberleben (OS) und die Veränderung des globalen Gesundheitszustands (GHS) / der Lebensqualität (QoL) (gemäss European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC] QoL Questionnaire [QLQ]-C30 Version 3.0).

Die mediane DOR bei bestätigten Respondern (95% CI) betrug 33.2 Monate (22.1 Monate - nicht erreicht) mit Brigatinib und 13.8 Monate (10.4–22.1 Monate) mit Crizotinib.

Bei allen Patienten (Intention-to-Treat-Population) betrug das intrakranielle 3-Jahres-PFS 57% (47%–66%) mit Brigatinib und 38% (27%–49%) mit Crizotinib (HR = 0.44, 95% CI: 0.30–0.65), und die 4-Jahres-Rate lag bei 46% (34%–57%; zwei Patienten im Risiko) bzw. 33% (19%–47%; zwei Patienten im Risiko).

Die mediane (95% KI) intrakranielle DOR bei Patienten mit messbaren Hirnmetastasen bei Studienbeginn nach BIRC-Bewertung betrug 27.9 Monate (5.7 Monate - nicht abschätzbar) in der Brigatinib-Gruppe und 9.2 Monate (3.9 Monate - nicht abschätzbar) in der Crizotinib-Gruppe.

Die Bewertungen der Prüfarzte stimmten mit den BIRC-Bewertungen überein. Die von den Prüfarzten ermittelte 3-Jahres-PFS-Rate (95% KI) betrug 45% (36%–54%) für Brigatinib und 18% (11%–26%) für Crizotinib (Median [95% KI] = 30.8 Monate [21.3–40.6] vs. 9.2 Monate [7.4–12.7]; HR = 0.43, 95% CI: 0.31–0.58, $p < 0.0001$).

Am Ende der Studie waren 92 Patienten gestorben (Brigatinib, 41 [30%]; Crizotinib, 51 [37%]). Die geschätzte 3-Jahres-OS-Rate (95% CI) betrug 71% (62%–78%) in der Brigatinib-Gruppe und 68% (59%–75%) in der Crizotinib-Gruppe ohne Anpassung für Patienten, die von Crizotinib zu Brigatinib gewechselt hatten (HR = 0.81, 95% CI: 0.53–1.22, $p = 0.331$). Nach 4 Jahren betrug die geschätzte OS-Rate (95% CI) 66% (56%–74%; sieben Patienten im Risiko) in der Brigatinib-Gruppe und 60% (51%–68%; fünf Patienten im Risiko) in der Crizotinib-Gruppe. In Sensitivitätsanalysen, die für den Behandlungswechsel in der Crizotinib-Gruppe angepasst wurden, betrug die OS-HR 0.54 (95% CI: 0.31–0.92, $p = 0.023$) nach der Marginal Structural Model (MSM)-Methode und 0.50 (95% CI: 0.28–0.87, $p = 0.014$) nach der Methode der inversen Wahrscheinlichkeit der Zensierungsgewichte. Von den Patienten mit Hirnmetastasen bei Studienbeginn waren 33 Patienten gestorben (Brigatinib: 11 von 40 [28%]; Crizotinib: 22 von 41 [54%]). Die HR für den Tod betrug 0.43 (95% CI: 0.21–0.89, $p = 0.020$), mit einer geschätzten 3-Jahres-Überlebensrate (95% CI) von 74% (57%–85%) bei Brigatinib und 55% (38%–69%) bei Crizotinib. Die 4-Jahres-Rate betrug 71% (53%–83%; 4 Patienten im Risiko) bzw. 44% (28%–59%; 0 Patienten im Risiko).

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der GHS/QoL betrug für Brigatinib 26.7 Monate und für Crizotinib 8.3 Monate (HR = 0.69, 95% CI: 0.49–0.98, $p = 0.047$). Im Vergleich zu Crizotinib verzögerte Brigatinib signifikant die Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen und sozialen Funktionsfähigkeit sowie der Symptome Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit und Verstopfung ($p < 0.05$). In keinem Bereich wurde Crizotinib signifikant besser bewertet.

Studie 2 – ALTA

Gettinger SN et al. Long-term efficacy and safety of brigatinib in crizotinib-refractory ALK+ NSCLC: Final results of the phase 1/2 and randomized phase 2 (ALTA) trials. JTO clinical and research reports 3.9 (2022): 100385.

In dieser offenen, randomisierten, multizentrischen, internationalen Phase-II-Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Brigatinib bei 222 erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK-positivem NSCLC, bei denen es unter Crizotinib zu einem Fortschreiten der Erkrankung kam, untersucht.

Einschlusskriterien:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom.
- Patienten mit Progression unter Crizotinib-Behandlung.
- Patienten mit dokumentierter ALK-Translokation basierend auf einem Test gemäss dem lokalen Versorgungsstandard.
- Mindestens eine nach den RECIST, Version 1.1. Kriterien messbare Läsion.
- ECOG-Performance-Status von 0–2.
- Optional mit asymptomatischen oder stabilen ZNS-Metastasen. Stabile ZNS-Metastasen wurden definiert als neurologisch stabil ohne Erhöhung der Kortikosteroid- oder Antikonvulsivadosis bis 7 Tage vor der Randomisierung.
- Patienten mit beliebiger Anzahl vorheriger systemischer Chemotherapie bis 14 Tage vor Studienbeginn.

Ausschlusskriterien:

- Patienten mit weiteren oder anderen ALK-gerichteten Vortherapien ausser Crizotinib.
- Patienten mit einer Vorgeschichte von interstitieller Lungenerkrankung, medikamentenbedingter Pneumonitis oder Strahlenpneumonitis.

222 Patienten wurden nach dem Status der Gehirnmastasen zu Beginn der Studie (ja oder nein) und der besten vorherigen Reaktion auf Crizotinib (von den Untersuchern bewertete komplette Remission oder partielle Remission versus andere oder unbekannte Reaktion) stratifiziert; sie wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, entweder zu Brigatinib 90 mg einmal täglich (Arm A) oder zu 180 mg einmal täglich mit einer 7-tägigen Einleitungsphase von 90 mg (Arm B).

Primärer Endpunkt war die bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) laut Prüfarzturteil gemäss RECIST v1.1.

In der finalen Analyse betrug die bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) laut Beurteilung der Untersucher 46% (97.5% CI: 35–57) in Arm A und 57% (97.5% CI: 46–68) in Arm B, mit einer medianen Ansprechdauer von 12.0 Monaten (95% CI: 9.2–19.4) bzw. 13.8 Monaten (95% CI: 10.8–17.6).

Zu den sekundären Endpunkten gehörten die bestätigte ORR, bewertet durch ein unabhängiges Gutachterkomitee (IRC) gemäss RECIST Version 1.1; Ansprechen des ZNS (bei Patienten mit aktiven Hirnmetastasen wurde die intrakranielle ORR vom Prüfarzt bewertet und vom IRC gemäss RECIST Version 1.1 bestätigt), das progressionsfreie Überleben PFS; das Gesamtüberleben (OS).

Die bestätigte ORR laut Beurteilung durch ein IRC betrug 52% (95% CI: 42–61) in Arm A und 56% (95% CI: 47–66) in Arm B. Das mediane, von den Untersuchern bewertete, PFS betrug 9.2 Monate (95% CI: 7.4–11.1) in Arm A und 15.6 Monate (95% CI: 11.1–18.5) in Arm B. Die von den Untersuchern bewertete PFS-Rate nach 3 Jahren betrug 15% (95% CI: 8–23) in Arm A und 18% (95% CI: 10–27) in Arm B und nach 4 Jahren 9% (95% CI: 4–18) bzw. 15% (95% CI: 8–24).

Das mediane, von IRC bewertete, PFS betrug 9.9 Monate (95% CI: 7.4–12.8) in Arm A und 16.7 Monate (95% CI: 11.6–21.4) in Arm B, mit ereignisfreien Raten von 19% (95% CI: 11–29) in Arm A und 24% (95% CI: 14–35) in Arm B nach 3 Jahren und 17% (95% CI: 9–27) in Arm A und 20% (95% CI: 11–31) in Arm B nach 4 Jahren.

Die von IRC bewertete bestätigte intrakranielle ORR bei Patienten mit messbaren Hirnmetastasen zu Beginn der Studie betrug 50% (13 von 26; 95% CI: 30–70) in Arm A und 67% (12 von 18; 95% CI: 41–87) in Arm B. Die geschätzte mediane Dauer des intrakraniellen Ansprechens betrug 9.4 Monate (95% CI: 3.7–NR) in Arm A und 16.6 Monate (95% CI: 3.7–NR) in Arm B.

Das geschätzte mediane intrakranielle PFS für Patienten mit Hirnmetastasen zu Beginn der Studie betrug 12.8 Monate (95% CI: 9.2–18.4) in Arm A und 18.4 Monate (95% CI: 12.6–23.9) in Arm B. Das mediane intrakranielle PFS bei Patienten mit messbaren Hirnmetastasen zu Beginn der Studie betrug 11.1 Monate (95% CI: 5.6–26.7) in Arm A und 18.5 Monate (95% CI: 4.9–NR) in Arm B.

Bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Beginn der Studie betrug das mediane OS 29.5 Monate (95% CI: 15.9–51.7) in Arm A und 51.1 Monate (95% CI: 34.1–NR) in Arm B; für Patienten ohne Hirnmetastasen zu Beginn der Studie betrug das mediane Gesamtüberleben 24.1 Monate (95% CI: 9.2–48.9) in Arm A und 32.5 Monate (95% CI: 17.9–NR) in Arm B.

Sicherheit / Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil beruht auf der Analyse von 274 Patienten, die in den Studien ALTA 1L, ALTA und Studie 101 eingeschlossen wurden.

Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 25\%$) bei Patienten, die mit ALUNBRIG in der empfohlenen Dosierung behandelt wurden, waren erhöhte AST-Werte (68%), erhöhte CPK-Werte (64%), Hyperglykämie (61%), erhöhte Lipase-Werte (54%), Hyperinsulinämie (53%), Diarrhö (49%), erhöhte ALT-Werte (49%), erhöhte Amylase (47%), Anämie (47%), Übelkeit (40%), Erschöpfung (40%), Hypophosphatämie (39%), verringerte Lymphozytenzahl (39%), Husten (38%), erhöhte alkalische Phosphatase (37%), Hautausschlag (37%), verlängerte aPTT (36%), Myalgie (34%), Kopfschmerz (33%), Hypertonie (30%), verminderte Leukozytenzahl (28%), Dyspnoe (27%) und Erbrechen (26%).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 43% der mit ALUNBRIG in der empfohlenen Dosierung behandelten Patienten auf. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen ($\geq 2\%$), die unter ALUNBRIG in der empfohlenen Dosierung auftraten und nicht mit einer Tumorprogression assoziiert waren, waren Pneumonie, Pneumonitis, Dyspnoe und Pyrexie.

Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit ALUNBRIG in der empfohlenen Dosis auftraten und zu einer Dosisreduktion führten, traten bei 32.8% der Patienten auf. Bei diesen Patienten mit einer toxizitätsbedingten Dosisreduktion wurde kein nachteiliger Einfluss auf die Wirksamkeit beobachtet.

Medizinische Leitlinien

Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up (2023)

Recommendations

ALK-rearranged NSCLC

- *Patients should be treated in the first-line setting with alectinib, brigatinib or lorlatinib [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4; ESCAT: I-A]. These options are preferred over crizotinib or ceritinib [I, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 4; ESCAT: I-A].*
- *[...]*
- *Brigatinib and ceritinib represent additional treatment options at crizotinib resistance [brigatinib: III, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4; ESCAT: I-A; ceritinib: I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4; ESCAT: I-A].*

The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer, Version 11.2024

The NCCN NSCLC Panel recommends brigatinib as a first-line therapy option for patients with ALK-positive NSCLC based on clinical trial data and FDA approval. Brigatinib is a category 1 (preferred) option if an ALK rearrangement is discovered before giving first-line systemic therapy. Brigatinib is a preferred option if an ALK rearrangement is discovered during first-line systemic therapy (eg, carboplatin plus paclitaxel). Other first-line therapy options include alectinib, ceritinib, crizotinib, and lorlatinib for patients with ALK-positive NSCLC. The NCCN NSCLC Panel has preference stratified the first-line therapy regimens and decided that alectinib, brigatinib, and lorlatinib are all preferred options for patients with ALK-positive metastatic NSCLC; ceritinib is an “other recommended” option and crizotinib is useful in certain circumstances.

The NCCN NSCLC Panel recommends brigatinib as a subsequent therapy option for patients with ALK-positive NSCLC and disease progression after crizotinib based on clinical trial data and FDA approval. Patients receiving brigatinib should be carefully monitored for respiratory symptoms, especially

during the first week of treatment. Alectinib, ceritinib, and lorlatinib are also recommended as subsequent therapy options in patients with ALK-positive NSCLC and disease progression after crizotinib. Patients who do not tolerate crizotinib may be switched to alectinib, brigatinib, ceritinib, or lorlatinib unless an adverse side effect requiring discontinuation has occurred (eg, pneumonitis).

UpToDate - Anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (2023)

Preferred options — For those with newly diagnosed, ALK-positive NSCLC, we recommend a next-generation ALK inhibitor as first-line treatment rather than crizotinib. In choosing between second-generation inhibitors, we suggest alectinib, given the benefit of longer-term follow-up of clinical trials with this agent compared with others.

However, direct comparisons between second-generation inhibitors have not been performed, and as such, we recognize brigatinib or lorlatinib are other acceptable front-line options.

Onkopedia: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) (November 2022)

Für die Erstlinientherapie von Pat. mit aktivierenden ALK-Translokationen stehen 5 zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Verfügung. Empfohlen wird der Einsatz eines Zweit- oder Drittgenerations-TKI in der Erstlinientherapie, siehe Abbildung 6. Hinsichtlich der Auswahl der TKI sollten die Toxizität, das PFÜ und die ZNS-Aktivität berücksichtigt werden. Ergebnisse direkter Vergleiche von Zweit- und Drittgenerations-TKI liegen bisher nicht vor. Metaanalysen geben Hinweise auf unterschiedliche Wirksamkeit, insbesondere auch bei ZNS-Metastasen, und auf Unterschiede im Nebenwirkungsspektrum. [...]

Die Wahl der Zweitlinientherapie ist abhängig von der Erstlinientherapie und wird auch durch den Nachweis von sekundären Resistenzmutationen im ALK Gen beeinflusst. Bei Progress unter einem ALK-Inhibitor kann der Resistenzmechanismus durch eine Gewebe-Rebiopsie bzw. durch eine Liquid Biopsy untersucht werden, sofern dies mit vertretbarer Morbidität durchführbar ist. Bei negativer Liquid Biopsy sollte eine Gewebeentnahme erfolgen. Die Gewebe-Rebiopsie sollte an einer progredienten und für den Pat. relevanten Manifestation durchgeführt werden.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Für die Erstlinienbehandlung liegt eine direktvergleichende Studie von Brigatinib vs. Crizotinib vor. Für die Zweitlinienbehandlung liegt keine direktvergleichende Studie mit anderen Arzneimitteln vor.

Cameron LB et al. Targeted therapy for advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer. The Cochrane database of systematic reviews vol. 1,1 CD013453.

Next-generation ALK inhibitors including alectinib, brigatinib, and lorlatinib are the preferred first systemic treatment for individuals with advanced ALK-rearranged NSCLC. Further trials are ongoing including investigation of first-line ensartinib. Next-generation inhibitors have not been compared to each other, and it is unknown which should be used first and what subsequent treatment sequence is optimal.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der ALTA-1L-Studie zeigte ALUNBRIG eine statistisch signifikante Verlängerung des medianen PFS im Vergleich zu Crizotinib. Das 3-Jahres-PFS nach BIRC-Urteil betrug 43% unter Brigatinib gegenüber 19% unter Crizotinib (Median = 24.0 versus 11.1 Monate, HR = 0.48, 95% CI: 0.35–0.66). Das mediane Gesamtüberleben wurde in beiden Gruppen nicht erreicht (HR = 0.81, 95% CI: 0.53–1.22).

In der ALTA-Studie betrug die ORR 46% (97.5% CI: 35–57) im Arm mit Brigatinib 180 mg/d gegenüber 57% (97.5% CI: 46–68) im Arm mit Brigatinib 90 mg/d.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Die empfohlene Anfangsdosis von ALUNBRIG beträgt in den ersten 7 Tagen einmal täglich 90 mg, danach einmal täglich 180 mg.

Wenn die Einnahme von ALUNBRIG 14 Tage oder länger unterbrochen wird, wird eine erneute Dosis-
skalation empfohlen: Die Behandlung sollte mit 90 mg einmal täglich für 7 Tage wieder aufgenommen werden, bevor sie auf die zuvor verträgliche Dosis erhöht wird, oder eine Stufe niedriger entsprechend den Empfehlungen für Dosismodifikationen.

Eine Unterbrechung der Einnahme bzw. eine Verringerung der Dosis kann je nach unerwünschten Arzneimittelwirkungen erforderlich sein.

ALUNBRIG sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn der Patient die einmal tägliche Einnahme von 60 mg nicht verträgt.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA (27.02.2020)

The primary efficacy analysis, PFS by BIRC, is from the primary analysis and the primary endpoint was met. Updated data from the second IA show that the median PFS by BIRC was improved from 11.0 months to 24.0 months (95%CI: 18.5, NE) with a HR of 0.489 and based on 46% events with brigatinib vs 63% events with crizotinib. The 13 months improvement is statistically significant and highly clinically meaningful for the targeted patient population.

[...]

The overall B/R of Alunbrig as monotherapy for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non small cell lung cancer (NSCLC) previously not treated with an ALK inhibitor is positive.

EMA (20.09.2018)

The efficacy for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with crizotinib is demonstrated on the basis of high ORR and long duration of response.

The benefit of brigatinib following failure on crizotinib is considered clinically relevant. Additionally, the safety profile of brigatinib is acceptable. Therefore, the benefit risk balance is positive.

FDA (28.04.2017)

NSCLC has an extremely poor prognosis overall, and ALK-positive patients who have progressed on crizotinib have limited options for treatment. Furthermore, there is an unmet medical need for this population based on the high rate of intracranial metastases and limited response at this site to other ALK-inhibitors.

[...]

Despite the lack of a control arm in Trial ALTA, a clinically meaningful improvement in ORR and DoR was observed as compared to historical control. Furthermore, intracranial response rate appeared promising.

Beurteilung durch ausländische Institute

G-BA (15.10.2020)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Brigatinib als Monotherapie wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom mit Hirnmetastasen, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden:

Für Brigatinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden und Hirnmetastasen zu Studienbeginn aufwiesen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- b) Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom ohne Hirnmetastasen, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden:

Für Brigatinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden und keine Hirnmetastasen zu Studienbeginn aufwiesen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA (04.07.2019)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Brigatinib wie folgt bewertet:
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

NICE (27.01.2021)

- 1.1 Brigatinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) that has not been previously treated with an ALK inhibitor in adults. It is recommended only if the company provides brigatinib according to the commercial arrangement.

Why the committee made these recommendations

People with ALK-positive advanced NSCLC who have not had an ALK inhibitor before are usually offered alectinib. If a person's ALK status is not known at diagnosis, crizotinib is offered after chemotherapy. Brigatinib may be offered as an alternative to these treatments.

Clinical evidence shows that brigatinib is more effective than crizotinib at delaying disease progression. It suggests that brigatinib extends life more than crizotinib, but this is uncertain. There is no clinical trial evidence directly comparing brigatinib with alectinib. An indirect comparison suggests that brigatinib is as effective as alectinib in delaying disease progression, including in the central nervous system. However, although it appears that brigatinib could extend life as much as alectinib, there is uncertainty because of a lack of long-term data.

Despite the uncertainty, the most likely cost-effectiveness estimates for brigatinib are within what NICE considers an acceptable use of NHS resources. So, brigatinib is recommended.

NICE (20.03.2019)

- 1.1 Brigatinib is recommended, within its marketing authorisation, for treating anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) in adults who have already had crizotinib. It is recommended only if the company provides it according to the commercial arrangement.

Why the committee made these recommendations

People with ALK-positive advanced NSCLC that has been treated with crizotinib are currently offered ceritinib as their next treatment.

Clinical evidence based on indirect comparisons of trials suggests that people having brigatinib live longer than those having ceritinib, and that they live longer before their condition worsens. Brigatinib may be more effective for brain metastases and better tolerated than existing treatments.

The cost-effectiveness estimates are uncertain, particularly because of whether brigatinib's treatment benefit continues after stopping treatment. The most plausible estimates for brigatinib compared with ceritinib are around the higher end of what NICE normally considers acceptable for an end-of-life treatment. But the population eligible for brigatinib is small and will decrease because crizotinib is no longer considered first-line treatment for ALK-positive NSCLC. Future treatments will be limited for those who have crizotinib. Taking these exceptional circumstances into account, brigatinib is recommended for ALK-positive advanced NSCLC in adults who have had crizotinib.

SMC (04.12.2020)

ADVICE: following an abbreviated submission

brigatinib (Alunbrig®) is accepted for use within NHSScotland.

Indication under review: as monotherapy for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously not treated with an ALK inhibitor.

Brigatinib offers an additional treatment choice in the therapeutic class of tyrosine kinase inhibitors for this indication.

Medicines within this therapeutic class have been accepted via the orphan process for this indication.

This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/ list price that is equivalent or lower.

SMC (10.05.2019)

ADVICE: following a full submission assessed under the end-of-life and ultra-orphan medicine process

brigatinib (Alunbrig®) is accepted for use within NHSScotland.

Indication under review: as monotherapy for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with crizotinib.

Brigatinib was associated with an objective response rate of 56% in a single-arm, open-label, phase II study in patients with ALK-positive NSCLC who had progressed on first-line targeted treatment with crizotinib.

This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of brigatinib. This advice is contingent upon the continuing availability of the PAS in NHS Scotland or a list price that is equivalent or lower.

This advice takes account of views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting.

HAS (09.09.2020)

- Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- Il s'agit d'un traitement spécifique du CBNPC ALK+ à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives médicamenteuses.
- Il s'agit d'un traitement de première ligne.
 - Intérêt de santé publique :
Compte tenu :
 - de l'incidence du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique,
 - de sa gravité,
 - des données cliniques disponibles issues d'une étude comparative ayant démontré un gain en survie sans progression sans possibilité de tirer de conclusion sur la survie globale compte tenu de la méthodologie suivie (et de l'arrêt de la séquence hiérarchique),
 - de l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie (données exploratoires),
 - de la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique qui est considérée comme acceptable,

la Commission considère qu'ALUNBRIG n'est pas susceptible d'avoir d'impact sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ALUNBRIG (brigatinib) est important dans cette nouvelle indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'ALUNBRIG (brigatinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette nouvelle indication et à la posologie de l'AMM.

- Taux de remboursement proposé : 100%

[...]

Prenant en compte à la fois :

- la démonstration dans une étude de phase III ouverte d'une supériorité par rapport au crizotinib en termes de survie sans progression (critère de jugement principal : médiane non atteinte dans le groupe brigatinib versus 9,8 mois dans le groupe crizotinib (HR = 0,492 (IC95% : [0,33 ; 0,74])),
- l'absence de conclusion possible sur un gain en survie globale compte tenu de l'arrêt de la séquence d'analyse du second critère hiérarchisé,
- l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie,
- le profil de tolérance du brigatinib acceptable mais avec un risque important identifié selon le PGR d'une toxicité pulmonaire notamment de pneumonies inflammatoires,

la Commission considère qu'ALUNBRIG (brigatinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au crizotinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK-positif), non précédemment traités par un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation ALK+.

HAS (23.10.2019)

- Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- Il s'agit d'un traitement spécifique du CBNPC avec réarrangement d'ALK à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.
- Il existe des alternatives médicamenteuses.
- Il s'agit d'un traitement indiqué chez les patients préalablement traités par crizotinib. Il s'agit donc d'un traitement de seconde intention.
- Intérêt de santé publique :
Compte tenu :
 - de la gravité de la pathologie et sa faible incidence,
 - du besoin médical qui est considéré comme partiellement couvert,
 - de l'absence d'impact démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie par rapport aux alternatives actuelles,
 - d'un impact sur l'organisation du système de soins (hospitalisations évitées, transfert de prise en charge en consultations), qui n'est pas documenté, au même titre que les chimiothérapies orales,

ALUNBRIG n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ALUNBRIG est faible dans l'indication de l'AMM.

[...]

Prenant en compte à la fois :

- les données d'une étude de phase II non comparative ayant évalué deux schémas posologiques du brigatinib
- le profil des patients inclus dans l'étude pivot qui ne correspond pas à celui des patients actuellement traités en pratique clinique,
- l'évolution de la stratégie thérapeutique

la Commission considère qu'ALUNBRIG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif) et prétraités par crizotinib.

Medizinischer Bedarf

Trotz der Verfügbarkeit wirksamer ALK-TKI der zweiten Generation stellen ZNS-Metastasen und die Entwicklung von Resistenzen aufgrund von ALK-Mutationen nach wie vor erhebliche Hindernisse bei der Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC dar. ALUNBRIG ist eine weitere Therapieoption in der Wirkstoffklasse der TKI für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK-positivem NSCLC sowie für die Zweitlinienbehandlung nach Progression unter vorheriger Behandlung mit Crizotinib.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

ALUNBRIG ist eine effektive Therapieoption für Patienten mit ALK-positivem NSCLC. Die erforderlichen Packungen und Dosisstärken sind vorhanden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation «Erstlinientherapie» für ALUNBRIG 28 Filmdtabletten, 180 mg:

Arzneimittel (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	Kosten 28 d
ALECENSA (Alectinib)	224 Kapseln, 150 mg	Fr. 4'344.43	1200 mg/d	Fr. 4'344.43
LORVIQUA (Lorlatinib)	30 Tabletten, 100 mg	Fr. 4'711.40	100 mg/d	Fr. 4'397.31
XALKORI (Crizotinib)	60 Kapseln, 250 mg	Fr. 4'645.48	500 mg/d	Fr. 4'552.57
ZYKADIA (Ceritinib)	84 Filmdtabletten, 150 mg	Fr. 4'003.77	450 mg/d	Fr. 4'003.77
			TQV-Niveau	Fr. 4'324.52
			TQV-Preis (FAP)	Fr. 4'324.52

- mit einem Innovationszuschlag von 5 Prozent auf XALKORI,
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Nebenindikation «spätere Therapielinie» für ALUNBRIG 28 Filmdtabletten, 180 mg:

Arzneimittel (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	Kosten 28 d
ALECENSA (Alectinib)	224 Kapseln, 150 mg	Fr. 4344.43	1200 mg/d	Fr. 4'344.43
ZYKADIA (Ceritinib)	84 Filmdtabletten, 150 mg	Fr. 4'003.77	450 mg/d	Fr. 4'003.77
			TQV-Niveau	Fr. 4'174.10
			TQV-Preis (FAP)	Fr. 4'174.10

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandspreisvergleichs (APV) mit Datum vom 7. November 2024, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.96/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1287/DKK und Fr. 0.0834/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
28 Filmdtabletten, 30 mg	Fr. 994.46
7 Filmdtabletten, 90 mg	Fr. 956.39
28 Filmdtabletten, 90 mg	Fr. 3'002.80
28 Filmdtabletten, 180 mg	Fr. 4'344.10
28 Filmdtabletten, 7x90 mg, 21x180 mg	Fr. 4'296.64

- APV und TQV werden in der Hauptindikation je hälftig gewichtet,
- mit einer linearen Preisstruktur zwischen den Packungen derart, dass der Preis von keiner Packung über dem Durchschnitt von APV und TQV der entsprechenden Packung liegt,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
28 Filmdtabletten, 30 mg	Fr. 722.39	Fr. 802.05
7 Filmdtabletten, 90 mg	Fr. 541.79	Fr. 605.65
28 Filmdtabletten, 90 mg	Fr. 2'167.16	Fr. 2'373.35
28 Filmdtabletten, 180 mg	Fr. 4'334.31	Fr. 4'730.25
28 Filmdtabletten, 7x90 mg, 21x180 mg	Fr. 4'334.31	Fr. 4'730.25

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitation bis 30.11.2027

„Erstlinientherapie (ohne Preismodell)“

Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK (Anaplastic-lymphoma-kinase)-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die nicht mit einem ALK-Inhibitor vorbehandelt sind, als Monotherapie. Im Falle einer Progression ist die Behandlung abubrechen.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21205.01.“

Befristete Limitation bis 30.11.2027

„Spätere Therapielinie (mit Preismodell)“

Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem ALK (Anaplastic-lymphoma-kinase)-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) als Monotherapie nach Progression unter vorangegangener Behandlung mit Crizotinib. Im Falle einer Progression ist die Behandlung abubrechen.

Die Takeda Pharma AG vergütet im Rahmen des post-Crizotinib Einsatzes von ALUNBRIG dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen Aufforderung hin für jede bezogene Packung ALUNBRIG 3.70% des Fabrikabgabepreises zurück.

Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu den Rückvergütungsbeträgen zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21205.02.“

- mit Auflagen.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. November 2027.