

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Crizotinib (XALKORI®)

Pfizer Pharma GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Limited

Modul 4 A

*Behandlung des nicht-vorbehandelten ALK-positiven
fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms
bei Erwachsenen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	21
Abkürzungsverzeichnis	28
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	32
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	33
4.2 Methodik	61
4.2.1 Fragestellung	61
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	64
4.2.3 Informationsbeschaffung	66
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	67
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	67
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	68
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	69
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	70
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	71
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	71
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	72
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	83
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	84
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	86
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	88
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	90
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	90
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	91
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	95
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	96
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	103
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	105
4.3.1.3.1 Ergebnisse auf Gesamtstudienebene - RCT.....	107
4.3.1.3.1.1 Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT.....	107
4.3.1.3.1.2 Mortalität: Gesamtüberleben (OS) – RCT.....	111
4.3.1.3.1.3 Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 – RCT	115

4.3.1.3.1.4	Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 – RCT	135
4.3.1.3.1.5	Morbidität (PRO): Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13 – RCT.....	148
4.3.1.3.1.6	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 – RCT	152
4.3.1.3.1.7	Sicherheit/Verträglichkeit: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse – RCT	160
4.3.1.3.1.8	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT	168
4.3.1.3.1.9	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie – RCT	173
4.3.1.3.1.10	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie – RCT	177
4.3.1.3.1.11	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Asthenie – RCT.....	181
4.3.1.3.1.12	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie – RCT	185
4.3.1.3.1.13	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung – RCT.....	189
4.3.1.3.1.14	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe – RCT.....	192
4.3.1.3.1.15	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit – RCT	195
4.3.1.3.1.16	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen – RCT	198
4.3.1.3.1.17	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwindel – RCT	202
4.3.1.3.1.18	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schluckbeschwerden – RCT	206
4.3.1.3.1.19	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Atemnot – RCT.....	209
4.3.1.3.1.20	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem – RCT	212
4.3.1.3.1.21	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung – RCT	216
4.3.1.3.1.22	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte – RCT	220
4.3.1.3.1.23	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit – RCT	224
4.3.1.3.1.24	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität – RCT	227
4.3.1.3.1.25	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie – RCT	231
4.3.1.3.1.26	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenkrankheit – RCT	234
4.3.1.3.1.27	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie – RCT	238

4.3.1.3.1.28	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie – RCT	242
4.3.1.3.1.29	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie – RCT	246
4.3.1.3.1.30	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenembolie – RCT	250
4.3.1.3.1.31	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag – RCT	254
4.3.1.3.1.32	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stomatitis – RCT	258
4.3.1.3.1.33	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope – RCT	262
4.3.1.3.1.34	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie – RCT	266
4.3.1.3.1.35	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektion der oberen Atemwege – RCT ...	270
4.3.1.3.1.36	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörung – RCT	275
4.3.1.3.1.37	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste – RCT	279
4.3.1.3.1.38	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Appetitlosigkeit – RCT	283
4.3.1.3.1.39	Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tinnitus – RCT	286
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	289
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen für Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT	290
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – RCT	292
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 – RCT	298
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 – RCT	339
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität (PRO): Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13 – RCT	376
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 – RCT	380
4.3.1.3.2.7	Subgruppenanalysen für Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) – RCT	384
4.3.1.3.2.8	Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT	386
4.3.1.3.2.9	Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie – RCT	393
4.3.1.3.2.10	Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie – RCT	397

4.3.1.3.2.11 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Asthenie – RCT.....	410
4.3.1.3.2.12 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie – RCT	412
4.3.1.3.2.13 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung – RCT	414
4.3.1.3.2.14 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe – RCT.....	418
4.3.1.3.2.15 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit – RCT	423
4.3.1.3.2.16 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen – RCT	427
4.3.1.3.2.17 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwindel – RCT.....	432
4.3.1.3.2.18 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schluckbeschwerden – RCT	436
4.3.1.3.2.19 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Atemnot – RCT.....	438
4.3.1.3.2.20 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem – RCT	440
4.3.1.3.2.21 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung – RCT	445
4.3.1.3.2.22 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasenwerte – RCT	447
4.3.1.3.2.23 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit – RCT	449
4.3.1.3.2.24 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität – RCT	454
4.3.1.3.2.25 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie – RCT	456
4.3.1.3.2.26 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenkrankheit – RCT	458
4.3.1.3.2.27 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie – RCT.....	460
4.3.1.3.2.28 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie – RCT	464
4.3.1.3.2.29 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie – RCT	467
4.3.1.3.2.30 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenembolie – RCT.....	474
4.3.1.3.2.31 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag – RCT	476
4.3.1.3.2.32 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stomatitis – RCT.....	478
4.3.1.3.2.33 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope – RCT.....	482
4.3.1.3.2.34 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie – RCT	484

4.3.1.3.2.35	Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektion der oberen Atemwege – RCT	486
4.3.1.3.2.36	Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörung – RCT	490
4.3.1.3.2.37	Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste – RCT	492
4.3.1.3.2.38	Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Appetitlosigkeit – RCT	494
4.3.1.3.2.39	Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tinnitus – RCT	499
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	501
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	514
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	514
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	514
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	514
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	515
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	515
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	517
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	518
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	518
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	518
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	519
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	519
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	520
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	521
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	521
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	521
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	521
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	521
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	522
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	522
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	523
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	523
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	524
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	548
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	549
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	549
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	549
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	549

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	549
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	551
4.7	Referenzliste.....	552
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	556
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	563
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	565
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	567
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	579
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	597

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien.....	37
Tabelle 4-2: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene	40
Tabelle 4-3: Übersicht über den Zusatznutzen auf Endpunktebene.....	57
Tabelle 4-4: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	60
Tabelle 4-5: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien.....	66
Tabelle 4-6: Überblick über die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien	73
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-13: Charakteristika der Patienten in der Studie PROFILE 1014 – Full Analysis Population.....	99
Tabelle 4-14: Mittlere Studiendauer pro Behandlungsarm in der Studie PROFILE 1014 (Safety Analysis Population).....	101
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (PFS)	108
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS.....	109
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS).....	111
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	112

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel -Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten und 1 Jahr - FAS.....	112
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30	115
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-26: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung) – PRO-Evaluable-Population	117
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung) – PRO-Evaluable-Population.....	118
Tabelle 4-28: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen – PRO-Evaluable-Population	120
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen – PRO-Evaluable-Population.....	125
Tabelle 4-30: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PRO-Evaluable-Population.....	132
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PRO-Evaluable-Population	133
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13	135
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung) – PRO-Evaluable-Population.....	137
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen – PRO-Evaluable-Population.....	139
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PRO-Evaluable-Population	146
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Morbidität (PRO): Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13.....	148
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (PRO): Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Morbidität (PRO): Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PRO-Evaluable-Population.....	150

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4.....	152
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population.....	155
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse.....	161
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population.....	163
Tabelle 4-46: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten.....	168
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population.....	170
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie.....	173
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population.....	174
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie.....	177
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population.....	178
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Asthenie.....	181
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Asthenie, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Asthenie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population.....	182
Tabelle 4-58: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie.....	185
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	185
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population.....	186

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung.....	189
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	189
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population.....	190
Tabelle 4-64: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe	192
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population	193
Tabelle 4-67: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit.....	195
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population.....	196
Tabelle 4-70: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen	198
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population	199
Tabelle 4-73: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwindel.....	202
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwindel, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	202
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwindel, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population.....	203
Tabelle 4-76: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schluckbeschwerden.....	206
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schluckbeschwerden, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	206
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schluckbeschwerden, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population.....	207
Tabelle 4-79: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Atemnot.....	209
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Atemnot, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	209

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Atemnot, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population.....	210
Tabelle 4-82: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem.....	212
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population.....	213
Tabelle 4-85: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung	216
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	216
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT- Intervallverlängerung, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population....	217
Tabelle 4-88: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte.....	220
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	220
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population.....	222
Tabelle 4-91: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit.....	224
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	224
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population	225
Tabelle 4-94: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität.....	227
Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	227
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population	229
Tabelle 4-97: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie	231
Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	231
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population	232

Tabelle 4-100: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenkrankheit	234
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenkrankheit, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	234
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenkrankheit, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population.....	236
Tabelle 4-103: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie.....	238
Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	238
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population.....	239
Tabelle 4-106: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie.....	242
Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	242
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population.....	243
Tabelle 4-109: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie.....	246
Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	247
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population.....	248
Tabelle 4-112: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenembolie	250
Tabelle 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenembolie, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	250
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenembolie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population.....	251
Tabelle 4-115: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag	254
Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	254
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population	255
Tabelle 4-118: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stomatitis	258

Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stomatitis, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	258
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stomatitis, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population	259
Tabelle 4-121: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope.....	262
Tabelle 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	262
Tabelle 4-123: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population.....	263
Tabelle 4-124: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie	266
Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	266
Tabelle 4-126: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population	267
Tabelle 4-127: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektion der oberen Atemwege.....	270
Tabelle 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektion der oberen Atemwege, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	270
Tabelle 4-129: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektion der oberen Atemwege, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population.....	272
Tabelle 4-130: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörung.....	275
Tabelle 4-131: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörung, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	275
Tabelle 4-132: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörung, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population.....	276
Tabelle 4-133: Verteilung der Art und des Schweregrades der im Studienverlauf aufgetretenen Sehstörungen	277
Tabelle 4-134: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste.....	279
Tabelle 4-135: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	279
Tabelle 4-136: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population.....	280
Tabelle 4-137: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Appetitlosigkeit.....	283

Tabelle 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Appetitlosigkeit, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	283
Tabelle 4-139: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Appetitlosigkeit, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population	284
Tabelle 4-140: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tinnitus	286
Tabelle 4-141: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tinnitus, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	286
Tabelle 4-142: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tinnitus, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population	287
Tabelle 4-143: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PFS	290
Tabelle 4-144: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt OS	292
Tabelle 4-145: Subgruppenergebnisse (Alter) für Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	292
Tabelle 4-146: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	295
Tabelle 4-147: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30	299
Tabelle 4-148: Subgruppenergebnisse (Alter) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)	300
Tabelle 4-149: Subgruppenergebnisse (Alter) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen	301
Tabelle 4-150: Subgruppenergebnisse (Alter) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)	303
Tabelle 4-151: Subgruppenergebnisse (Alter) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen	304
Tabelle 4-152: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)	308
Tabelle 4-153: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen	309
Tabelle 4-154: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)	311
Tabelle 4-155: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen	312

Tabelle 4-156: Subgruppenergebnisse (Region) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen	318
Tabelle 4-157: Subgruppenergebnisse (Region) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen	321
Tabelle 4-158: Subgruppenergebnisse (Rasse) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen	324
Tabelle 4-159: Subgruppenergebnisse (Rasse) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen	326
Tabelle 4-160: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)	329
Tabelle 4-161: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen	330
Tabelle 4-162: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)	332
Tabelle 4-163: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)	333
Tabelle 4-164: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen	334
Tabelle 4-165: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)	336
Tabelle 4-166: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen	337
Tabelle 4-167: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13	339
Tabelle 4-168: Subgruppenergebnisse (Alter) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)	340
Tabelle 4-169: Subgruppenergebnisse (Alter) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen	341
Tabelle 4-170: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)	345
Tabelle 4-171: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen	346
Tabelle 4-172: Subgruppenergebnisse (Region) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)	349

Tabelle 4-173: Subgruppenergebnisse (Region) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen ..	350
Tabelle 4-174: Subgruppenergebnisse (Rasse) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)	360
Tabelle 4-175: Subgruppenergebnisse (Rasse) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen	361
Tabelle 4-176: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)	366
Tabelle 4-177: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen ..	368
Tabelle 4-178: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)	372
Tabelle 4-179: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen ..	373
Tabelle 4-180: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität (PRO): Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13	376
Tabelle 4-181: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für Morbidität (PRO): Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	377
Tabelle 4-182: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4.....	380
Tabelle 4-183: Subgruppenergebnisse (Alter) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	380
Tabelle 4-184: p-Werte der Interaktionstests für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE).....	384
Tabelle 4-185: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten	386
Tabelle 4-186: Subgruppenergebnisse (Region) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel... ..	387
Tabelle 4-187: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	390
Tabelle 4-188: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie.....	393
Tabelle 4-189: Subgruppenergebnisse (Rasse) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	394
Tabelle 4-190: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie.....	397
Tabelle 4-191: Subgruppenergebnisse (Alter) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	397

Tabelle 4-192: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	399
Tabelle 4-193: Subgruppenergebnisse (Region) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	401
Tabelle 4-194: Subgruppenergebnisse (Rasse) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	404
Tabelle 4-195: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	406
Tabelle 4-196: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	408
Tabelle 4-197: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Asthenie	410
Tabelle 4-198: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie	412
Tabelle 4-199: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung	414
Tabelle 4-200: Subgruppenergebnisse (Rasse) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	415
Tabelle 4-201: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe	418
Tabelle 4-202: Subgruppenergebnisse (Alter) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	418
Tabelle 4-203: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	421
Tabelle 4-204: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit	423
Tabelle 4-205: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	424
Tabelle 4-206: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen.....	427
Tabelle 4-207: Subgruppenergebnisse (Alter) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	427
Tabelle 4-208: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	430
Tabelle 4-209: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwindel	432

Tabelle 4-210: Subgruppenergebnisse (Rasse) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	433
Tabelle 4-211: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schluckbeschwerden	436
Tabelle 4-212: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Atemnot	438
Tabelle 4-213: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem	440
Tabelle 4-214: Subgruppenergebnisse (Alter) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	440
Tabelle 4-215: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	442
Tabelle 4-216: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung.....	445
Tabelle 4-217: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasenwerte	447
Tabelle 4-218: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit.....	449
Tabelle 4-219: Subgruppenergebnisse (Region) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	450
Tabelle 4-220: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität.....	454
Tabelle 4-221: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie.....	456
Tabelle 4-222: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenkrankheit.....	458
Tabelle 4-223: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie	460
Tabelle 4-224: Subgruppenergebnisse (Rasse) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	461
Tabelle 4-225: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie	464
Tabelle 4-226: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	465
Tabelle 4-227: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie	467
Tabelle 4-228: Subgruppenergebnisse (Region) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	468

Tabelle 4-229: Subgruppenergebnisse (Rasse) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel...	471
Tabelle 4-230: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenembolie	474
Tabelle 4-231: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag	476
Tabelle 4-232: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stomatitis	478
Tabelle 4-233: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stomatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	480
Tabelle 4-234: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope	482
Tabelle 4-235: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie	484
Tabelle 4-236: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektion der oberen Atemwege	486
Tabelle 4-237: Subgruppenergebnisse (Rasse) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektion der oberen Atemwege aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	487
Tabelle 4-238: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörung	490
Tabelle 4-239: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste	492
Tabelle 4-240: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Appetitlosigkeit	494
Tabelle 4-241: Subgruppenergebnisse (Region) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Appetitlosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	495
Tabelle 4-242: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tinnitus	499
Tabelle 4-243: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene	502
Tabelle 4-244: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	515
Tabelle 4-245: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	515
Tabelle 4-246: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	516
Tabelle 4-247: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	516
Tabelle 4-248: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	517

Tabelle 4-249: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	519
Tabelle 4-250: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	519
Tabelle 4-251: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	520
Tabelle 4-252: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	522
Tabelle 4-253: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene	526
Tabelle 4-254: Übersicht über den Zusatznutzen auf Endpunktebene.....	544
Tabelle 4-255: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	548
Tabelle 4-256 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie A8081014	580
Tabelle 4-257 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie A8081014	598

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Auswirkungen von <i>Switching</i> auf Mortalitätsbezogene Endpunkte.....	76
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS).....	110
Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)	113
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitszustand.....	122
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion	122
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion	123
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion	123
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion	124
Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion	124
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Müdigkeit	127
Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen	127
Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Schmerzen	128
Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Atemnot.....	128
Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit.....	129
Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit	129
Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Verstopfung..	130
Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Diarrhoe.....	130
Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten.....	131
Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Atemnot	141
Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Husten	141
Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Bluthusten ..	142
Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Mundschmerzen	142

Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schluckbeschwerden	143
Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Periphere Neuropathie	143
Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Haarausfall	144
Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Thorax).....	144
Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Arm oder Schulter)	145
Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (andere).....	145
Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13.....	151
Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4.....	157
Abbildung 32: Mean Cumulative Function Plot für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4	158
Abbildung 33: Cumulative Incidence Function Plot für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4	159
Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	165
Abbildung 35: Mean Cumulative Function Plot für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	166
Abbildung 36: Cumulative Incidence Function Plot für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	167
Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten.....	171
Abbildung 38: Cumulative Incidence Function Plot für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten	171
Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie.....	175
Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie.....	179
Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Asthenie	183
Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie	187
Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung	191
Abbildung 44: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe	194

Abbildung 45: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit	197
Abbildung 46: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen.....	200
Abbildung 47: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwindel	204
Abbildung 48: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schluckbeschwerden	208
Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Atemnot	211
Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem	214
Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung.....	218
Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte	223
Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit.....	226
Abbildung 54: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität.....	230
Abbildung 55: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie.....	233
Abbildung 56: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenkrankheit.....	237
Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie	240
Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie	244
Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie	249
Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenembolie	252
Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag.....	256
Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stomatitis	260
Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope	264
Abbildung 64: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie.....	268

Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektion der oberen Atemwege	274
Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörung	278
Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste	281
Abbildung 68: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Appetitlosigkeit	285
Abbildung 69: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tinnitus	288
Abbildung 70: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt OS (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre)	294
Abbildung 71: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt OS (oben: mit Hirnmetastasen, unten: keine Hirnmetastasen)	296
Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Alter < 65 Jahre, unten: Alter ≥ 65 Jahre)	302
Abbildung 73: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Atemnot – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Alter < 65 Jahre, unten: Alter ≥ 65 Jahre).....	305
Abbildung 74: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Alter < 65 Jahre, unten: Alter ≥ 65 Jahre)	306
Abbildung 75: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Verstopfung – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Alter < 65 Jahre, unten: Alter ≥ 65 Jahre).....	307
Abbildung 76: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitszustand – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen).....	310
Abbildung 77: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Müdigkeit – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen). 314	
Abbildung 78: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Atemnot – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen). 315	
Abbildung 79: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen).....	316
Abbildung 80: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen).....	317
Abbildung 81: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion – Time-to-Deterioration Analysen (1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: andere).....	319
Abbildung 82: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Müdigkeit – Time-to-Deterioration Analysen (1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: andere)	322

Abbildung 83: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten).....	325
Abbildung 84: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Müdigkeit – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten)	327
Abbildung 85: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Schmerzen – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten)	328
Abbildung 86: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion – Time-to-Deterioration Analysen (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2) ..	331
Abbildung 87: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion – Time-to-Deterioration Analysen (oben: männlich, unten: weiblich).....	335
Abbildung 88: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen – Time-to-Deterioration Analysen (oben: männlich, unten: weiblich).....	338
Abbildung 89: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Husten – Time-to-Deterioration Analysen (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre)	342
Abbildung 90: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Atemnot – Time-to-Deterioration Analysen (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre)	343
Abbildung 91: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Thorax) – Time-to-Deterioration Analysen (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre)	344
Abbildung 92: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Haarausfall – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen).....	347
Abbildung 93: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Thorax) – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen).....	348
Abbildung 94: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Periphere Neuropathie – Time-to-Deterioration Analysen (1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: andere).....	352
Abbildung 95: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Mundschmerzen– Time-to-Deterioration Analysen (1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: andere).....	354
Abbildung 96: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Arm oder Schulter)– Time-to-Deterioration Analysen (1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: andere)	356
Abbildung 97: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (andere) – Time-to-Deterioration Analysen (1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: andere).....	358
Abbildung 98: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Periphere Neuropathie – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten)	362
Abbildung 99: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Thorax) – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten).....	363

Abbildung 100: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Arm oder Schulter) – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten)	364
Abbildung 101: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (andere) – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten).....	365
Abbildung 102: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Atemnot – Time-to-Deterioration Analysen (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2)	369
Abbildung 103: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Husten – Time-to-Deterioration Analysen (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2)	370
Abbildung 104: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (andere) – Time-to-Deterioration Analysen (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2) ...	371
Abbildung 105: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Thorax) – Time-to-Deterioration Analysen (oben: männlich, unten: weiblich).....	374
Abbildung 106: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (andere) – Time-to-Deterioration Analysen (oben: männlich, unten: weiblich).....	375
Abbildung 107: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13 (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2).....	378
Abbildung 108: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre).....	382
Abbildung 109: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten (Reihenfolge: Europa, Nordamerika, Asien, Andere)	388
Abbildung 110: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2).....	391
Abbildung 111: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten).....	395
Abbildung 112: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre).....	398
Abbildung 113: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie (oben: Hirnmetastasen, unten: keine Hirnmetastasen).....	400
Abbildung 114: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie (Reihenfolge: Europa, Nordamerika, Asien, Andere)	402
Abbildung 115: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten)	405
Abbildung 116: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2).....	407
Abbildung 117: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie (oben: männlich, unten: weiblich)	409
Abbildung 118: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten)	416

Abbildung 119: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre)	419
Abbildung 120: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe (oben: männlich, unten: weiblich)	422
Abbildung 121: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2)	425
Abbildung 122: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre)	428
Abbildung 123: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen (oben: männlich, unten: weiblich)	431
Abbildung 124: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwindel (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten)	434
Abbildung 125: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre)	441
Abbildung 126: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem (oben: Hirnmetastasen, unten: keine Hirnmetastasen)	443
Abbildung 127: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit (Reihenfolge: Europa, Nordamerika, Asien, Andere)	451
Abbildung 128: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten)	462
Abbildung 129: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie (oben: männlich, unten: weiblich)	466
Abbildung 130: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie (Reihenfolge: Europa, Nordamerika, Asien, Andere) ..	469
Abbildung 131: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten)	472
Abbildung 132: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stomatitis (oben: männlich, unten: weiblich)	481
Abbildung 133: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektion der oberen Atemwege (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten)	488
Abbildung 134: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Appetitlosigkeit (Reihenfolge: Europa, Nordamerika, Asien, Andere)	496
Abbildung 135 (Anhang): Flowchart der Phase III-Studie A8081014	596

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BID	Zweimal täglich (bis in die)
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response)
BSC	Best Supportive Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CLcr	Kreatinin-Clearance (Creatinin Clearance)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete response)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Krankheits-Kontrollrate (Disease control rate)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DR	Dauer des Tumoransprechens (Duration of Response)
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual Energy X-Ray Absorptiometry)
EC-TTP	Zeit bis zur Extrakraniellen Tumorprogression (Extracranial Time to Progression)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	ECOG-Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (European Quality of Life-5 Dimensions)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FA-Population	Full-Analysis-Population
FDA	Food and Drug Administration

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCRU	Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen (Health Care Ressource Utilization)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
IC-TTP	Zeit bis zur Intrakraniellen Tumorprogression (Intracranial Time to Progression)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMS	Isotope Dilution Mass Spectrometry
IOBU-SDMC	Internal Oncology Business Unit – Safety Data Monitoring Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Unabhängiges radiologisches Review (Independent Radiology Review)
ITT	Intention to Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
LCS	Subskala des FACT-L-Fragebogens zur Beurteilung von Lebensqualität und Symptomatik bei Lungenkrebs (Lung Cancer Subscale)
LCSS	Lungenkrebs-Symptomskala (Lung Cancer Symptom Scale)
LH	Luteinisierendes Hormon
MAA	Zulassungsantrag (Marketing Authorization Application)
MDZ	Midazolam
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MUGA	Multiple Gated Acquisition Scan (szintigrafische Untersuchung der Herzfunktion)
NA	nicht zutreffend
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)

Abkürzung	Bedeutung
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Fortschreitende Erkrankung (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PK	Pharmakokinetik
PopPK	Population Pharmacokinetic
PPS	Post-Progression Survival
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRL	Prolaktin
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes)
PS	Performance Status
QLQ C-30	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire C-30)
QLQ LC-13	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lungenkarzinom spezifischen Symptomatik (Quality of Life Questionnaire LC-13)
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit (Corrected QT Interval) – elektrokardiographischer Messwert
RCT	Randomized Controlled Trial
RE	Response Evaluable
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RPSFTM	Rank-Preserving Structural Failure Time Modell
RR	Relatives Risiko
SA	Safety-Analysis
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
Tmax	Zeit bis zum maximalen Effekt im Blutplasma (Time to Maximum Plasma Effect)

Abkürzung	Bedeutung
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTD	Zeit bis zur Symptomverschlechterung (Time to Detoriation)
TTP	Zeit bis zur Tumorprogression (Time to Progression)
TTR	Zeit bis zum Tumoransprechen (Time to Tumor Response)
UE	Unerwünschte Ereignisse
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VSAQ	Visual Symptom Assessment Questionnaire
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Die Fragestellung lautet zusammengefasst folgendermaßen:

Welcher Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte besteht in der Zielpopulation für die Behandlung mit Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Platin-basierte Kombinationsbehandlung mit Pemetrexed) in der Erstlinientherapie des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)?

Patientenpopulation

Es wird die Population erwachsener Patienten mit nicht vorbehandeltem Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) betrachtet, die für eine Chemotherapie in Frage kommen (d.h. Patienten mit ECOG-PS 0,1 oder 2).

Intervention

Crizotinib ist in Europa bereits seit dem 23.10.2012 bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non small cell lung cancer*, NSCLC) zugelassen.

Am 23.11.2015 erfolgte die Zulassung im Rahmen einer Indikationserweiterung bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non smal cell lung cancer*, NSCLC). Diese Indikationserweiterung wird im vorliegenden Nutzendossier adressiert.

Die Intervention besteht folglich aus der Gabe von Crizotinib entsprechend der Fachinformation.

Vergleichstherapie

Dem Ergebnis des Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 214-B-129) (1) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) entsprechend wird im vorliegenden Modul 4A der Zusatznutzen gegenüber der folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt:

- Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed
- oder

- Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen)

Diese zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dabei der Auswahl aus mehreren Therapieoptionen, die der G-BA zur Auswahl gestellt hat. Pemetrexed wurde aus den möglichen Drittgenerationszytostatika ausgewählt und es wird ausschließlich die Kombinationschemotherapie als Option für die zweckmäßige Vergleichstherapie genutzt. Die Nutzenbewertung erfolgt für die Zielpopulation der Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, die einen ECOG-Performance Status (ECOG-PS) von 0, 1 oder 2 aufweisen. Dies entspricht ebenfalls der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA (1), den aktuellsten deutschen Leitlinien zum NSCLC (2) sowie dem deutschen Versorgungsalltag.

Der Niederschrift zum Beratungsgespräch entsprechend, erfolgt die Darstellung der Evidenz zum Zusatznutzen dabei für den Vergleich Crizotinib versus der zusammengefassten Patientengruppe „Platinbasierte Kombinationsbehandlung mit Pemetrexed“ (1). Die vom G-BA als sachgerecht angeregte Untersuchung der Therapieeffekte von Cisplatin oder Carboplatin hinsichtlich möglicher Unterschiede (1) wird ebenfalls vorgenommen. Für diese Untersuchung wurden mittels eines faktoriellen Modells die Therapieeffekte

- Crizotinib versus Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed
- Crizotinib versus Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed
- Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed versus Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed

für die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte geschätzt. Aus den Punktschätzern und Konfidenzintervallen lässt sich deskriptiv ableiten, wie gut die Übereinstimmung der Therapieeffekte von Cisplatin und Carboplatin in der für die Nutzenbewertung herangezogenen Evidenz waren. Die relevanten Punktschätzer, Konfidenzintervalle und p-Werte sind in einer Übersichtstabelle zusammengefasst (3). Die numerischen Ergebnisse im Detail sind ebenfalls ersichtlich (4). Die Ergebnisse dieser Zusatzanalyse der für diese Nutzenbewertung relevanten RCT zeigen eine weitestgehende Vergleichbarkeit der Effekte von Cisplatin und Carboplatin. Damit stehen sie auch im Einklang mit einem Cochrane-Report zur Vergleichbarkeit der Effekte von Cisplatin und Carboplatin in Kombinationstherapie mit Drittgenerationszytostatika beim fortgeschrittenen NSCLC (5).

Als Vergleichstherapie wird folglich eine Platinbasierte Kombinationsbehandlung mit Pemetrexed betrachtet.

Endpunkte

- Mortalität (Gesamtüberleben, OS)
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben (PFS)

- Symptomatik (Symptome entsprechend der Dimensionen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13) – *Patient Reported Outcome* (PRO)
 - Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome Brustschmerzen, Husten, Atemnot des EORTC QLQ-LC13 - PRO
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Lebensqualitätsdimensionen des EORTC QLQ-C30) - PRO
- Sicherheit/Verträglichkeit:
 - Unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:
 - Alopezie
 - Anämie
 - Asthenie
 - Bradykardie
 - Verstopfung
 - Diarrhoe
 - Übelkeit
 - Erbrechen
 - Schwindel
 - Schluckbeschwerden
 - Atemnot
 - Ödem
 - QT-Intervallverlängerung
 - Erhöhte Transaminasen-Werte
 - Müdigkeit
 - Hepatotoxizität
 - Hypokaliämie
 - Interstitielle Lungenkrankheit
 - Leukopenie
 - Neutropenie
 - Neuropathie
 - Lungenembolie
 - Hautausschlag
 - Stomatitis
 - Synkope
 - Thrombozytopenie
 - Infektion der oberen Atemwege
 - Sehstörung

- Renale Zyste
- Appetitlosigkeit
- Tinnitus

Die Auswahl der o.g. unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erfolgte anhand der Angaben in der Fachinformation und des Risk Management Plans des zu bewertenden Arzneimittels bzw. den jeweiligen Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studientyp

Randomisierte kontrollierte Studie (RCT).

Datenquellen

Aus der systematischen Literatur- und Studienregisterrecherche sowie den Studien des pharmazeutischen Unternehmers ergibt sich eine für die Nutzenbewertung relevante randomisierte kontrollierte Studie, die die Einschlusskriterien der Studienselektion erfüllt: A8081014 (PROFILE 1014).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (<i>non small cell lung cancer</i> , NSCLC)	1	Erwachsene Patienten ohne NSCLC oder mit vorbehandeltem NSCLC oder ohne ALK-positivem NSCLC oder ohne fortgeschrittenem NSCLC	1
Intervention	Crizotinib	2	Andere Interventionen	2
Vergleichstherapie	Chemotherapie (auch Kombinationschemotherapie)	3	Andere Vergleichstherapien	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (PFS, Symptomatik) • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet.	4	Ergebnisse zu keinem Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (PFS, Symptomatik) • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet.	4
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie	5	Keine randomisierte kontrollierte Studie	5
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten	6	Sekundärpublikation ohne neue Daten	6
Sprache	Englisch oder Deutsch	7	Alle Sprachen außer Englisch und Deutsch	7

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

Studienqualität:

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) von hoher Qualität herangezogen. Die Studie ermöglicht einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Crizotinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei der einbezogenen Studie handelt es sich um eine offene Studie. Auf Studienebene besteht damit prinzipiell für die Studie ein hohes Verzerrungspotenzial. Für die Bewertung einzelner Endpunkte wird eine separate Bewertung ihres Verzerrungspotenzials gegeben, da dies auch davon abhängt, ob es sich um subjektiv erhobene Endpunkte handelt oder nicht.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Nutzenbewertung von Crizotinib herangezogen wurden, sind unmittelbar patientenrelevant.

Im Rahmen der Studie war es den Patienten möglich, nach Erreichen einer Krankheitsprogression und vorheriger Behandlung mit Chemotherapie, zu einer Weiterbehandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Crizotinib zu wechseln. Diese Möglichkeit, häufig als *Switching* der Behandlungen bezeichnet, hat Auswirkungen auf das Verzerrungspotenzial des patientenrelevanten Endpunktes „Gesamtüberleben“, der dadurch nicht mehr unverzerrt ausgewertet werden konnte und deshalb als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden muss.

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde objektiviert durch die Bewertung eines bezüglich der aktuellen Studientherapie verblindeten Endpunkt-Komitees eingeschätzt. Dieser Endpunkt besitzt daher kein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

Außerdem handelt es sich bei dem zu bewertenden Arzneimittel Crizotinib um eine potenziell dauerhaft zu verabreichende Therapie, was im Unterschied zur Chemotherapie zu sehr unterschiedlichen Expositionsdauern mit den zu vergleichenden Medikamenten führt. Diese Tatsache – die besonders durch die deutliche Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit unter Behandlung mit Crizotinib ein bedeutsames Ausmaß angenommen hat – führt dazu, dass auch für die Analyse und Bewertung von Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkten geeignete Analysemethoden erforderlich wurden, um diese unterschiedliche Expositionsdauer adäquat handzuhaben. Daher wurden Modelle berechnet, die die Zeit bis zum Auftreten der Ereignisse berücksichtigen. Damit konnte prinzipiell eine vergleichende Bewertbarkeit dieser Endpunkte erreicht werden. Nichts desto trotz besitzen die Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte aufgrund des unverblindeten Charakters der Studie hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

Die eingesetzten und analysierten Instrumente zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13) sind jeweils im vorliegenden Indikationsgebiet validierte und allgemein anerkannte Fragebögen. Einige Dimensionen des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-LC13 ergeben patientenrelevante Aussagen zur Morbidität. Diese Analysen werden ebenfalls vorgelegt und bewertet. Wegen des prinzipiell subjektiven Charakters aller Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte und des Vorliegens von fehlenden Werten, besitzen auch diese ein prinzipiell hohes Verzerrungspotenzial für die vorliegende Nutzenbewertung.

Evidenzstufe:

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen einer randomisierten kontrollierten Studie und entspricht somit dem Evidenzgrad Ib.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: PROFILE 1014 Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30	Response Verbesserung RR [95% KI], p-Wert	Zeit bis zur Verschlechterung HR [95% KI], p-Wert	Gesamtschau aus Response und Zeit bis zur Verschlechterung
- Müdigkeit	RR: 1,5 [1,1-2,0], p=0,008	HR: 0,58 [0,44-0,76], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Übelkeit und Erbrechen	RR: 1,2 [0,8-2,0], p=0,353	HR: 1,04 [0,80-1,34], p=0,825	Kein Zusatznutzen belegt
- Schmerzen	RR: 1,3 [1,0-1,6], p=0,096	HR: 0,58 [0,42-0,80], p<0,001	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
- Atemnot gesamte Zielpopulation Pat. mit Hirnmetastasen	RR: 2,8 [1,5-5,2], p<0,001	HR: 0,54 [0,36-0,80], p=0,002	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Schlaflosigkeit gesamte Zielpopulation Pat. ohne Hirnmetastasen	RR: 1,2 [0,9-1,5], p=0,276	HR: 0,49 [0,33-0,72], p<0,001	Kein Zusatznutzen belegt Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Appetitlosigkeit gesamte Zielpopulation Pat. ohne Hirnmetastasen	RR: 1,3 [0,9-1,8], p=0,143	HR: 0,55 [0,38-0,79], p=0,002	Kein Zusatznutzen belegt Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Verstopfung	RR: 0,9 [0,6-1,4], p=0,614	HR: 1,13 [0,86-1,48], p=0,376	Kein Zusatznutzen belegt
- Diarrhoe	RR: 0,7 [0,4-1,2], p=0,234	HR: 2,23 [1,65-3,00], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
- Finanzielle Schwierigkeiten	RR: 1,1 [0,7-1,7], p=0,560	HR: 0,89 [0,6-1,32], p=0,57	Kein Zusatznutzen belegt
Studie: PROFILE 1014 Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13	Response Verbesserung RR [95% KI], p-Wert	Zeit bis zur Verschlechterung HR [95% KI], p-Wert	Gesamtschau aus Response und Zeit bis zur Verschlechterung
- Atemnot	RR: 1,7 [1,2-2,4], p=0,001	HR: 0,55 [0,40-0,74], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Husten	RR: 1,3 [1,1-1,6], p=0,013	HR: 0,57 [0,37-0,87], p=0,009	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
- Bluthusten gesamte Zielpopulation Pat. mit Hirnmetastasen	RR: 5,0 [1,2-21,4], p=0,012	HR: 0,56 [0,26-1,20], p=0,131	Kein Zusatznutzen belegt Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
- Mundschmerzen	RR: 1,3 [0,6-2,8], p=0,442	HR: 0,63 [0,45-0,88], p=0,007	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
- Schluckbeschwerden	RR: 0,6 [0,4-1,1], p=0,125	HR: 1,19 [0,81-1,76], p=0,383	Kein Zusatznutzen belegt
- Periphere Neuropathie	RR: 0,6 [0,4-1,1], p=0,092	HR: 0,98 [0,71-1,35], p=0,904	Kein Zusatznutzen belegt
- Haarausfall gesamte Zielpopulation Pat. ohne Hirnmetastasen	RR: 1,2 [0,7-2,0], p=0,560	HR: 0,24 [0,16-0,38], p<0,001	Kein Zusatznutzen belegt Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- Schmerzen (Thorax)	RR: 1,2 [0,9-1,7], p=0,276	HR: 0,65 [0,44-0,96], p=0,029	Kein Zusatznutzen belegt
- Schmerzen (Arm oder Schulter)	RR: 1,1 [0,8-1,5], p=0,553	HR: 0,88 [0,59-1,31], p=0,543	Kein Zusatznutzen belegt
- Schmerzen (andere) gesamt- Zielpopulation Nordamerika	RR: 1,0 [0,7-1,3], p=0,814	HR: 9,92 [1,27-77,56], p=0,008	Kein Zusatznutzen belegt Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Studie: PROFILE 1014	RR bzw. HR [95% KI], p-Wert		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität (PRO): Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) (TTD)	HR: 0,62 [0,47-0,80], p<0,001		Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4	HR: 0,68 [0,50-0,93], p=0,015		Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)	HR: 0,70 [0,46-1,07], p=0,098		Kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten	HR: 0,43 [0,21-0,86], p=0,017		Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie	HR: 0,18 [0,06-0,50], p=0,001		Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie	HR: 0,16 [0,09-0,31], p<0,001		Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen ^a
Hirnmetastasen	HR: 0,54 [0,18-1,65], p=0,278		Kein Zusatznutzen belegt
Keine Hirnmetastasen	HR: 0,10 [0,04-0,24], p<0,001		Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Asthenie	HR: 0,31 [0,17-0,55], p<0,001		Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie	HR: 18,57 [2,49-138,74], p=0,004		Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung	HR: 1,11 [0,76-1,62], p=0,579		Kein Zusatznutzen belegt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: PROFILE 1014	RR bzw. HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe	HR: 5,71 [3,59-9,08], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit ECOG-PS=0-1 ECOG-PS=2	HR: 0,81 [0,60-1,08], p=0,147 HR: 0,74 [0,55-0,99], p=0,046 HR: 4,96 [1,04-23,79], p=0,045	(Bewertung nur auf Subgruppenniveau) Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen	HR: 1,14 [0,81-1,62], p=0,456	Kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwindel	HR: 1,01 [0,52-1,95], p=0,974	Kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schluckbeschwerden	HR: 5,25 [2,56-10,77], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Atemnot	HR: 0,52 [0,28-0,97], p=0,040	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem < 65 Jahre ≥ 65 Jahre	HR: 2,79 [1,69-4,59], p<0,001 HR: 2,18 [1,29-3,68], p=0,003 HR: 17,42 [2,26-134,47], p=0,006	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen ^a (Anhaltspunkt für geringeren Nutzen) (Anhaltspunkt für geringeren Nutzen)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung	HR: 3,25 [0,90-11,82], p=0,073	Kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasenwerte	HR: 2,43 [1,48-4,01], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit	HR: 0,52 [0,35-0,78], p=0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität	zu wenig Ereignisse	Kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie	HR: 0,27 [0,06-1,10], p=0,067	Kein Zusatznutzen belegt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenkrankheit	HR: 0,87 [0,06-13,55], p=0,919	Kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie	HR: 0,13 [0,05-0,35], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie männlich weiblich	HR: 0,31 [0,19-0,52], p<0,001 HR: 0,20 [0,08-0,49], p<0,001 HR: 0,40 [0,22-0,75], p=0,004	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen (Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen) (Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie Europa Nordamerika Asien Andere	HR: 0,26 [0,15-0,48], p<0,001 HR: 0,32 [0,10-1,01], p=0,052 HR: 0,43 [0,13-1,430], p=0,170 HR: 0,04 [0,01-0,15], p<0,001 HR: 2,37 [0,47-12,06], p=0,298	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen ^a Kein Zusatznutzen belegt Kein Zusatznutzen belegt Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen Kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenembolie	HR: 0,42 [0,15-1,18], p=0,100	Kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag	HR: 0,58 [0,28-1,18], p=0,135	Kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stomatitis	HR: 0,36 [0,20-0,66], p=0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope	HR: 0,01 [0,001-0,19], p=0,002	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie	HR: <0,001 [<0,001 - >99,99], p=0,985	Kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektion der oberen Atemwege	HR: 0,96 [0,54-1,72], p=0,898	Kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörung	HR: 12,65 [7,49-21,36], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste	HR: 0,94 [0,08-11,82], p=0,962	Kein Zusatznutzen belegt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Appetitlosigkeit	HR: 0,56 [0,37-0,85], p=0,006	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tinnitus	HR: 0,21 [0,05-0,83], p=0,026	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen

Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, PRO = Patient Reported Outcome

^a Bewertung erfolgt aufgrund der Gesamtschau für die Gesamtpopulation, trotz Bewertung auf Subgruppenniveau. Siehe Begründung im Text unter der Tabelle

Begründung für die Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens:

Im Folgenden werden die Endpunkte bzw. Dimensionen des Zusatznutzens aus der vorstehenden Tabelle 4-2 im Einzelnen diskutiert und ihre Wahrscheinlichkeit und ihr Ausmaß begründet. Der dargestellte Zusatznutzen gilt für die **Population mit Zusatznutzen**, d.h. für alle nicht-vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten ALK-positivem NSCLC in der Zielpopulation (Patienten mit einem ECOG-PS 0, 1 oder 2).

Die im Dossier herangezogene Auswertung zum **Gesamtüberleben** wurde zu einem Zeitpunkt durchgeführt, zu dem erst 26% der Todesfälle eingetreten waren, die für die finale OS-Analyse geplant waren. Auf Basis dieser vorläufigen Ergebnisse zum OS lässt sich kein Überlebensvorteil für einen der beiden Therapiearme ableiten. Für den Vergleich von Crizotinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed plus Cisplatin oder Pemetrexed plus Carboplatin) ergibt sich ein HR von 0,821 (95%-KI: 0,536 - 1,255) mit dem zugehörigen (einseitigen) p-Wert von 0,18. Die 6-Monats- und 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit betragen 83,5% und 68,6% für Patienten im Crizotinibarm und 78,6% bzw. 67,3% für Patienten im Chemotherapiearm. Es ist zudem hervorzuheben, dass 120 Patienten (70,2% aller Patienten dieses Arms) aus dem Chemotherapiearm nach Progression der Erkrankung eine Behandlung mit Crizotinib erhielten (*Treatment Switching*). Diese Patienten bleiben gemäß dem ITT-Ansatz für die Analyse des OS der randomisierten Therapie, also dem Chemotherapiearm, zugeordnet. Im Falle eines tatsächlichen lebensverlängernden Effektes von Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie ist eine Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Crizotinib die Folge dieser Therapiewechsel, die per Studienprotokoll zulässig waren. Aus dem Crizotinib-Arm wechselten nur 21 (12,3%) der Patienten auf eine Therapie mit Pemetrexed.

Bezüglich des Faktors Alter ergab sich für OS ein Beleg für eine Effektmodifikation. In der Gruppe der älteren Patienten (mindestens 65 Jahre alt) ergab sich ein statistisch signifikantes HR (95% Konfidenzintervall) von 0,312 (0,104 – 0,934). Da bisher die Anzahl der verstorbenen Patienten im Crizotinib-Arm zu gering ist, um dafür einen Schätzer für die mediane Überlebenszeit erhalten zu können, kann sich die Interpretation außer auf das statistisch signifikante Hazard-Ratio im Wesentlichen auf die Rate der Todesfälle stützen. Der Kaplan-Meier Schätzer veranschaulicht ebenfalls die Unterschiede. Es fällt hierbei auf, dass die Sterberate im Crizotinib-Arm für beide Altersstrata vergleichbar ist, während unter Chemotherapie im Stratum der älteren Patienten eine doppelt so hohe Sterberate beobachtet wird, wie bei den jüngeren Patienten. Insofern könnte der beobachtete differentielle Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie zwischen den Alters-Strata darauf zurückgeführt werden, dass die älteren Patienten unter Chemotherapie schneller und häufiger versterben. **Für die Subgruppe der älteren Patienten ist dies eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verlängerung der Überlebensdauer und damit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich der Mortalität.**

Es ist hier zusätzlich hervorzuheben, dass dieser Zusatznutzen trotz der bereits diskutierten hohen Rate an „Therapiewechslern“ von Chemotherapie auf Crizotinib statistische

Signifikanz erreicht. Ebenfalls wird in diesem statistisch signifikanten Behandlungseffekt ein Hinweis (und nicht nur ein Anhaltspunkt) gesehen, da der objektive Endpunkt OS in der vorliegenden Einzelstudie wegen der Tatsache des differentiellen Therapiewechsels nach Progress zwar prinzipiell ein hohes Verzerrungspotenzial besitzt, aber diese Verzerrung allenfalls zu einer Verzerrung des Behandlungseffektschätzers zuungunsten von Crizotinib führt (insofern ein positiver Behandlungseffekt von Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie angenommen wird). Wenn nun, wie vorliegend, sich ein so deutlicher Behandlungseffekt zugunsten von Crizotinib zeigt, kann davon ausgegangen werden, dass dieser bei Nicht-Vorhandensein des verzerrenden Einflusses der „Therapiewechsler“ nur noch stärker gewesen wäre. Deshalb ist die Wahrscheinlichkeit eines „Hinweises“ für den beträchtlichen Zusatznutzen hierbei im Sinne eines „deutlichen Effekts“ gerechtfertigt, da der positive Behandlungseffekt ja nachweislich (statistisch signifikant) die Verzerrung überschritten hat.

Hinsichtlich des **progressionsfreien Überlebens (PFS)** liegt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** vor, da für diesen Endpunkt der Morbidität mit einem statistisch signifikanten Hazard Ratio von 0,45 (95%-KI: [0,35-0,60]) eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens unter Crizotinib gezeigt werden konnte. Der deutliche nachgewiesene Zugewinn an progressionsfreier Überlebenszeit (mediane progressionsfreie Überlebenszeit unter Crizotinib 10,9 Monate gegenüber einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 7 Monaten unter Chemotherapie) veranschaulicht dies deutlich.

Da das PFS vollständig verblindet ausgewertet wurde, liegt für diesen Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, wodurch die Aussagesicherheit eines Hinweises gerechtfertigt ist.

Eine deutliche Verbesserung der progressionsfreien Überlebenszeit beziehungsweise der Dauer des Tumoransprechens bedeutet für Patienten mit *NSCLC* in der Regel auch eine Verbesserung des Gesundheitszustandes beziehungsweise die Verzögerung einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes. Es ist belegt, dass Patienten mit Lungenkarzinom im Vergleich zu anderen Krebspatienten die höchste Belastung durch Symptome erleiden und in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sind und die frühzeitige Erfassung des Progresses vor Erreichen einer, die Lebensqualität kompromittierenden Symptomatik, ein wesentlicher Bestandteil des leitlinienkonformen Behandlungskonzeptes beim metastasierten Lungenkarzinom darstellt (6-8).

Zur Analyse der **krankheitsspezifischen Lebensqualität** und der **Morbidität (PRO)** stehen zahlreiche Einzelsymptome zur Bewertung zur Verfügung, die aus der Auswertung der beiden eingesetzten Patientenfragebögen **EORTC QLQ-C30** und **EORTC QLQ-LC13** ermittelt wurden.

Die dargestellten Lebensqualitäts- und Morbiditätsendpunkte sind jeweils direkt patientenrelevant, da der Patient seine Lebensqualität und Symptomatik selbst einschätzt und

es sich insgesamt bei den beiden Fragebögen (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) um in der Indikation validierte Instrumente handelt.

Da für mittlere Veränderungen der Scores dieser beiden PRO-Werkzeuge auf Gruppenebene keine Relevanzschwellen bekannt sind, wurden zwei zusätzliche Auswertungen der Änderungen der Scores durchgeführt: einerseits Responderanalysen hinsichtlich individueller Verbesserungen im Vergleich zur Baseline im Studienverlauf, andererseits Analysen hinsichtlich der Zeit bis zu einer relevanten Verschlechterung. Als individuelle Schwelle bezüglich der „Response“ und der „Verschlechterung“ wurden jeweils 10 Punkte im jeweiligen Score verwendet, da diese für beide Fragebögen (EORTC QLQ-C30 und LC13) als individuelle minimale klinisch bedeutsame Unterschiede validiert wurden (siehe (9) und Kapitel 4.4.1.). Für die Definition der Response ist zu beachten, dass diese in der verwendeten Operationalisierung dann als vorhanden gewertet wird, wenn ein Patient sich im Mittel über dessen gesamten Behandlungszeitraum um (mindestens) 10 Punkte im jeweiligen Score gegenüber seinem Score bei Baseline verbessert hat. Damit handelt es sich um eine sehr weitgehende Anforderung an das Response-Kriterium, die deutlich über eine eventuell nur einmalige „punktueller“ Verbesserung hinausgeht und somit bei dem bekannten Verlauf der Erkrankung einen sehr deutlichen, stabilen, patientenrelevanten Effekt repräsentiert.

Die Beurteilung des Zusatznutzens erfolgt hier als Gesamtschau aus diesen beiden patientenrelevanten Aspekten im Behandlungs- und Krankheitsverlauf: einer (möglichen) häufigeren relevanten Verbesserung unter Crizotinib im Vergleich zur zVT und/oder einer Verzögerung (bis hin zum Ausbleiben) einer relevanten Verschlechterung unter Crizotinib im Vergleich zur zVT. Dies wird in dem Sinne vorgenommen, dass beide Sichtweisen gleichermaßen zu einem patientenrelevanten Zusatznutzen (u.a. im Sinne des SGB V) beitragen (relevante Verbesserung bzw. relevante Vermeidung bzw. Verringerung der Lebensqualität bzw. von Symptomen). Deshalb wird die Bewertung für die Gesamtschau so vorgenommen, dass für jede Dimension der Lebensqualitäts- bzw. Morbiditäts-Scores der maximale Beitrag bezüglich des Zusatznutzens aus den beiden Auswertungsansätzen interpretiert wird. Dadurch erfolgt keine ungerechtfertigte „Doppelbewertung“ (im Falle, dass sowohl eine statistisch signifikant höhere Responserate, also häufigere Verbesserung im Behandlungsverlauf, und gleichzeitig auch eine statistisch signifikante Verzögerung bis zu einer Verschlechterung in ein und derselben Dimension auftritt).

Im Falle qualitativ gegenläufiger Zusatznutzen-Tendenzen (also etwa Zusatznutzen in der Response versus geringerem Nutzen in der Zeit bis zur Verschlechterung) erfolgt eine Diskontierung des beobachteten Zusatznutzens. Eine solche Konstellation würde auf eine extrem unterschiedliche Reaktion der Patienten auf die Therapie hinweisen, wodurch es zu einer „Clusterung“ von gewissen Patienten mit einem Zusatznutzen und anderen Patienten mit einem geringeren Nutzen gleichzeitig kommen könnte. Von daher würde eine Gesamtschau bezüglich des Zusatznutzens über diese beiden „Cluster“ hinweg nicht mehr sinnvoll sein. Diese Situation liegt aber für die dargestellte Evidenz der Studie PROFILE 1014 für keine Dimension der Morbidität aus den PRO-Werkzeugen vor.

Subgruppeneffekte werden in der Gesamtschau nur dann zusätzlich interpretiert, wenn es aufgrund von Belegen auf Effektmodifikation erforderlich ist.

Wegen des auf Studienebene vorliegenden hohen Verzerrungspotenzials besitzen auch diese Lebensqualitäts- und Morbiditätsendpunkte jeweils hohes Verzerrungspotenzial. Daraus ergibt sich insgesamt die **Aussagesicherheit** eines **Anhaltspunktes** für den Zusatznutzen aller Lebensqualitäts- und Morbiditätsendpunkte.

Zur Bewertung der **krankheitsspezifischen Lebensqualität** lagen Ergebnisse der dazugehörigen Dimensionen des eingesetzten Patientenfragebogens **EORTC QLQ-C30** zur Bewertung vor. Diese Lebensqualitätsendpunkte sind jeweils direkt patientenrelevant, da der Patient seine Lebensqualität selbst bewertet und es sich bei dem Fragebogen um in ein in der Indikation bzw. generell validiertes Instrument handelt.

Bevor die einzelnen Dimensionen der Lebensqualität diskutiert werden, sei vorausgeschickt, dass für die gesamte Zielpopulation für jede einzelne Dimension des EORTC QLQ-C30 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegeben ist, wobei das Ausmaß von erheblich bis gering reicht. Diese Konsistenz unterstreicht die kohärente positive Beeinflussung der Lebensqualität für die gesamte Zielpopulation bei Behandlung mit Crizotinib im Vergleich zur zVT.

Unter Verwendung des **EORTC QLQ-C30** wurde für die gesamte Zielpopulation in der Gesamtschau eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung der Lebensqualität in der Dimension **Körperliche Funktion** gezeigt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird primär durch eine Verlängerung der Zeit bis zu einer Verschlechterung begründet, wobei auch die Responserate einen relevanten und statistisch signifikanten Zusatznutzen zugunsten von Crizotinib ausweist. Es liegen keine Belege für Effektmodifikation vor. Für die Dimension **Körperliche Funktion** liegt damit ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** vor.

Eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung der Lebensqualität wurde für die gesamte Zielpopulation in den Dimensionen **Globaler Gesundheitszustand**, **Rollenfunktion** und **Emotionale Funktion** gezeigt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird für die Dimension **Globaler Gesundheitszustand** primär durch die höhere Rate an Respondern begründet; für die Dimensionen **Rollenfunktion** und **Emotionale Funktion** primär durch eine Verlängerung der Zeit bis zu einer Verschlechterung. Für beide letztgenannten Dimensionen liegt aber jeweils zusätzlich auch eine statistisch signifikant häufigere Response, also Verbesserung unter Crizotinib im Vergleich zur zVT vor. Für diese drei genannten Dimensionen liegt damit jeweils ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor. Für die Dimensionen **Rollenfunktion** und **Emotionale Funktion** liegen keine Belege auf Effektmodifikation vor. Für die Dimension **Globaler Gesundheitszustand** liegt ein Beleg für Effektmodifikation bezüglich des Vorhandenseins von Hirnmetastasen bei Baseline ausschließlich für die „Zeit bis zur Verschlechterung“ vor. Daraus resultiert, dass für **Patienten ohne Hirnmetastasen** darüber

hinaus eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachhaltige und bisher nicht erreichte erhebliche Verbesserung der Lebensqualität bezüglich der Dimension **Globaler Gesundheitszustand** vorliegt, die damit für Patienten ohne Hirnmetastasen einen zusätzlichen **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** rechtfertigt. Da bei der Gesamtschau des Zusatznutzens bezüglich der krankheitsspezifischen Lebensqualität (PRO) bezüglich der Subgruppenfaktoren und speziell bezüglich des Faktors Hirnmetastasen kein einheitliches und biologisch plausibles Muster erkennbar wird (Effektmodifikation bezüglich des Faktors „Hirnmetastasen“ liegt nur einmal von den sechs Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor), ist es jedoch hier fraglich, ob dieses Ergebnis nicht auch ein „falsch positives“ Ergebnis wegen der sehr hohen Multiplizität des Testens auf Effektmodifikation sein könnte (87 betrachtete Endpunkte (bzw. Operationalisierungen) mal 6 Subgruppenfaktoren ergibt insgesamt 522 statistische Tests auf Effektmodifikation).

Eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung der Lebensqualität wurde für die gesamte Zielpopulation in den Dimensionen **Kognitive Funktion** und **Soziale Funktion** gezeigt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird für die Dimension **Kognitive Funktion** primär durch die höhere Rate an Respondern begründet; für die Dimension **Soziale Funktion** primär durch eine Verlängerung der Zeit bis zu einer Verschlechterung. Für diese Dimensionen liegt damit jeweils ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** vor. Für die Dimension Kognitive Funktion liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich des Geschlechts ausschließlich für die „Zeit bis zur Verschlechterung“ vor. Daraus resultiert eine für Männer zusätzliche nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung der Lebensqualität in der Dimension **Kognitive Funktion**, die damit einen zusätzlichen **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für männliche Patienten** der Zielpopulation begründet. Auch für diesen Subgruppenfaktor fehlt in diesem Zusammenhang die biologische Plausibilität (bisher kein kohärenter Hinweis bezüglich geschlechtsspezifischer Effekte im Crizotinib-Studienprogramm, sowie nur einmaliges Auftreten des Faktors Geschlecht in einer von 6 Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) weshalb die Interpretation dieses Subgruppeneffektes in gewisser Weise fraglich bleibt.

Zur Bewertung der **Morbidität (PRO)** lagen Ergebnisse der dazugehörigen Dimensionen der eingesetzten Patientenfragebögen **EORTC QLQ-C30** und **EORTC QLQ-LC13** zur Bewertung vor.

Es wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung **für die gesamte Zielpopulation** hinsichtlich der Dimension **Müdigkeit (QLQ-C30)** und **Atemnot (QLQ-LC13)** gezeigt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird für beide Dimensionen sowohl durch eine höhere Responserate (Verbesserung) als auch eine Verlängerung der Zeit bis zu einer Verschlechterung gezeigt. Für diese beiden Dimensionen liegen keine Belege auf Effektmodifikation vor. Für **Müdigkeit (QLQ-C30)** und **Atemnot (QLQ-LC13)** liegt damit jeweils ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

Eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung der Lebensqualität wurde **für die gesamte Zielpopulation** in den Dimensionen **Schmerzen** und **Atemnot (beide QLQ-C30)** sowie **Husten** und **Mundschmerzen (beide QLQ-LC13)** gezeigt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird für diese vier Dimensionen primär durch eine Verlängerung der Zeit bis zu einer Verschlechterung bestimmt, jedoch liegt zusätzlich eine statistisch signifikant häufigere Response (Verbesserung) unter Crizotinib im Vergleich zur zVT bezüglich des **Hustens** vor. Für diese vier Dimensionen liegt damit jeweils ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für die gesamte Zielpopulation vor. Für die Dimensionen Schmerzen und Appetitlosigkeit liegen keine Belege auf Effektmodifikation vor.

Für die Dimension **Atemnot** liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich des Vorhandenseins von Hirnmetastasen bei Baseline für die Responderrate vor. Daraus resultiert zusätzlich eine für Patienten mit Hirnmetastasen bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung der Lebensqualität in der Dimension **Atemnot**, die damit einen zusätzlichen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit Hirnmetastasen** begründet.

Für die gesamte Zielpopulation zeigt sich in der Dimension **Diarrhoe (QLQ-C30)** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Anhaltspunkt für einen **geringeren Nutzen** unter Crizotinib. Er zeigt sich in einer statistisch signifikanten Verkürzung der Zeit bis zu einer Verschlechterung unter Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die Dimensionen **Schlaflosigkeit** und **Appetitlosigkeit (beide QLQ-C30)** sowie **Haarausfall (QLQ-LC13)** liegen bei einem fehlenden Beleg für einen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation Belege auf eine Effektmodifikation bezüglich des Vorhandenseins von Hirnmetastasen hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit) bzw. hinsichtlich der Responderrate (Haarausfall) vor. Für **Patienten ohne Hirnmetastasen** bei Baseline liegt in den Dimensionen **Schlaflosigkeit**, **Appetitlosigkeit** und **Haarausfall** eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung gegenüber der zVT vor, die damit in dieser Subgruppe jeweils einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ergibt.

Für die Dimensionen **Bluthusten** und **Schmerzen (andere) (beide QLQ-LC13)** liegen bei einem fehlenden Beleg für einen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation Belege auf eine Effektmodifikation bezüglich des Vorhandenseins von Hirnmetastasen hinsichtlich der Responderrate (Bluthusten) bzw. bezüglich der Region hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen (andere)) vor. Für **Patienten mit Hirnmetastasen** bei Baseline liegt in der Dimension **Bluthusten** eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung gegenüber der zVT vor, die damit in dieser Subgruppe einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** ergibt. Für **Patienten aus der Region Nordamerika** liegt in der Dimension **Schmerzen (andere)** ein gegenüber der zVT **geringerer Nutzen** vor. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Region Nordamerika mit insgesamt nur 32 Patienten (beide Behandlungsgruppen) nur sehr gering besetzt ist und bereits von daher eine kausale Interpretation dieses Subgruppeneffektes fraglich erscheint.

Ausserdem trat nur für einen einzigen Patienten während der Behandlungszeit mit Chemotherapie eine Verschlechterung bezüglich der Schmerzen (andere) auf, was die Schätzung eines Hazard-Ratios besonders unsicher macht.

Für alle weiteren (hier nicht genannten) Dimensionen der Morbidität des EORTC QLQ-C30 bzw. des EORTC QLQ-LC13 ist kein Zusatznutzen belegt.

Zur Würdigung der Schwere und Bedeutung der Morbiditätsendpunkte sei noch einmal erläutert, dass vor allem die Symptome Atemnot und Husten, insbesondere auch Bluthusten tumorassoziierte Symptome sind. Die Behandlung mit Crizotinib führte im Vergleich zur Chemotherapie – wie gezeigt – überwiegend zu einer statistisch signifikanten Verzögerung bis zu einer Verschlechterung dieser Symptome, wie durch die konkreten Ergebnisse zum Zusatznutzen belegt wird (Anhaltspunkte für geringen bis beträchtlichem Zusatznutzen). Für Atemnot und Husten wird darüber hinaus sogar auch eine statistisch signifikant häufigere Verbesserung der vom Patienten berichteten Symptomatik unter Crizotinib im Vergleich zur zVT gezeigt. Damit ist eine merkliche Verbesserung des Gesamtzustandes der Patienten verbunden, da sich eine geringere tumorassoziierte Symptomatik positiv auf die körperliche Leistungsfähigkeit, das Gesamtbefinden, die Lebensqualität und den Gemütszustand (Angstzustände, Depression) auswirkt. Dies wird auch in Patientenpräferenzstudien immer wieder bestätigt, in deren Ergebnis den Patienten die tumorassoziierten Symptome (Atemnot, Husten, Schmerzen) gleich wichtig mit dem progressionsfreien Überleben für eine Therapieentscheidung sind (10).

Der zusammengesetzte Endpunkt des **EORTC QLQ-LC13** subsummiert die Symptom-Kategorien **Atemnot, Husten, Schmerzen (Thorax)** dahingehend, dass die **Zeit bis zur Verschlechterung** in einem dieser drei Symptome analysiert wurde. Der Zeitpunkt „Verschlechterung“ ist dabei definiert als das erstmalige Auftreten einer Verschlechterung in mindestens einem der drei Symptomscores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zu Baseline. Für die **Zeit bis zur Verschlechterung** wurde eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens gezeigt. Der damit für die **Zeit bis zur Verschlechterung** vorliegende Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen wurde für die gesamte Population mit Zusatznutzen gezeigt.

Bezüglich der **Nebenwirkungen** wurden die Zeiten bis zum Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, von unerwünschten Ereignissen der CTCAE-Grade 3 oder 4, von unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Studientherapie führten sowie von 31 unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse dargestellt und werden hier bezüglich ihres Zusatznutzens bewertet.

Wegen der dargestellten Besonderheit der stark unterschiedlichen Expositionsdauer für das zu bewertende Arzneimittel Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde die Nutzenbewertung hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten der jeweils ersten

Nebenwirkung der entsprechenden Definition für jeden Patienten betrachtet (*Time-To-Event* Analysen). Daraus konnte dann jeweils ein Hazard Ratio geschätzt werden, das wiederum eine unverzerrte Beurteilung bezüglich des Risikos gestattet, unter Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein jeweiliges Nebenwirkungsereignis im nächsten Zeitintervall zu erleiden (wenn es bisher nicht aufgetreten war). Damit ist eine Bewertung der solchermaßen operationalisierten Nebenwirkungsanalysen im Sinne eines Zusatznutzens oder geringeren Nutzens unverzerrt möglich. Zusätzlich wurden weitere Analysen vorgelegt, die ihrerseits das mögliche Mehrfachauftreten einzelner Ereignisse bei einem Patienten mit berücksichtigt (*recurrent event analysis*). Diese sind im Sinne von Sensitivitätsanalysen dargestellt, werden jedoch über *Time-To-Event* Analysen hinaus hier nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Insgesamt traten für alle betrachteten Nebenwirkungskategorien sowohl Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf, als auch Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen unter Crizotinib.

Bezüglich des Auftretens **unerwünschter Ereignisse vom Grad 3 oder 4** zeigte sich unter Crizotinib ein statistisch signifikant erniedrigtes HR von 0,68 (95%-KI: [0,50-0,93]). Da es sich dabei um schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen handelt, ist damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens belegt. Wegen des offenen Charakters der Studie liegt insgesamt jedoch ein hohes Verzerrungspotenzial vor, so dass die Aussagesicherheit hier einem Anhaltspunkt entspricht. Insgesamt besteht für Crizotinib also ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen aufgrund der Verringerung des zeitbezogenen Risikos für das Auftreten von **unerwünschten Ereignissen vom Grad 3 oder 4**.

Bezüglich des Auftretens **unerwünschter Ereignisse die zum Therapieabbruch geführt hatten** zeigte sich unter Crizotinib ein statistisch signifikant erniedrigtes HR von 0,43 (95%-KI: [0,21-0,86]). Da es sich dabei um eher schwere Nebenwirkungen handeln sollte, dies aber nicht für jede einzelne Nebenwirkung im Rahmen dieser Nutzenbewertung nachgewiesen werden kann, ist damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens belegt. Wegen des offenen Charakters der Studie liegt insgesamt jedoch ein hohes Verzerrungspotenzial vor, so dass die Aussagesicherheit hier einem Anhaltspunkt entspricht. Insgesamt besteht für Crizotinib also ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen aufgrund der Verringerung des zeitbezogenen Risikos für das Auftreten von **unerwünschten Ereignissen die zum Therapieabbruch geführt haben**.

Hinsichtlich der Nebenwirkungskategorien von besonderem Interesse **Alopezie, Asthenie, Leukopenie, Neutropenie, Stomatits** und **Synkope** wurde gezeigt, dass unter Crizotinib das zeitbezogene Risiko für das Auftreten dieser sechs unterschiedlichen, jedoch nicht durchgängig als schwerwiegend bzw. schwer einzustufenden Ereigniskategorien eine statistisch signifikante, bedeutsame Vermeidung des Auftretens anzeigt. Damit liegt für die Nebenwirkungen **Alopezie, Asthenie, Leukopenie, Neutropenie, Stomatits** und **Synkope**

jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor. Für diese Ereigniskategorien gab es keine Belege für Effektmodifikationen, so dass diese Zusatznutzenkategorie für die gesamte Population mit Zusatznutzen vorliegt.

Hinsichtlich der Nebenwirkungskategorien von besonderem Interesse **Atemnot, Appetitlosigkeit und Tinnitus** wurde gezeigt, dass unter Crizotinib das zeitbezogene Risiko für das Auftreten dieser drei unterschiedlichen, jedoch nicht durchgängig als schwerwiegend bzw. schwer einzustufenden Ereigniskategorien eine statistisch signifikante, relevante Vermeidung des Auftretens anzeigt. Damit liegt für die Nebenwirkungen **Atemnot, Appetitlosigkeit und Tinnitus** jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor. Für diese Ereigniskategorien gab es keine Belege für Effektmodifikationen, so dass diese Zusatznutzenkategorie für die gesamte Population mit Zusatznutzen vorliegt.

Für die Nebenwirkungskategorie **Anämie** ergibt sich ein statistisch signifikanter Schätzer für das zeitbezogene Auftretensrisiko zugunsten von Crizotinib (HR = 0,16). Die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls für das HR liegt bei 0,31, es handelt sich also um einen deutlichen Effekt der Vermeidung dieser Nebenwirkung. Zusätzlich gibt es einen Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich des Vorhandenseins von Hirnmetastasen bei Baseline. Im Detail ist das zeitbezogene Risiko in der Subgruppe der Patienten, die bei Baseline keine Hirnmetastasen hatten (HR = 0,10) statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib (obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls des HR ist 0,24). Auch in der Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen bei Baseline zeigt einen deutlichen Trend in die Richtung einer Verringerung des Auftretens von Anämien, aufgrund der kleinen Gruppengröße wird das HR mit 0,54 (95%-KI: [0,18-1,65]) allerdings nicht mehr statistisch signifikant.

Obwohl für diese Nebenwirkung von besonderem Interesse die Interpretation des Zusatznutzens streng genommen nur für die Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen erfolgen sollte, erscheint es bei Beachtung der Plausibilität und des gesamten Nebenwirkungsprofils von Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als wenig plausibel, weshalb dies bei Patienten mit Hirnmetastasen bei Baseline nicht ebenfalls diesen Effekt der Vermeidung der typischen Nebenwirkung einer Chemotherapie geben sollte. Zu beachten ist hierbei die gleiche Effektrichtung bei gleichzeitig stark unterschiedlichem Umfang der beiden Subgruppen (nur ca. ein Viertel aller Patienten sind in der Subgruppe mit Hirnmetastasen bei Baseline). Insofern wird das Ergebnis – auch angesichts des deutlichen Ausmaßes des Effektes in der gesamten Studienpopulation – hier auch auf der Ebene der gesamten Zielpopulation interpretiert. Es handelt sich bei der Verringerung des zeitbezogenen Risikos für das Auftreten einer **Anämie** mit einer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens um eine bedeutsame Vermeidung der Nebenwirkung. Der daraus für die gesamte Population mit Zusatznutzen einzustufende beträchtliche Zusatznutzen erfüllt die Aussagesicherheit eines Anhaltspunktes.

Für die Nebenwirkungskategorie **Neuropathie** begründet der Schätzer für das zeitbezogene Auftretensrisiko für die gesamte Population mit Zusatznutzen eine relevante Vermeidung von nicht durchgängig als schwerwiegend oder schwer einzustufende Nebenwirkungen dieser

Kategorie. Damit ist für das Auftreten von **Neuropathien** ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen begründet. Diese Interpretation ergibt sich angesichts eines statistisch signifikanten Ergebnisses für die Gesamtpopulation ($HR = 0,26$) bei gleichzeitigem Vorliegen eines Belegs für eine Effektmodifikation bezüglich des Faktors Region. Bei der Interpretation der zeitbezogenen Risiken für das Auftreten von **Neuropathien** in den drei Regionen Europa, Nordamerika und Asien, ergab sich streng genommen ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen wegen einer statistisch signifikanten, relevanten Vermeidung des Auftretens dieser Ereignisse in der Region Asien. Auch in den Regionen Europa und Nordamerika liegt gleiche Effektrichtung vor ($HR = 0,43$ bzw. $0,32$), die Effekte erreichen jedoch keine statistische Signifikanz (die Region „Andere“ wurde lediglich gebildet, um Patienten, die keiner der drei Hauptregionen zuzuordnen waren nicht aus der Analyse auszuschließen, diese „Region“ enthält jedoch extrem wenige Patienten und ist deshalb nicht sinnvoll separat zu interpretieren). Es lässt sich anhand der konkreten Ergebnisse vermuten, dass der Beleg für Effektmodifikationen hier wesentlich durch das Einbeziehen der artifiziellen Region „Andere“ verursacht wurde (der Punktschätzer liegt extrem ausserhalb der Punktschätzer für alle anderen geographischen Regionen), die nur sehr wenige Patienten umfasst ($n = 36$ in beiden Behandlungsarmen) und deren singuläre Interpretation daher nicht sinnvoll ist. Insofern wird hier eine Interpretation des erreichten Zusatznutzens auf dem Niveau der gesamten Studienpopulation vorgenommen. Deshalb wird für die Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen zugunsten von Crizotinib bezüglich der **Neuropathien** für die gesamte Population mit Zusatznutzen eingestuft.

Für die Nebenwirkungskategorie **Übelkeit** ergibt sich für die Gesamtpopulation ein statistisch nicht signifikanter Schätzer für das zeitbezogene Auftretensrisiko mit einem Trend zugunsten von Crizotinib ($HR = 0,81$). Gleichzeitig ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich des ECOG-PS bei Baseline. In den beiden Subgruppen ergab sich eine ein deutlich entgegengesetzter Effekt: für Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 ist das $HR=0,74$ und statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib; für Patienten mit ECOG-PS 2 ist das $HR=4,96$ und statistisch signifikant zuungunsten von Crizotinib. Es ist dabei zu beachten, dass die Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS 2 mit ca. 5% ($n=17$ in beiden Behandlungsarmen) der Studienpopulation sehr klein ist und damit der Schätzwert mit besonderer Vorsicht zu interpretieren ist. Trotzdem ist die statistische Signifikanz zu beachten. Insgesamt ergibt sich daraus, dass Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 bei Baseline unter Crizotinib ein geringeres zeitbezogenes Risiko für das Auftreten von Übelkeit haben und bei einer relevanten Vermeidung dieser Nebenwirkung damit ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in dieser Subgruppe vorliegt. Für die Patienten mit einem ECOG-PS von 2 bei Baseline liegt hingegen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen unter Crizotinib als unter der Chemotherapie vor.

Hinsichtlich der Nebenwirkungskategorien **Bradykardie, Diarrhoe, Schluckbeschwerden, Ödem, erhöhte Transaminasen-Werte und Sehstörungen** wurde gezeigt, dass unter Crizotinib das zeitbezogene Risiko für das Auftreten dieser nicht durchgängig als schwerwiegend bzw. schwer einzustufenden Ereigniskategorien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie statistisch signifikant erhöht ist. Damit liegen für diese

Nebenwirkungskategorien Anhaltspunkte für einen geringeren Zusatznutzen für Crizotinib vor. Bei der Nebenwirkungskategorie **Ödem** zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich des Alters bei einem statistisch signifikanten HR von 2,79 zuungunsten von Crizotinib. In beiden Subgruppen bezüglich des Alters ergab sich ebenfalls ein höheres zeitbezogenes Risiko für das Auftreten von Ödemen, welches auch statistische Signifikanz erreicht. Dabei ist das HR in der deutlich kleineren Subgruppe der Patienten, die mindestens 65 Jahre alt waren (nur 53 Patienten in beiden Behandlungsarmen oder ca. 16% der Studienpopulation) sehr viel größer, als bei den jüngeren Patienten. Folglich ist die Schätzung (trotz bestehender Signifikanz) relativ unsicher (weites 95%-Konfidenzintervall des HR: [2,26-134,47]). In der Gesamtschau handelt es sich jedoch in beiden Altersstrata um gleichgerichtete Effekte und von daher besteht für Ödeme insgesamt der beschriebene geringere Nutzen für Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es sei darauf hingewiesen, dass es sich bei den berichteten Nebenwirkungskategorien, für die ein geringerer Nutzen von Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, pauschal nicht um schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen handelte. Es ist wichtig darauf hinzuweisen, dass das in der Gesamtpopulation häufigere Auftreten der genannten unerwünschten Ereignisse in 6 Kategorien von Nebenwirkungen von besonderem Interesse - bei gleichzeitig bestehenden Anhaltspunkten zur Senkung des Risikos für 11 Nebenwirkungskategorien von besonderem Interesse - insgesamt die Lebensqualität der Patienten im Crizotinib-Arm nicht relevant beeinträchtigt haben. Im Gegenteil gibt es eine eindeutige Dominanz von positiven Effekten bezüglich der Lebensqualität zugunsten von Crizotinib, die einen diesbezüglich vorhandenen (und weiter oben diskutierten) beträchtlichen oder geringen Zusatznutzen für Crizotinib begründen.

Weitere Einzelheiten zu den „Sehstörungen“ bezüglich des Schweregrades dieser Ereignisse und der im Zusammenhang gänzlich ausgebliebenen Implikationen bezüglich Reduktion der Crizotinib-Dosierung (oder gar eines Therapie-Abbruchs) sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.36 zur genaueren Beurteilung detailliert dargestellt. Wenngleich die reinen Anteilswerte und die Zeit bis zum ersten Auftreten dieser Ereignisse zuungunsten von Crizotinib ausfallen, handelt es sich durchweg um milde Sehstörungen, die zu über 90% vom CTC Grad 1 waren. Lediglich ein Patient im Crizotinib-Arm, hatte ein Ereignis von Grad 3, schwerere Sehstörungen (Grad 4 oder 5) wurden nicht berichtet.

Bezüglich aller anderen Nebenwirkungskategorien wurde jeweils kein höherer oder geringerer Zusatznutzen belegt.

Weitere Endpunkte

Alle weiteren dargestellten patientenrelevanten Endpunkte begründen keinen über die bisher genannten Aspekte hinausgehenden Zusatznutzen oder geringeren Nutzen.

In Tabelle 4-3 ist ein Überblick über den Zusatznutzen nach Zusatznutzen-Dimension und Endpunkt gegeben, wobei zwischen höherem und geringerem Zusatznutzen für Crizotinib unterschieden wird.

Tabelle 4-3: Übersicht über den Zusatznutzen auf Endpunktebene

Höherer Zusatznutzen für Crizotinib		
Zusatznutzen-Dimension	Endpunkt	Zusatznutzen
Morbidität	PFS	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Mortalität	OS	Hinweis für beträchtlichen Zusatznutzen in der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Globaler Gesundheitszustand	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen im Gesamtkollektiv Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen für Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen
	Körperliche Funktion	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
	Rollenfunktion	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Emotionale Funktion	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Kognitive Funktion	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen im Gesamtkollektiv Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen für Subgruppe der Männer
	Soziale Funktion	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Morbidität (EORTC QLQ-C30)	Müdigkeit	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Schmerzen	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
	Atemnot	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen im Gesamtkollektiv Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen in der Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen
	Schlaflosigkeit	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen in der Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen
	Appetitlosigkeit	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Morbidität (EORTC QLQ-LC13)	Atemnot	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Husten	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
	Bluthusten	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen in der Subgruppe von Patienten mit Hirnmetastasen
	Mundschmerzen	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
	Haarausfall	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen in der Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen
	TTD (Atemnot, Husten, Schmerzen (Thorax))	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Schwerwiegende bzw. schwere Symptome (Nebenwirkungen)	UE von Grad 3 oder 4	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome	UE Therapieabbruch	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
	Alopezie	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen

(Nebenwirkungen)	Anämie	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Asthenie	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Übelkeit	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen in der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS=0-1
	Atemnot	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
	Müdigkeit	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Leukopenie	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Neutropenie	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Neuropathie	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Stomatitis	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Synkope	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Appetitlosigkeit	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Tinnitus	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen	
Geringerer Nutzen für Crizotinib		
Zusatznutzen-Dimension	Endpunkt	Zusatznutzen
Morbidität (EORTC QLQ-C30)	Diarrhoe	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Morbidität (EORTC QLQ-LC13)	Schmerzen (andere)	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen in der Subgruppe der Patienten aus Nordamerika
Nicht-schwerwiegende Symptome (Unerwünschte Ereignisse)	Bradykardie	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
	Diarrhoe	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
	Übelkeit	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen in der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS=2
	Schluckbeschwerden	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
	Ödem	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
	Erhöhte Transaminasenwerte	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
	Sehstörung	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen

Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Die dargestellten und diskutierten Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen führen für mehrere patientenrelevante Endpunkte zu zwei Hinweisen und zu zahlreichen Anhaltspunkten vom Ausmaß eines erheblichen, beträchtlichen und geringen Zusatznutzens für Crizotinib. Es treten auch für wenige, in der Regel als nicht-schwerwiegend einzustufende Nebenwirkungs-Kategorien Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen unter Crizotinib auf. Für die **Gesamtschau dieser patientenrelevanten Endpunkte ergibt sich für Crizotinib ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für die über 65-jährigen Patienten** liegt aufgrund der Verbesserung hinsichtlich des Gesamtüberlebens **ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor. Bezüglich des progressionsfreien Überlebens liegt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** vor.

Die dargestellten Ergebnisse sind wegen der Repräsentativität des Patientenkollektivs in der bewerteten Studie PROFILE 1014, wegen des bestimmungsgemäßen bzw. verordnungsfähigen Gebrauchs von Crizotinib und der platin-basierten Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed in dieser Studie und wegen des Fehlens relevanter Effektmodifikationen bezüglich der Region sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zusammenfassend führen die Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen für mehrere patientenrelevante Endpunkte zu zwei Hinweisen und zu zahlreichen Anhaltspunkten für einen erheblichen, beträchtlichen und geringen Zusatznutzen. Vereinzelt aufgetretene Belege für Effektmodifikationen sind bei den betroffenen Endpunkten diskutiert worden. Die entdeckten Belege für Effektmodifikationen ergeben kein biologisch plausibles Gesamtbild. Insofern gilt der ausgewiesene Zusatznutzen - mit Ausnahme des Hinweises auf beträchtlichen Zusatznutzen bezüglich des Gesamtüberlebens bei Patienten ab dem 65. Lebensjahr - für die gesamte Zielpopulation bzw. Population mit Zusatznutzen. Bezüglich der vereinzelt Belege auf Effektmodifikationen ist das Problem der - durch die hohe Multiplizität statistischen Testens (522 Testungen auf Effektmodifikationen (Interaktionstests) wurden durchgeführt) - nicht mehr gegebenen Kontrolle der Wahrscheinlichkeit falsch positiver Testergebnisse. Insofern führen die diskutierten Subgruppen-Resultate nicht zu einer Beeinflussung der generellen Einstufung des Zusatznutzens für Crizotinib in der Gesamtschau.

Insgesamt ist damit für Crizotinib für nicht-vorbehandelte Patienten mit einem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC in der Zielpopulation (ECOG PS 0, 1 oder 2) wegen der moderaten Verlängerung der Überlebensdauer bei Patienten, die mindestens 65 Jahre alt sind, wegen der bedeutsamen Vermeidung und Linderung tumorassoziierter Symptome, der bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitigem Vorliegen eines - auch vor dem Hintergrund der Erkrankungsschwere - der zweckmäßigen Vergleichstherapie insgesamt überlegenen Verträglichkeitsprofils ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben.

Diese Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens beruht auf der Annahme, dass PFS in dieser spezifischen Therapiesituation und in Kontext mit den weiteren Daten zu Symptomen und Lebensqualität als patientenrelevant betrachtet wird. Sollte der objektiv und durch eine unabhängige, verblindete, radiologische Beurteilung erfasste Endpunkt PFS nicht in die Wertung miteinfließen, leitet Pfizer in der Gesamtschau einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ab. **Für die über 65-jährigen Patienten** liegt aufgrund der Verbesserung hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-4: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS 0,1, und 2	erheblich

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Die Fragestellung lautet zusammengefasst folgendermaßen:

Welcher Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte besteht in der Zielpopulation für die Behandlung mit Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Platin-basierte Kombinationsbehandlung mit Pemetrexed) in der Erstlinientherapie des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)?

Patientenpopulation

Es wird die Population erwachsener Patienten mit nicht vorbehandeltem Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) betrachtet, die für eine Chemotherapie in Frage kommen (d.h. Patienten mit ECOG-PS 0,1 oder 2).

Intervention

Am 23.11.2015 erfolgte die Zulassung im Rahmen einer Indikationserweiterung für Erwachsene zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom.-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non small cell lung cancer*, NSCLC). Diese Indikationserweiterung wird im vorliegenden Nutzendossier adressiert.

Die Intervention besteht folglich aus der Gabe von Crizotinib entsprechend der Fachinformation.

Vergleichstherapie

Dem Ergebnis des Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 214-B-129) (1) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) entsprechend wird im vorliegenden Modul 4A der Zusatznutzen gegenüber der folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt:

- Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed
oder
- Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen)

Diese zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dabei der Auswahl aus mehreren Therapieoptionen, die der G-BA zur Auswahl gestellt hat. Pemetrexed wurde aus den möglichen Drittgenerationszytostatika ausgewählt und es wird ausschließlich die Kombinationschemotherapie als Option für die zweckmäßige Vergleichstherapie genutzt. Die Nutzenbewertung erfolgt für die Zielpopulation der Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, die einen ECOG-Performance Status (ECOG-PS) von 0, 1 oder 2 aufweisen. Dies entspricht ebenfalls der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA (1), den aktuellsten deutschen Leitlinien zum NSCLC (2) sowie dem deutschen Versorgungsalltag.

Der Niederschrift zum Beratungsgespräch entsprechend, erfolgt die Darstellung der Evidenz zum Zusatznutzen dabei für den Vergleich Crizotinib versus der zusammengefassten Patientengruppe „Platinbasierte Kombinationsbehandlung mit Pemetrexed“ (1). Die vom G-BA als sachgerecht angeregte Untersuchung der Therapieeffekte von Cisplatin oder Carboplatin hinsichtlich möglicher Unterschiede (1) wird ebenfalls vorgenommen. Für diese Untersuchung wurden mittels eines faktoriellen Modells die Therapieeffekte

- Crizotinib versus Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed
- Crizotinib versus Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed
- Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed versus Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed

für die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte geschätzt. Aus den Punktschätzern und Konfidenzintervallen lässt sich deskriptiv ableiten, wie gut die Übereinstimmung der Therapieeffekte von Cisplatin und Carboplatin in der für die Nutzenbewertung herangezogenen Evidenz waren. Die relevanten Punktschätzer, Konfidenzintervalle und p-Werte sind in einer Übersichtstabelle zusammengefasst (3). Die numerischen Ergebnisse im Detail sind ebenfalls ersichtlich (4). Die Ergebnisse dieser Zusatzanalyse der für diese Nutzenbewertung relevanten RCT zeigen eine weitestgehende Vergleichbarkeit der Effekte von Cisplatin und Carboplatin. Damit stehen sie auch im Einklang mit einem Cochrane-Report zur Vergleichbarkeit der Effekte von Cisplatin und Carboplatin in Kombinationstherapie mit Drittgenerationszytostatika (5).

Als Vergleichstherapie wird folglich eine Platinbasierte Kombinationsbehandlung mit Pemetrexed betrachtet.

Endpunkte

- Mortalität (Gesamtüberleben, OS)
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben (PFS)
 - Symptomatik (Symptome entsprechend der Dimensionen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13) – *Patient Reported Outcome* (PRO)
 - Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome Brustschmerzen, Husten, Atemnot des EORTC QLQ-LC13 - PRO
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Lebensqualitätsdimensionen des EORTC QLQ-C30) - PRO
- Sicherheit/Verträglichkeit:
 - Unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:
 - Alopezie
 - Anämie
 - Asthenie
 - Bradykardie
 - Verstopfung
 - Diarrhoe
 - Übelkeit
 - Erbrechen
 - Schwindel
 - Schluckbeschwerden

- Atemnot
- Ödem
- QT-Intervallverlängerung
- Erhöhte Transaminasen-Werte
- Müdigkeit
- Hepatotoxizität
- Hypokaliämie
- Interstitielle Lungenkrankheit
- Leukopenie
- Neutropenie
- Neuropathie
- Lungenembolie
- Hautausschlag
- Stomatitis
- Synkope
- Thrombozytopenie
- Infektion der oberen Atemwege
- Sehstörung
- Renale Zyste
- Appetitlosigkeit
- Tinnitus

Die Auswahl der o.g. unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erfolgte anhand der Angaben in der Fachinformation und des Risk Management Plans des zu bewertenden Arzneimittels bzw. den jeweiligen Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studientyp

Randomisierte kontrollierte Studie (RCT).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Als Ein- und Ausschlusskriterien für die Darstellung des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens wurden die folgenden Kriterien verwendet (s. auch Tabelle am Ende dieses Abschnitts):

Patientenpopulation:

Es wurden Studien mit erwachsenen Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Studien mit Patienten mit anderen Tumoren als *NSCLC* sowie Studien, bei denen nicht zumindest für einen Teil der Patienten der ALK-Status berichtet wurde. Ausgeschlossen wurden weiterhin Studien mit ausschließlich vorbehandelten Patienten sowie solche, in denen sich keine Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befanden.

Intervention:

Studien mit Crizotinib als Intervention wurden eingeschlossen.

Vergleichstherapie:

Studien mit einer Chemotherapie bzw. Kombinationschemotherapie (gezielte Therapeutika befinden sich nicht unter dem Spektrum der möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapien und werden deshalb nicht berücksichtigt).

Patientenrelevante Endpunkte:

Es wurden Studien eingeschlossen, für die mind. zu einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte Ergebnisse vorlagen:

- Mortalität: Gesamtüberleben
- Morbidität: progressionsfreies Überleben, Symptomatik
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit/Verträglichkeit

Studientypen:

Es wurde nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) gesucht.

Datenquellen:

Zur Nutzenbewertung herangezogen wurden nur Studien, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister

oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Sekundärpublikationen, die keine neuen Daten (über die ohnehin in den Studienberichten/Originalpublikationen dargestellten hinaus) enthalten. Es wurden Datenquellen in Englisch oder Deutsch berücksichtigt.

Tabelle 4-5: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (non small cell lung cancer, NSCLC)	1	Erwachsene Patienten ohne NSCLC oder mit vorbehandeltem NSCLC oder ohne ALK-positivem NSCLC oder ohne fortgeschrittenem NSCLC	1
Intervention	Crizotinib	2	Andere Interventionen	2
Vergleichstherapie	Chemotherapie (auch Kombinationschemotherapie)	3	Andere Vergleichstherapien	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (PFS, Symptomatik) • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet.	4	Ergebnisse zu keinem Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (PFS, Symptomatik) • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet.	4
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie	5	Keine randomisierte kontrollierte Studie	5
Publikationstyp	Studienbericht, Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten	6	Sekundärpublikation ohne neue Daten	6
Sprache	Englisch oder Deutsch	7	Alle Sprachen außer Englisch und Deutsch	7

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Am 03.02.2015 wurde eine umfassende, systematische bibliographische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel durchgeführt. Am 02.11.2015 erfolgte ein Update dieser Recherche.

Zur Identifizierung aller relevanten Primärpublikationen zu Crizotinib im Indikationsbereich nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*NSCLC*) wurden folgende Literaturdatenbanken einzeln durchsucht:

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Für MEDLINE und EMBASE wurde bei der Update-Recherche am 02.11.2015 eine zeitliche Einschränkung auf das Update-Intervall vorgenommen. Für das Cochrane Central Register of Controlled Trials wurde die Recherche am 02.11.2015 komplett durchgeführt, da für diese Datenbank generell keine zeitliche Einschränkung vorgenommen werden kann.

In den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde ein validierter Filter (11) für die Suche nach RCT angewandt. Bei der Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials wurde kein Filter eingesetzt.

Die Suchstrategie wurde für jede Datenbank individuell angepasst, um alle Publikationen zu Crizotinib zu erfassen. Weiterhin wurden keine Einschränkungen in Bezug auf Sprache, Publikationstyp und Publikationszeitraum vorgenommen.

Die vollständigen Suchstrategien pro Datenbank sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search

Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Für die Suche nach Studien wurden die folgenden Register berücksichtigt und die in Anhang 4-B genannten Suchstrategien angewandt:

- ClinicalTrials.gov
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO (ICTRP)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- PharmNet.Bund

Die Suche wurde am 03.02.2015 durchgeführt. Am 02.11.2015 erfolgte ein Update dieser Recherche.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die aus der systematischen Literaturrecherche identifizierten Treffer wurden unabhängig von zwei Personen anhand der Angaben in Titel und Abstract bewertet, auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung (s. Ein- und Ausschlusskriterien) hin beurteilt und bei relevanter Einstufung als Volltext beschafft. Im Falle von abweichenden Bewertungen der beiden Reviewer wurden diese Treffer von diesen wiederholt bewertet und im Zweifelsfalle als relevant für die Beschaffung der Volltexte eingestuft.

Nach Erhalt der Volltexte wurden diese von zwei Personen unabhängig voneinander bezüglich ihrer Relevanz durchgesehen und im Falle einer positiven Einordnung für die Nutzenbewertung herangezogen. Eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-C aufgeführt.

Ebenso wurde bei der Selektion der Treffer aus den Studienregistern verfahren. Diese zusätzlichen Quellen wurden in einem zweiten Schritt ebenfalls - sofern verfügbar - als Volltexte beschafft bzw. auf vorhandene Ergebnisdarstellungen in den Studienregistern untersucht. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-D aufgeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

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

Die Darstellung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studie erfolgt entsprechend der Anforderungen nach CONSORT (Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Die Studienpopulation der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studie (PROFILE 1014) wird durch diejenigen Patientencharakteristika beschrieben, die in der folgenden Tabelle aufgeführt sind:

Tabelle 4-6: Überblick über die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien

Patientencharakteristika	PROFILE 1014
Demographie	Alter (Jahre): Median (Spannweite) bzw. Kategorien Geschlecht: männlich/weiblich
Region	Europa Nordamerika Asien Andere
Ethnische Herkunft	Weißer Schwarze Asiaten Andere
Raucherstatus	Nieraucher Frühere Raucher Raucher
Histologie	Adenokarzinom Plattenepithelkarzinom Großzelliges Karzinom Adenosquamoses Karzinom Andere
Molekularer Status (ALK-Status)	ALK-positiv
Erkrankungsstadium	Lokal fortgeschrittenes <i>NSCLC</i> Metastasiertes <i>NSCLC</i>
Metastasen (Hirnmetastasen)	Nein/Ja
ECOG-PS	ECOG-PS 0-2

Zur Beurteilung der Krankheitsschwere wurden die Erkrankungsstadien, die histologische Klassifikation sowie Art und Anzahl der bisherigen Therapiestrategien inklusive der bereits erhaltenen Operationen und Strahlentherapien dargestellt. Inwieweit die Patienten zur Teilnahme am alltäglichen Leben fähig sind, wurde mittels des Performance-Status (PS) der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) erhoben (12).

Gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung sollen bei der Nutzenbewertung die folgenden Nutzenaspekte angemessen berücksichtigt werden: Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Lebensdauer, Verringerung der Nebenwirkungen sowie Verbesserung der Lebensqualität. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte dargestellt, die diese Voraussetzung erfüllen.

Da nur eine Studie in diese Nutzenbewertung eingeschlossen wird, ist eine Beschreibung von zwischen verschiedenen Studien ggfs. unterschiedlichen Operationalisierungen nicht erforderlich.

Verlängerung der Lebensdauer

- Gesamtüberleben (OS)

Verbesserung des Gesundheitszustands

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Symptomatik, PRO (Symptome entsprechend der Dimensionen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13)
- Symptomatik, PRO – Zeit bis zur Verschlechterung einzelner Symptome sowie der Kombination von drei a priori festgelegten Symptomen (Brustschmerzen, Husten, Atemnot) des EORTC QLQ-LC13

Verringerung von Nebenwirkungen

- Unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:
 - Alopezie
 - Anämie
 - Asthenie
 - Bradykardie
 - Verstopfung
 - Diarrhoe
 - Übelkeit
 - Erbrechen
 - Schwindel
 - Schluckbeschwerden
 - Atemnot
 - Ödem
 - QT-Intervallverlängerung
 - Erhöhte Transaminasen-Werte
 - Müdigkeit
 - Hepatotoxizität
 - Hypokaliämie
 - Interstitielle Lungenerkrankung
 - Leukopenie
 - Neutropenie
 - Neuropathie
 - Lungenembolie

- Hautausschlag
- Stomatitis
- Synkope
- Thrombozytopenie
- Infektion der oberen Atemwege
- Sehstörung
- Renale Zyste
- Appetitlosigkeit
- Tinnitus

Die Auswahl der o.g. unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erfolgte anhand der Angaben in der Fachinformation und des Risk Management Plans des zu bewertenden Arzneimittels bzw. den jeweiligen Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Verbesserung der Lebensqualität

Von den Patienten berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO HRQoL) anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens.

Patientenrelevanz der Endpunkte

Im Folgenden wird für jeden Endpunkt beschrieben, weshalb er als patientenrelevant einzustufen ist.

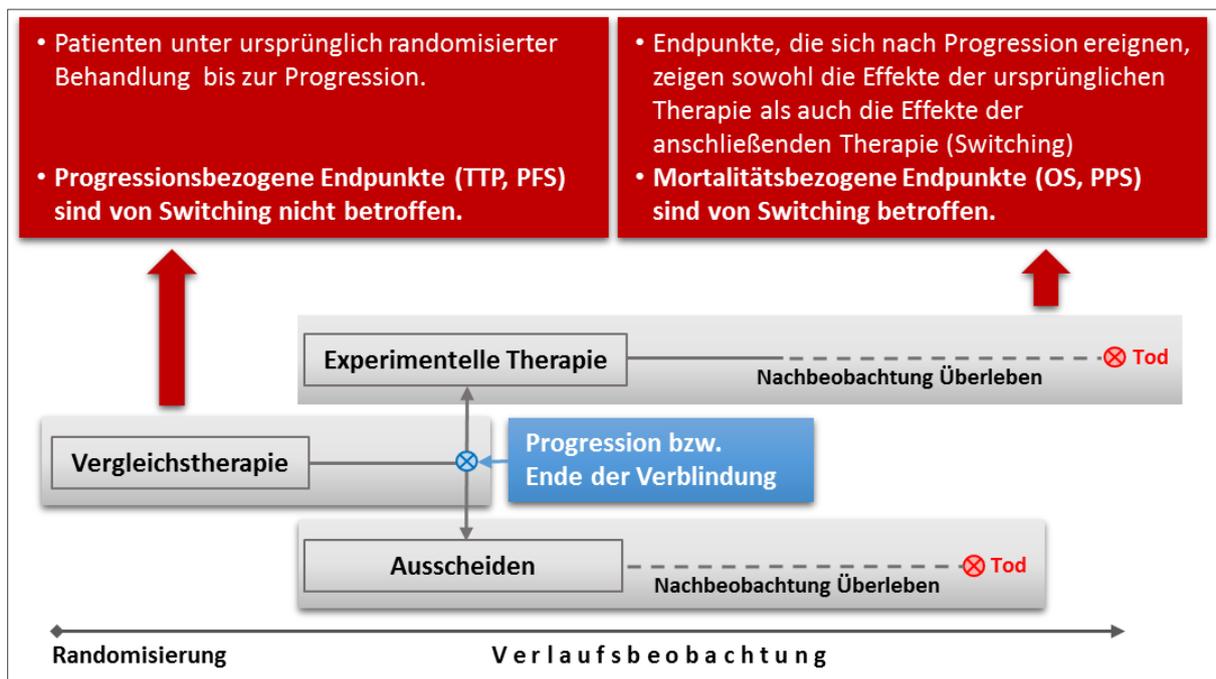
Gesamtüberleben (OS)

In der hier eingeschlossenen Studie (PROFILE 1014) ist OS als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod definiert. Der Endpunkt OS wird zum Nachweis des klinischen Nutzens in onkologischen Studien weltweit anerkannt (13, 14). Die aktuelle Leitlinie der Food and Drug Administration (FDA) empfiehlt OS in Bezug auf die Anwendung der Endpunkte in klinischen Studien für die Erkrankung *NSCLC* als validen Endpunkt (15). Das Gesamtüberleben wurde bisher in zahlreichen Studien bei Patienten mit *NSCLC* als primärer Endpunkt untersucht (14). Im Rapid Report des IQWiG zur „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“ wird das Gesamtüberleben als unmittelbar patientenrelevant bezeichnet (16). Durch den Endpunkt OS lässt sich die Verbesserung des Gesamtüberlebens, also die Verlängerung der Lebensdauer beurteilen. OS ist somit ein patientenrelevanter Endpunkt auch im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung bzw. der Verfahrensordnung des G-BA. Die Messung des OS gilt zudem als unverzerrt, da es einfach und eindeutig zu erheben ist.

Entgegen dem Wunsch, die Effekte einer Therapie auf das Gesamtüberleben präzise zu messen, können zwingend zu beachtende Erfordernisse in der Durchführung einer klinischen

Studie die Möglichkeiten hierzu bedeutsam einschränken. So kann es sowohl aus Perspektive von Patienten und Behandlern als auch aus ethischen Gründen unabdingbar sein, Patienten zum Zeitpunkt einer Tumorprogression den Wechsel auf ein anderes Therapieregime zu ermöglichen, zum Beispiel wenn die experimentelle Therapie gegenüber der Standard-Chemotherapie einen klaren Vorteil verspricht. Handelt es sich hierbei um ein neues Therapieprinzip mit besonders hoher Wirkung auf das OS, so wird dieser therapeutische Effekt nunmehr auch im Kontrollarm zu verzeichnen sein und schmälert oder egalisiert das messbare Ergebnis zu Lasten der neuen Therapieoption (s. folgende Abbildung).

Abbildung 4-1: Auswirkungen von *Switching* auf Mortalitätsbezogene Endpunkte.



Quelle: Eigene Darstellung.

Diese Limitationen in der Erhebung und Würdigung des Endpunktes OS werden seitens der Zulassungsbehörden auch erkannt. So formuliert die EMA:

“One-way cross-over to the experimental arm after progression is likely to hamper any subsequent comparisons in terms of OS and other long-term secondary endpoints. Thus, this type of cross-over should generally be avoided in order to meet the objectives of the trial. If nevertheless it is considered necessary, there should be sufficient confidence that the available data in terms of PFS, OS, and any other important secondary endpoints will be convincing enough from a scientific and regulatory point of view to meet the objectives of the trial and to ensure that adequate conclusions can be drawn. In such situations, the analysis of OS can be done on the basis of planned secondary analyses or planned co-primary analyses.” (17)

Der zunächst naheliegende Wunsch, OS als primären Endpunkt unverzerrt bestimmen zu können, muss also unter Berücksichtigung von krankheitsbestimmenden Faktoren (z.B. Dauer der Lebenserwartung nach Tumorprogression) mit ethischen Ansprüchen abgewogen werden, die es unter gegebenen Umständen verbieten, im Studiendesign einen Therapiewechsel bei Tumorprogression zu verwehren. Die Festlegung der primären und sekundären Endpunkte erfolgt daher unter Berücksichtigung dieser ethischen Aspekte in Abstimmung mit der Zulassungsbehörde.

In vielen onkologischen Studien mit PFS als primärem Endpunkt ist aus ethischen Gründen nach Erreichen einer Progression bei Patienten im Kontrollarm ein Wechsel auf die Prüfsubstanz möglich. Durch diesen Wechsel der Therapien, der auch *Switching* genannt wird, kann eine Verzerrung in die Analyse eingeführt werden. Da die Patienten des Kontrollarms nun auch die Prüfsubstanz erhalten, ist zu erwarten, dass sich die OS-Ergebnisse des Prüfarms und des Kontrollarms angleichen.

Als Beispiel zur Illustration dieses Sachverhaltes soll hier kurz die Datenlage zum Effekt von EGFR-TKI auf das Gesamtüberleben beim Lungenkarzinom angeführt werden. Unstrittig ist, dass durch den Einsatz von EGFR-TKI bei aktivierenden EGFR-Mutationen das Gesamtüberleben dieser Subpopulation auf über 30 Monate verlängert werden kann. In wichtigen publizierten Studien zum Einsatz dieser Substanzen konnten erhebliche Verbesserungen des PFS beobachtet werden. Dies hat zu hohen *Switching*-Raten geführt, die den wahren aber unbekanntem Effekt des OS verwässert haben und so keinen statistisch signifikanten Unterschied im OS zeigen konnten. Daraus jedoch zu folgern, dass der Einsatz von EGFR-TKI keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben dieser Patientenpopulation habe, ist nicht korrekt. (Fukuoka 2011 (18): HR PFS = 0,48; HR OS = 1; *Switching* = 64,3%, Rosell 2012 (19): HR PFS = 0,37; HR OS = 1,04; *Switching* = 76%, Maemondo 2010 (20): HR PFS = 0,3; *Switching* = 94,3%, Mitsudomi 2010 (21): HR PFS = 0,49; HR OS = 1,23; *Switching* = 59%). Nach einer aktuellen Meta-Analyse von Hotta et al (22) ergibt sich, dass die Korrelation zwischen PFS und OS hoch ist, sofern nur wenig *Switching* auftritt. Es zeigt sich jedoch ebenfalls, dass bei höheren *Switching*-Raten der PFS-Vorteil nur noch schwer in einen nachweisbaren OS-Vorteil mündet.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Eine deutliche Verbesserung des progressionsfreien Überlebens durch die medikamentöse Therapie bedeutet für Patienten mit metastasiertem NSCLC in der Regel mindestens die Verzögerung einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes.

Die zytostatische Behandlung des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms - sowohl in der Erstlinientherapie als auch bei vorbehandelten Patienten - dient gemäß der S3-Leitlinie ausdrücklich nicht nur dem Ziel der Lebensverlängerung, sondern auch der **Kontrolle** bzw. Verbesserung der tumorbedingten Symptomatik (7). Wenn durch die Therapie das Auftreten von progressionsassoziierten Symptomen, wie beispielsweise das Wachstum von

schmerzhaften Knochenmetastasen, verzögert wird, so ist dies für den Patienten unmittelbar relevant (23, 24) Eine Verzögerung des Tumorprogresses kann die tumorassoziierte Symptomatik vermindern oder herauszögern und die Patientenautonomie sichern. Es erscheint also nahe liegend, dass es in Bezug auf die Verbesserung oder Verzögerung einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes für die Patienten von Vorteil ist, wenn das progressionsfreie Überleben verlängert wird oder sogar eine Verkleinerung des Tumors erreicht werden kann. Patienten mit Lungenkarzinom erleiden im Vergleich zu anderen Krebspatienten die höchste Belastung durch Symptome und sind in ihrer Lebensqualität eingeschränkt (6, 8). Auch die S3 Leitlinie konstatiert, dass bei Lungenkarzinompatienten mit Fernmetastasen oder einer nicht kurativen Behandlung neben dem Erhalt einer bestmöglichen Lebensqualität die Symptomfreiheit im Vordergrund steht und ein symptomatischer Progress zu vermeiden ist (7). Bei dieser Tumorerkrankung ist dies nur durch regelmäßige Kontrolle des Progresses durch bildgebende Verfahren erreichbar. Aus diesem Grund ist das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom als patientenrelevant zu erachten

Mögliche Symptome durch Progress bei Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom:

Im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium der Erkrankung steigt die Prävalenz von Symptomen. Im diesem Stadium der Erkrankung ist ein Großteil der Patienten durch die schwerwiegenden Krankheitssymptome bedeutend in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt (25). Bis zu 80% der Patienten leiden dann an Atemnot, Husten oder Schmerzen, etwa 80% berichten von Appetitlosigkeit und mehr als 40% von Bluthusten. Die Symptome Fatigue, Atemnot, Schmerzen und Appetitlosigkeit werden von Patienten besonders häufig als intensiv und belastend bewertet (26).

Im Rahmen der Progression des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms können sowohl neue Metastasen auftreten, als auch bereits bestehende Metastasen progredient werden bzw. es kann sich ein nicht resektabler Primärtumor weiter vergrößern (lokoregionäre Progression). Dies kann mit der Zunahme von Symptomen einhergehen und Interventionen notwendig machen, die den Patienten zusätzlich belasten können. Die klinischen Initialsymptome des *NSCLC* werden einerseits durch den Primärtumor verursacht, sind also Folge der intrathorakalen Tumorausbreitung, die durch die Okklusion von Atemwegen, eine Beteiligung von Gefäßstrukturen, von nervalen Strukturen oder von angrenzenden Organen zu erklären sind. Andererseits können im Krankheitsstadium der Metastasierung entsprechend der Lokalisation der Metastasen weitere Symptome auftreten. Metastasen des Lungenkarzinoms sind besonders häufig in den Knochen, der Leber, den Nebennieren, im Gehirn, der Lunge, der Pleura und im Rückenmark zu finden (27). Eine Darstellung der assoziierten Symptomatik und Konsequenz für die betroffenen Patienten soll im Folgenden exemplarisch am Beispiel von Knochenmetastasen, Pleurametastasen und Hirnmetastasen dargestellt werden:

Knochenmetastasen treten bei etwa 30% bis 60% aller Lungenkarzinompatienten im Verlaufe der Erkrankung auf, sind besonders schmerzhaft und können erhebliche Knochenschädigungen und Lähmungen verursachen (28). Unter den sogenannten Skelett-

bezogenen Ereignissen (skeletal related events = SRE) werden beispielsweise Knochenschmerzen, pathologische Frakturen, Myelonkompressionen und tumorinduzierte Hyperkalzämie zusammengefasst. Knochenmetastasen machen oft weitere Interventionen erforderlich, hauptsächlich Radiotherapie oder auch Operationen zur Korrektur von Frakturen und Deformierungen des Knochens und erhöhen die Wahrscheinlichkeit, dass Opioidanalgetika verabreicht werden müssen (7). Das ist für die Patienten zusätzlich belastend und mit weiteren Nebenwirkungen bzw. Risiken verbunden. Diese SRE können darüber hinaus die Mobilität und somit die Autonomie des Patienten erheblich einschränken, vermindern die Lebensqualität und sind auch mit einer schlechteren Überlebensprognose assoziiert (29, 30).

Pleurametastasen bedingen eine meist ausgeprägte pleurale Schmerzsymptomatik sowie einen malignen Pleuraerguß mit Atemnot und der Notwendigkeit von wiederholten Punktionen oder einer Pleurodese. Pleuraergüsse kommen im Verlauf der Erkrankung bei bis zu 50% der Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom vor (31). Pleuraergüsse bei Patienten mit metastasiertem *NSCLC* sind mit einer schlechteren Überlebensprognose assoziiert (32).

Hirnmetastasen sind beim *NSCLC* besonders häufig. Inzidenzschätzungen kommen auf bis zu 64% betroffener Patienten (7). Im Falle von Hirnmetastasen ergibt sich ein breites Spektrum von Symptomen wie Kopfschmerzen, Somnolenz, Krampfanfällen, Lähmungen, Wesensveränderung (33). Als therapeutische Intervention empfehlen die S3-Leitlinien in Abhängigkeit von der Anzahl der Metastasen die lokale chirurgische Therapie bzw. Radiotherapie (stereotaktische Radiotherapie oder Ganzhirn-Bestrahlung) (7, 34), wobei diese therapeutischen Interventionen selbst wieder eine Belastung für den Patienten darstellen.

Die S3 Leitlinie sieht als Therapieziel im palliativen Stadium regelmäßige Nachsorge Untersuchungen vor, um dem symptomatischen Progress zuvor zu kommen:

Aus den oben genannten Beispielen wird deutlich, dass Progression beim metastasierten Lungenkarzinom zu vielfältigen, individuell unterschiedlichen Symptomen führen kann. Aus diesem Grund empfiehlt die S3 Leitlinie:

„Bei Patienten mit Fernmetastasen oder nicht kurativer Behandlung **stehen Symptomfreiheit und der Erhalt einer bestmöglichen Lebensqualität im Vordergrund.**“

„Die Durchführung einer Chemotherapie sollte unverzüglich nach Diagnosestellung eingeleitet werden, **ein Abwarten bis zum symptomatischen Progress** ist zu vermeiden“

„Regelmäßige Kontrollen müssen erfolgen, um eine akute Symptomatik, die einer Intervention (bronchologische Intervention; palliative Radiotherapie; palliative Operation) bedarf, **frühzeitig** zu erkennen. Für alle Patienten mit Lungenkarzinomen muss der Zugang zu den oben genannten Techniken und Verfahren zeitnah gewährleistet sein“

und empfiehlt weiterhin ausdrücklich:

„Auch unter einer laufenden Therapie müssen regelmäßige Kontrollen erfolgen, **um eine die Lebensqualität kompromittierende Symptomatik frühzeitig zu erkennen und zu behandeln** (Empfehlungsgrad B).“

Zur Nachsorge im metastasiertem Stadium:

„Nach einer palliativen Therapie sollten Ansprechen, Nebenwirkungen und Beschwerdebild einen Monat nach Abschluss der Behandlung durch das den Patienten betreuende Team evaluiert werden. Als Basis sind dabei Anamnese, körperliche Untersuchung, eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax und je nach Beschwerdebild geeignete bildgebende Verfahren durchzuführen. Danach sollten festgelegte Wiedervorstellungen mindestens alle 3 Monate erfolgen. Bei Patienten mit der Option auf weitere Therapien ist eine Verkürzung der Nachsorgeintervalle auf 6 bis 8 Wochen sinnvoll. Hier sollten dann geeignete Untersuchungsverfahren **zur rechtzeitigen Erfassung eines Progresses der Erkrankung** durchgeführt werden.“ (Empfehlungsgrad D).

Aus den Empfehlungen der S3 Leitlinie geht somit eindeutig hervor, dass zum Erreichen des Therapiezieles Symptomfreiheit durch rechtzeitige Erfassung des Progresses die Ermittlung der Progressionsfreiheit mit Hilfe bildgebender Verfahren valide ist und somit auch der damit erfassbare Endpunkt PFS als patientenrelevant erachtet werden kann (7).

Zusätzlich umfasst der Endpunkt progressionsfreies Überleben bei Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom folgende weiteren patientenrelevante Aspekte:

- a) Die unabhängige Erhebung und Berücksichtigung des PFS hat zusätzlich zur patientenberichteten Erhebung der Lebensqualität und Symptomatik eine Daseinsberechtigung, die sich auch in der Objektivität der Endpunkterhebung begründet. Durch den unabhängigen verblindeten Review der Bildgebung wird aufgrund der geringeren Verzerrung einerseits die Aussagekraft erhöht, andererseits kann so ein, für den Patienten belastender symptomatischer Progress, frühzeitig, also vor dem Auftreten Progress assoziierter Symptome erkannt werden.
- b) Das progressionsfreie Überleben ist für Patienten mit Lungenkarzinom per se auch dann relevant, wenn es nicht mit einem Vorteil für das Gesamtüberleben verbunden ist, besonders dann wenn die Therapie nicht mit starken Nebenwirkungen verbunden ist. Dies haben zwei Patientenpräferenzstudien mit Lungenkarzinom Patienten ergeben. Eine Untersuchung bei Patienten mit *NSCLC* (n = 89) zeigte, dass eine Verlängerung des PFS neben der Verbesserung der Symptomatik als besonders wichtig von den Patienten bewertet wurde (35). Auch eine weitere aktuelle Patientenpräferenzstudie mit 211 deutschen *NSCLC*-Patienten in Stadium IIIB/IV kommt zu dem Ergebnis, dass **unabhängig voneinander** die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und die Reduktion von tumorassozierten Symptomen die beiden wichtigsten Faktoren für die Präferenz der Patienten bei einer Therapieentscheidung sind (10).

Rolle von PFS in Nutzenbewertungen durch internationale onkologische Fachgesellschaften:

Zur detaillierten Gesamteinschätzung der klinischen Relevanz von neuen Therapien haben sich aktuell auch die beiden weltweit größten onkologischen Fachgesellschaften der Herausforderung gestellt, ein systematisches Bewertungssystem zu generieren. Sowohl die sogenannte „ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)“ der European Society of Medical Oncology als auch das “Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options” der American Society of Clinical Oncology ASCO betrachten dabei den klinischen Nutzen einer Therapie als Gesamtheit der Effekte auf Endpunktebene, die im Einzelnen als Punktwerte addiert werden. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben wird in beiden Bewertungssystemen bei nicht-kurativen bzw. fortgeschrittenem Krankheitsbild als eigenständiger Endpunkt berücksichtigt. Unisono werden PFS Unterschiede die ein Hazard Ratio unter 0.5 ergeben, auch für sich als klinisch bedeutsam gewertet (36, 37).

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität/Morbidität mittels PRO

Der mittels PRO (Patient Reported Outcomes) erfasste Gesundheitszustand und die Lebensqualität sind gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung patientenrelevante Endpunkte. Lebensqualität und Symptome der Erkrankung gelten auch nach dem Methodenpapier des IQWiG (38) als patientenrelevante Endpunkte.

Validität der Erfassung von Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität/Morbidität mittels PRO

Zur Messung der patientenrelevanten Lebensqualität wurde u.a. ein krankheitsspezifisches Messinstrument herangezogen. Der European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und das Lungenkarzinom-spezifische Modul QLQ-LC13 erfassen die Lebensqualität/Morbidität anhand von mehreren Dimensionen:

- Skala zur allgemeinen Lebensqualität (Global QoL)
- Funktionsskalen
- Symptomskalen

Mittels des EORTC QLQ-C30 Fragebogens und seines LC-13 Moduls werden Selbsteinschätzungen des Patienten hinsichtlich funktioneller Einschränkungen, Krankheitssymptome und globaler Empfindung der Lebensqualität erfragt. Im europäischen Raum wurde der Fragebogen der EORTC Quality of Life Study Group zur Anwendung in onkologischen Studien (und speziell bei der Behandlung des *NSCLC*) empfohlen (15). Es liegen vielfältige Belege zur Validität vor und zahlreiche Referenzdaten von verschiedenen klinischen Studien stehen zur Verfügung. Das Messinstrument wird in Studien in der Indikation *NSCLC* häufig zur Erfassung der Lungenkrebs-spezifischen Lebensqualität angewandt (39, 40).

Unerwünschte Ereignisse als Sicherheitsaspekte

Die Darstellung der auftretenden unerwünschten Ereignisse während der Behandlung bzw. in einem definierten Nachbeobachtungszeitraum wird vom IQWiG als "Ermittlung des Schadens medizinischer Interventionen" bezeichnet. Der Nachweis der Verringerung der Nebenwirkungen gilt generell als eine Verminderung der Morbidität sowie eine Verbesserung der Lebensqualität (38). Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist als allgemein anerkannt in der Nutzenbewertung zu betrachten. § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten therapeutischen Effekt.

Die Auswahl der o.g. unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erfolgte anhand der Angaben in der Fachinformation und des Risk Management Plans des zu bewertenden Arzneimittels bzw. den jeweiligen Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dargestellte Effektschätzer

Als Effektschätzer auf Studienebene wird für dichotome Endpunkte das Relative Risiko inklusive des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls und des p-Werts berichtet (unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test). Die Interpretation der Ergebnisse findet primär anhand des Relativen Risikos statt. Zudem werden für alle dichotomen Endpunkte auf Ebene der Gesamtstudienpopulation das Odds Ratio sowie die Risikodifferenz (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben. Im Falle, dass in mindestens einer Behandlungsgruppe keinerlei Ereignisse bezüglich des betrachteten Endpunktes aufgetreten sind, wird 0,5 als Kontinuitätskorrektur zu den betreffenden Zellen addiert. In diesen Einzelfällen wurden die Effektschätzer ad hoc für die Darstellungen in diesem Modul 4 des Nutzendossiers berechnet und können ggf. von den Angaben in den Zusatzanalysen für die Nutzenbewertung (41) geringfügig abweichen.

Wenn für kontinuierliche Endpunkte, die jeweils zu Studienbeginn und -ende erhoben wurden, auf individueller Ebene validierte Relevanzschwellen bekannt sind, werden diese Endpunkte dichotomisiert und analog mittels Relativer Risiken (und Odds Ratios bzw.

Risikodifferenzen auf Gesamtstudienebene) ausgewertet. Als Testverfahren für diese Responderanalysen werden χ^2 -Tests angewandt.

Kontinuierliche Endpunkte, die jeweils zu Studienbeginn und -ende erhoben wurden, und für die geeignete validierte Relevanzschwellen auf Gruppenebene vorliegen, werden durch Mittelwertsdifferenzen (und deren 95%-Konfidenzintervalle) beschrieben. Im Falle des Nichtvorhandenseins von geeigneten Relevanzschwellen auf Gruppenebene werden für solche Endpunkte die Ergebnisse anstatt der Mittelwertsdifferenzen mit Hilfe des standardisierten Hedges' g (und dessen 95%-Konfidenzintervall) als Schätzer für die Effektstärke (*Effect Size*) dargestellt. Ein Effekt gilt gemäß der IQWiG-Methodik (38) als klinisch relevant, wenn die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls des Hedges' g oberhalb von 0,2 liegt (bzw. analog die obere Grenze unterhalb von -0,2). Kontinuierliche Endpunkte werden mittels gemischter Modelle für wiederholte Messwerte (*Mixed Models for Repeated Measurement*, MMRM) ausgewertet, als Testverfahren wird die Maximum-Likelihood Methode angewandt. Welches Verfahren im Speziellen zur Anwendung kommt, ist in den endpunktspezifischen Operationalisierungen angegeben.

Für Endpunkte, die über die Zeit mittels *Time-To-Event* Analysen ausgewertet werden, werden neben den medianen Zeiten als Effektschätzer Hazard Ratios mit 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten berichtet. Als Testverfahren zur Bestimmung der p-Werte kommen unstratifizierte Log-Rank Tests (PFS, OS, TTD) bzw. unstratifizierte Cox Proportional Hazards Modelle (unerwünschte Ereignisse) zur Anwendung. Zudem werden Kaplan-Meier-Plots dargestellt stratifiziert nach den Behandlungsarmen inklusive der Angabe der Patientenzahl, die zu ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen. Für die Sicherheitsendpunkte werden jeweils das RR, OR, RD und das HR als Effektschätzer angegeben. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgt in diesen Fällen primär anhand der *Time-To-Event* Analysen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich ein RCT für die Darstellung des Nutzens zur Verfügung stand und eingeschlossen wurde.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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

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

Für die Sicherheitsendpunkte Grad 3/4 UE und SUE werden für die Gesamtstudie zusätzlich *Time-To-Event* Analysen für wiederholt auftretende Ereignisse nach Andersen und Gill (42) berechnet und die Ergebnisse mittels den daraus resultierenden Hazard Ratios (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert des zweiseitigen Wald- χ^2 -Tests) als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Des Weiteren werden Grafiken der *Mean Cumulative Function* für diese beiden Endpunkte abgebildet. Durch diese Sensitivitätsanalysen wird es zusätzlich möglich zu beurteilen, ob die Ergebnisse bezüglich der primären Time-to-Event-Analysen ggfs. dadurch beeinflusst werden, dass bei einigen Patienten prinzipiell im Studienverlauf mehrere der jeweils analysierten Ereigniskategorien aufgetreten sein konnten.

Zudem werden für die Sicherheitsendpunkte Grad 3/4 UE, SUE und UE, die zum Studienabbruch geführt hatten, sogenannte *competing risk* Analysen nach Fine & Gray (43) durchgeführt und *cumulative incidence function* Plots dargestellt. Die angegebenen p-Werte für diese Analysen beziehen sich auf zweiseitige Wald- χ^2 -Tests. Als konkurrierende Ereignisse sind die folgenden definiert:

- Tod
- Studienabbruch aus einem anderen Grund als Tod oder Progress.

Der Anteil der Patienten im Chemotherapiearm, die nach Progression Crizotinib erhalten, ist deutlich größer (70 %) als derjenige der Patienten, die vom Crizotinib-Arm auf eine nachfolgende Chemotherapie wechseln (12 %) (44). Diese ungleichmäßige Verteilung führt folglich zu einer Unterschätzung des Effekts von Crizotinib auf das Gesamtüberleben, da davon ausgegangen werden kann, dass die Patienten von einem Wechsel auf Crizotinib mehr profitieren, als wenn sie nicht gewechselt hätten. In der primären Analyse für das Gesamtüberleben wird diese Verzerrung nicht berücksichtigt, da hierbei gemäß dem ITT-Prinzip jeder Patient der Behandlungsgruppe zugehörig ausgewertet wird, in die er zu Studienbeginn randomisiert wurde.

Aus diesem Grund wurde bereits im statistischen Analyseplan zusätzlich zur primären Analyse die Durchführung einer Methode festgelegt, die einen solchen *Switching*-Effekt berücksichtigt und den Effekt für das Gesamtüberleben entsprechend adjustiert. Das *Rank-Preserving Structural Failure Time Modell* (RPSFTM) (45) bietet die Möglichkeit, den *Switching*-Effekt (in beide Richtungen) zu adjustieren, um einen unverzerrten Schätzer (bzgl. des ungleichmäßigen *Switching*) des Behandlungseffekts auf das Gesamtüberleben zu erhalten. Damit kann das RPSFTM als Sensitivitätsanalyse eingestuft werden. Eine ausführliche Beschreibung der Methodik sowie die Ergebnisse und graphische Darstellungen

finden sich im „*Technical Report for Evaluating the Impact of Crossover on Overall Survival in Study A8081014*“ (44).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Folgende Subgruppen wurden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung analysiert und dargestellt:

- Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)

- Region (Europa / Nordamerika / Asien/ Andere)
- Rasse (Asiaten / Nicht-Asiaten)
- Hirnmetastasen bei *Baseline* (ja / nein)
- ECOG-PS zu *Screening*-Zeitpunkt (0-1 / 2)

Zusätzlich zu den laut Verfahrensordnung geforderten Merkmalen Geschlecht, Alter und Krankheitsschwere bzw. -stadium (ECOG-PS) wurden die Merkmale Hirnmetastasen (zu Studienbeginn) und Rasse dargestellt, welche stratifizierende Variablen bei der Randomisierung waren. Potenzielle geografische Unterschiede werden durch die Darstellung des Faktors „Region“ abgedeckt. Eine detailliertere Unterteilung der Studienpopulation auf Länder- bzw. Zentrumsebene wird darüber hinaus nicht als sinnvoll erachtet, da die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Subgruppen zu gering für eine Interpretation von Behandlungseffekten war. Soweit diese durchgeführt wurden, sind sie in den Auswertungen im Rahmen der Studienberichte jedoch enthalten. Insgesamt sind durch die dargestellten Merkmale alle sozialrechtlich erforderlichen Kriterien vorhanden, um eventuelle Effektmodifikationen in Bezug auf und von Relevanz für die Nutzenbewertung interpretieren zu können.

Subgruppenanalysen für den Vergleich Crizotinib vs. Chemotherapie werden für alle Endpunkte der Wirksamkeit, Sicherheit/Verträglichkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt. Diese Analysen wurden überwiegend *post hoc* im Rahmen dieser Dossiererstellung angefertigt, sofern sie nicht bereits *a priori* geplant waren und daher im Studienbericht (46) enthalten sind. Sämtliche Zusatz-Subgruppenanalysen für diese Nutzenbewertung sind in Modul 5 abgelegt (41).

Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Zur Ableitung von Belegen oder Hinweisen auf Effektmodifikation werden die p-Werte der Interaktionstests herangezogen. Dabei besteht bei einem p-Wert $< 0,05$ ein Beleg und bei $0,05 \leq p < 0,20$ ein Hinweis auf Effektmodifikation. Dieses Vorgehen wird wie gefordert gewählt, obwohl darauf hingewiesen werden muss, dass bei der Vielzahl von Subgruppenanalysen (Zahl der betrachteten Endpunkte mal Anzahl der Subgruppen-Variablen) hier das Problem des multiplen Testens zu beachten ist, welchem auch für solche Zusatzanalysen durch geeignete Adjustierung des Signifikanzniveaus begegnet werden müsste, um die Rate der „falsch positiven“ Effektmodifikationen kontrollieren zu können. Eine solche Adjustierung wurde gemäß IQWiG-Methodik (38) nicht angewandt. Jedoch ist die Tatsache des erheblich erhöhten Fehlerrisikos 1. Art generell für die Interpretation der Relevanz und Plausibilität bestimmter auffälliger Effektmodifikationen zu berücksichtigen.

Im Falle von Belegen oder Hinweisen auf Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert $< 0,20$) werden die Ergebnisse auf Subgruppenebene im vorliegenden Modul 4 dieses Nutzendossiers für die jeweiligen Endpunkte dargestellt. Liegt hingegen kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen dem Behandlungseffekt und dem Faktor der Subgruppe vor (Interaktions-p-Wert $\geq 0,20$), wird auf die ausführliche Darstellung der Ergebnisse auf Subgruppenebene verzichtet.

Diese Subgruppenergebnisse sind jedoch vollständig im Studienbericht bzw. in den Zusatzanalysen für diese Nutzenbewertung in Modul 5 abgelegt (41).

Bei einem Beleg für Effektmodifikation werden die Ergebnisse ausschließlich auf Subgruppenniveau interpretiert. Falls die Subgruppenergebnisse jedoch als gleichgerichtet einzustufen sind, erfolgt trotzdem eine Interpretation auf dem Niveau der gesamten Zielpopulation.

Liegt lediglich ein Hinweis auf Effektmodifikation vor, werden die Ergebnisse weiterhin bezüglich der Gesamtpopulation interpretiert, wobei in die Diskussion des Zusatznutzens die Tatsache des Hinweises auf Effektmodifikation einfließt.

Hierbei kommt es darauf an, ob die Effektschätzer in den Subgruppen gleichgerichtet sind oder nicht. In der Regel wird in einer Situation, in der die Ergebnisse in den Subgruppen nicht gleichgerichtet sind, der eventuelle Zusatznutzen in der Gesamtpopulation abgewertet werden, wobei die medizinische und statistische Plausibilität für den Hinweis auf Effektmodifikation sowie der Grad der Nicht-Gleichgerichtetheit berücksichtigt werden.

Die Schwellenwerte/Kategorien für Subgruppen, die anhand eines stetigen bzw. kategoriellen Merkmals, d. h. Alter, Region oder ECOG-PS, gebildet wurden, wurden *a priori* im Studienprotokoll festgelegt. Die Ergebnisdarstellung in den Subgruppen erfolgt analog zu derjenigen auf Ebene der Gesamtstudienpopulation.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da eine direkt vergleichende randomisierte Studie vorliegt.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
A8081014	ja	ja	laufend	ca. 35 Monate	Crizotinib, Chemotherapie (Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin)
A8081029	nein	ja	laufend	ca. 36 Monate	Crizotinib, Chemotherapie (Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus wurde mit Stand 02.11.2015 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
A8081029	laufende Studie; noch kein Studienbericht (Zwischen- oder Endauswertung) verfügbar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

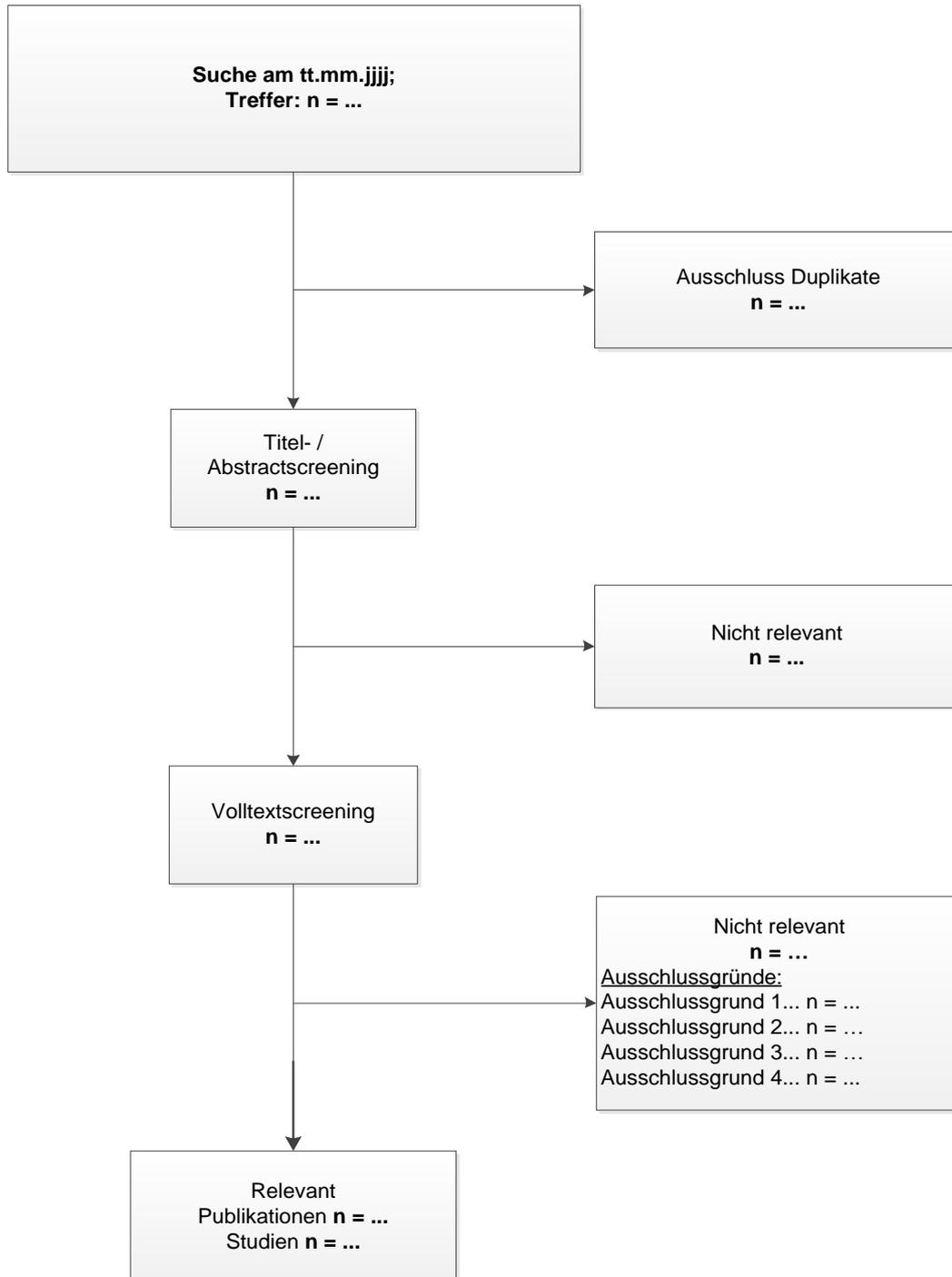
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer

verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

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



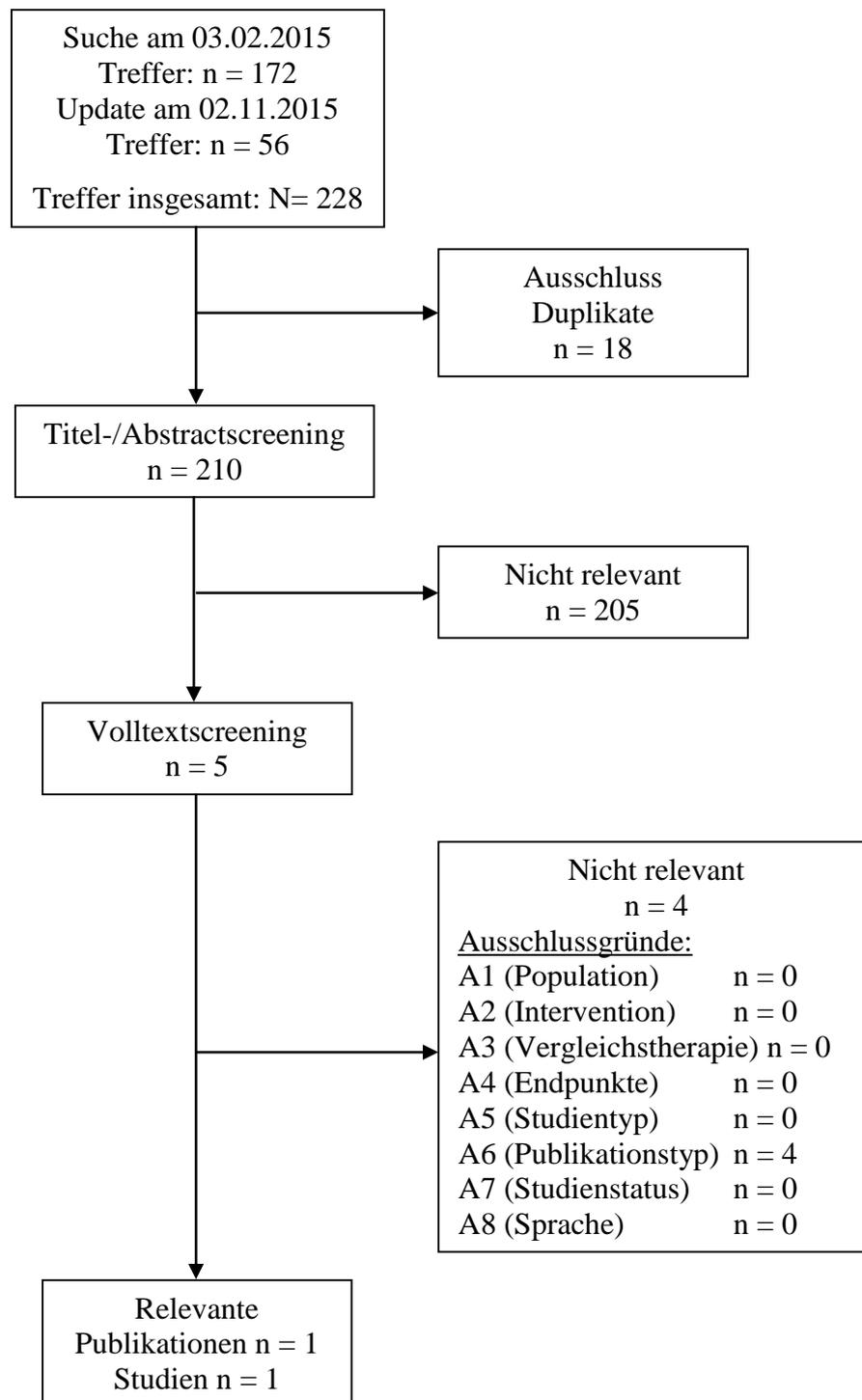


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
A8081014	clinicaltrials.gov (47) EU-CTR (48)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche wurde am 02.11.2015 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
A8081014	ja	ja	nein	ja (46)	ja (47, 48)	ja (49)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PROFILE1014 NCT01154140	RCT, offen, multizentrisch, multinational, zweiarmig, Phase III, Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie	nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit ALK-positivem <i>NSCLC</i> in lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	Crizotinib (n = 172) oral 250 mg BID Chemotherapie (n = 171) Davon: Pemetrexed + Cisplatin (n = 91 behandelt ^a) Pemetrexed + Carboplatin (n = 78 behandelt ^a)	<i>Behandlung:</i> Bis zum Tumorprogress, Tod oder Behandlungsende aufgrund von Sicherheitsbedenken oder Patientenwunsch. <i>Chemotherapie:</i> maximal 6 Zyklen <i>Nachbeobachtung:</i> 28 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation <i>Follow-Up bzgl.</i> <i>Überleben:</i> alle zwei Monate bis zum Tod bzw. bis 18 Monate nach Randomisierung des letzten Patienten oder bis zum Erreichen der nötigen Todesfälle	Länder: weltweit Zeitraum: Laufende Studie, Rekrutierung abgeschlossen, (erster Patientenbesuch: Januar 2011) Dieses Nutzendossier beruht auf den Ergebnissen des vorläufigen Studienberichts mit Datenschnitt vom 30. November 2013	Primärer Endpunkt: PFS; Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben, Objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DR) Zeit bis zum Ansprechen (TTR), Krankheitskontrollrate (DCR), 6-Monats- und 1-Jahres- Überlebens- wahrscheinlichkeit, Unerwünschte Ereignisse, Patient Reported Outcomes (PRO) (QoL, Lungenkarzinom- spezifische Symptome, Gesundheitsstatus), Sicherheit/Verträglichkeit

^a Safety Analysis Set

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Crizotinib	Chemotherapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
PROFILE1014 NCT01154140	Crizotinib oral 250 mg BID (bis zum Tumorprogress, Tod, Sicherheits- bedenken o.ä.)	maximal 6 Zyklen: Pemetrexed 500 mg/m ² i.v. + Cisplatin 75 mg/m ² i.v. oder Pemetrexed 500 mg/m ² i.v. + Carboplatin i.v. (Dosierung abhängig von AUC)	Begleitende Behandlung nur supportiv (z.B. Antiemetika, Analgetika)

Tabelle 4-13: Charakteristika der Patienten in der Studie PROFILE 1014 – Full Analysis Population

	Crizotinib N = 172	Chemotherapie N = 171
Alter (Jahre)		
Median (Min - Max)	52 (22 - 76)	54 (19 - 78)
Jahre: n (%)		
< 45	56 (32,6)	44 (25,7)
45 < 55	52 (30,2)	46 (26,9)
55 < 65	41 (23,8)	49 (28,7)
≥ 65	23 (13,4)	32 (18,7)
Geschlecht: n (%)		
Männlich	68 (39,5)	63 (36,8)
Weiblich	104 (60,5)	108 (63,2)
Region: n (%)^a		
Europa	61 (35,5)	66 (38,6)
Nordamerika	19 (11,0)	13 (7,6)
Asien	72 (41,9)	73 (42,7)
Andere	19 (11,0)	17 (9,9)
Ethnie: n (%)		
Weißer	91 (52,9)	85 (49,7)
Schwarze	0 (0,0)	4 (2,3)
Asiaten	77 (44,8)	80 (46,8)
Andere	4 (2,3)	2 (1,2)
Screening ECOG-PS: n (%)		
0-1	161 (93,6)	163 (95,3)
2	10 (5,8)	8 (4,7)
nicht bekannt	1 (0,6)	0 (0,0)
Raucherstatus: n (%)		
Nieraucher	106 (61,6)	112 (65,5)
Frühere Raucher	56 (32,6)	54 (31,6)
Raucher	10 (5,8)	5 (2,9)
Histologie: n (%)		
Adenokarzinom	158 (91,9)	159 (93,0)
Großzelliges Karzinom	3 (1,7)	8 (4,7)
Adenosquamöses Karzinom	5 (2,9)	1 (<1,0)
Andere	6 (3,5)	3 (1,8)

	Crizotinib N = 172	Chemotherapie N = 171
Erkrankungsstadium: n (%)		
Lokal fortgeschrittenes <i>NSCLC</i>	4 (2,3)	3 (1,8)
Metastasiertes <i>NSCLC</i>	168 (97,7)	168 (98,2)
Hirnmetastasen: n (%)		
Ja	45 (26,2)	47 (27,5)
Nein	127 (73,8)	124 (72,5)
^a Die Verteilung des Merkmals Region liegt nur für die Safety Population vor (n=171 vs. n=169)		

In der nachfolgenden Tabelle ist die mittlere Studiendauer pro Behandlungsarm sowohl für das Gesamtkollektiv als auch auf Subgruppenebene dargestellt.

Tabelle 4-14: Mittlere Studiendauer pro Behandlungsarm in der Studie PROFILE 1014 (Safety Analysis Population)

	Crizotinib		Chemotherapie	
	Mittelwert ± SD [Wochen]	N	Mittelwert ± SD [Wochen]	N
Gesamtkollektiv	52,0 ± 35,2	171	15,7 ± 5,8	169
Alter				
< 65 Jahre	52,6 ± 35,4	149	16,0 ± 5,6	138
≥ 65 Jahre	47,9 ± 34,3	22	14,0 ± 6,3	31
Geschlecht				
männlich	49,9 ± 35,1	67	15,7 ± 5,8	63
weiblich	53,4 ± 35,3	104	15,6 ± 5,7	106
Region				
Europa	43,8 ± 26,6	61	14,2 ± 6,4	66
Nordamerika	56,9 ± 45,0	19	18,7 ± 2,5	13
Asien	61,7 ± 37,7	72	16,4 ± 5,2	73
Andere	37,0 ± 28,9	19	15,8 ± 5,7	17
Rasse				
Asiaten	60,8 ± 38,1	77	16,4 ± 5,1	80
Nicht-Asiaten	44,8 ± 31,0	94	15,0 ± 6,2	89
Screening ECOG-PS^a				
0-1	53,6 ± 35,5	160	16,0 ± 5,5	162
2	30,9 ± 18,1	10	7,1 ± 5,4	7
Hirnmetastasen				
ja	44,7 ± 29,0	45	13,9 ± 6,5	45
nein	54,6 ± 36,9	126	16,3 ± 5,3	124

^a ECOG-PS ist für einen Patienten im Crizotinibarm nicht beschrieben

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Bei der Studie PROFILE 1014 handelt es sich um eine offene, multizentrische, multinationale, randomisierte, kontrollierte Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie der Phase III. Die im vorliegenden Dossier dargestellten Studienergebnisse basieren auf dem aktuellen Studienbericht vom 21. Juli 2014, der eine Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 30. November 2013 beinhaltet. Dies war der Zeitpunkt, als der primäre Studienendpunkt (Anzahl der Ereignisse für den primären Wirksamkeitsendpunkt PFS) erreicht war. Seitdem wurden keine weiteren Interimsanalysen durchgeführt. Die Studie wird beendet sein, sobald die geplante Anzahl der Ereignisse für die finale Analyse bezüglich des Gesamtüberlebens eingetreten ist. Sobald dies der Fall ist, wird die Studie beendet und ein abschließender klinischer Studienbericht erstellt werden.

In dieser zweiarmigen, vergleichenden Studie wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 den beiden Therapiearmen zugewiesen. Die Zuweisung erfolgte mittels Blockrandomisierung, und die Randomisierung wurde stratifiziert nach ECOG-PS (0-1 vs. 2), Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) sowie Rasse (Asiaten vs. Nicht-Asiaten). Die Wahl, welche Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) im speziellen Fall verabreicht wurde, wurde individuell nach Einschätzung des zu behandelnden Arztes getroffen.

Das Patientenkollektiv der Studie entspricht dem deutschen Versorgungskontext, da keine Patientencharakteristika des Patientenkollektivs in der Studie vorliegen, die auf eine Abweichung des Patientenkollektivs vom deutschen Versorgungskontext hindeuten würden. Die Dosierung der Studienmedikation (Crizotinib und zweckmäßige Vergleichstherapie im Vergleichsarm der Studie) wurde jeweils entsprechend dem für Deutschland zutreffenden bestimmungsgemäßen Gebrauch verabreicht.

Hervorzuheben ist insbesondere, dass die Häufigkeit des Einsatzes von Carboplatin (in Relation zu Cisplatin) bei Patienten auf der Kombinations-Chemotherapie der Studie PROFILE 1014 sehr gut der des Versorgungsalltags in Deutschland entspricht. Die Häufigkeit des Einsatzes von Carboplatin im Indikationsgebiet wurde in Deutschland mit zwischen 40% (bei Patienten mit ECOG-PS 0) und 65% (bei Patienten mit ECOG-PS 2) für alle platinbasierten Kombinations-Chemotherapien ausgewiesen (50).

Insofern ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sehr gut gegeben.

Analyse-Populationen

FA-Population (Full-Analysis-Population): Diese Population umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und denen eine Studienmedikation zugewiesen wurde. Es handelt sich

um die primäre Population zur Beurteilung der zeitabhängigen Endpunkte (PFS und OS) sowie PRO, die Patientencharakteristika und -verteilung. Diese Population umfasst n = 172 Patienten im Crizotinibarm und n = 171 Patienten im Chemotherapiearm.

SA-Population (Safety-Analysis-Population): Eingeschlossen wurden alle Patienten, die einer Studienmedikation zugewiesen wurden und die mindestens eine Dosis der Studienmedikation nach Behandlungsschema erhielten. Diese Population umfasst n = 171 Patienten im Crizotinibarm und n = 169 Patienten im Chemotherapiearm.

PRO-Evaluable-Population: Zu dieser Population gehören alle Patienten der SA-Population, von denen eine Ausgangsbeurteilung und mindestens eine weitere Beurteilung nach der Ausgangserhebung in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. die krankheitsspezifischen Symptome vorliegt. Diese Population umfasst n = 166 Patienten im Crizotinibarm und n = 163 Patienten im Chemotherapiearm.

Fehlallokation der Behandlung

Patienten, die randomisiert wurden, aber keine Behandlung mit irgendeiner Studienmedikation erhielten, werden in der FA-Population entsprechend der ursprünglich zugewiesenen Behandlung berücksichtigt. Von der SA-Population werden sie per definitionem ausgeschlossen.

Patienten, die randomisiert wurden, aber eine falsche Behandlung erhielten, werden in der FA-Population für die primären Wirksamkeitsanalysen dem Behandlungsarm zugeordnet, dem sie durch die Randomisierung zugewiesen wurden. Für alle Analysen betreffend unerwünschter Ereignisse und die Bewertung der Behandlung werden sie jedoch entsprechend der tatsächlichen Behandlung, die sie erhielten, zugewiesen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PROFILE1014 NCT01154140	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie wurde eine Blockrandomisierung durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert für wesentliche Patientencharakteristika (ECOG-PS, Rasse und Vorhandensein von Hirnmetastasen).

Die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit erfolgte zentral und unabhängig durch ein "Interactive Voice Response System" (IVRS).

Da es sich um eine offene Studie handelte, waren weder Patienten noch Behandler für die Behandlung verblindet. Die offene Gabe der Studienmedikation ist begründet durch a) die unterschiedlichen Applikationsfrequenzen, b) die unterschiedliche Applikationsart (Crizotinib oral, Pemetrexed, Cisplatin oder Carboplatin per infusionem) c) unterschiedliche Nebenwirkungsprofile und d) unterschiedliches Therapiemanagement (unterschiedliche Begleitmedikation, Dosisanpassung abhängig von bestimmten klinischen Parametern). Um einer möglichen Verzerrung vorzubeugen, wurde die radiologische Bewertung zur Tumorprogression unabhängig und verblindet durchgeführt (*Independent Radiological Review, IRR*), d.h. die Personen, die die Bewertung der radiologischen Befunde durchführten, waren bezüglich der Behandlung verblindet.

Die im Studienbericht präsentierten Ergebnisse folgen denen im Analyseplan spezifizierten Auswertungen und sind somit nicht ergebnisgesteuert. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte existieren nicht.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	untersucht in Studie Profile 1014
Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS)	ja
Mortalität: Gesamtüberleben (OS)	ja
Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30	ja
Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13	ja
Morbidität (PRO): Zeit bis zur Verschlechterung gemäß QLQ-LC13	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Asthenie	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwindel	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schluckbeschwerden	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Atemnot	ja

Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenkrankheit	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenembolie	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stomatitis	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektion der oberen Atemwege	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörung	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Appetitlosigkeit	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tinnitus	ja

4.3.1.3.1 Ergebnisse auf Gesamtstudienenebene - RCT

4.3.1.3.1.1 Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (PFS)

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation von objektiver Tumorprogression oder Tod.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall) als Effektschätzer (HR und dessen Konfidenzintervall aus Proportional Hazards Regressionsmodell nach Cox, adjustiert für ECOG-PS, Rasse und Hirnmetastasen). Der einseitige p-Wert wurde aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Faktoren ECOG PS, Rasse und Hirnmetastasen berechnet.</p> <p>Zusätzlich wird das zeitbezogene Risiko anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe (inklusive der Angabe der Patientenzahl, die zu ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen) grafisch veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Full Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der primäre Studienendpunkt PFS ist definiert als die Dauer von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer objektiven Krankheitsprogression bzw. bis zum Tod. Die Tumorprogression wird objektiv durch eine unabhängige, verblindete, radiologische Beurteilung (IRR) festgestellt. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, denn es werden alle randomisierten Patienten (FA-Population) berücksichtigt. Die Auswertung dieses primären Endpunktes erfolgte gemäß des vorab erstellten statistischen Analyseplans. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte existieren nicht und

es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Durch die unabhängige, verblindete, radiologische Beurteilung der Tumorprogression ist für den Endpunkt PFS von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen, da folglich die offene Studiendurchführung keinen verzerrenden Einfluss auf die Ergebnisse hat.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

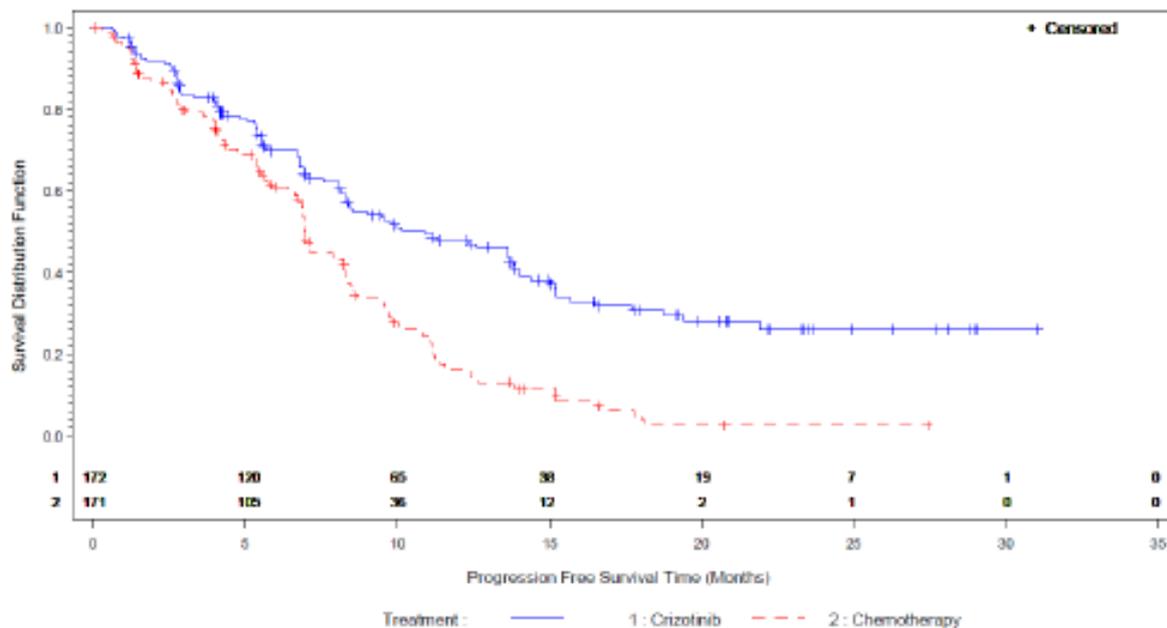
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	
	Ereignis/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert ¹
PROFILE 1014						
Unabhängige radiologische Bewertung (IRR)	100/172 (58,1)	10,9 [8,3-13,9]	137/171 (80,1)	7,0 [6,8-8,2]	0,454 [0,346-0,596]	<0,0001
Bewertung durch den Prüfarzt	102/172 (59,3)	10,9 [8,3-13,7]	131/171 (76,6)	7,0 [5,8-8,3]	0,461 [0,351-0,607]	<0,0001
Quelle: Tabelle 14.2.5.1.1 und 14.2.5.7.5 im Studienbericht						
¹ einseitiger p-Wert des Log-Rank-Tests						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall						
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Progression oder Tod						
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe						

Die Auswertung des primären Endpunktes erfolgte auf der Basis von 237 PFS-Ereignissen in der FA-Population. Bei insgesamt n = 237 Patienten wurde ab dem Zeitpunkt der Randomisierung eine Progression der Tumorerkrankung oder der Tod beobachtet. Es ergab sich ein signifikanter Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie, welcher sich in einem Hazard Ratio (HR) von 0,454 (95%-KI: 0,346-0,596) mit einem p-Wert von <0,0001 ausdrückt. Das mediane PFS in der Gesamtstudienpopulation betrug bei Patienten im Crizotinibarm 10,9 Monate und bei Patienten im Chemotherapiearm 7,0 Monate.

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS)



Quelle: Abbildung 14.2.2.1 im Studienbericht

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

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

4.3.1.3.1.2 Mortalität: Gesamtüberleben (OS) – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Zeit (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeder Todesursache.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall) als Effektschätzer (HR und dessen Konfidenzintervall aus Proportional Hazards Regressionsmodell nach Cox, adjustiert für ECOG-PS, Rasse und Hirnmetastasen). Der einseitige p-Wert wurde aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Faktoren ECOG PS, Rasse und Hirnmetastasen berechnet.</p> <p>Zusätzlich wird das zeitbezogene Risiko anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe (inklusive der Angabe der Patientenzahl, die zu ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen) grafisch veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Full Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (FA-Population) in die Analyse eingehen. Folgende Punkte führen jedoch zu einem Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS:

Die im Dossier herangezogene Auswertung zur Gesamtüberlebenszeit hat ein hohes Verzerrungspotenzial. Den Patienten war es möglich, nach Tumor-Progression auf Crizotinib zu wechseln. Dieses *Switching* von Patienten im Chemotherapiearm nach Erreichen des Endpunkts PFS stellt sich wie folgt dar: Zum Zeitpunkt des aktuell verfügbaren und hier dargestellten Datenschnitts haben 120 Patienten (70.2 %) (46) auf eine Therapie mit Crizotinib gewechselt. Dadurch wird möglicherweise das OS für den Chemotherapiearm deutlich überschätzt. Zur möglichen Verzerrung des Endpunkts OS durch *Switching* siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

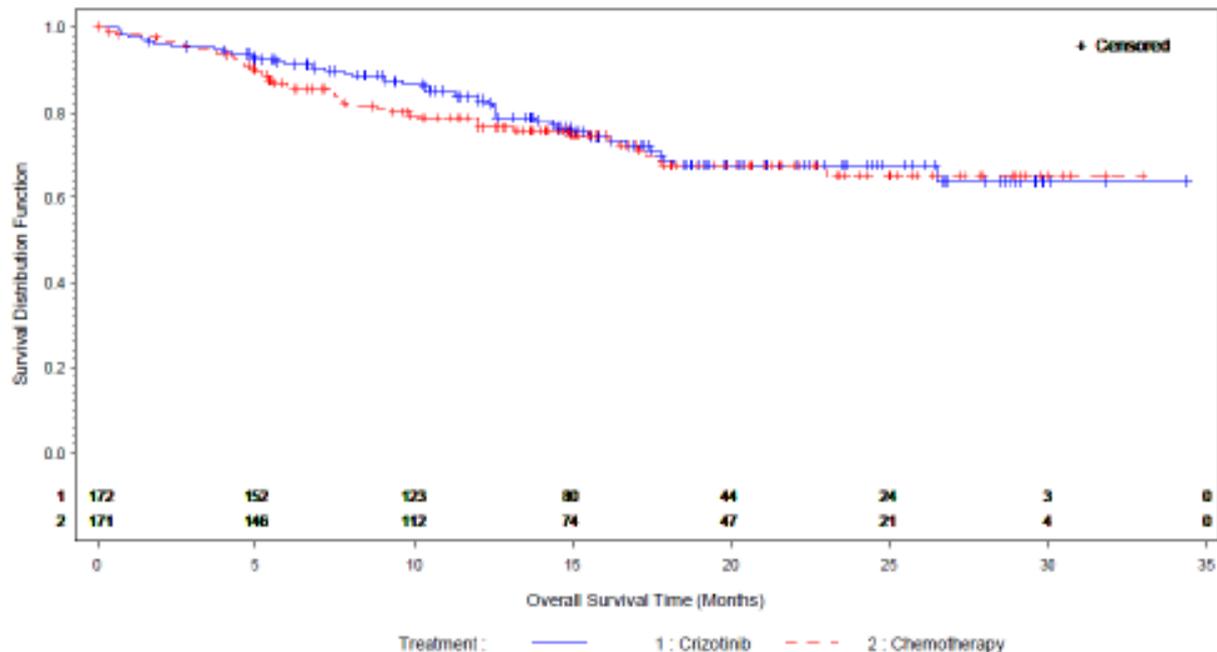
Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	
	Ereignis/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert ¹
PROFILE 1014	44/172 (25,6)	NA [NA-NA]	46/171 (26,9)	NA [NA-NA]	0,821 [0,536-1,255]	0,180
Quelle: Tabelle 14.2.6.1.1 im Studienbericht						
¹ einseitiger p-Wert des Log-Rank-Tests						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Tod						
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe						

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten und 1 Jahr - FAS

Studie	Crizotinib N=172		Chemotherapie N=171	
	Überlebenswahrscheinlichkeit (%)		Überlebenswahrscheinlichkeit (%)	
	6 Monate	1 Jahr	6 Monate	1 Jahr
	Median [Min - Max]	Median [Min - Max]	Median [Min - Max]	Median [Min - Max]
PROFILE 1014	83,5 [76,7 – 88,5]	68,6 [59,5 – 76,1]	78,6 [71,3 – 84,2]	67,3 [58,1 – 74,9]
Abkürzungen: Min = Minimum, Max = Maximum				

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)



Quelle: Abbildung 14.2.3.1 im Studienbericht

Die im Dossier herangezogene Auswertung der Gesamtüberlebenszeiten wurde zu einem Zeitpunkt durchgeführt, zu dem erst 26% der Todesfälle eingetreten waren, die für die finale OS-Analyse geplant waren. Auf Basis dieser vorläufigen Ergebnisse zum OS lässt sich kein Überlebensvorteil für einen der beiden Therapiearme ableiten. Für den Vergleich von Crizotinib vs. Chemotherapie ergibt sich ein HR von 0,821 (95%-KI: 0,536-1,255) mit dem zugehörigen p-Wert von 0,180. Die 6-Monats- und 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit betragen 84% und 69% für Patienten im Crizotinibarm und 79% bzw. 67% für Patienten im Chemotherapiearm. Es ist zudem hervorzuheben, dass 120 Patienten (70,2 %) aus dem Chemotherapiearm nach dem Erreichen des Endpunkts PFS, d.h. nach Progression der Erkrankung, auf eine Therapie mit Crizotinib gewechselt hatten (109 Patienten mit unmittelbarem Therapiewechsel von Chemotherapie auf Crizotinib sowie 11 weitere Patienten, die nach einer Therapieunterbrechung ebenfalls mit Crizotinib weiterbehandelt wurden (46)). Diese 120 Patienten bleiben gemäß dem ITT-Ansatz für die Analyse des OS der randomisierten Therapie, also dem Chemotherapiearm, zugeordnet. Im Falle eines tatsächlichen lebensverlängernden Effektes von Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie ist eine Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Crizotinib die Folge dieser Therapiewechsel, die per Studienprotokoll zulässig waren.

Die Sensitivitätsanalyse mittels des *Rank-Preserving Structural Failure Time Modells* (RPSFTM), welches für den *Switching*-Effekt (in beide Richtungen) adjustiert, liefert einen

weniger verzerrten Schätzer des Behandlungseffekts auf das Gesamtüberleben. Als adjustierten Schätzer für den Behandlungseffekt für den Vergleich Crizotinib versus Chemotherapie erhält man durch RPSFTM schließlich ein Hazard Ratio von 0,604 (95% KI: [0,265–1,420]) nach Wilcoxon bzw. 0,674 [0,283-1,483] mittels Log-Rank (44). Diese Effekte unterstützen die Vermutung, dass der Schätzer gemäß der primären ITT-Analyse durch die unterschiedlichen *Switching*-Anteile in den beiden Behandlungsarmen verzerrt im Sinne einer Unterschätzung ist, obgleich der Effekte durch diese Modellierung nicht statistisch signifikant sind. Dennoch zeigt sich durch die adjustierten Hazard Ratios ein numerischer Trend eines Vorteils von Crizotinib gegenüber Chemotherapie.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.3 Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Der EORTC-QLQ-C30 ist ein Fragebogen zur Erhebung der (für Tumorpatienten spezifischen) Lebensqualität. Der Fragebogen wurde von den Patienten jeweils zu Studienbeginn, zu jedem Zyklus-Beginn sowie am Studienende bzw. -abbruch ausgefüllt. Dies geschah jeweils vor jedweder Behandlung, Testung oder dem Arztkontakt. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die neben dem globalen Gesundheitszustand fünf funktionale Domänen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) und acht Symptome bzw. Symptomskalen (Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhoe) sowie finanzielle Schwierigkeiten durch die Therapie abfragen.</p> <p>Die Werte der einzelnen Skalen liegen jeweils zwischen 0 und 100.</p> <p>Für den globalen Gesundheitszustand und die funktionalen Domänen gilt: je höher der Wert, desto besser der Zustand des Patienten.</p> <p>Für die Symptome/Symptomskalen und die finanziellen Schwierigkeiten gilt: je höher der Wert, desto höher ist die Belastung der Symptome/Probleme des Patienten.</p> <p>In diesem Abschnitt sind Responderanalysen dargestellt. Ein Patient gilt als Responder, wenn er im Mittel eine Verbesserung um mind. 10 Punkte erreicht hat (über alle beobachteten Zeitpunkte hinweg).</p> <p>Außerdem sind für Verschlechterungen Cox Proportional Hazards Modelle für die Zeit bis zum Eintreten der ersten Verschlechterung (<i>time-to-deterioration</i>) (um mind. 10 Punkte auf der Skala) berechnet. Die daraus resultierenden Hazard Ratios sind angegeben, des Weiteren werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.</p> <p>Zusätzlich werden die mittleren Änderungen zwischen Baseline und Studienende (EOT = <i>End of Treatment</i>) beider Studienarme dargestellt sowie die Differenzen dieser mittleren Änderungen zwischen den Studienarmen.</p> <p>Fehlende Werte werden nicht ersetzt.</p> <p>Die Berechnung der Differenzen erfolgt mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messwerte: feste Effekte: Behandlung, Behandlung×Zeit, Baseline EORTC QLQ-C30-Wert; zufällige Effekte: Intercept, Zeit seit erster Dosisgabe.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die PRO-Evaluable-Population.</p>

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Lebensqualität und Tumorspezifische Symptome sowie die gesundheitsbezogene Funktion werden von den Patienten berichtet, die Kenntnis über ihre Therapiezuweisung haben. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor. Durch die reduzierte Zahl der Patienten, für die zum Zeitpunkt EOT (*end of treatment*) Angaben zu diesem Endpunkt vorliegen, ist eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nicht auszuschließen. Aus diesem Grund und der offenen Studiendurchführung, welche zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene führt, ist insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung) – PRO-Evaluable-Population

Studie: PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie) RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert
	Responder/N	%	Responder/N	%	
Globaler Gesundheitszustand					
	60/166	36,1%	32/163	19,6%	1,8 [1,3-2,7], p<0,001 2,3 [1,4-3,8], p=0,001 16,5% [7,0%-26,0%], p<0,001
Körperliche Funktion					
	52/166	31,3%	25/163	15,3%	2,0 [1,3-3,1], p<0,001 2,5 [1,5-4,3], p<0,001 16,0% [7,0%-25,0%], p<0,001
Rollenfunktion					
	61/166	36,7%	41/163	25,2%	1,5 [1,0-2,0], p=0,023 1,7 [1,1-2,8], p=0,024 11,6% [1,7%-21,5%], p=0,022
Emotionale Funktion					
	72/166	43,4%	48/163	29,4%	1,5 [1,1-2,0], p=0,009 1,8 [1,2-2,9], p=0,009 13,9% [3,6%-24,2%], p=0,008
Kognitive Funktion					
	35/166	21,1%	21/163	12,9%	1,6 [1,0-2,7], p=0,048 1,8 [1,001-3,3], p=0,050 8,2% [0,1%-16,3%], p=0,046
Soziale Funktion					
	62/166	37,3%	45/163	27,6%	1,4 [1,0-1,9], p=0,059 1,6 [0,98-2,5], p=0,060 9,7% [-0,3%-19,8%], p=0,058
Quelle: Zusatzanalysen (Responderanalysen) (41)					
¹ χ^2 -Test					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population					

Sowohl für den globalen Gesundheitszustand als auch für nahezu alle Funktionsscores zeigt sich bzgl. der Responderanalysen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Crizotinib. Lediglich für den sozialen Funktionsscore zeigt sich kein Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung) – PRO-Evaluable-Population

Studie: PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie) RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert
	Responder/N	%	Responder/N	%	
Müdigkeit					
	70/166	42,2%	46/163	28,2%	1,5 [1,1-2,0], p=0,008 1,9 [1,2-2,9], p=0,008 13,9% [3,7%-24,2%], p=0,007
Übelkeit und Erbrechen					
	33/166	19,9%	26/163	16,0%	1,2 [0,8-2,0], p=0,353 1,3 [0,7-2,3], p=0,354 3,9% [-4,3%-12,2%], p=0,352
Schmerzen					
	74/166	44,6%	58/163	35,6%	1,3 [1,0-1,6], p=0,096 1,5 [0,9-2,3], p=0,097 9,0% [-1,5%-19,5%], p=0,095
Atemnot					
	75/166	45,2%	51/163	31,3%	1,4 [1,1-1,9], p=0,010 1,8 [1,2-2,8], p=0,010 13,9% [3,5%-24,3%], p=0,009
Schlaflosigkeit					
	74/166	44,6%	63/163	38,7%	1,2 [0,9-1,5], p=0,276 1,3 [0,8-2,0], p=0,276 5,9% [-4,7%-16,6%], p=0,275
Appetitlosigkeit					
	55/166	33,1%	42/163	25,8%	1,3 [0,9-1,8], p=0,143 1,4 [0,9-2,3], p=0,144 7,4% [-2,5%-17,2%], p=0,141
Verstopfung					
	29/166	17,5%	32/163	19,6%	0,9 [0,6-1,4], p=0,614 0,9 [0,5-1,5], p=0,614 -2,2% [-10,6%-6,2%], p=0,614
Diarrhoe					
	19/166	11,4%	26/163	16,0%	0,7 [0,4-1,2], p=0,234 0,7 [0,4-1,3], p=0,236 -4,5% [-11,9%-2,9%], p=0,234

Finanzielle Schwierigkeiten				
38/166	22,9%	33/163	20,2%	1,1 [0,7-1,7], p=0,560
				1,2 [0,7-2,0], p=0,560
				2,6% [-6,2%-11,5%], p=0,559
Quelle: Zusatzanalysen (Responderanalysen) (41)				
¹ χ^2 -Test				
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend				
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population				

Für beiden Symptomscores „Müdigkeit“ und „Atemnot“ zeigt sich anhand der Responderanalysen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib gegenüber Chemotherapie. Für die übrigen Symptomscores ist hingegen kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Therapiearmen zu erkennen.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen – PRO-Evaluable-Population

Studie: PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie) HR [95%-KI], p-Wert ²
	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median ¹ (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median ¹ (Monate) [95%-KI]	
Globaler Gesundheitszustand					
	83/166 50,0%	9,4 [2,8-NA]	113/163 69,3%	0,7 [0,4-1,4]	0,48 [0,36-0,65], p<0,001
Körperliche Funktion					
	63/166 38,0%	24,9 [16,1-NA]	83/163 50,9%	3,7 [1,4-NA]	0,46 [0,32-0,66], p<0,001
Rollenfunktion					
	84/166 50,6%	7,5 [2,1-NA]	102/163 62,6%	0,5 [0,4-1,4]	0,56 [0,42-0,76], p<0,001
Emotionale Funktion					
	61/166 36,7%	NA [17,3-NA]	77/163 47,2%	3,5 [2,6-NA]	0,56 [0,39-0,79], p=0,001
Kognitive Funktion					
	96/166 57,8%	4,5 [2,2-8,6]	96/163 58,9%	2,0 [0,8-4,2]	0,71 [0,53-0,95], p=0,023
Soziale Funktion					
	85/165 51,5%	6,7 [2,1-NA]	94/162 58,0%	1,0 [0,5-3,1]	0,71 [0,52-0,95], p=0,027
Quelle: Zusatzanalysen (TTD) (41)					
¹ mediane Zeit bis ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte					
² zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests					
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population					

Die *Time-To-Event* Analysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte auf der Skala zeigen sowohl für den globalen Gesundheitszustand als auch für alle Funktionsscores einen konsistenten, statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Crizotinib gegenüber Chemotherapie.

Nachfolgende Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die jeweiligen gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsendpunkte des EORTC-QLQ-C30.

Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitszustand

QLQ C30 Global QoL

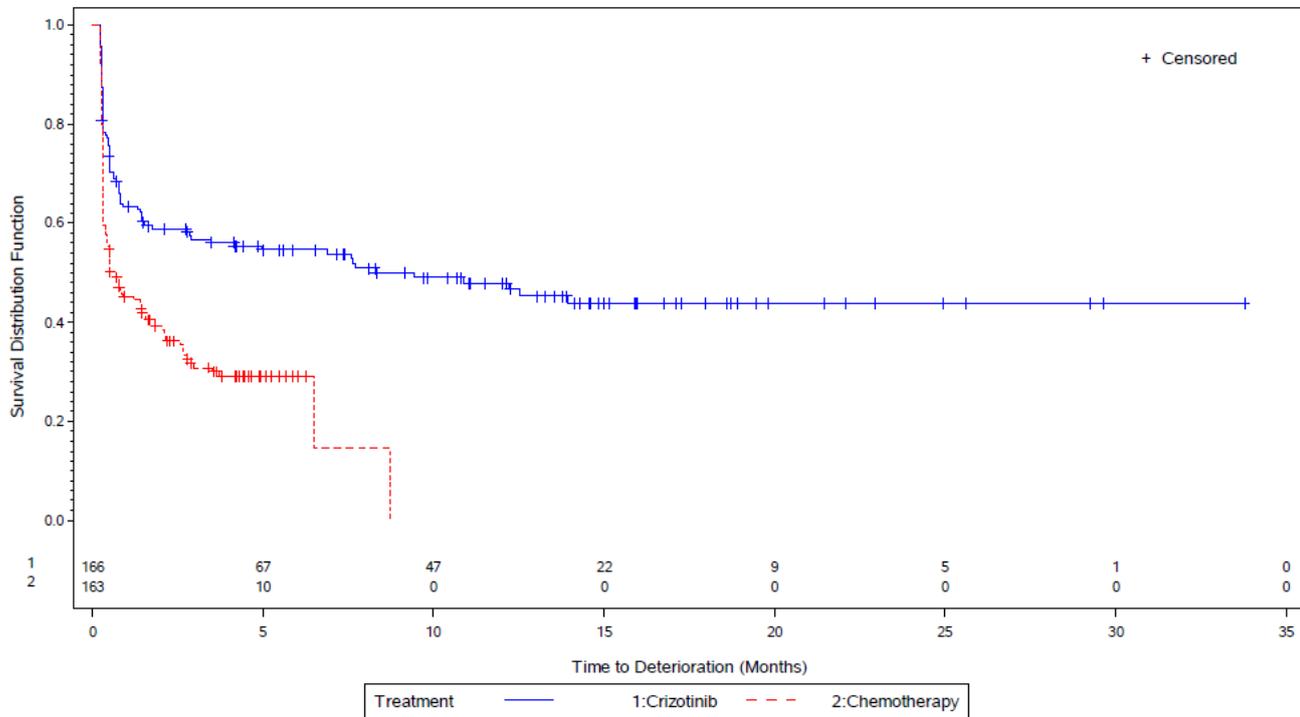


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion

QLQ C30 Physical functioning

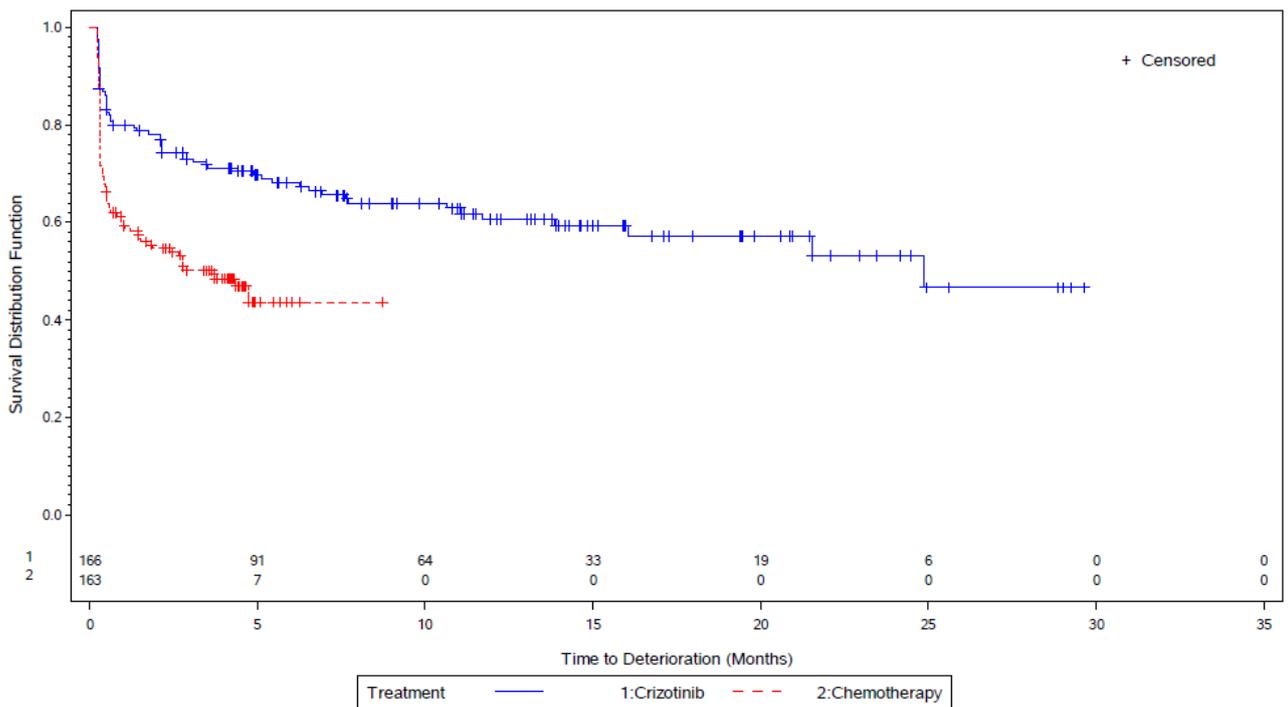


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion

QLQ C30 Role functioning

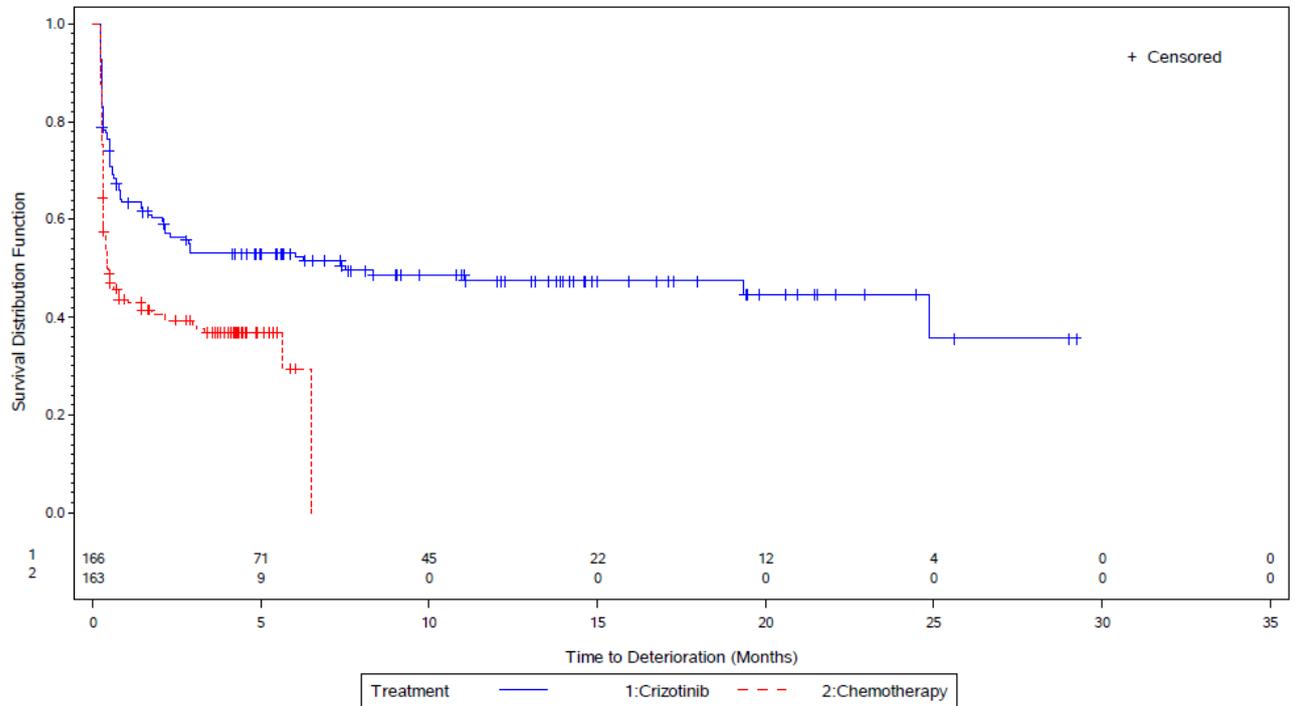


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion

QLQ C30 Emotional functioning

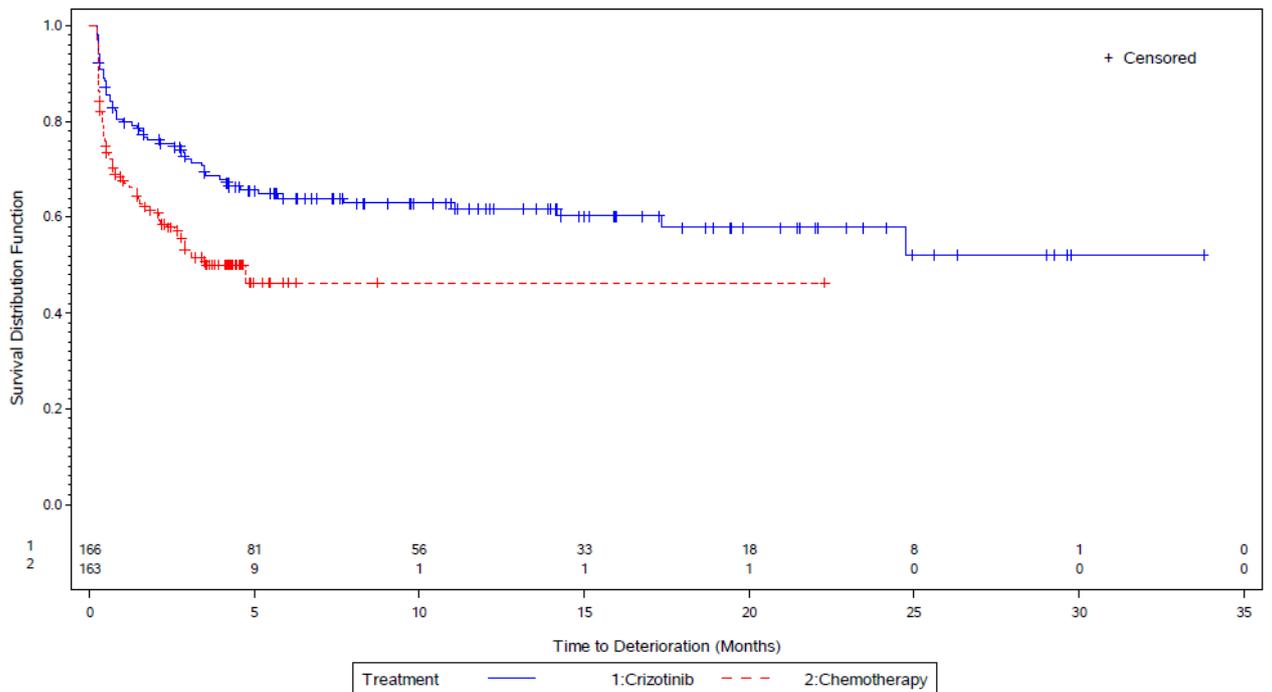


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion

QLQ C30 Cognitive functioning

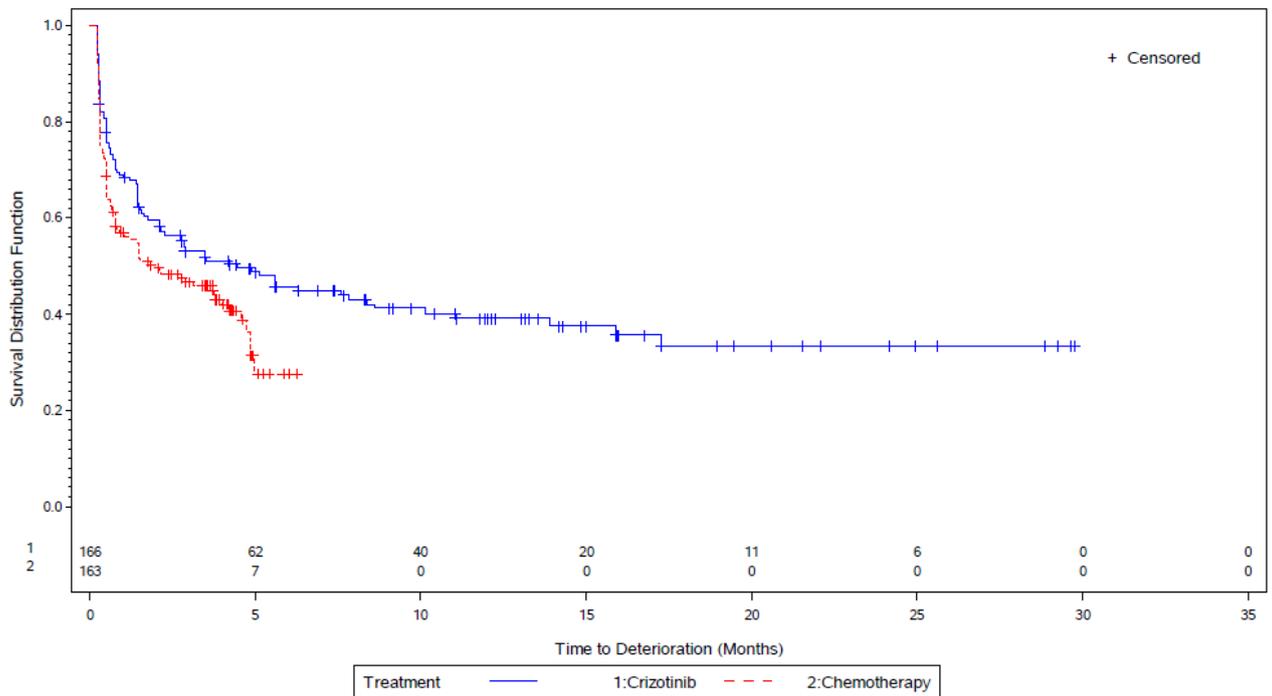


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion

QLQ C30 Social functioning

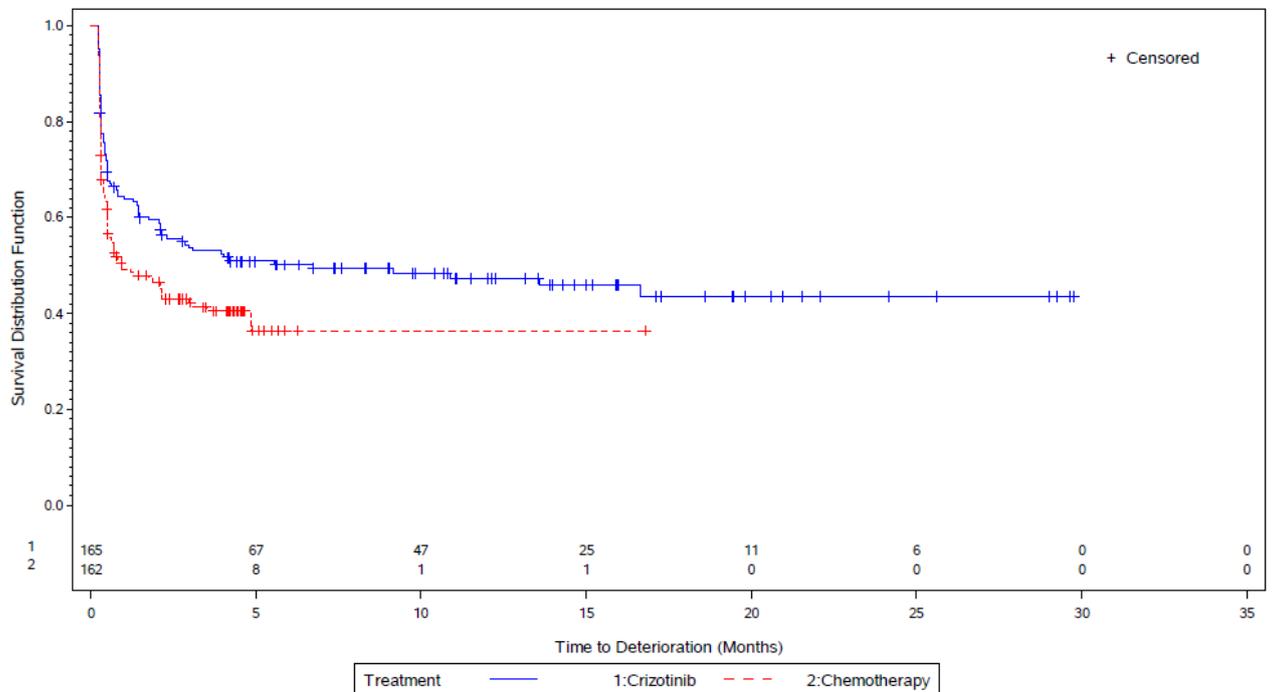


Tabelle 4-29: Ergebnisse für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen – PRO-Evaluable-Population

Studie: PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie) HR [95%-KI], p-Wert ²
	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median ¹ (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median ¹ (Monate) [95%-KI]	
Müdigkeit					
	103/166 62,0%	1,5 [0,8-3,5]	122/163 74,8%	0,4 [0,3-0,6]	0,58 [0,44-0,76], p<0,001
Übelkeit und Erbrechen					
	124/166 74,7%	0,5 [0,3-0,8]	115/163 70,6%	0,5 [0,4-0,7]	1,04 [0,80-1,34], p=0,825
Schmerzen					
	84/166 50,6	10,4 [5,0-19,4]	89/163 54,6%	2,2 [1,3-4,3]	0,58 [0,42-0,80], p<0,001
Atemnot					
	55/164 33,5%	NA [16,1-NA]	64/163 39,3%	8,7 [4,7-8,7]	0,54 [0,36-0,80], p=0,002
Schlaflosigkeit					
	75/166 45,2%	13,9 [7,0-NA]	82/163 50,3%	3,6 [1,5-8,7]	0,60 [0,43-0,84], p=0,003
Appetitlosigkeit					
	83/165 50,3%	10,9 [2,1-NA]	96/163 58,9%	1,4 [0,5-2,9]	0,66 [0,49-0,89], p=0,009
Verstopfung					
	124/166 74,7%	0,8 [0,6-1,5]	95/162 58,6%	1,2 [0,5-2,9]	1,13 [0,86-1,48], p=0,376
Diarrhoe					
	125/166 75,3%	0,6 [0,5-0,8]	69/162 42,6%	6,5 [3,7-22,3]	2,23 [1,65-3,00], p<0,001

Finanzielle Schwierigkeiten			
60/165	50/162		
36,4%	30,9%		
	NA	8,7	0,89 [0,60-1,32], p=0,570
	[17,7-NA]	[8,7-NA]	
Quelle: Zusatzanalysen (TTD) (41)			
¹ mediane Zeit bis ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte			
² zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests			
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend			
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population			

Für die Symptome „Müdigkeit“, „Schmerzen“, „Atemnot“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitlosigkeit“ und für „Finanzielle Schwierigkeiten“ liegt jeweils ein statistisch signifikantes Hazard Ratio für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte auf der Skala zugunsten von Crizotinib vor. Damit handelt es sich für diese Dimensionen um eine relevante Verzögerung bis zum Auftreten der erste Verschlechterung im Verlauf (oder Vermeidung derselben) um mindestens 10 Punkte im jeweiligen Score im Vergleich zu Baseline. Für „Diarrhoe“ ist der Unterschied statistisch signifikant zugunsten der Chemotherapie.

Nachfolgende Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die jeweiligen Morbiditätsendpunkte des EORTC-QLQ-C30.

Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Müdigkeit
QLQ C30 Fatigue

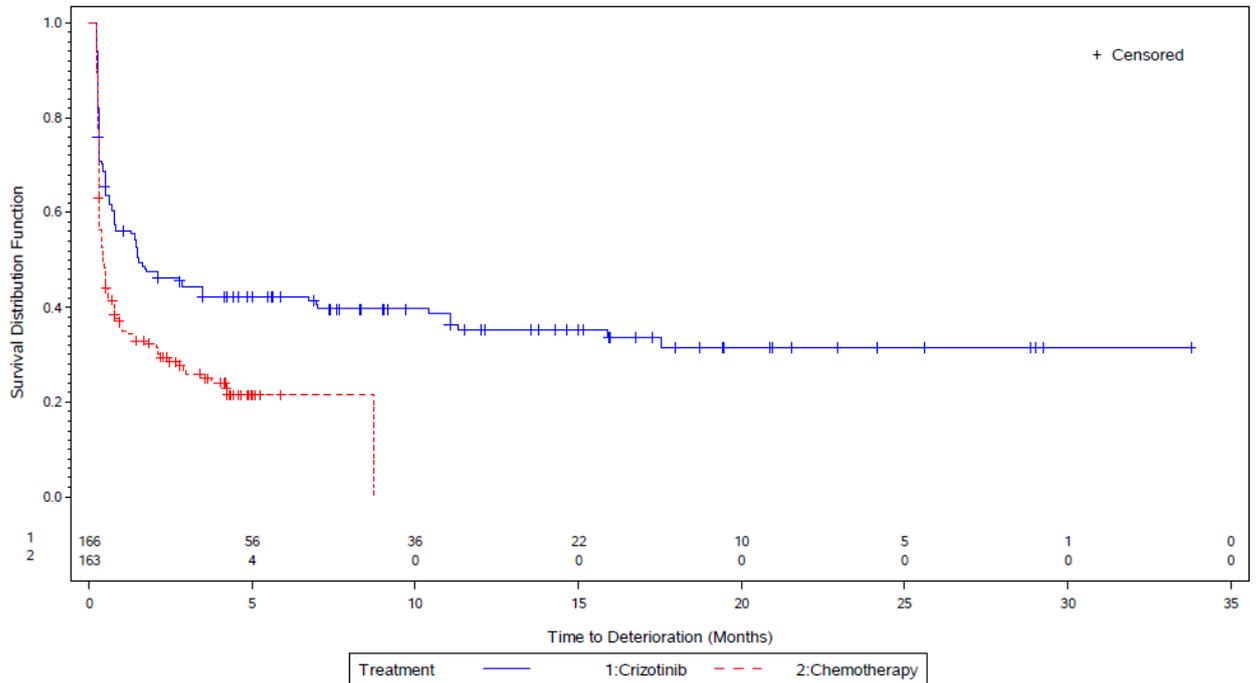


Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen
QLQ C30 Nausea and vomiting

QLQ C30 Nausea and vomiting

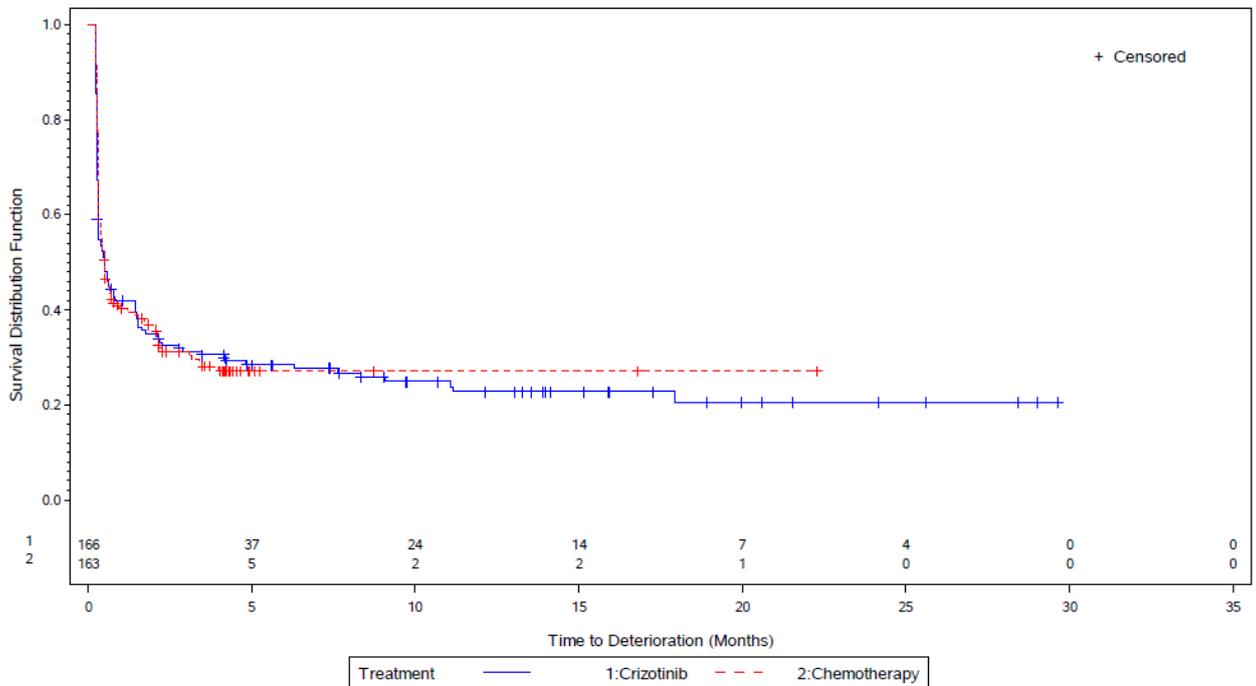


Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Schmerzen
QLQ C30 Pain

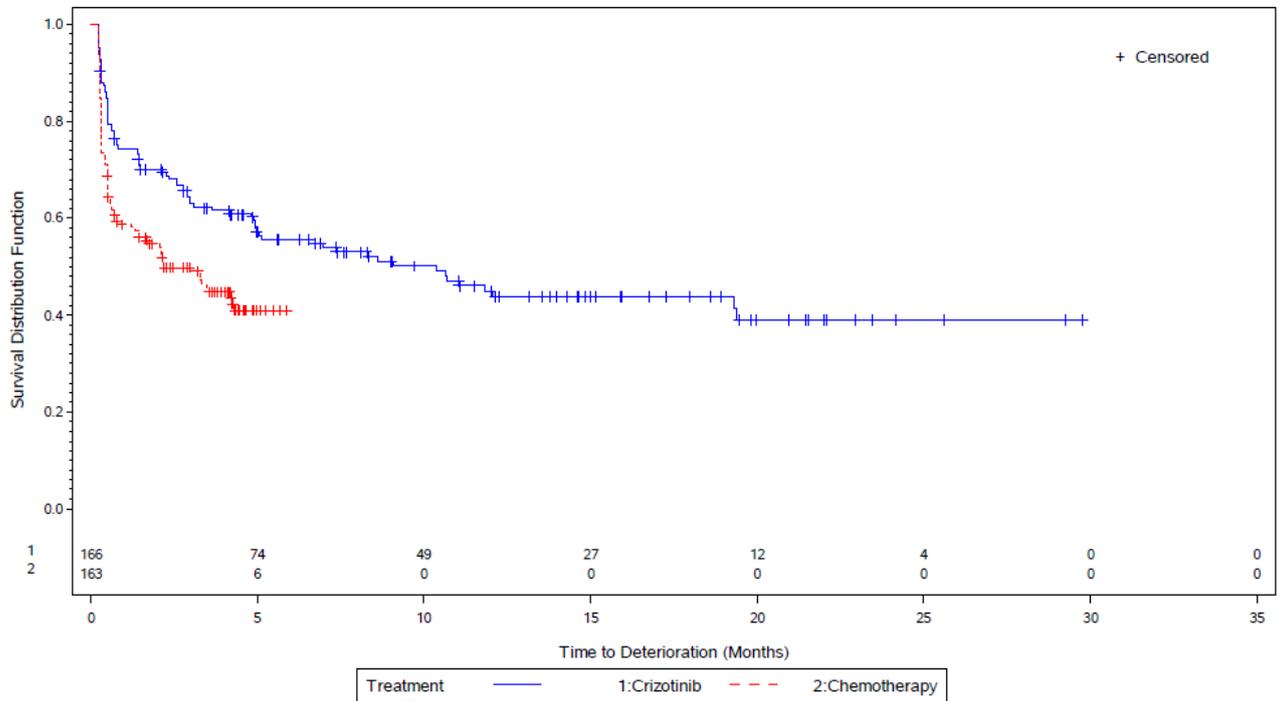


Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Atemnot
QLQ C30 Dyspnoea

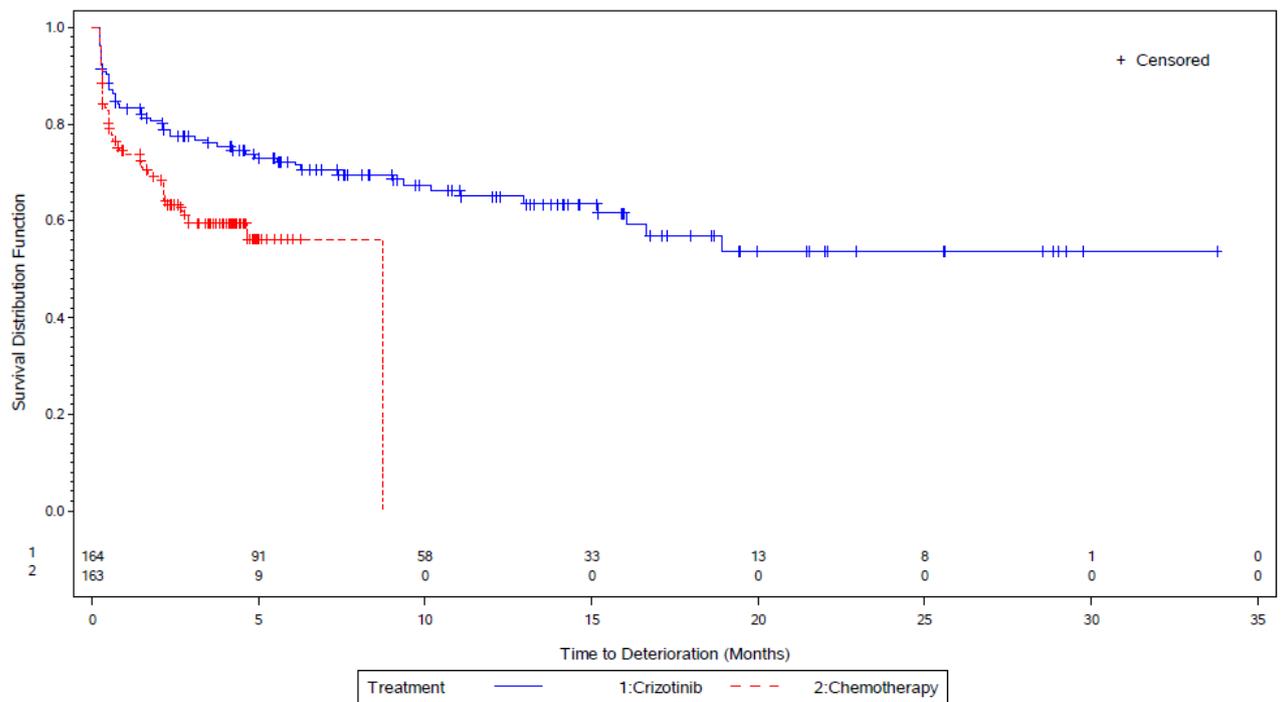


Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit
QLQ C30 Insomnia

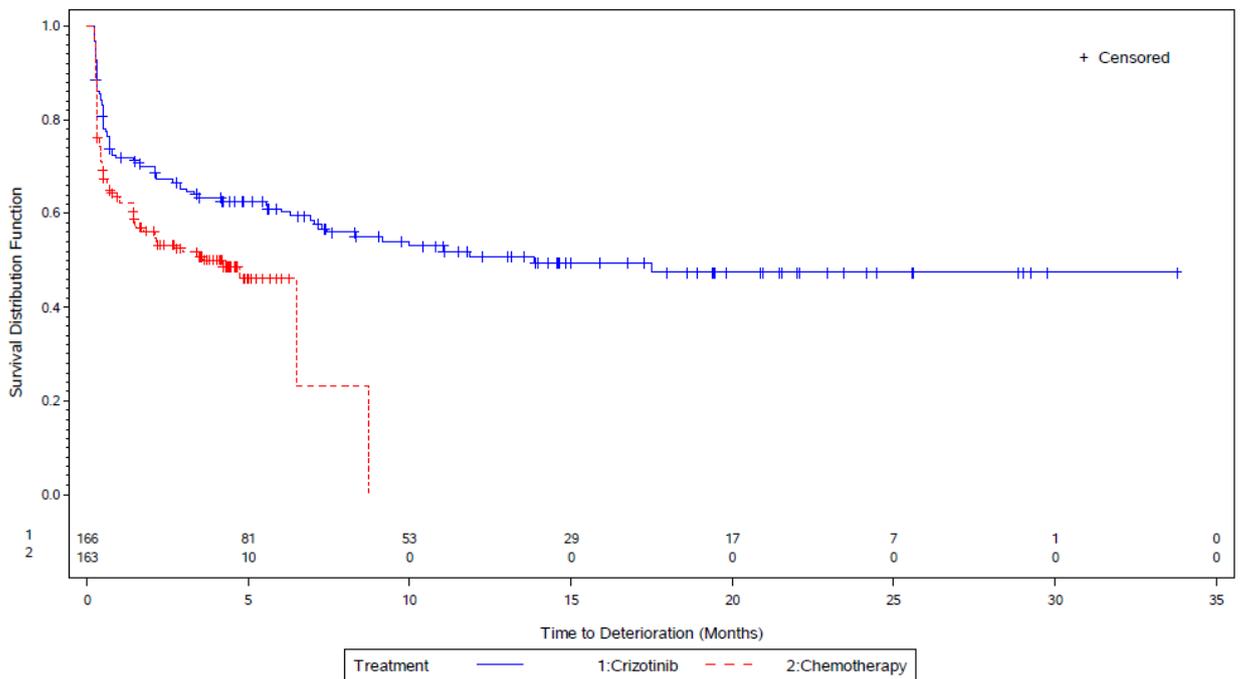


Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit
QLQ C30 Appetite loss

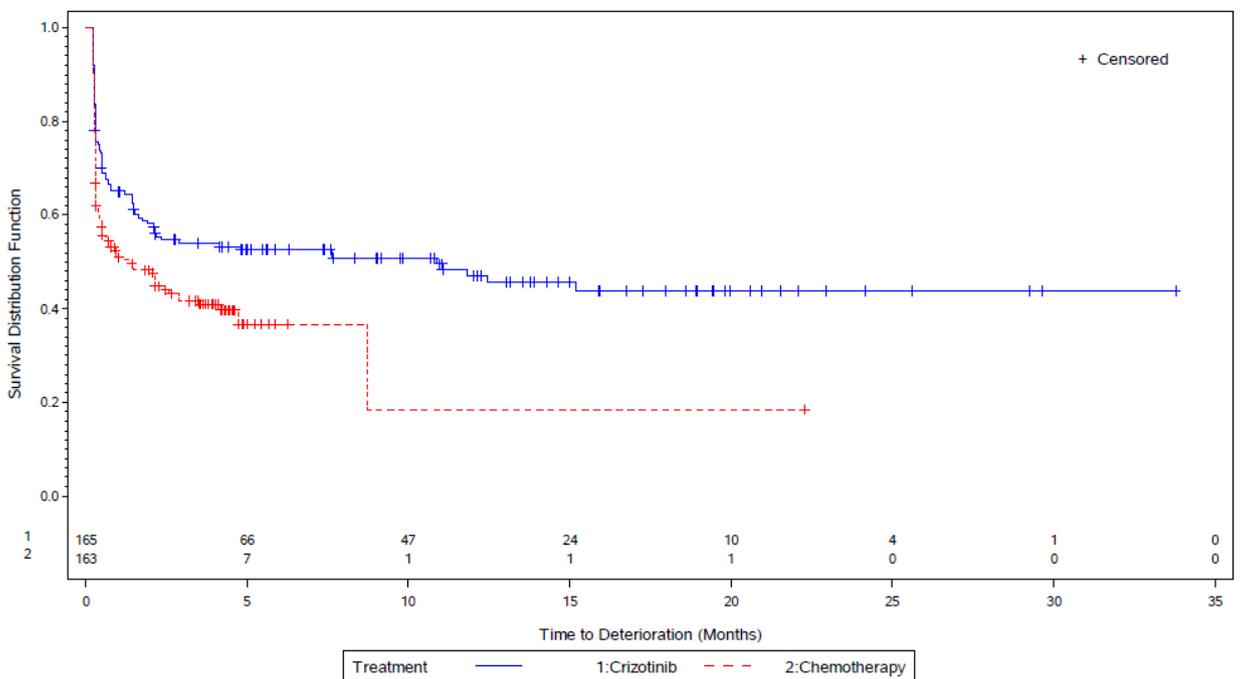


Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Verstopfung
QLQ C30 Constipation

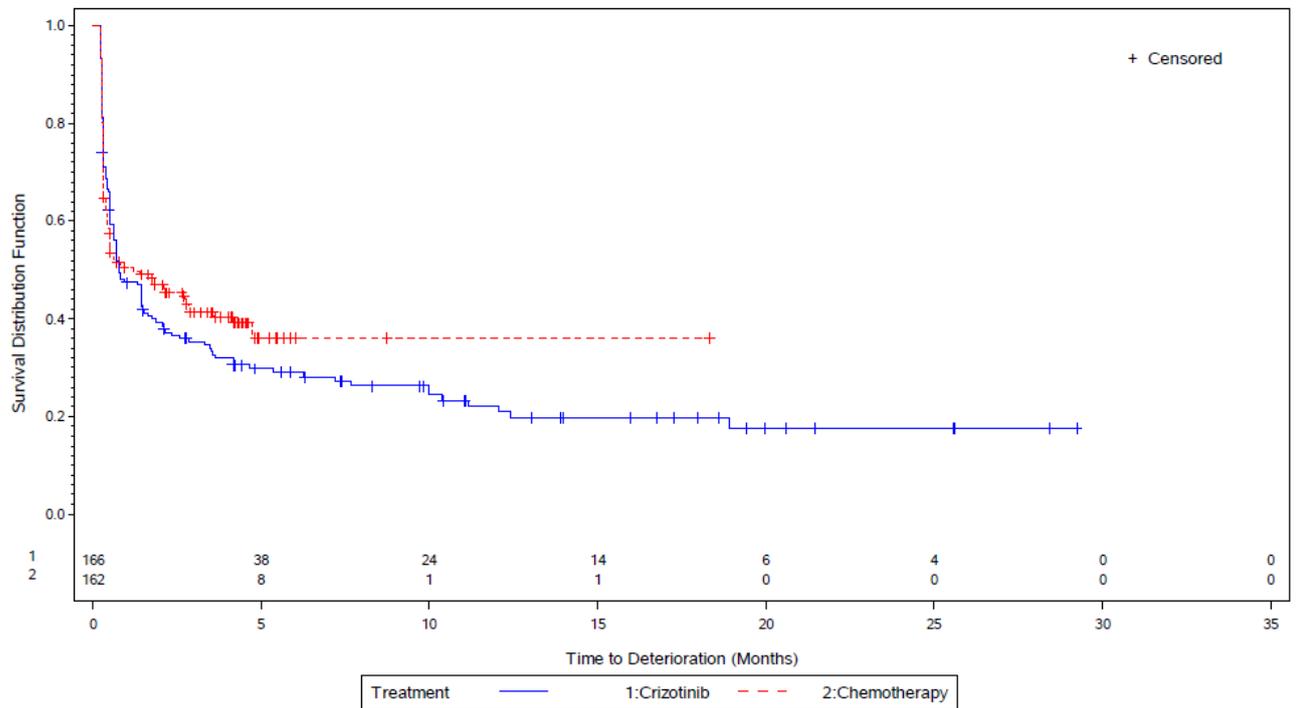


Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Diarrhoe
QLQ C30 Diarrhea

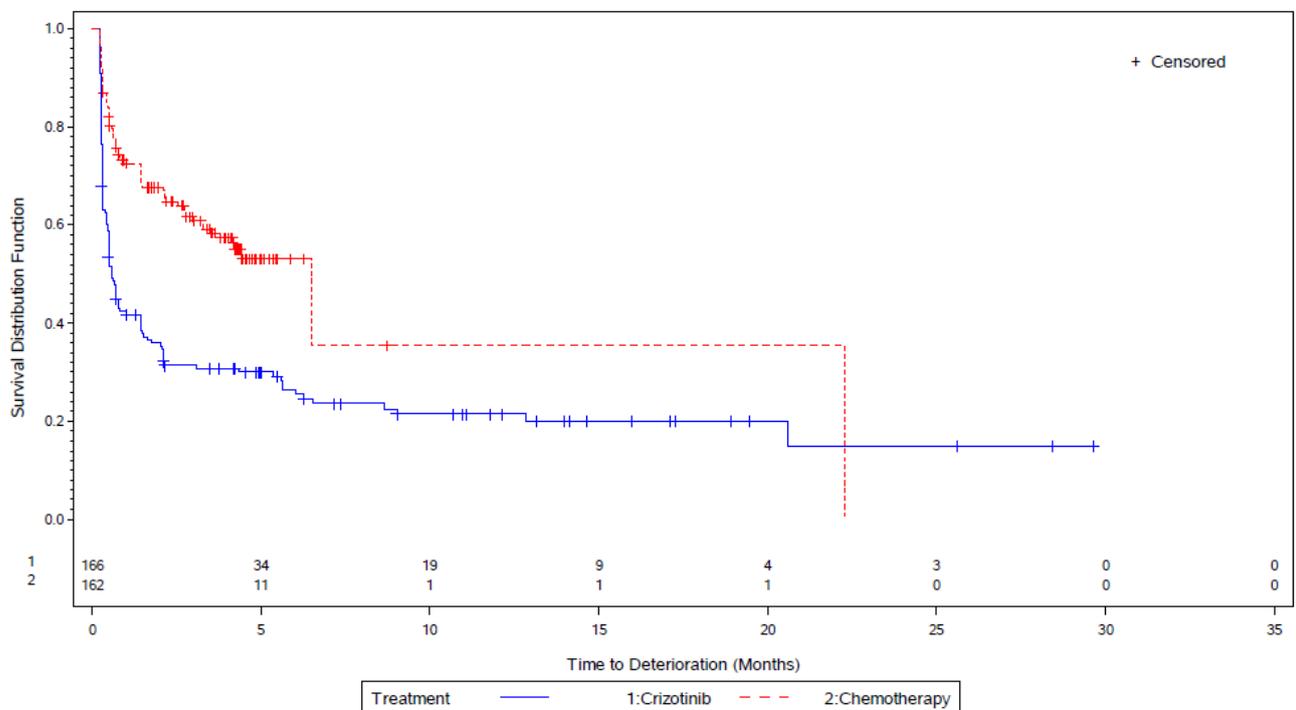


Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten

QLQ C30 Financial difficulties

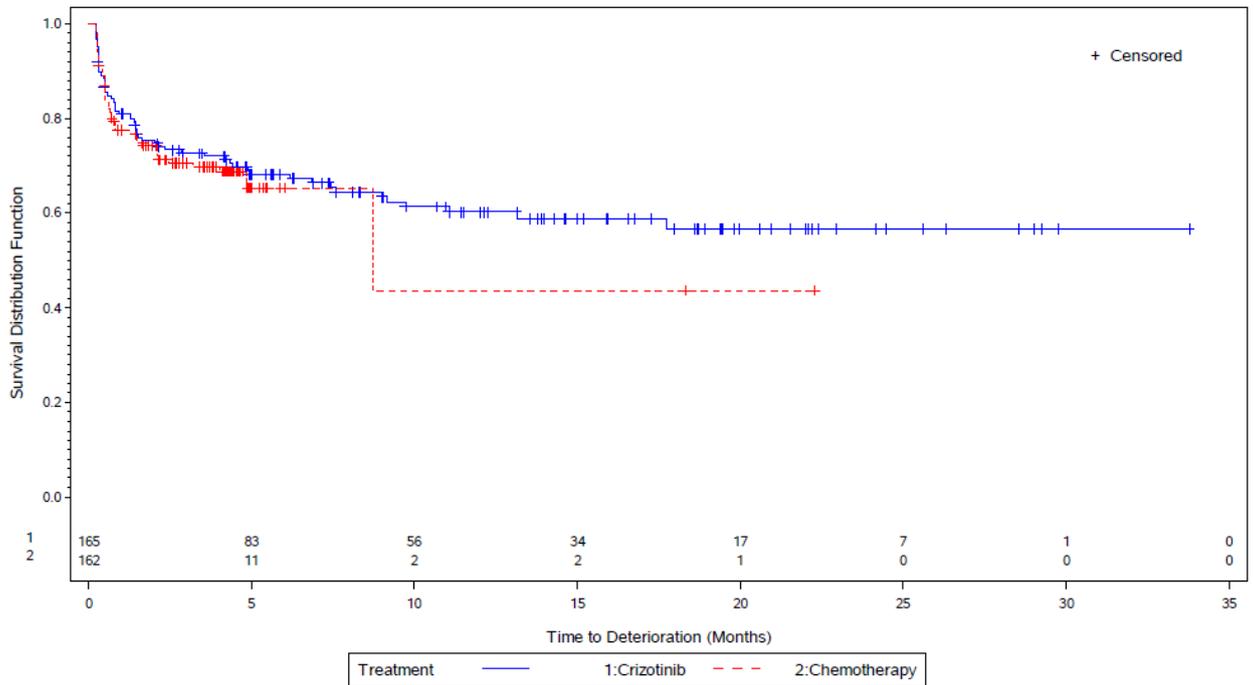


Tabelle 4-30: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PRO-Evaluable-Population

Studie	Baseline ¹		Behandlungsende EOT		Mittlere Änderung gegenüber Baseline	Mittlere Änderung Differenz ² Crizotinib – Chemotherapie [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	
Globaler Gesundheitszustand						
Crizotinib	167	61,2 ± 24,9	50	58,7 ± 29,4	-0,7 ± 24,9	13,83
Chemoth.	167	59,4 ± 24,8	119	61,9 ± 22,3	-0,6 ± 25,6	[10,74;16,92] p<0,001
Körperliche Funktion						
Crizotinib	167	76,2 ± 24,6	50	76,1 ± 28,1	0,2 ± 31,1	10,40
Chemoth.	167	74,5 ± 23,9	120	76,4 ± 22,8	1,1 ± 20,9	[7,48;13,32] p<0,001
Rollenfunktion						
Crizotinib	167	67,9 ± 34,2	50	66,0 ± 37,3	3,1 ± 39,0	15,55
Chemoth.	167	69,4 ± 31,4	120	70,3 ± 27,3	-1,5 ± 29,5	[11,29;19,81] p<0,001
Emotionale Funktion						
Crizotinib	167	76,0 ± 20,8	50	77,0 ± 25,3	-2,4 ± 23,3	7,52
Chemoth.	167	72,9 ± 25,4	119	80,8 ± 20,4	4,6 ± 20,0	[4,57;10,46] p<0,001
Kognitive Funktion						
Crizotinib	167	86,8 ± 17,4	50	81,7 ± 24,3	-4,1 ± 23,5	3,35
Chemoth.	167	84,0 ± 22,0	119	83,9 ± 20,7	-1,3 ± 17,2	[0,60;6,11] p=0,017
Soziale Funktion						
Crizotinib	166	71,1 ± 29,8	50	67,0 ± 35,7	-0,7 ± 31,5	8,76
Chemoth.	166	70,9 ± 28,6	119	72,0 ± 26,7	0,1 ± 30,3	[4,69;12,84] p<0,001

Quelle: Tabellen 14.5.2.3.3, 14.5.2.3.5, 14.5.2.7.1 im Studienbericht

Abkürzungen: EOT = End of Treatment, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Chemoth. = Chemotherapie

Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population

¹ Baseline-Werte liegen im Studienbericht ausschließlich für die FAS Population vor.

² Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte: feste Effekte: Behandlung, Behandlung×Zeit, Baseline EORTC QLQ-C30-Wert; zufällige Effekte: Intercept, Zeit seit erster Dosisgabe; Maximum-Likelihood Verfahren

Die Analyse der mittleren Änderungen zu Studienende im Vergleich zu Studienbeginn liefert statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Crizotinib für alle Funktionsscores.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PRO-Evaluable-Population

Studie	Baseline ¹		Behandlungsende EOT		Mittlere Änderung gegenüber Baseline	Mittlere Änderung Differenz ² Crizotinib – Chemotherapie [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	
Müdigkeit						
Crizotinib	167	36,3 ± 26,8	50	33,1 ± 31,1	-3,2 ± 29,6	-15,00 [-18,52;-11,48] p<0,001
	Chemoth.	167	39,4 ± 26,2	120	36,5 ± 24,4	
Übelkeit und Erbrechen						
Crizotinib	167	11,9 ± 20,9	50	12,3 ± 22,5	0,7 ± 17,7	-3,44 [-6,84;-0,05] p=0,047
	Chemoth.	167	11,6 ± 20,6	120	13,1 ± 21,1	
Schmerzen						
Crizotinib	167	25,9 ± 28,0	50	29,0 ± 33,6	0,3 ± 35,3	-9,93 [-13,23;-6,62] p<0,001
	Chemoth.	167	30,0 ± 28,1	120	23,6 ± 27,5	
Atemnot						
Crizotinib	165	31,4 ± 30,9	50	25,3 ± 34,0	-9,5 ± 36,0	-13,46 [-17,20;-9,73] p<0,001
	Chemoth.	167	90,9 ± 29,4	120	21,9 ± 27,2	
Schlaflosigkeit						
Crizotinib	167	29,0 ± 30,2	50	24,7 ± 32,9	-4,8 ± 39,7	-10,04 [-14,22;-5,87] p<0,001
	Chemoth.	167	31,5 ± 30,7	120	15,8 ± 24,0	
Appetitlosigkeit						
Crizotinib	166	24,3 ± 33,1	50	18,7 ± 30,2	-6,8 ± 31,9	-13,50 [-18,03;-8,97] p<0,001
	Chemoth.	167	26,3 ± 33,9	120	20,6 ± 26,4	
Verstopfung						
Crizotinib	167	16,4 ± 27,6	50	21,3 ± 32,1	8,8 ± 34,5	-4,43 [-9,00;0,13] p=0,057
	Chemoth.	166	16,1 ± 25,1	119	17,6 ± 27,0	
Diarrhoe						
Crizotinib	167	8,6 ± 18,6	50	10,0 ± 18,1	-4,1 ± 30,1	12,49 [8,98;16,00] p<0,001
	Chemoth.	166	7,4 ± 16,6	119	5,0 ± 12,8	
Finanzielle Schwierigkeiten						
Crizotinib	166	24,5 ± 29,9	49	27,2 ± 30,2	2,7 ± 27,1	-0,82 [-4,56;2,92] p=0,668
	Chemoth.	167	25,0 ± 31,6	119	23,5 ± 29,2	

Quelle: Tabellen 14.5.2.3.3, 14.5.2.3.5, 14.5.2.7.1 im Studienbericht

Abkürzungen: EOT = End of Treatment, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Chemoth. = Chemotherapie

Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population

¹ Baseline-Werte liegen im Studienbericht ausschließlich für die FAS Population vor.

² Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte: feste Effekte: Behandlung, Behandlung×Zeit, Baseline EORTC QLQ-C30-Wert; zufällige Effekte: Intercept, Zeit seit erster Dosisgabe; Maximum-Likelihood Verfahren

Die Analyse der mittleren Änderungen der Symptomscores bis zum Behandlungsende zeigt statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Crizotinib für Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit. Für das Symptom Diarrhoe liegt hingegen ein Vorteil zugunsten der Chemotherapie vor, während für Verstopfung und finanzielle Schwierigkeiten kein Unterschied zwischen den Therapiearmen zu erkennen ist.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.4 Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Der EORTC QLQ-LC13 ist ein Fragebogen zur Erhebung der (für das Lungenkarzinom spezifischen) Symptomatik. Der Fragebogen wurde von den Patienten jeweils zu Studienbeginn, zu jedem Zyklus-Beginn sowie am Studienende bzw. -abbruch ausgefüllt. Dies geschah jeweils vor jedweder Behandlung, Testung oder dem Arztkontakt. Der EORTC QLQ-LC13 fragt sowohl krankheitsspezifische Symptome (Atemnot, Husten, Bluthusten, verschiedene lokale Schmerzen) als auch therapiespezifische Symptome (Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie, Haarausfall) und den Gebrauch von Analgetika ab.</p> <p>Die Werte der einzelnen Skalen liegen jeweils zwischen 0 und 100: je höher der Wert, desto höher die Belastung des Patienten durch die Symptome.</p> <p>In diesem Abschnitt werden Responderanalysen dargestellt. Ein Patient gilt als Responder, wenn er im Mittel eine Verbesserung um mind. 10 Punkte erreicht hat (über alle beobachteten Zeitpunkte hinweg).</p> <p>Außerdem sind für Verschlechterungen Cox Proportional Hazards Modelle für die Zeit bis zum Eintreten der ersten Verschlechterung (<i>time-to-deterioration</i>) (um mind. 10 Punkte auf der Skala) berechnet. Die daraus resultierenden Hazard Ratios sind angegeben, des Weiteren werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.</p> <p>Zusätzlich sind die mittleren Änderungen zwischen Baseline und Studienende (EOT = End of Treatment) beider Studienarme dargestellt sowie die Differenzen dieser mittleren Änderungen zwischen den Studienarmen.</p> <p>Fehlende Werte werden nicht ersetzt.</p> <p>Die Berechnung der Differenzen erfolgt mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messwerte: feste Effekte: Behandlung, Behandlung×Zeit, Baseline EORTC QLQ-LC13-Wert; zufällige Effekte: Intercept, Zeit seit erster Dosisgabe.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die PRO-Evaluable-Population.</p>

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Lebensqualität und Tumor-spezifische Symptome sowie die gesundheitsbezogene Funktion werden von den Patienten berichtet, die Kenntnis über ihre Therapiezuweisung haben. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor. Durch die reduzierte Zahl der Patienten, für die zum Zeitpunkt EOT (*end of treatment*) Angaben zu diesem Endpunkt vorliegen, ist eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nicht auszuschließen. Aus diesem Grund und der offenen Studiendurchführung, welche zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene führt, ist insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung) – PRO-Evaluable-Population

Studie: PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie) RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert
	Responder/N	%	Responder/N	%	
Atemnot					
	66/166	39,8%	38/163	23,3%	1,7 [1,2-2,4], p=0,001 2,2 [1,3-3,5], p=0,001 16,4% [6,6%-26,3%], p=0,001
Husten					
	96/166	57,8%	72/163	44,2%	1,3 [1,1-1,6], p=0,013 1,7 [1,1-2,7], p=0,014 13,7% [3,0%-24,4%], p=0,012
Bluthusten					
	18/166	10,8%	16/163	9,8%	1,1 [0,6-2,1], p=0,760 1,1 [0,5-2,3], p=0,760 1,0% [-5,5%-7,6%], p=0,759
Mundschmerzen					
	15/166	9,0%	11/163	6,7%	1,3 [0,6-2,8], p=0,442 1,4 [0,6-3,1], p=0,443 2,3% [-3,5%-8,1%], p=0,441
Schluckbeschwerden					
	17/166	10,2%	26/163	16,0%	0,6 [0,4-1,1], p=0,125 0,6 [0,3-1,2], p=0,127 -5,7% [-13,0%-1,6%], p=0,124
Periphere Neuropathie					
	17/166	10,2%	27/163	16,6%	0,6 [0,4-1,1], p=0,092 0,6 [0,3-1,1], p=0,095 -6,3% [-13,7%-1,0%], p=0,091
Haarausfall					
	24/166	14,5%	20/163	12,3%	1,2 [0,7-2,0], p=0,560 1,2 [0,6-2,3], p=0,560 2,2% [-5,2%-9,5%], p=0,559
Schmerzen (Thorax)					
	55/166	33,1%	45/163	27,6%	1,2 [0,9-1,7], p=0,276 1,3 [0,8-2,1], p=0,276 5,5% [-4,4%-15,4%], p=0,275

Schmerzen (Arm oder Schulter)				
56/166	33,7%	50/163	30,7%	1,1 [0,8-1,5], p=0,553 1,2 [0,7-1,8], p=0,553 3,1% [-7,0%-13,2%], p=0,552
Schmerzen (andere)				
56/166	33,7%	57/163	35,0%	1,0 [0,7-1,3], p=0,814 0,9 [0,6-1,5], p=0,814 -1,2% [-11,5%-9,0%], p=0,814
Quelle: Zusatzanalysen (Responderanalysen) (41)				
¹ χ^2 -Test				
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall				
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population				

Für die Symptom scores „Atemnot“ und „Husten“ zeigt sich anhand der Responderanalysen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib gegenüber Chemotherapie. Durch die Responderdefinition sind diese Effekte auch als klinisch relevant einzustufen. Für die übrigen Symptom scores ist hingegen kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Therapiearmen zu erkennen.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen – PRO-Evaluable-Population

Studie: PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie) HR [95%-KI], p-Wert ²
	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median ¹ (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median ¹ (Monate) [95%-KI]	
Atemnot					
	88/165 53,3%	7,6 [4,0-16,1]	98/162 60,5%	1,4 [0,6-2,1]	0,55 [0,40-0,74], p<0,001
Husten					
	52/166 31,3%	21,4 [17,9-NA]	52/163 31,9%	NA [5,2-NA]	0,57 [0,37-0,87], p=0,009
Bluthusten					
	14/166 8,4%	NA [NA-NA]	17/162 10,5%	NA [NA-NA]	0,56 [0,26-1,20], p=0,131
Mundschmerzen					
	67/166 40,4%	NA [9,7-NA]	78/163 47,9%	4,4 [2,9-6,5]	0,63 [0,45-0,88], p=0,007
Schluckbeschwerden					
	66/165 40,0%	NA [11,1-NA]	47/163 28,8%	8,7 [5,7-NA]	1,19 [0,81-1,76], p=0,383
Periphere Neuropathie					
	94/166 56,6%	6,2 [2,8-10,9]	74/163 45,4%	4,9 [3,5-22,3]	0,98 [0,71-1,35], p=0,904
Haarausfall					
	53/166 31,9%	NA [15,9-NA]	85/163 52,1%	3,5 [2,1-4,7]	0,29 [0,19-0,42], p<0,001
Schmerzen (Thorax)					
	54/166 32,5%	NA [NA-NA]	59/163 36,2%	6,5 [6,5-NA]	0,65 [0,44-0,96], p=0,029

Schmerzen (Arm oder Schulter)				
60/166		48/162		
36,1%		29,6%		
	NA		8,7	0,88 [0,59-1,31], p=0,543
	[15,7-NA]		[6,5-NA]	
Schmerzen (andere)				
82/164		66/160		
50,0%		41,3%		
	7,7		6,5	0,91 [0,65-1,28], p=0,612
	[4,0-20,8]		[4,2-NA]	
Quelle: Zusatzanalysen (TTD) (41)				
¹ mediane Zeit bis ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte				
² zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests				
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, 95% -KI = 95% -Konfidenzintervall				
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population				

Für die Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte auf der Skala liegt für die Symptome „Atemnot“, „Husten“, „Mundschmerzen“, „Haarausfall“ und „Schmerzen (Thorax)“ jeweils ein statistisch signifikantes Hazard Ratio zugunsten von Crizotinib gegenüber Chemotherapie vor.

Nachfolgende Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die jeweiligen Morbiditätseindpunkte des EORTC-QLQ-LC13.

Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Atemnot
QLQ LC13 Dyspnoea

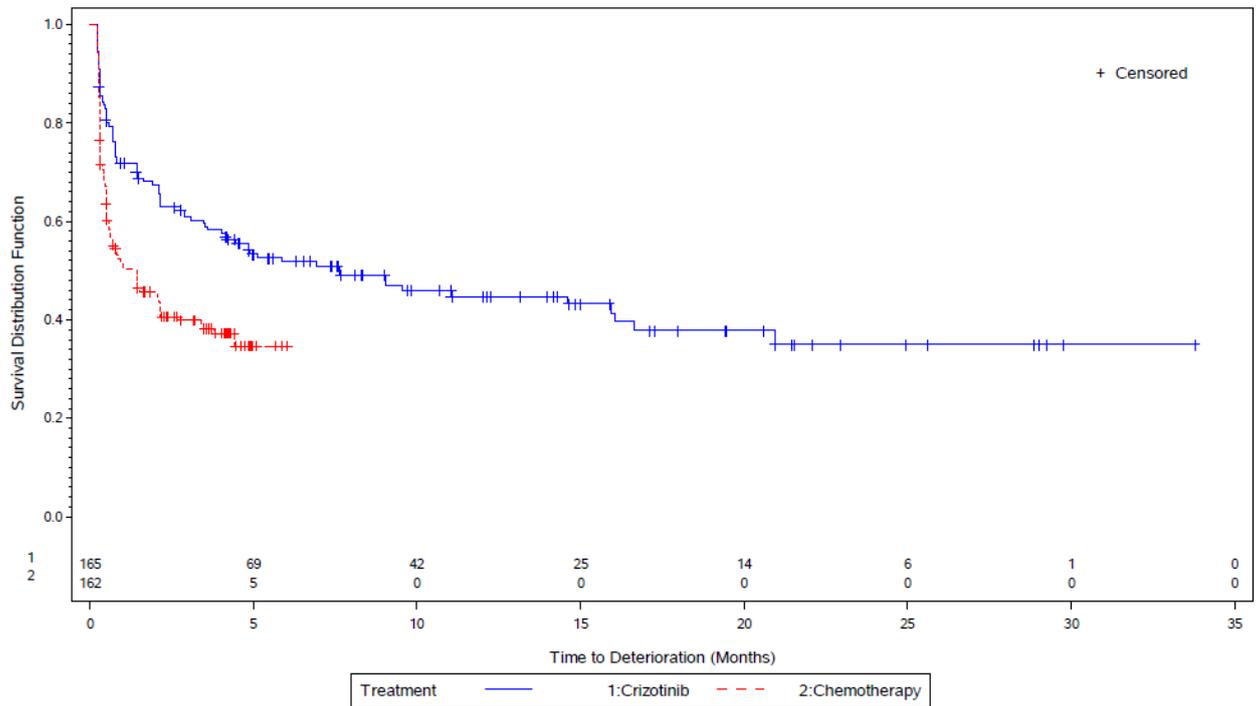


Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Husten
QLQ LC13 Coughing

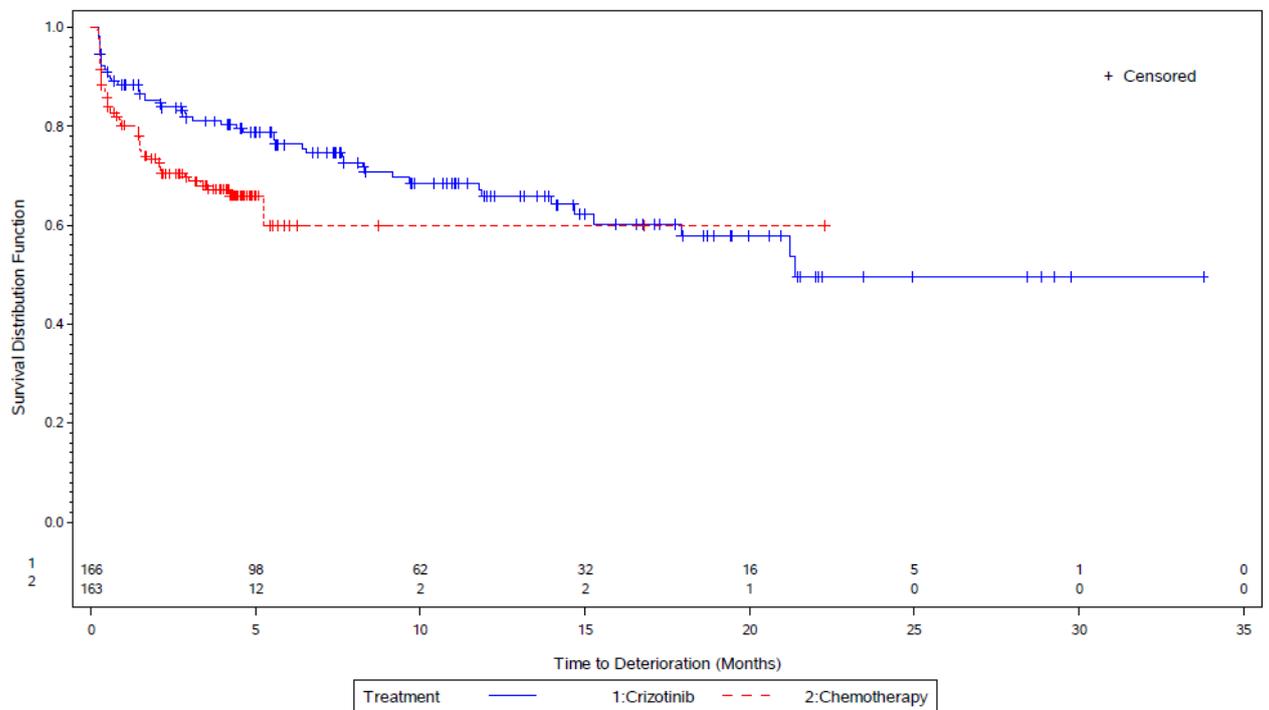


Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Bluthusten
QLQ LC13 Haemoptysis

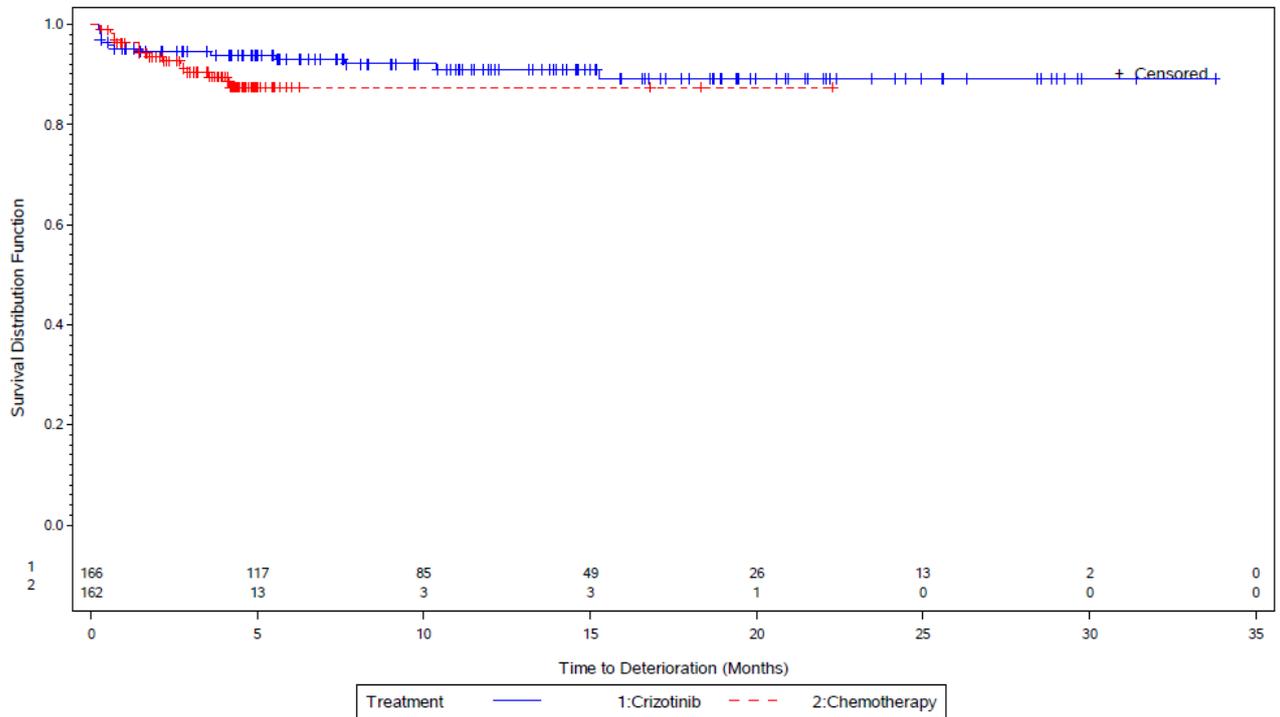


Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Mundschmerzen
QLQ LC13 Sore Mouth

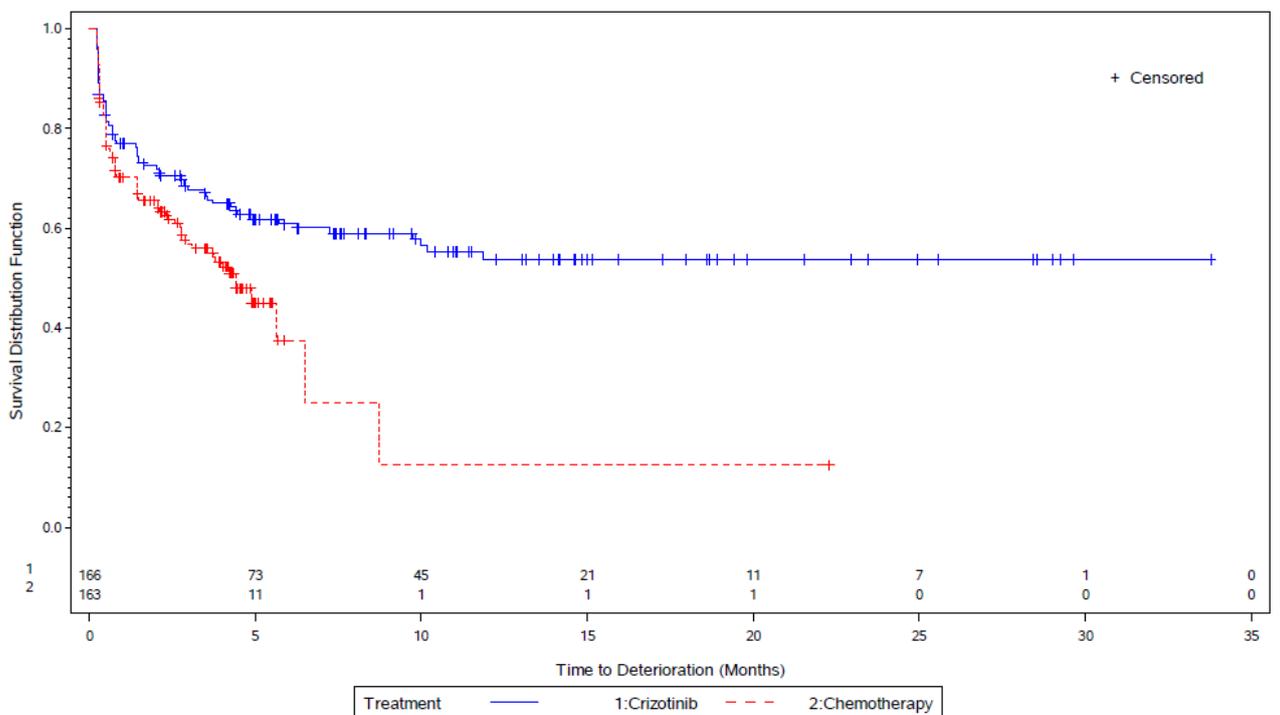


Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schluckbeschwerden

QLQ LC13 Dysphagia

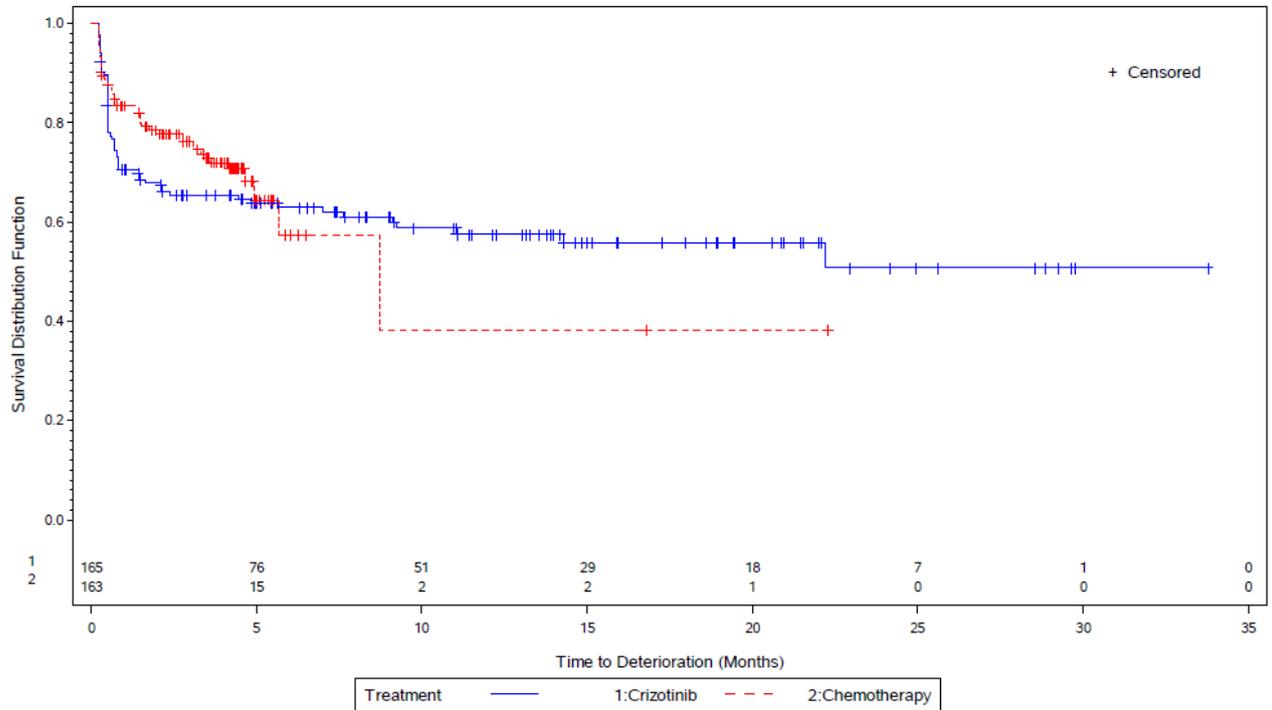


Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Periphere Neuropathie

QLQ LC13 Peripheral neuropathy

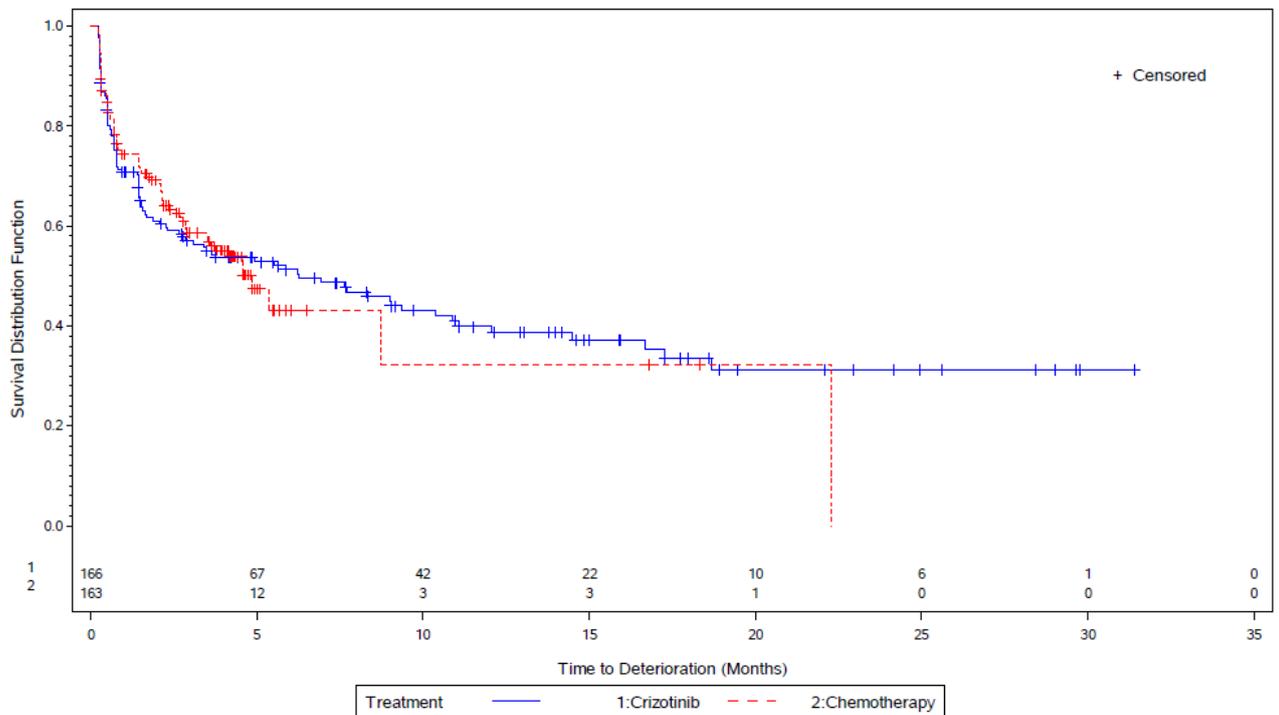


Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Haarausfall
QLQ LC13 Alopecia

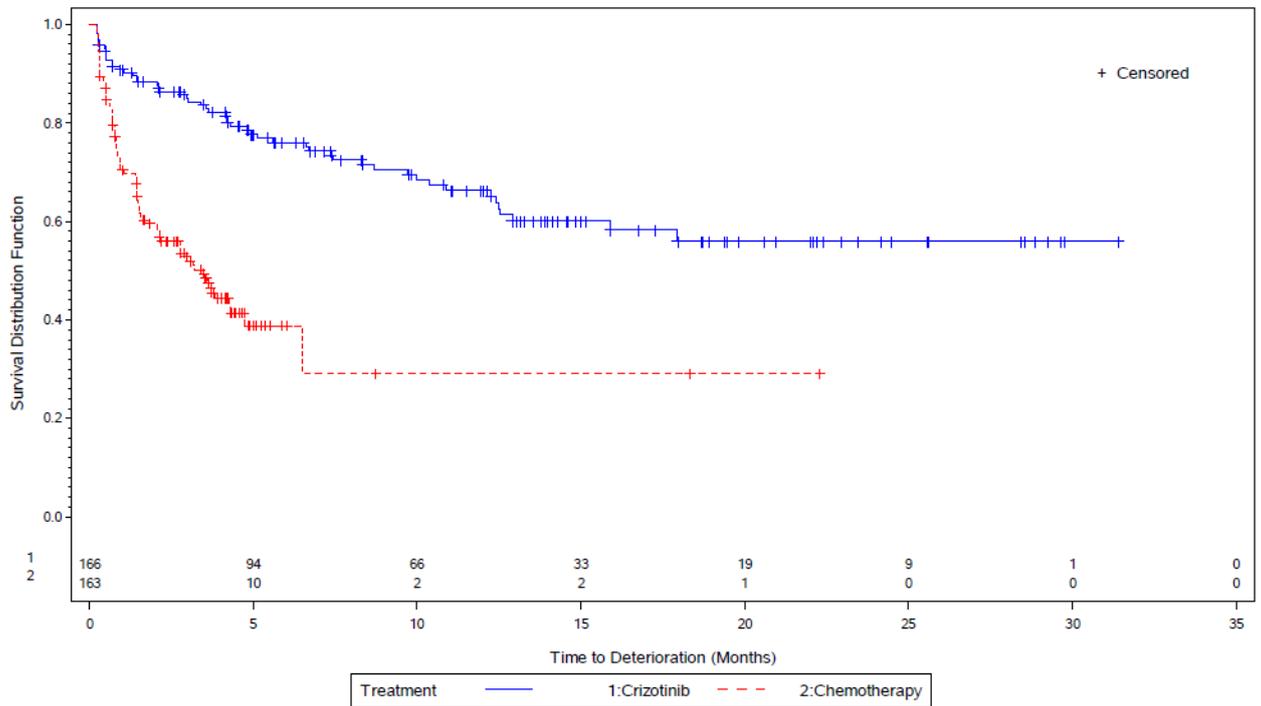


Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Thorax)
QLQ LC13 Pain in chest

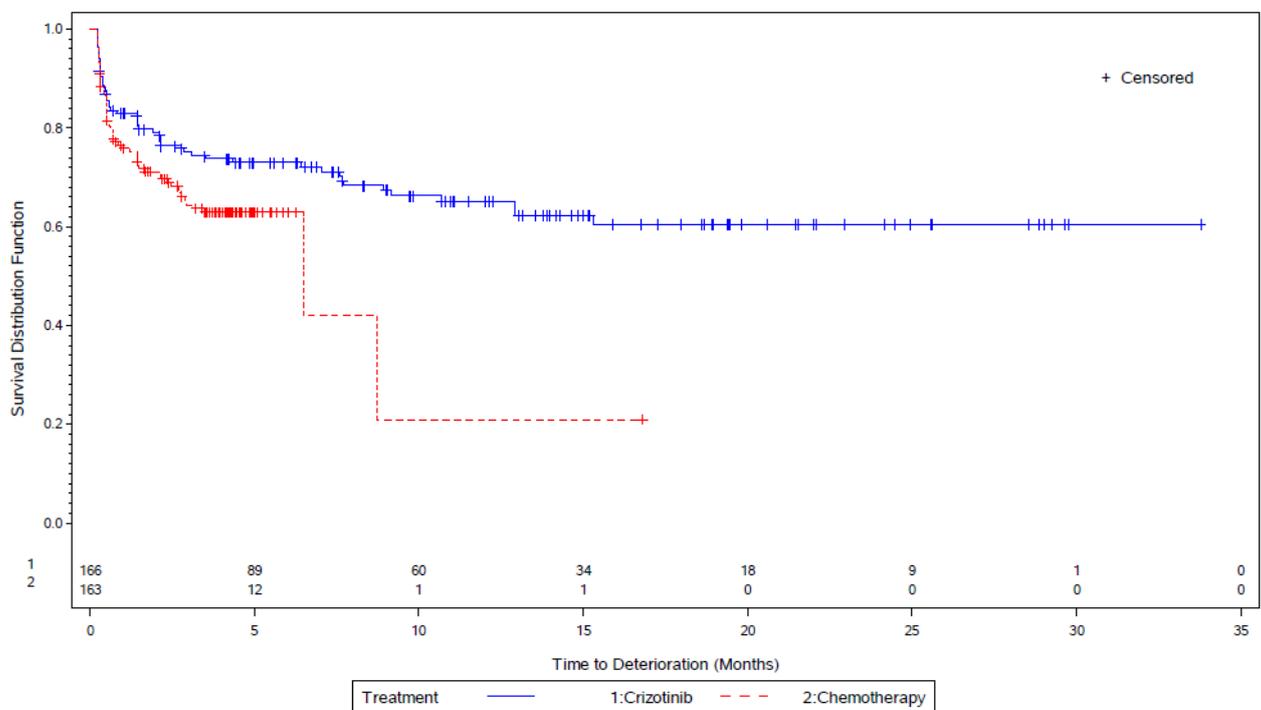


Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Arm oder Schulter)

QLQ LC13 Pain in Arm or Shoulder

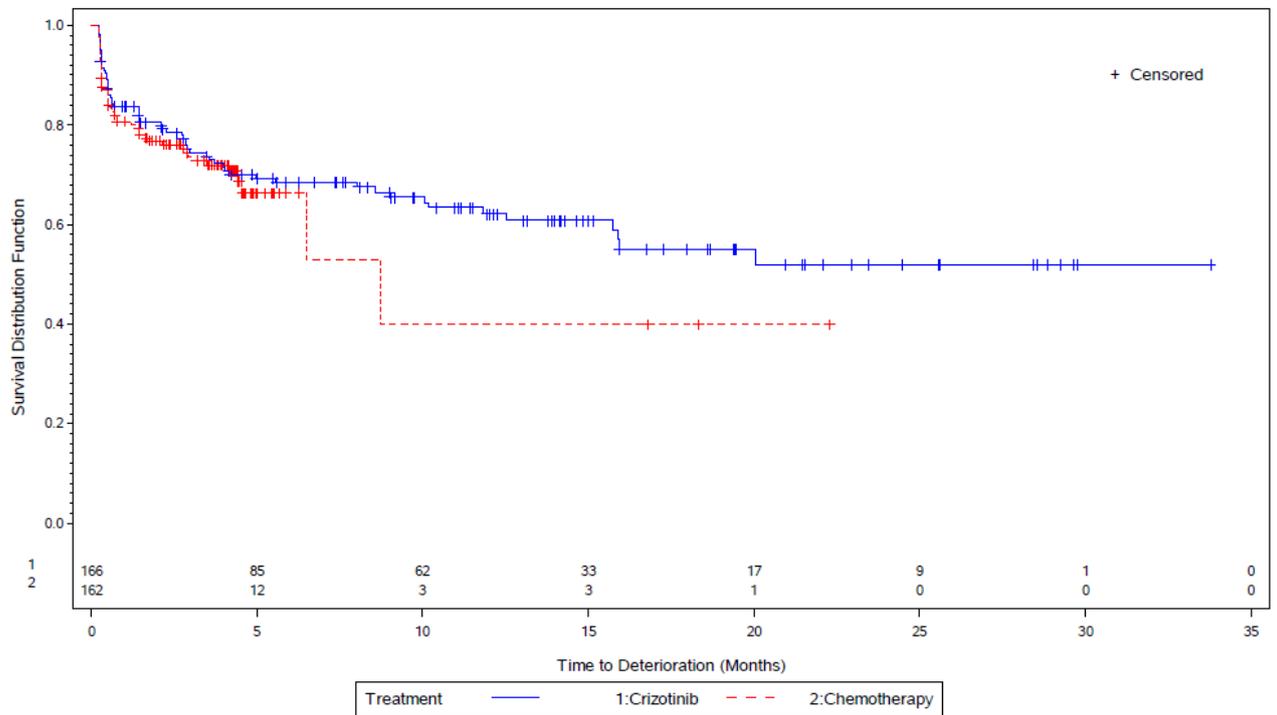


Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (andere)

QLQ LC13 Pain in other parts

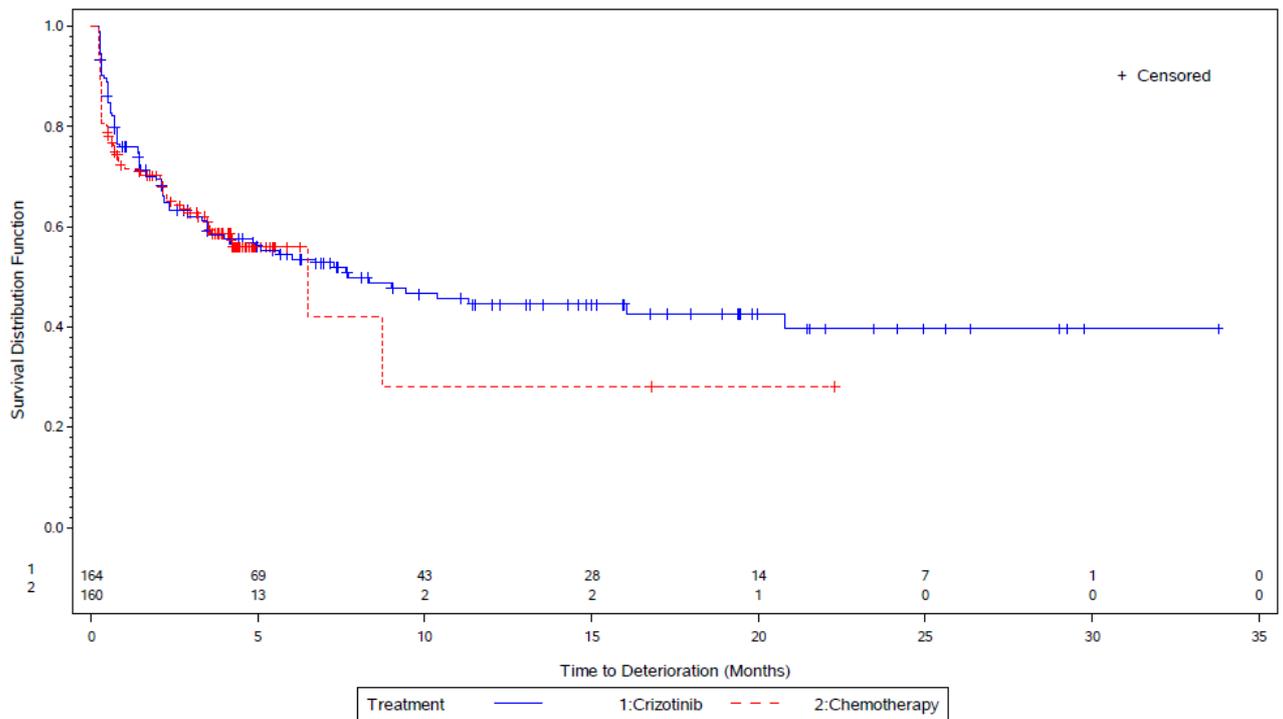


Tabelle 4-36: Ergebnisse für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PRO-Evaluable-Population

Studie	Baseline ¹		Behandlungsende EOT		Mittlere Änderung gegenüber Baseline	Mittlere Änderung Differenz ² Crizotinib – Chemotherapie [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	
Atemnot						
Crizotinib	166	25,1 ± 22,8	48	25,2 ± 28,4	-0,0 ± 27,6	-9,01
Chemoth.	166	27,5 ± 25,8	118	20,4 ± 20,0	-3,3 ± 24,2	[-11,96;-6,06] p<0,001
Husten						
Crizotinib	167	38,9 ± 28,0	48	31,3 ± 28,4	-10,4 ± 27,6	-8,39
Chemoth.	167	39,1 ± 29,7	118	22,0 ± 21,0	-14,0 ± 29,8	[-12,06;-4,72] p<0,001
Bluthusten						
Crizotinib	167	4,2 ± 12,2	49	2,0 ± 8,1	-2,8 ± 15,1	-0,88
Chemoth.	166	4,4 ± 14,0	118	2,5 ± 10,8	-2,0 ± 16,0	[-1,82;0,06] p=0,066
Mundschmerzen						
Crizotinib	167	4,8 ± 13,8	49	6,1 ± 14,7	3,5 ± 15,7	-2,15
Chemoth.	167	3,8 ± 12,9	118	9,3 ± 19,4	5,4 ± 23,6	[-5,00;0,69] p=0,138
Schluckbeschwerden						
Crizotinib	166	5,4 ± 14,4	49	4,8 ± 13,6	0,0 ± 16,8	0,67
Chemoth.	167	9,2 ± 20,9	118	5,6 ± 15,9	-0,6 ± 15,2	[-1,78;3,11] p=0,594
Periphere Neuropathie						
Crizotinib	167	6,2 ± 15,8	48	12,5 ± 25,4	7,6 ± 27,7	3,35
Chemoth.	167	12,2 ± 24,1	118	17,2 ± 25,3	3,4 ± 31,4	[0,11;6,59] p=0,043
Haarausfall						
Crizotinib	167	11,6 ± 28,3	48	9,0 ± 22,5	-2,8 ± 34,9	-4,81
Chemoth.	167	13,2 ± 29,7	118	18,1 ± 26,4	6,6 ± 39,2	[-8,52;-1,11] p=0,011
Schmerzen (Thorax)						
Crizotinib	167	19,0 ± 24,9	49	21,1 ± 26,1	-6,3 ± 29,7	-8,10
Chemoth.	166	19,9 ± 23,2	118	14,4 ± 21,1	-3,7 ± 23,5	[-11,35;-4,84] p<0,001
Schmerzen (Arm oder Schulter)						
Crizotinib	167	18,1 ± 24,7	49	14,3 ± 24,5	-11,1 ± 26,9	-6,05
Chemoth.	166	22,1 ± 28,3	118	13,0 ± 23,1	-8,3 ± 29,4	[-9,22;-2,88] p<0,001
Schmerzen (andere)						
Crizotinib	165	23,0 ± 29,6	48	22,9 ± 33,8	-5,1 ± 40,3	-6,77
Chemoth.	164	27,2 ± 31,2	115	19,4 ± 27,9	-7,4 ± 29,6	[-10,24;-3,31] p<0,001

Quelle: Tabellen 14.5.2.3.3, 14.5.2.3.5, 14.5.2.7.2 im Studienbericht

Abkürzungen: EOT = End of Treatment, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Chemoth. = Chemotherapie

Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population

¹ Baseline-Werte liegen im Studienbericht ausschließlich für die FAS Population vor.

² Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte: feste Effekte: Behandlung, Behandlung×Zeit, Baseline EORTC QLQ-LC13-Wert; zufällige Effekte: Intercept, Zeit seit erster Dosisgabe; Maximum-Likelihood Verfahren

Die Analyse der mittleren Änderungen der Symptomscores bis zum Behandlungsende zeigt für die folgenden Symptomscores statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Crizotinib: Atemnot, Husten, Haarausfall, Schmerzen (Thorax, Arm/Schulter oder andere). Für periphere Neuropathie ist hingegen ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Chemotherapie zu erkennen. Für die restlichen Symptome (Bluthusten, Mundschmerzen, Schluckbeschwerden) sind keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen zu sehen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.5 Morbidität (PRO): Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13 – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Morbidität (PRO): Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Beim Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung“ (TTD: time to deterioration) handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Angaben des EORTC QLQ-LC13 (siehe Abschnitt zu den QLQ-LC13 Ergebnissen) zu den Symptomen Schmerz (Thorax), Atemnot und Husten zusammensetzt.</p> <p>Die Zeit bis zur Verschlechterung bzgl. der Symptome Schmerz (Thorax), Atemnot und Husten ist definiert als die Dauer zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt, an dem erstmals eine Verschlechterung gegenüber Baseline um mindestens 10 Punkte (auf der jeweiligen Symptomskala des QLQ-LC13) für mindestens eines der genannten drei Symptome dokumentiert wurde. Patienten, die keine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in jedwedem der drei Symptome erfahren haben, wurden zensiert zum Zeitpunkt der letzten QLQ-LC13-Erhebung. Die Auswahl der Einzelkomponenten wurde a priori im Studienprotokoll festgelegt.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, die medianen Zeiten bis zur Verschlechterung und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als Effektschätzer (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox); zusätzlich wird das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe (inklusive der Angabe der Patientenzahl, die zu ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen) grafisch veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die PRO-Evaluable-Population.</p>

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (PRO): Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Lebensqualität und Tumor-spezifische Symptome sowie die gesundheitsbezogene Funktion werden von den Patienten berichtet, die Kenntnis über ihre Therapiezuweisung haben. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor. Durch die geringe Zahl der Patienten, für die zum Zeitpunkt EOT (*end of treatment*) Angaben zu diesem Endpunkt vorliegen, ist eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nicht auszuschließen. Aus diesem Grund und der offenen Studiendurchführung, welche zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene führt, ist insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt auszugehen.

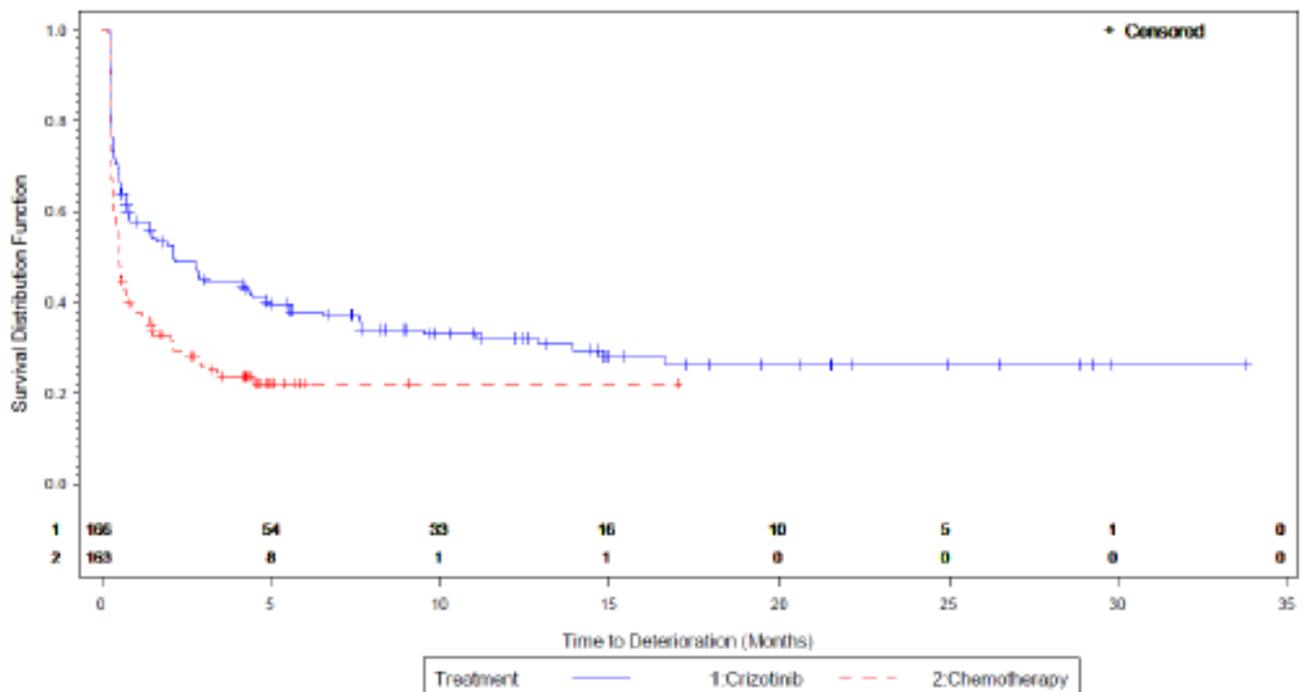
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (PRO): Zeit bis zur Verschlechterung gemäß QLQ-LC13 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Morbidität (PRO): Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PRO-Evaluable-Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	
	Ereignis/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert ¹
PROFILE 1014	111/166 (66,9)	2,1 [1,4-4,3]	123/163 (75,5)	0,5 [0,4-0,7]	0,615 [0,472-0,802]	<0,001
Quelle: Tabelle 14.5.2.2.1 im CSR						
¹ zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall						
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bzgl. mind. eines der folgenden EORTC QLQ-LC13 Symptome: Schmerz (Thorax), Husten, Atemnot						
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe (PRO Evaluable Population)						
p-Wert basiert auf einem zweiseitigen, unstratifizierten Log-Rank-Test						

Es besteht ein deutlicher Unterschied zwischen den medianen Zeiten bis zur Verschlechterung in beiden Behandlungsarmen (2,1 vs. 0,5 Monate für Crizotinib bzw. Chemotherapie). Das Hazard Ratio ist mit 0,615 deutlich statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib ($p < 0,001$). Dadurch, dass die Verschlechterung mit mindestens 10 Punkten jeweils einer klinisch relevanten Verschlechterung entspricht, sind statistisch signifikante Unterschiede unmittelbar auch klinisch relevant. Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert nach Behandlungsarm.

Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13



Quelle: Abbildung 14.5.1 im Studienbericht

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.6 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Als unerwünschte Ereignisse ("adverse events") werden jegliche während der Studientherapie auftretende ("all causality"), unerwünschte (medizinische) Ereignisse definiert. Sie müssen nicht unbedingt einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation aufweisen.</p> <p>Der Berichtszeitraum für unerwünschte Ereignisse umfasst den gesamten Behandlungszeitraum der Studientherapie einschließlich einer 28-tägigen Periode nach der letzten Einnahme der jeweiligen Studienmedikation.</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse wurden vom Prüfarzt anhand der CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) (Version 4.0) hinsichtlich des Schweregrads klassifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CTCAE-Schweregrad 1: MILD (geringfügige UE) • CTCAE-Schweregrad 2: MODERATE (moderate UE) • CTCAE-Schweregrad 3: SEVERE (schwerwiegende UE) • CTCAE-Schweregrad 4: LIFE-THREATENING or DISABLING (lebensbedrohende oder zur Behinderung führende UE) • CTCAE-Schweregrad 5: DEATH RELATED TO adverse event (Tod bedingt durch UE) <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse zu den UE von Grad 3 oder 4 dargestellt. Ein Patient wird demnach "gezählt", falls er mind. ein UE vom Grad 3 oder 4 dokumentiert hatte.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Des Weiteren werden als Sensitivitätsanalysen zur Ergänzung der Kaplan-Meier-Analysen bzw. Cox-Modelle Analysen vorgelegt, die mehrfache Ereignisse des gleichen Typs bei einem Patienten einbeziehen (sogenannte "recurrent event" Modelle). Dafür wird das Hazard Ratio aus den dazugehörigen Andersen-Gill Modellen angegeben (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert). Außerdem wird mittels <i>Mean Cumulative Function-Plots</i> (inkl. 95%-Konfidenzbänder) die kumulative Verteilungsfunktion der ggfs. mehrfachen Ereignisse pro Behandlungsarm grafisch gegenübergestellt.</p> <p>Zudem werden sog. <i>competing risk</i> Analysen nach Fine & Gray durchgeführt und cumulative incidence function Plots dargestellt. Als konkurrierende Ereignisse sind dabei die folgenden definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • Studienabbruch aus einem anderen Grund als Tod oder Progress. <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In die Analyse der Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit gehen Patienten der Safety-Analysis-Population ein, also alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Dies entspricht einem Standardvorgehen bei Verträglichkeitsanalysen. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Analysis-Population war nur geringfügig niedriger als in der FA-Population (um 1 Patienten (0,6%) im Crizotinibarm, um 2 Patienten (1,2%) im Chemotherapiearm, da diese Patienten niemals Studienmedikation erhalten haben), so dass hierdurch nicht mit einem erhöhten Verzerrungspotenzial gerechnet werden muss.

Zum Zeitpunkt der Auswertung (Datenschnitt zum 30.11.2013) war die Studie noch nicht abgeschlossen. Hierdurch ist die Erfassung unerwünschter Ereignisse insbesondere bei Patienten mit guter Prognose bzw. gutem Ansprechen auf die jeweilige Studientherapie noch nicht abgeschlossen. Alle Patienten wiesen - vorbehaltlich eines vorzeitigen Therapieabbruchs bzw. Todes - einen Beobachtungszeitraum von mindestens 1 und maximal 34 Monaten auf. Dies führt zusammen mit der durch die Wirksamkeit gesteuerten Therapiedauer zu einer hohen Bandbreite an individuellen Beobachtungsfenstern für unerwünschte Ereignisse.

Die fehlende Verblindung führt allgemein zu einer höheren Aufmerksamkeit für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, welches je nach Art der Nebenwirkung eine Unter- oder Überschätzung des Risikos entweder für Crizotinib oder Chemotherapie bedingt.

Für Patienten im Crizotinibarm kann zudem die Wahrscheinlichkeit, dass UE berichtet werden, aus folgenden Gründen höher sein als im Chemotherapiearm:

- Durch die im Median um ca. viereinhalb Monate längere Behandlungszeit mit Crizotinib (47,4 Wochen) als mit Chemotherapie (18 Wochen) besteht für die Patienten in der Crizotinib-Behandlungsgruppe ein längerer Beobachtungszeitraum.
- Das Studienprotokoll sieht vor, dass Patienten auch nach Erreichen des Endpunkts PFS (basierend auf IRR anhand der RECIST-Kriterien) weiter im Rahmen der Studie behandelt werden konnten. Die in diesem Zeitraum beobachteten UE werden im Rahmen der Studie PROFILE 1014 berichtet.
- Für Patienten im Chemotherapiearm sieht das Studienprotokoll vor, dass sie nach Erreichen des Endpunkts PFS mit Crizotinib behandelt werden können. Die bei diesen Patienten auftretenden UE werden jeweils bis zum Zeitpunkt des *Switch* unter der Chemotherapie dokumentiert und berichtet. Ereignisse der *Switch*-Patienten, die unter Crizotinib auftreten, werden separat im Studienbericht (Tabelle 47 und 58) dargestellt.

Ein quantitativer Vergleich der beiden Behandlungsgruppen auf der Basis eines rohen relativen Risikos, welches als Verhältnis des prozentualen Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie berechnet wird, wäre dadurch zuungunsten von Crizotinib verzerrt und somit für den Nachweis und die Beurteilung des Ausmaßes eines Zusatznutzens ungeeignet.

Fazit Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE:

Insgesamt ist von einem Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretens-Häufigkeiten von UE angestellt wird.

Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier CTCAE Grad 3 oder 4). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Es werden zusätzlich aus Andersen-Gill Modellen geschätzte Hazard Ratios (inkl. 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten) als Effektschätzer angegeben, die die Eigenschaft haben, dass sie das zeitbezogene Risiko für Ereignisse (hier UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4)

schätzen, wobei die ggfs. mehrfachen Ereignisse des gleichen Typs, die bei ein und demselben Patienten im Studienverlauf auftreten können, berücksichtigt werden. Damit kann beurteilt werden, wie stark diese Möglichkeit des Mehrfach-Auftretens die aus den Cox-Modellen geschätzten Hazard Ratios für das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des jeweils ersten Ereignisses weiterhin beeinflusst. Zur Veranschaulichung werden zusätzlich die *Mean Cumulative Functions* (inkl. der punktweisen 95%-Konfidenzintervalle) pro Behandlungsarm grafisch dargestellt. Zudem wird anhand einer *competing risk* Analyse (Fine & Gray Modelle sowie *Cumulative Incidence Plots*) der Einfluss konkurrierender Risiken bei der Modellierung der Hazard Ratios untersucht.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

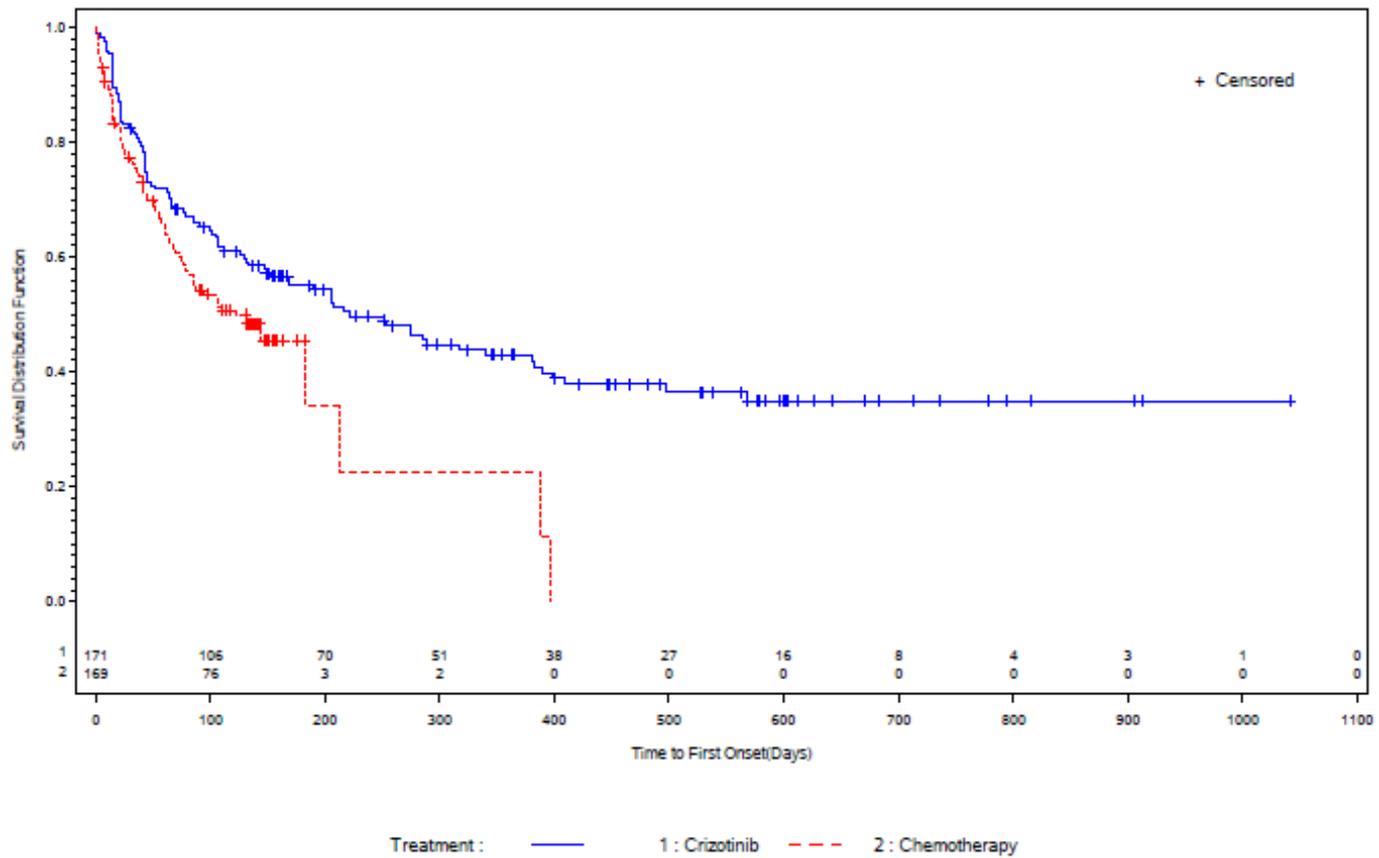
Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
PROFILE 1014	97/171 (56,7)	221 [149-382]	87/169 (51,5)	122 [79-212]	1,10 [0,91-1,34], p=0,333 1,24 [0,71-1,89], p=0,332 5,3% [-5,3%;15,8%], p=0,332 0,679 [0,497-0,929], p=0,015
Andersen-Gill-Modell für wiederholt auftretende Ereignisse: HR [95%-KI], p-Wert³					0,732 [0,526-1,019], p=0,065
Fine & Gray <i>competing risk</i> Analyse: HR [95%-KI], p-Wert³					1,035 [0,774-1,384], p=0,815
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
³ zweiseitiger Wald- χ^2 -Test					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall					

Die Rate der Patienten mit Grad 3/4 UE ist im Crizotinibarm mit 56,7% etwas höher als im Chemotherapiearm (51,5%). Das Relative Risiko ist nicht statistisch signifikant. Die Time-

To-Event Analyse ergibt hingegen ein Hazard Ratio zugunsten von Crizotinib, welches zudem statistisch signifikant ist ($p=0,015$). Dieser Trend wird auch das Ergebnis des Andersen-Gill-Modells gestützt, welches das wiederholte Auftreten von Ereignissen im zeitlichen Verlauf berücksichtigt ($p=0,065$). Das Ergebnis der competing risk Analyse zeigt keinen Unterschied zwischen beiden Therapiearmen ($p=0,815$).

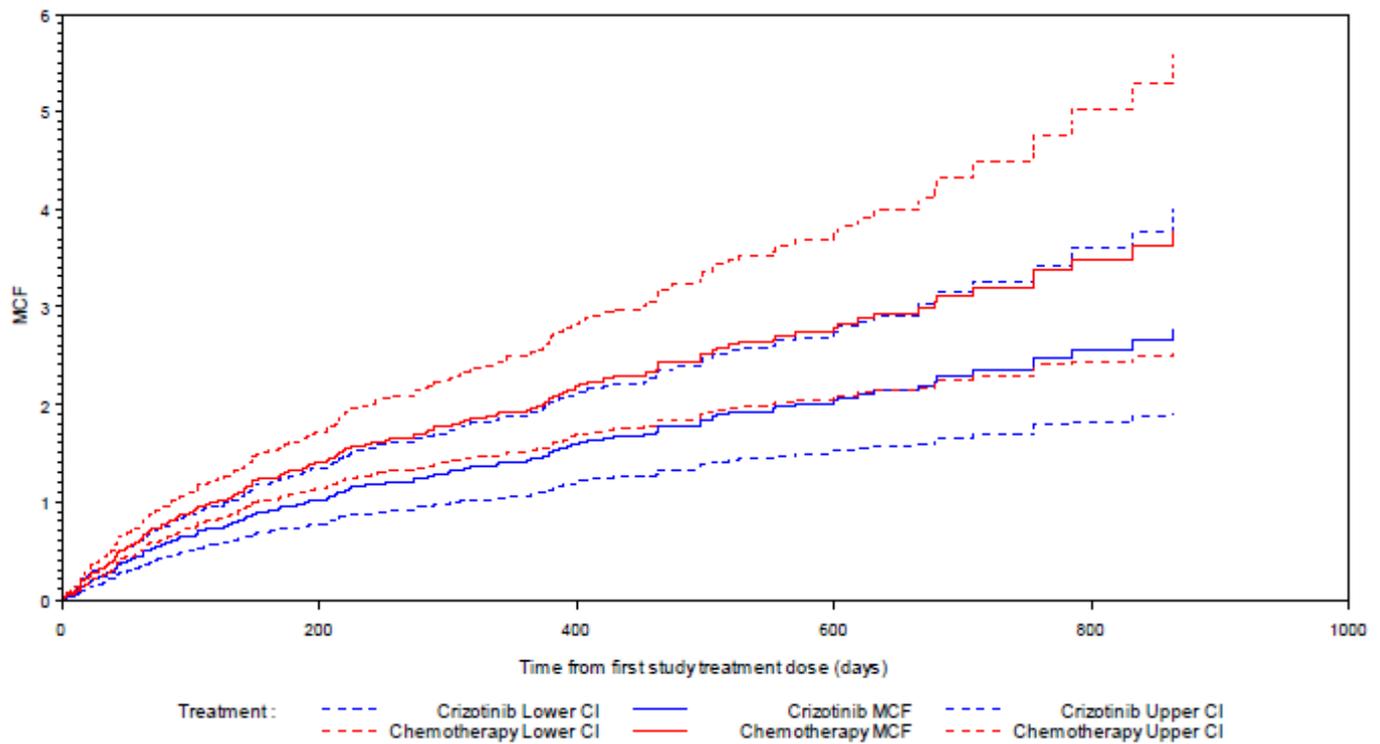
Folgende Abbildung 31 zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme. Außerdem sind im Sinne einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse die *Mean Cumulative Functions* (inkl. der punktwisen 95%-Konfidenzintervalle) bei Berücksichtigung aller Ereignisse dargestellt. Die MCF-Grafik (Abbildung 32) zeigt einen proportionalen Anstieg beider Behandlungsarme über die Zeit, wobei ein proportionaler Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen über die gesamte Behandlungsdauer besteht, jedoch überlappen die Konfidenzintervalle. Die statistische Signifikanz wird in dieser Sensitivitätsanalyse nicht erreicht, jedoch ist das hierfür geschätzte Hazard-Ratio im Vergleich zur Schätzung aus dem Cox-Modell nur geringfügig unterschiedlich. Es ist daher kein Vorteil einer der beiden Therapien gegenüber der anderen Therapie zu erkennen, wenn das wiederholte Auftreten von Ereignissen berücksichtigt wird. Der *Cumulative Incidence Function Plot* in Abbildung 33 zeigt einen steileren Anstieg im Chemotherapie-Arm, wobei jedoch die Konfidenzintervalle weitgehend überlappen und bereits nach ca. 200 Tagen Studiendauer eine Beurteilung wegen der geringen Zahl von Patienten unter Risiko fraglich wird. Aus dem Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven und der *Cumulative Incidence* Funktionen lässt sich jedoch ableiten, dass keine wesentlichen Beiträge durch konkurrierende Risiken die Beurteilung der Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 31) beeinträchtigen und von daher auch der beobachtete Effekt bezüglich des Hazard-Ratios plausibel der Behandlung zuzuschreiben ist.

Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4



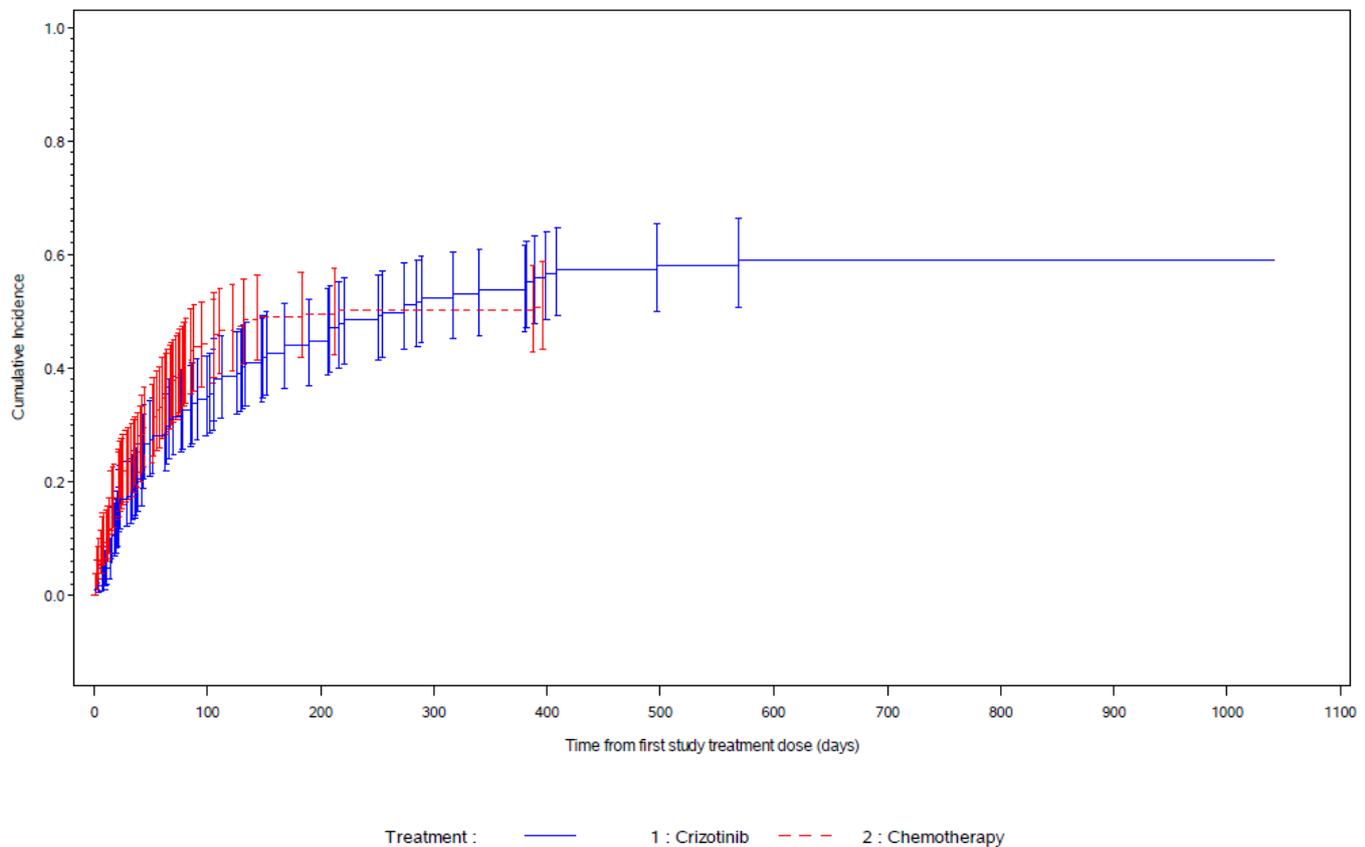
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Abbildung 32: Mean Cumulative Function Plot für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Abbildung 33: Cumulative Incidence Function Plot für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.7 Sicherheit/Verträglichkeit: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Als unerwünschte Ereignisse ("adverse events") werden jegliche während der Studientherapie auftretende ("all causality"), unerwünschte (medizinische) Ereignisse definiert. Sie müssen nicht unbedingt einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation aufweisen.</p> <p>Der Berichtszeitraum für unerwünschte Ereignisse umfasst den gesamten Behandlungszeitraum der Studientherapie einschließlich einer 28-tägigen Periode nach der letzten Einnahme der jeweiligen Studienmedikation.</p> <p>Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE: "serious adverse event") wurden die folgenden Ereignisse bezeichnet, wenn sie sich in Zusammenhang mit der Therapie ereigneten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • Lebensbedrohliches Ereignis • Stationäre Behandlung oder eine Verlängerung einer stationären Behandlung • Eintritt anhaltender Erwerbsunfähigkeit oder Behinderung • Kongenitale Anomalie und Geburtsfehler <p>Tumorprogression während der Studie (einschließlich Zeichen und Symptome der Progression) und stationäre Behandlung aufgrund der Tumorprogression werden nicht als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet. Wenn die Tumorprogression allerdings während der Studie oder während des Berichtszeitraumes zum Tod führte, dann muss dies als schwerwiegendes, unerwünschtes Ereignis mit CTCAE-Schweregrad 5 (Tod im Zusammenhang mit dem UE) berichtet werden.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Des Weiteren werden als Sensitivitätsanalysen zur Ergänzung der Kaplan-Meier-Analysen bzw. Cox-Modelle Analysen vorgelegt, die mehrfache Ereignisse des gleichen Typs bei einem Patienten einbeziehen (sogenannte "recurrent event" Modelle). Dafür wird das Hazard Ratio aus den dazugehörigen Andersen-Gill Modellen angegeben (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert). Außerdem wird mittels Mean Cumulative Function-Plots (inkl. 95%-Konfidenzbänder) die kumulative Verteilungsfunktion der ggfs. mehrfachen Ereignisse pro Behandlungsarm graphisch gegenübergestellt.</p> <p>Zudem werden sog. <i>competing risk</i> Analysen nach Fine & Gray durchgeführt und cumulative incidence function Plots dargestellt. Als konkurrierende Ereignisse sind dabei die folgenden definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • Studienabbruch aus einem anderen Grund als Tod oder Progress. <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier SUE). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Es werden zusätzlich aus Andersen-Gill Modellen geschätzte Hazard Ratios (inkl. 95%-Konfidenzintervallen und p-Wert) als Effektschätzer angegeben, die die Eigenschaft haben, dass sie das zeitbezogene Risiko für Ereignisse (hier SUE) schätzen, wobei die ggfs. mehrfachen Ereignisse des gleichen Typs, die bei ein und demselben Patienten im Studienverlauf auftreten können, berücksichtigt werden. Damit kann beurteilt werden, wie stark diese Möglichkeit des Mehrfach-Auftretens die aus den Cox-Modellen geschätzten Hazard Ratios für das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des jeweils ersten Ereignisses weiterhin beeinflusst. Zur Veranschaulichung werden zusätzlich die *Mean Cumulative Functions* (inkl. der punktwisen 95%-Konfidenzintervalle) pro Behandlungsarm grafisch dargestellt. Zudem wird anhand einer *competing risk* Analyse (Fine & Gray Modelle sowie

Cumulative Incidence Plots) der Einfluss konkurrierender Risiken bei der Modellierung der Hazard Ratios untersucht.

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
PROFILE 1014	58/171 (33,9)	NA [514-NA]	47/169 (27,8)	210 [202-284]	1,22 [0,89-1,68], p=0,224 1,33 [0,84-2,11], p=0,224 6,1% [-3,7%;15,9%], p=0,223 0,697 [0,455-1,069], p=0,098
Andersen-Gill-Modell für wiederholt auftretende Ereignisse: HR [95%-KI], p-Wert³					0,729 [0,456-1,167], p=0,188
Fine & Gray competing risk Analyse: HR [95%-KI], p-Wert³					1,205 [0,819-1,772], p=0,345
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
³ zweiseitiger Wald- χ^2 -Test					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Rate der Patienten mit SUE ist im Crizotinibarm mit 33,9% etwas höher als im Chemotherapiearm (27,8%). Das relative Risiko ist nicht statistisch signifikant. Das Hazard Ratio zeigt zwar einen Trend zugunsten von Crizotinib, dieser ist jedoch nicht statistisch signifikant (p=0,098).

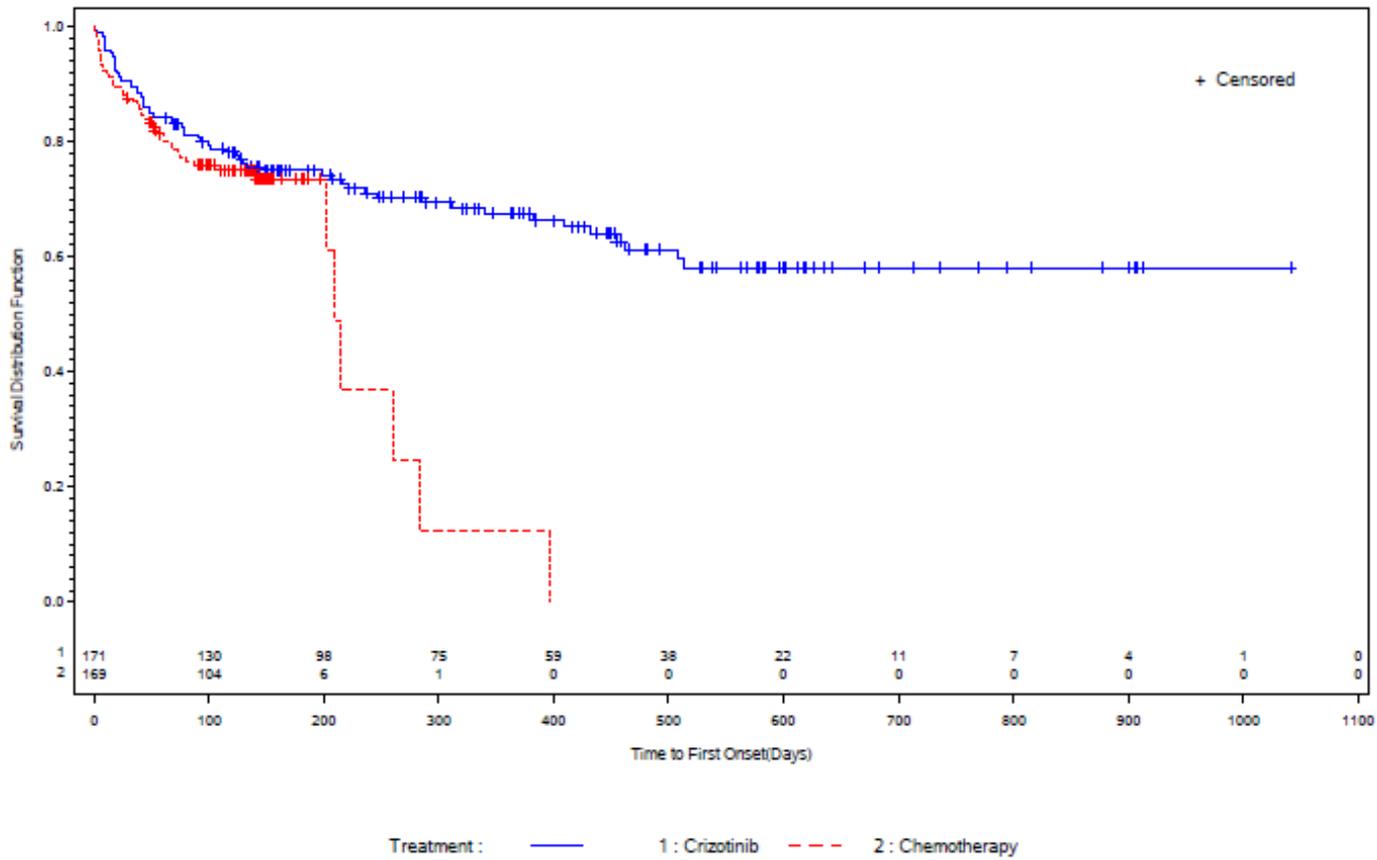
Auch hierfür wurden im Sinne von Sensitivitätsanalysen sowohl Andersen-Gill-Modelle zur Berücksichtigung von wiederholten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen als auch Fine & Gray-Modelle zur Berücksichtigung konkurrierender Risiken gerechnet. Es zeigt sich,

dass auch im Ergebnis des Andersen-Gill-Modells ein Trend zugunsten von Crizotinib ablesbar ist. Darin ist das wiederholte Auftreten von Ereignissen im zeitlichen Verlauf berücksichtigt ($p=0,188$).

Das Ergebnis des Fine & Gray-Modells zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapien.

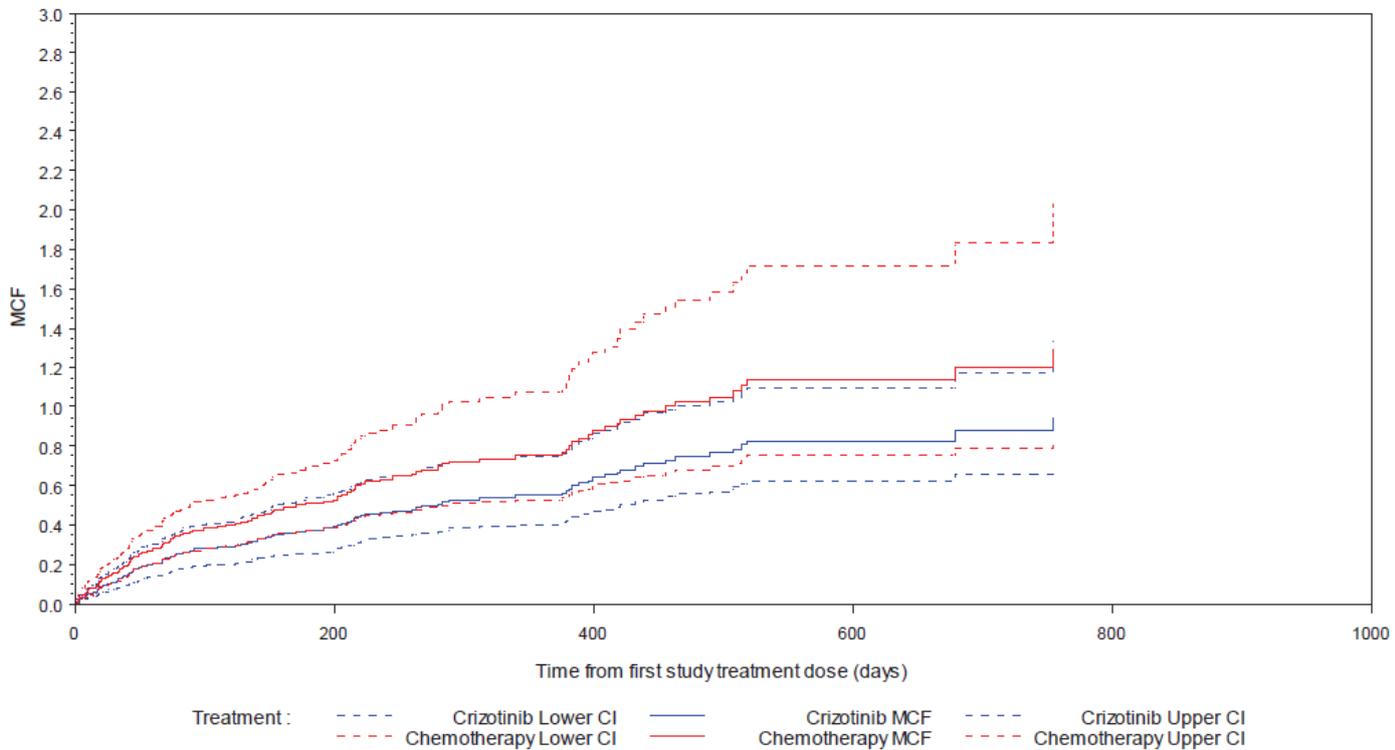
Folgende Abbildung 34 zeigt die Kaplan-Meier Kurven (inklusive der tödlichen SUE) stratifiziert für die beiden Therapiearme. Außerdem sind die *Mean Cumulative Functions* (inkl. der punktwisen 95%-Konfidenzintervalle) bei Berücksichtigung aller Ereignisse dargestellt. Die MCF-Grafik (Abbildung 35) zeigt einen proportionalen Anstieg beider Behandlungsarme über die Zeit, wobei ein proportionaler Unterschied zwischen den beiden Kurven besteht, jedoch die Konfidenzintervalle überlappen. Der *Cumulative Incidence Function Plot* in Abbildung 36 zeigt keinen wesentlichen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen, da die Konfidenzintervalle durchgehend weitgehend überlappen und bereits nach ca. 200 Tagen Studiendauer eine Beurteilung wegen der geringen Zahl von Patienten unter Risiko fraglich wird. Aus dem Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven und der *Cumulative Incidence* Funktionen lässt sich jedoch ableiten, dass keine wesentlichen Beiträge durch konkurrierende Risiken die Beurteilung der Kaplan-Meier-Kurven beeinträchtigen und von daher hier keine separate Berücksichtigung von ursachen-spezifischen Risiken erforderlich ist.

Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse



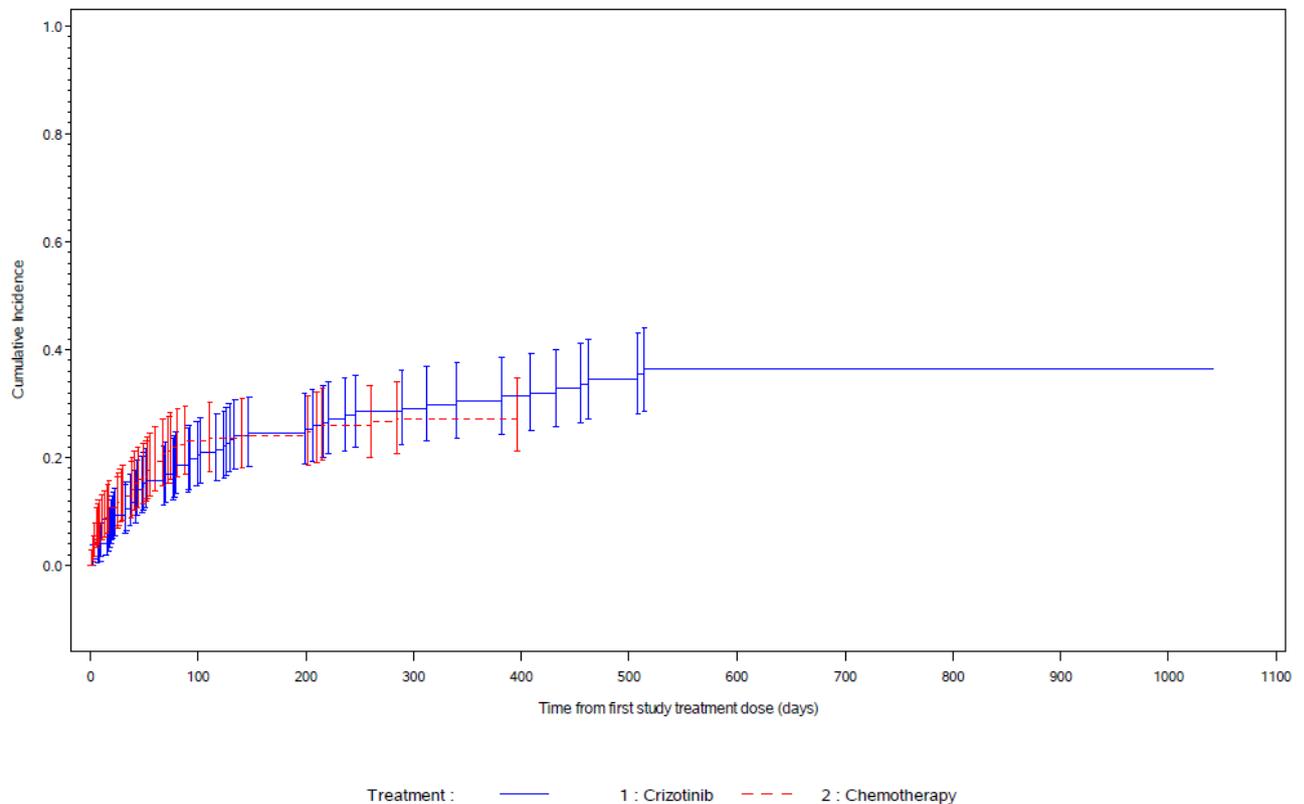
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Abbildung 35: Mean Cumulative Function Plot für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Abbildung 36: Cumulative Incidence Function Plot für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.8 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt hatten, dargestellt.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Zudem werden als Sensitivitätsanalysen sog. <i>competing risk</i> Analysen nach Fine & Gray durchgeführt und cumulative incidence function Plots dargestellt. Als konkurrierende Ereignisse sind dabei die folgenden definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • Studienabbruch aus einem anderen Grund als Tod oder Progress. <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt. Zudem wird anhand einer *competing risk* Analyse (Fine & Gray Modelle sowie *Cumulative Incidence Plots*) der Einfluss konkurrierender Risiken bei der Modellierung der Hazard Ratios untersucht.

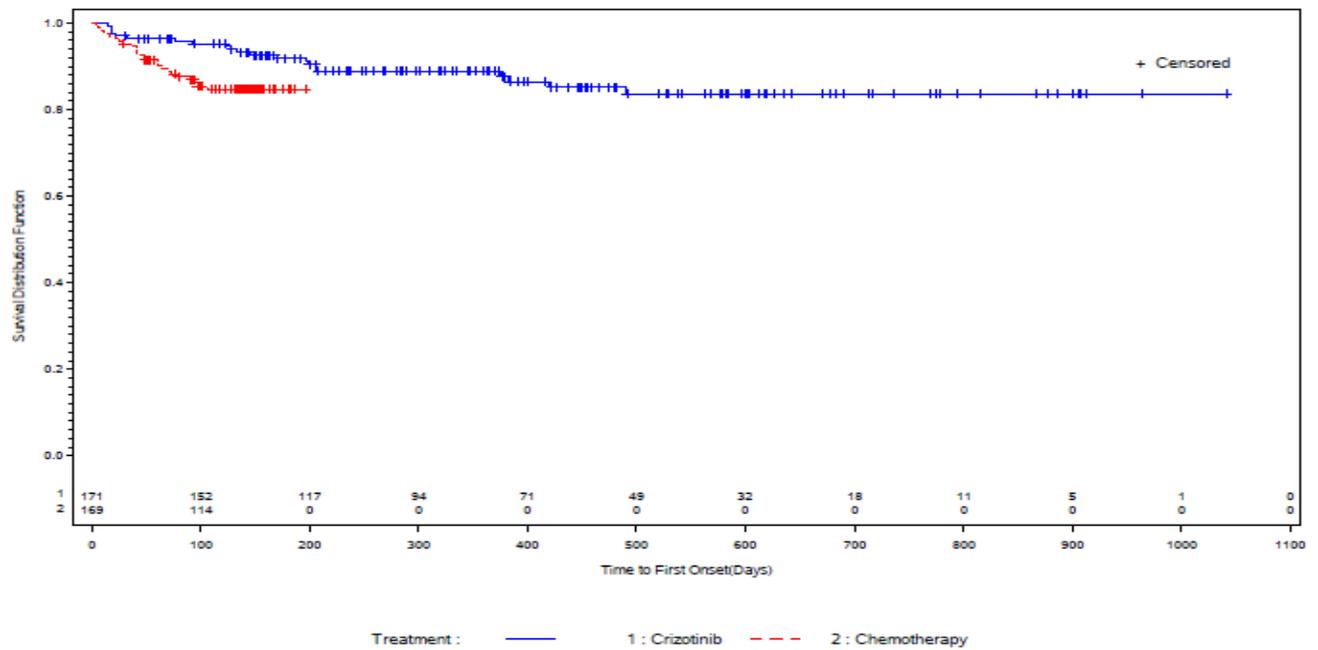
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten, für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
PROFILE 1014	21/171 (12,3)	NA [NA-NA]	24/169 (14,2)	NA [NA-NA]	0,86 [0,50-1,49], p=0,602 0,85 [0,45-1,59], p=0,602 -1,9% [-9,1%;5,3%], p=0,601 0,428 [0,214-0,857], p=0,017
Fine & Gray competing risk Analyse: HR [95%-KI], p-Wert³					0,828 [0,462-1,485], p=0,526
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
³ zweiseitiger Wald- χ^2 -Test					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

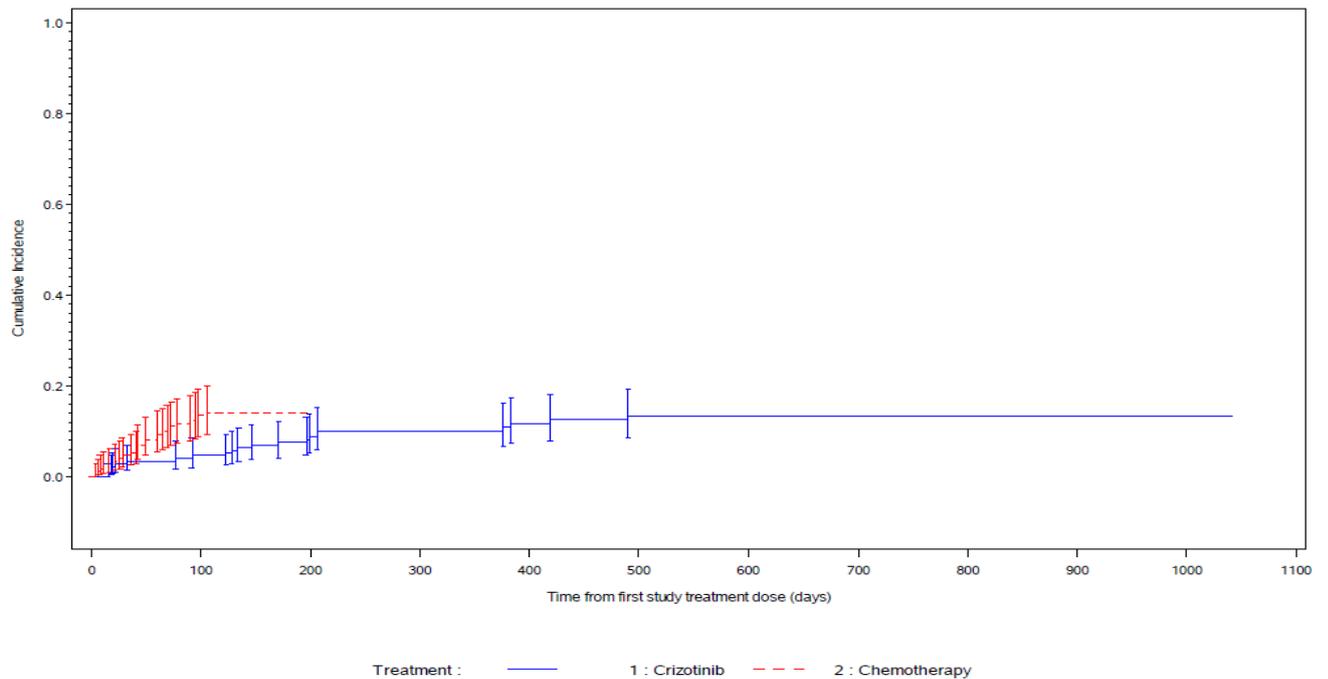
Die Raten der Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse ihre Therapie abbrechen mussten, sind vergleichbar in beiden Studienarmen (12,3% bzw. 14,2%). Das Hazard Ratio zeigt einen deutlichen Vorteil zugunsten von Crizotinib, der statistisch signifikant ist ($p=0,017$). Die *competing risk* Analyse zeigt ebenfalls einen Trend zugunsten von Crizotinib, der allerdings nicht statistisch signifikant ist ($p=0,526$). Das zum Therapieabbruch „konkurrierende“ Risiko, welches in die Analyse einbezogen wird, ist der Tod. Da der Studienabbruch per Definition vor dem Progress (oder Tod) erfolgt sein musste (Therapieabbrüche nach Progress zählen hierfür nicht, da es ja auch eine hohe Rate an Therapiewechslern gab) und es sehr viel mehr Patienten gab, die von Chemotherapie auf Crizotinib wechselten als umgekehrt und bis zum Progress oder Tod bereits mehr Patienten unter Chemotherapie verstorben waren, scheint hier allein durch dieses Phänomen das Hazard Ratio bei Berücksichtigung des Todes als konkurrierendem Risiko geringer auszufallen, als im Cox-Modell. Aus diesem Grund ist die Fine & Gray-Modellierung hierfür eigentlich nicht aussagekräftig.

Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Abbildung 38: Cumulative Incidence Function Plot für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Der *Cumulative Incidence Function Plot* in Abbildung 38 zeigt einen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen, da sich die Konfidenzintervalle ab ca. 50 Tagen Beobachtungsdauer zu trennen beginnen und nicht mehr weitgehend überlappen. Jedoch wird bereits nach ca. 100 Tagen Studiendauer eine Beurteilung wegen der geringen Zahl von Patienten unter Risiko fraglich. Aus dem Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven und der *Cumulative Incidence* Funktionen lässt sich jedoch ableiten, dass keine wesentlichen Beiträge durch konkurrierende Risiken die Beurteilung der Kaplan-Meier-Kurven beeinträchtigen und von daher hier keine separate Berücksichtigung von Ursachen-spezifischen Risiken erforderlich ist. Der signifikante Effekt bezüglich des Hazard Ratios kann also der Behandlung zugeschrieben werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.9 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Alopezie" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit dem folgenden MedDRA (Version 16.1) <i>Preferred Term</i> kodiert wurden: <i>Alopecia</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE

per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

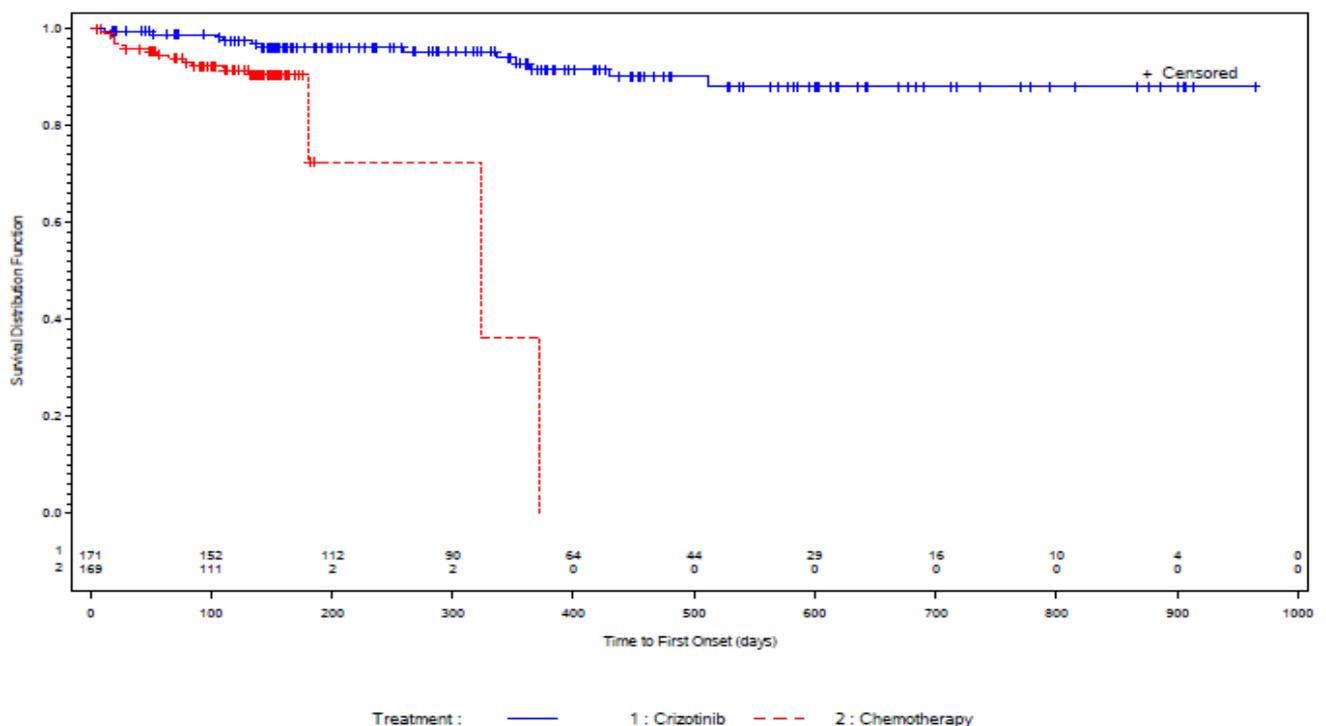
Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
PROFILE	12/171	NA	17/169	324	0,70 [0,34-1,42], p=0,316
1014	(7,0)	[NA-NA]	(10,1)	[181-372]	0,67 [0,31-1,46], p=0,318
					-3,0% [-9,0%;2,9%], p=0,315
					0,177 [0,062-0,499], p=0,001
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Rate der Patienten mit Alopezie ist etwas niedriger im Crizotinib-Arm als im Chemotherapie-Arm (7,0% vs. 10,1%). Das Hazard Ratio zeigt einen statistisch signifikanten

Vorteil zugunsten von Crizotinib ($p=0,001$). Die beiden Kaplan-Meier-Kurven zeigen unmittelbar ab Behandlungsbeginn das höhere zeitbezogene Risiko auf Alopezie unter Chemotherapie an. Da bereits ab einer Behandlungsdauer von ca. 180 Tagen kaum noch Patienten im Chemotherapie-Arm unter Risiko stehen (d.h. noch mit Chemotherapie behandelt werden und nicht bereits früher Alopezie hatten), ist ein rapider Abfall der Kaplan-Meier-Kurve für die Chemotherapie ab diesem Zeitpunkt zu beobachten.

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.10 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie – RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Anämie" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 16.1) Preferred Terms kodiert wurden: Anaemia oder Anaemia macrocytic oder Anaemia megaloblastic oder Haemoglobin oder Haemoglobin decreased oder Hyperchromic anaemia oder Hypochromic anaemia oder Hypoplastic anaemia oder Microcytic anaemia oder Normochromic normocytic anaemia.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die

längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

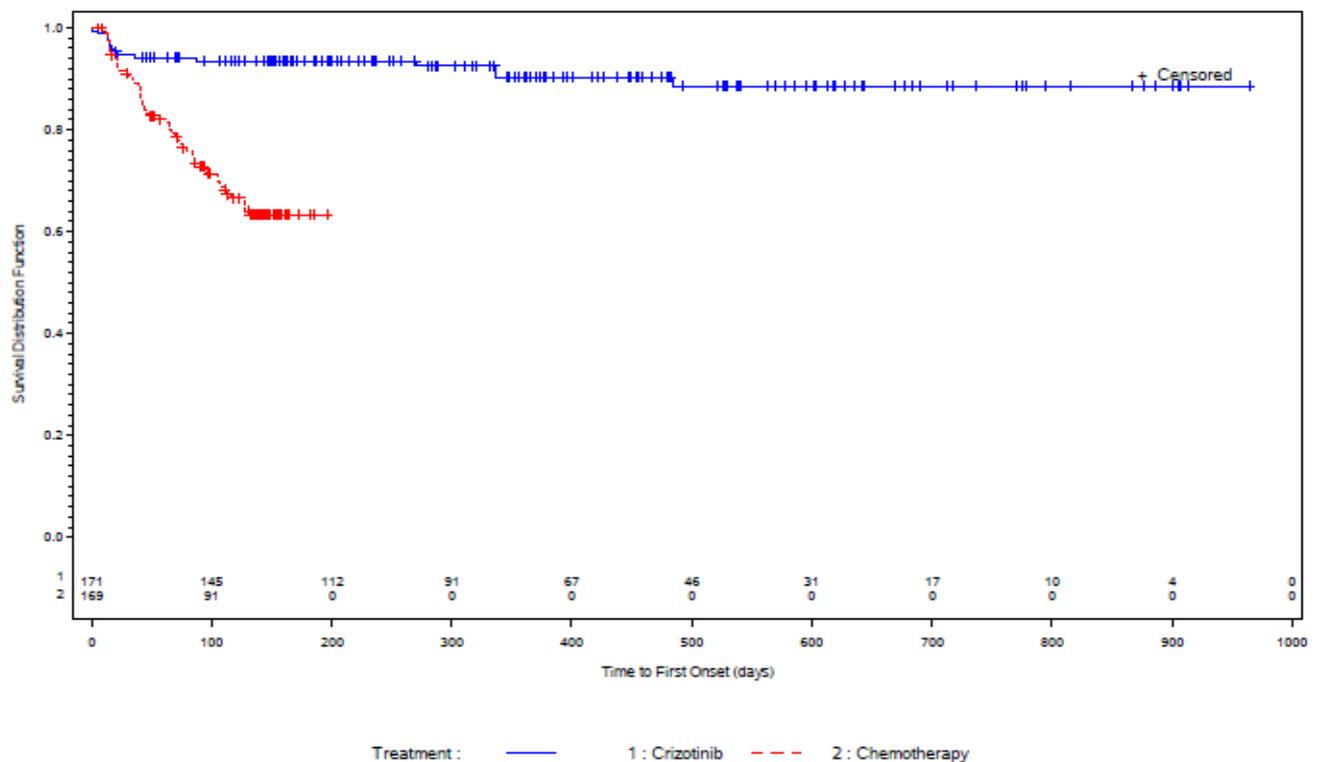
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
PROFILE 1014	15/171 (8,8)	NA [NA-NA]	54/169 (32,0)	NA [NA-NA]	0,27 [0,16-0,47], p<0,001 0,20 [0,11-0,38], p<0,001 -23,2% [-31,4%;-15,0%], p<0,001 0,164 [0,085-0,313], p<0,001
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Rate der Patienten mit Anämie ist deutlich niedriger im Crizotinib-Arm als im Chemotherapie-Arm (8,8% vs. 32,0%). Das Hazard Ratio zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Crizotinib ($p < 0,001$).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.11 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Asthenie – RCT

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Asthenie

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Asthenie" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit dem folgenden MedDRA (Version 16.1) <i>Preferred Term</i> kodiert wurden: <i>Asthenia</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Asthenie, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE

per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Asthenie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

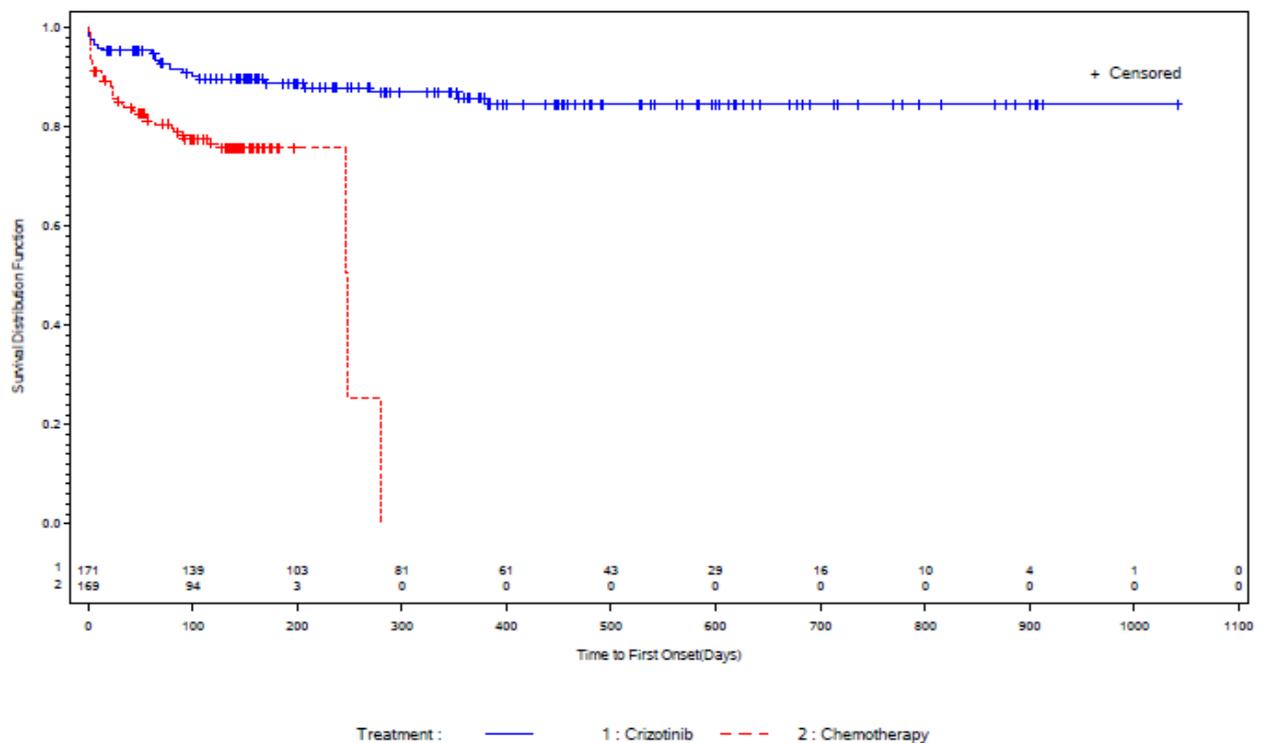
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Asthenie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
PROFILE 1014	22/171 (12,9)	NA [NA-NA]	41/169 (24,3)	249 [247-280]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
					0,53 [0,33-0,85], p=0,007 0,46 [0,26-0,81], p=0,008 -11,4% [-19,6%;-3,2%], p=0,007 0,308 [0,171-0,554], p<0,001
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Rate der Patienten mit Asthenie ist deutlich niedriger im Crizotinib-Arm als im Chemotherapie-Arm (12,9% vs. 24,3%). Das Hazard Ratio zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Crizotinib ($p < 0,001$).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Asthenie



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.12 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie – RCT

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Bradykardie" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 16.1) Preferred Terms kodiert wurden: <i>Bradyarrhythmia</i> oder <i>Bradycardia</i> oder <i>Heart rate decreased</i> oder <i>Sinus arrest</i> oder <i>Sinus Bradycardia</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE

per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

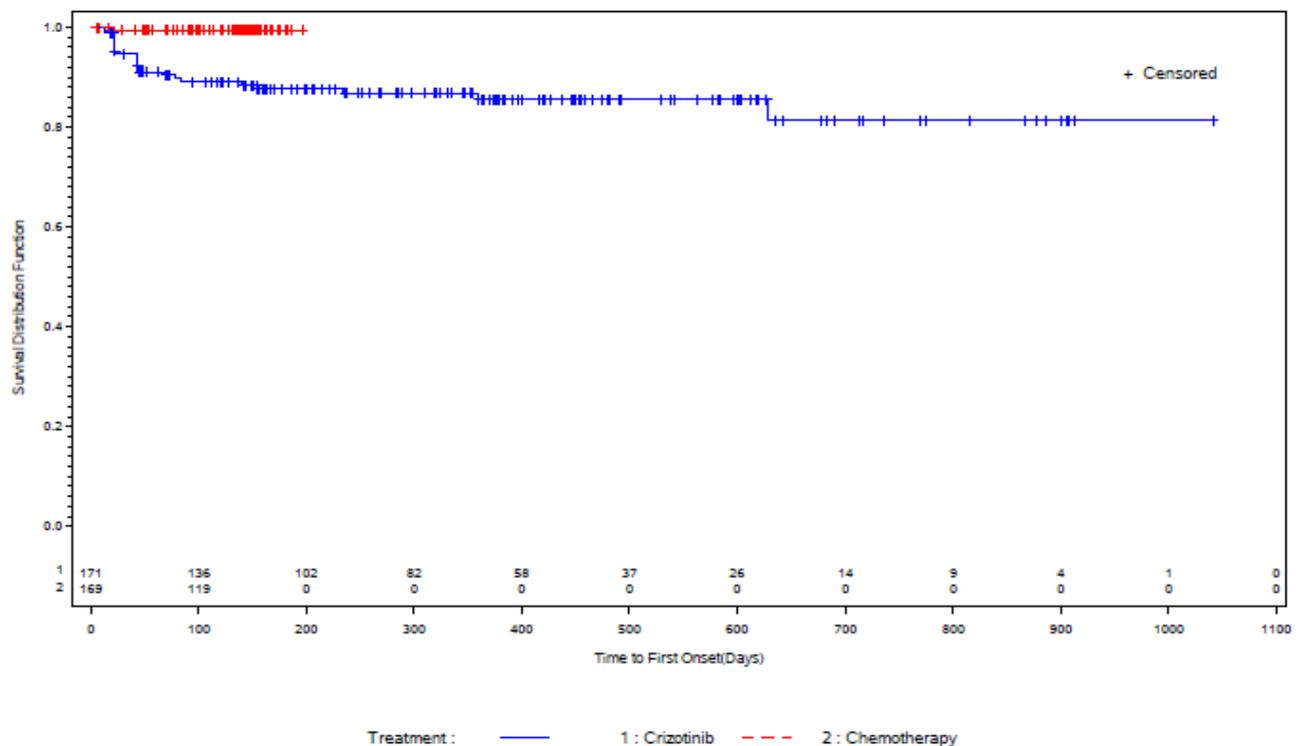
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
					RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
PROFILE	23/171	NA	1/169	NA	22,73 [3,10-166,42], p<0,001
1014	(13,5)	[NA-NA]	(0,6)	[NA-NA]	26,11 [3,48-195,69], p=0,002 12,9% [7,6%;18,1%], p<0,001 18,571 [2,486-138,741], p=0,004
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Rate der Patienten mit Bradykardie ist deutlich höher im Crizotinib-Arm als im Chemotherapie-Arm (13,5% vs. 0,6%). Das Hazard Ratio zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Chemotherapie ($p=0,004$).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.13 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung – RCT

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Verstopfung" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit dem folgenden MedDRA (Version 16.1) Preferred Term kodiert wurden: <i>Constipation</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib

überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretens-Häufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

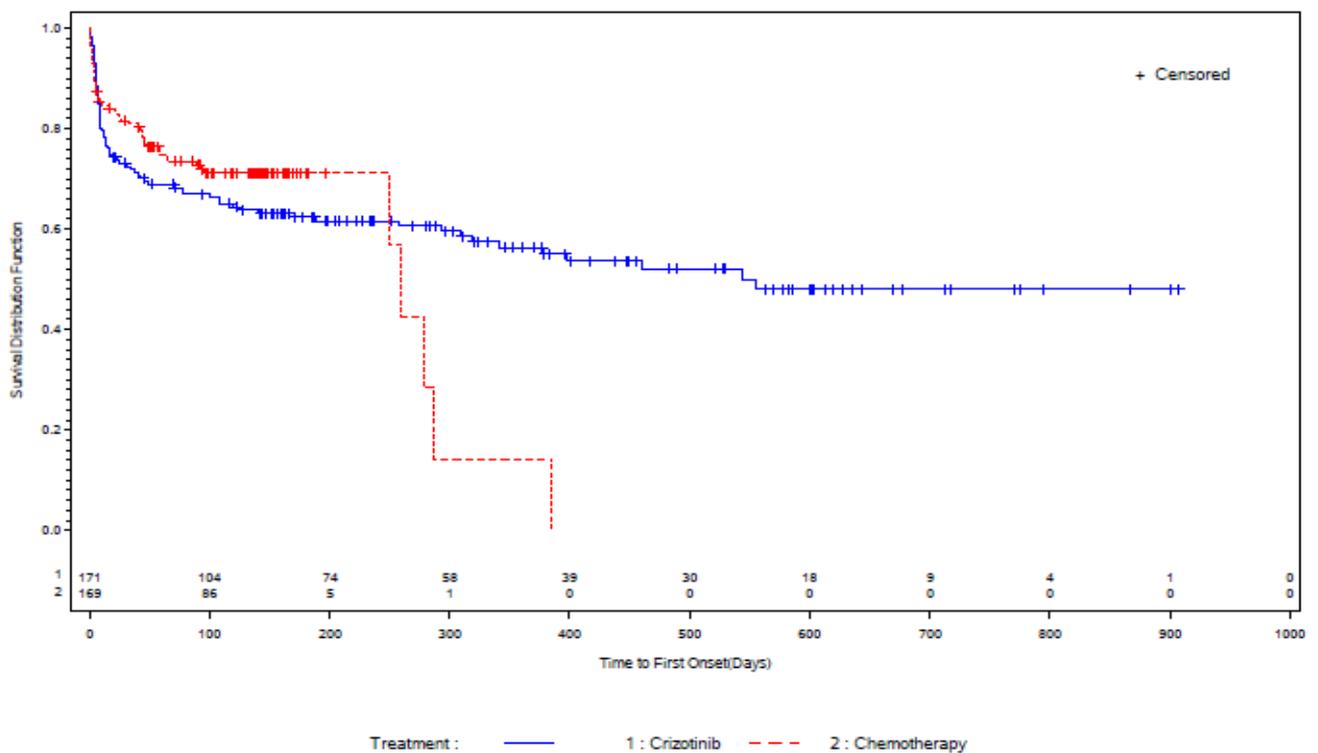
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
PROFILE 1014	74/171 (43,3)	555 [319-NA]	51/169 (30,2)	260 [249-287]	1,43 [1,08-1,91], p=0,012 1,77 [1,13-2,76], p=0,013 13,1% [3,0%;23,3%], p=0,012 1,112 [0,764-1,618], p=0,579
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Rate der Patienten mit Verstopfung ist etwas höher im Crizotinib-Arm als im Chemotherapie-Arm (43,3% vs. 30,2%). Das Hazard Ratio ist nicht statistisch signifikant (p=0,579).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.14 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe – RCT

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Diarrhoe" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit dem folgenden MedDRA (Version 16.1) <i>Preferred Term</i> kodiert wurden: <i>Diarrhoe</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib

überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

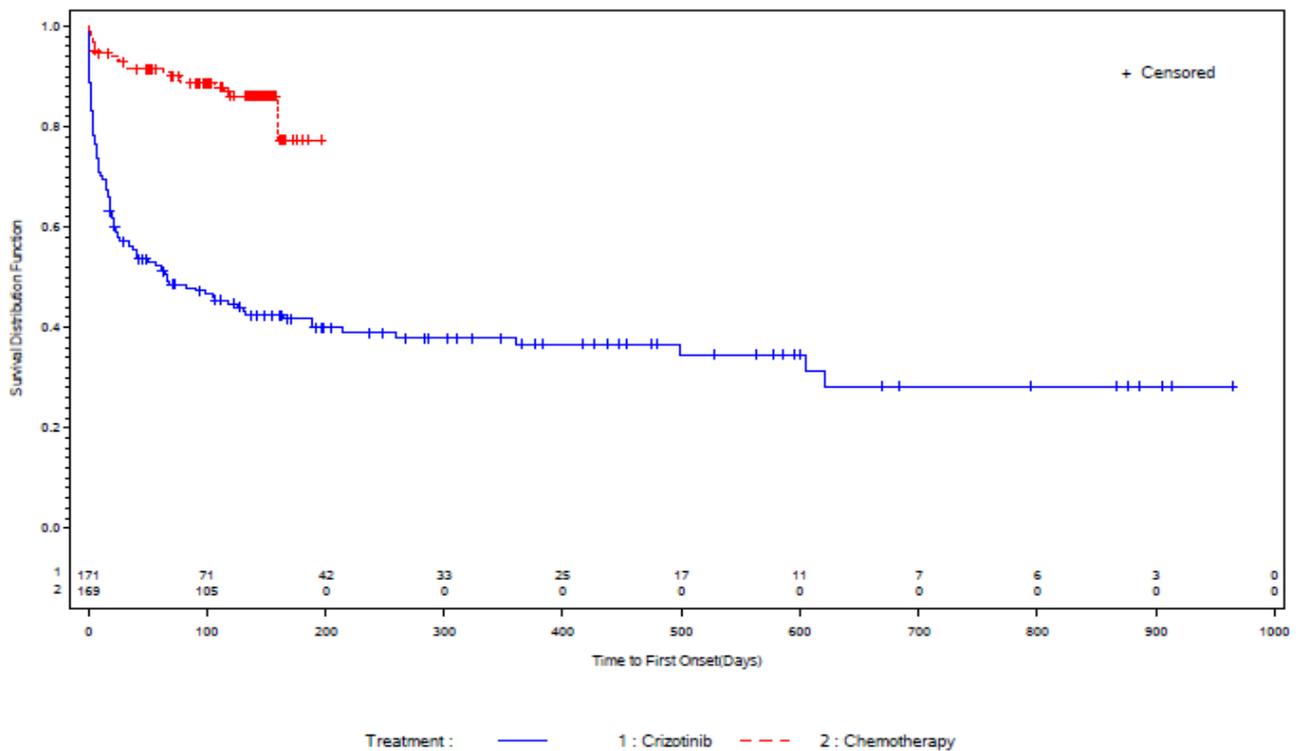
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
PROFILE 1014	105/171 (61,4)	66 [26-164]	22/169 (13,0)	NA [NA-NA]	4,72 [3,14-7,09], p<0,001 10,63 [6,17-18,31], p<0,001 48,4% [39,5%;57,3%], p<0,001 5,705 [3,586-9,075], p<0,001
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Rate der Patienten mit Diarrhoe ist deutlich höher im Crizotinib-Arm als im Chemotherapie-Arm (61,4% vs. 13,0%). Das Hazard Ratio zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Chemotherapie (p<0,001).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 44: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.15 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit – RCT

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Übelkeit" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit dem folgenden MedDRA (Version 16.1) Preferred Term kodiert wurden: <i>Nausea</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib

überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

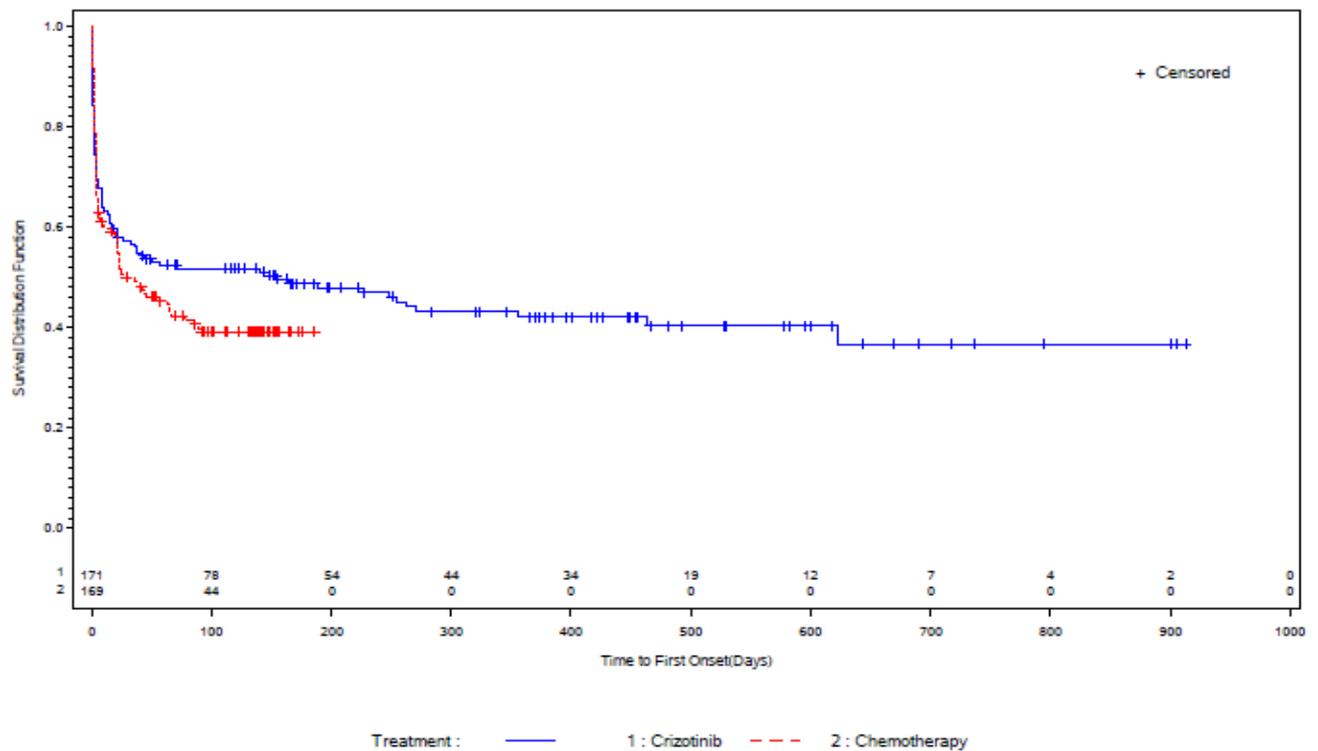
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
PROFILE 1014	95/171 (55,6)	155 [27-464]	99/169 (58,6)	26 [22-66]	0,95 [0,79-1,14], p=0,574 0,88 [0,58-1,36], p=0,573 -3,0% [-13,5%;7,5%], p=0,573 0,806 [0,603-1,079], p=0,147
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Raten der Patienten mit Übelkeit sind vergleichbar in beiden Studienarmen (55,6% bzw. 58,6%). Das Hazard Ratio zeigt einen Trend zugunsten von Crizotinib, der allerdings nicht statistisch signifikant ist (p=0,147).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 45: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.16 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen – RCT

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Erbrechen" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit dem folgenden MedDRA (Version 16.1) <i>Preferred Term</i> kodiert wurden: <i>Vomiting</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib

überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

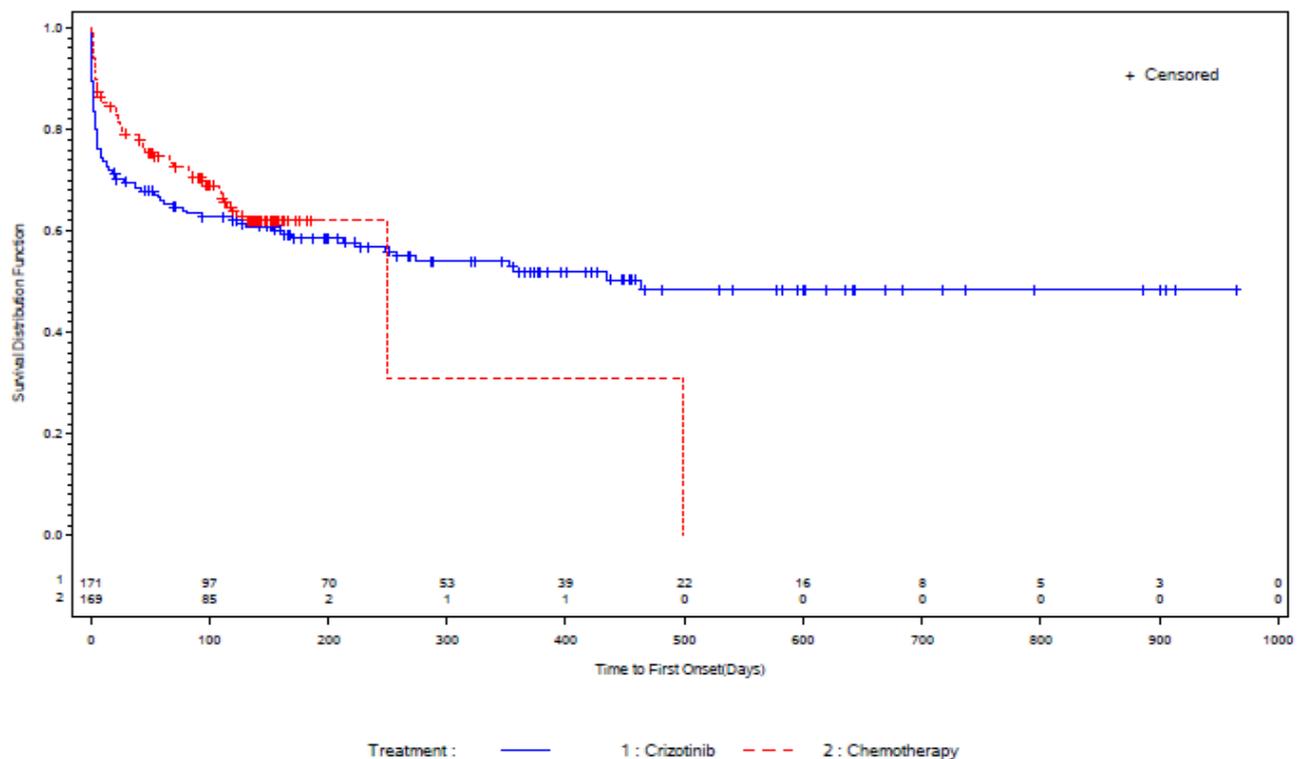
Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
PROFILE 1014	78/171 (45,6)	464 [223-NA]	60/169 (35,5)	249 [249-499]	1,28 [0,99-1,67], p=0,058 1,52 [0,99-2,36], p=0,058 10,1% [-0,3%;20,5%], p=0,058 1,143 [0,805-1,621], p=0,456
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Rate der Patienten mit Erbrechen ist etwas höher im Crizotinib-Arm als im Chemotherapie-Arm (45,6% vs. 35,5%). Dies ist jedoch u.a. durch die wesentlich längere Expositionsdauer unter Crizotinib erklärbar. Das Hazard Ratio ist nicht statistisch signifikant

($p=0,456$), d.h. das zeitbezogene Risiko auf Erbrechen zeigt keinen Unterschied an, obwohl die Kaplan-Meier-Kurven anzeigen, dass im für die Chemotherapie relevanten Zeitintervall bis zu ca. 180 Tagen das zeitbezogene Risiko auf Erbrechen unter Chemotherapie höher ist. Jedoch stehen ab ca. 180 Tagen praktisch keine Chemotherapie-Patienten mehr unter Risiko, da sie entweder schon unter Erbrechen gelitten haben oder einen Progress oder verstorben sind.

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 46: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.17 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwindel – RCT

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwindel

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Schwindel" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 16.1) Preferred Terms kodiert wurden: <i>Balance Disorder</i> oder <i>Dizziness</i> oder <i>Dizziness exertional</i> oder <i>Dizziness postural</i> oder <i>Presyncope</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwindel, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE

per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwindel für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

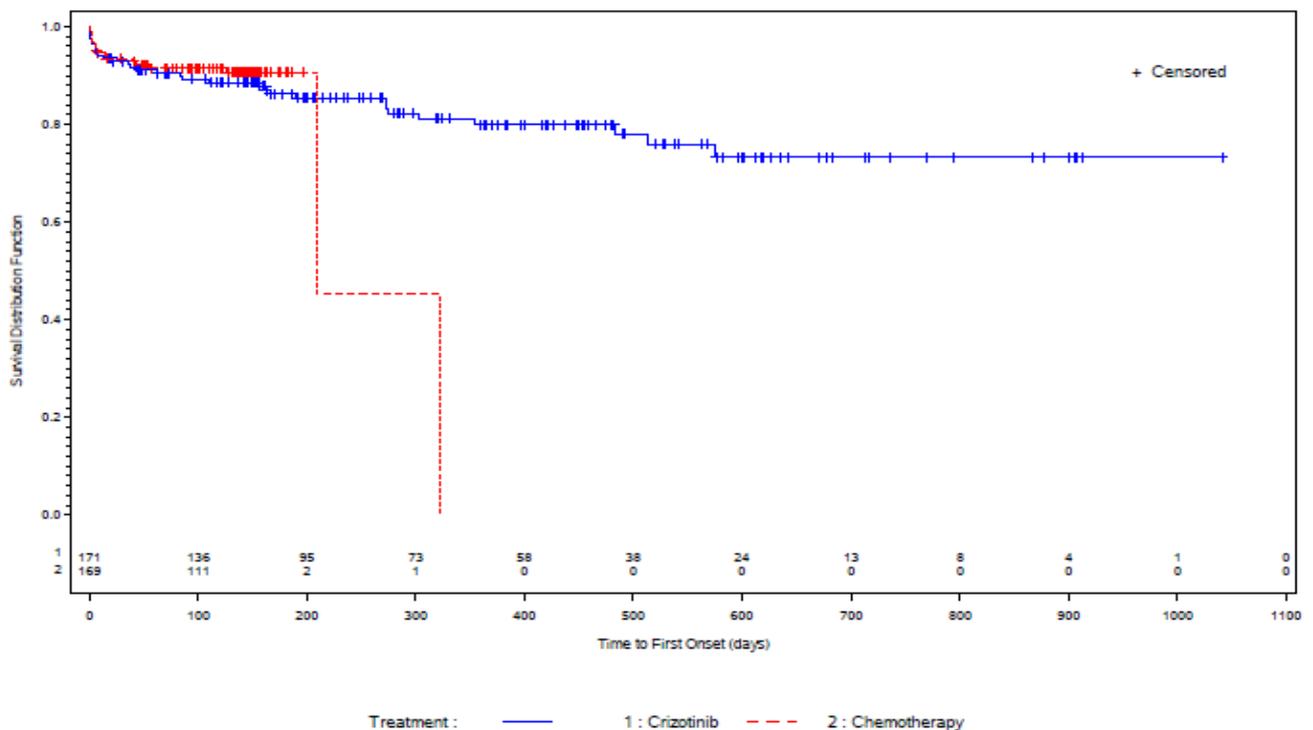
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwindel, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
PROFILE 1014	31/171 (18,1)	NA [NA-NA]	17/169 (10,1)	210 [210-322]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
					1,80 [1,04-3,13], p=0,033 1,98 [1,05-3,73], p=0,035 8,1% [0,7%;15,4%], p=0,033 1,011 [0,523-1,954], p=0,974
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Rate der Patienten mit Schwindel ist etwas höher im Crizotinib-Arm als im Chemotherapie-Arm (18,1% vs. 10,1%). Das Hazard Ratio ist nicht statistisch signifikant ($p=0,974$).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 47: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwindel



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.18 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schluckbeschwerden – RCT

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schluckbeschwerden

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Schluckbeschwerden" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit dem folgenden MedDRA (Version 16.1) <i>Preferred Term</i> kodiert wurden: <i>Dysguesia</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schluckbeschwerden, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib

überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schluckbeschwerden für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

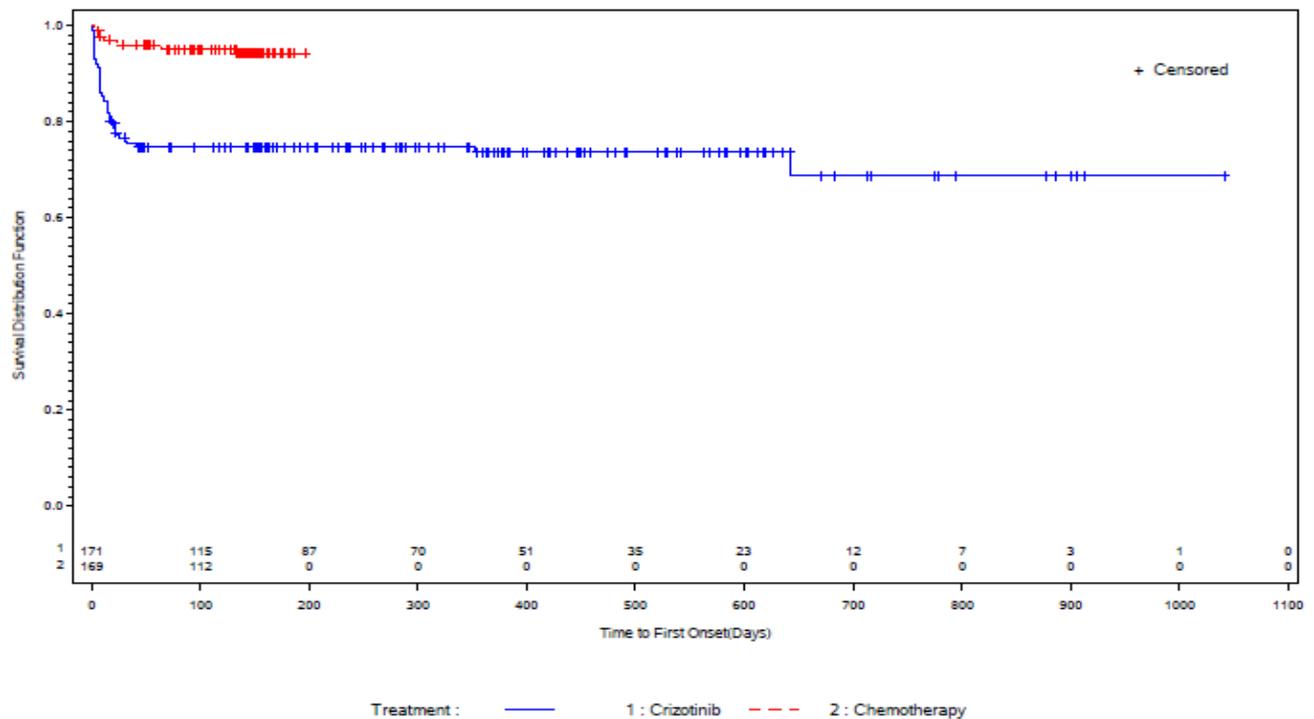
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schluckbeschwerden, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
PROFILE 1014	45/171 (26,3)	NA [NA-NA]	9/169 (5,3)	NA [NA-NA]	4,94 [2,50-9,79], p<0,001 6,35 [2,99-13,48], p<0,001 21,0% [13,6%;28,4%], p<0,001 5,251 [2,559-10,773], p<0,001
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Rate der Patienten mit Schluckbeschwerden ist deutlich höher im Crizotinib-Arm als im Chemotherapie-Arm (26,3% vs. 5,3%). Das Hazard Ratio zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Chemotherapie (p<0,001).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 48: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schluckbeschwerden



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.19 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Atemnot – RCT

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

Tabelle 4-79: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Atemnot

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Atemnot" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 16.1) Preferred Terms kodiert wurden: <i>Dyspnoea</i> oder <i>Dyspnoea at rest</i> oder <i>Dyspnoea exertional</i> oder <i>Dyspnoea paroxysmal nocturnal</i> oder <i>Nocturnal dyspnoea</i> oder <i>Orthopnoea</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Atemnot, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die

längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Atemnot für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

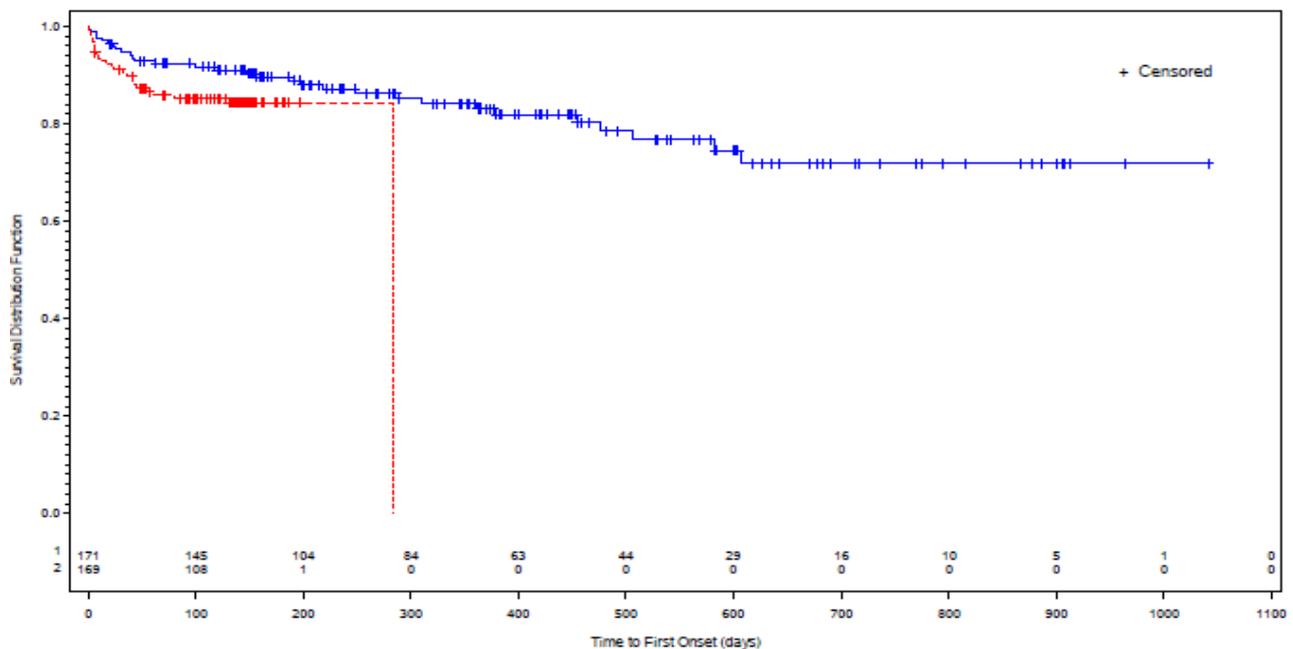
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Atemnot, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
PROFILE 1014	30/171 (17,5)	NA [NA-NA]	26/169 (15,4)	283 [NA-NA]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
					1,14 [0,71-1,84], p=0,592 1,17 [0,66-2,08], p=0,592 2,2% [-5,7%;10,0%], p=0,592 0,517 [0,275-0,972], p=0,040
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Raten der Patienten mit Atemnot sind vergleichbar in beiden Studienarmen (17,5% bzw. 15,4%). Das Hazard Ratio ist statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib ($p=0,040$).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Atemnot



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.20 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem – RCT

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Ödem" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 16.1) <i>Preferred Terms</i> kodiert wurden: <i>Face oedema</i> oder <i>Generalised oedema</i> oder <i>Local swelling</i> oder <i>Localised oedema</i> oder <i>Oedema</i> oder <i>Oedema peripheral</i> oder <i>Periorbital oedema</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die

längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

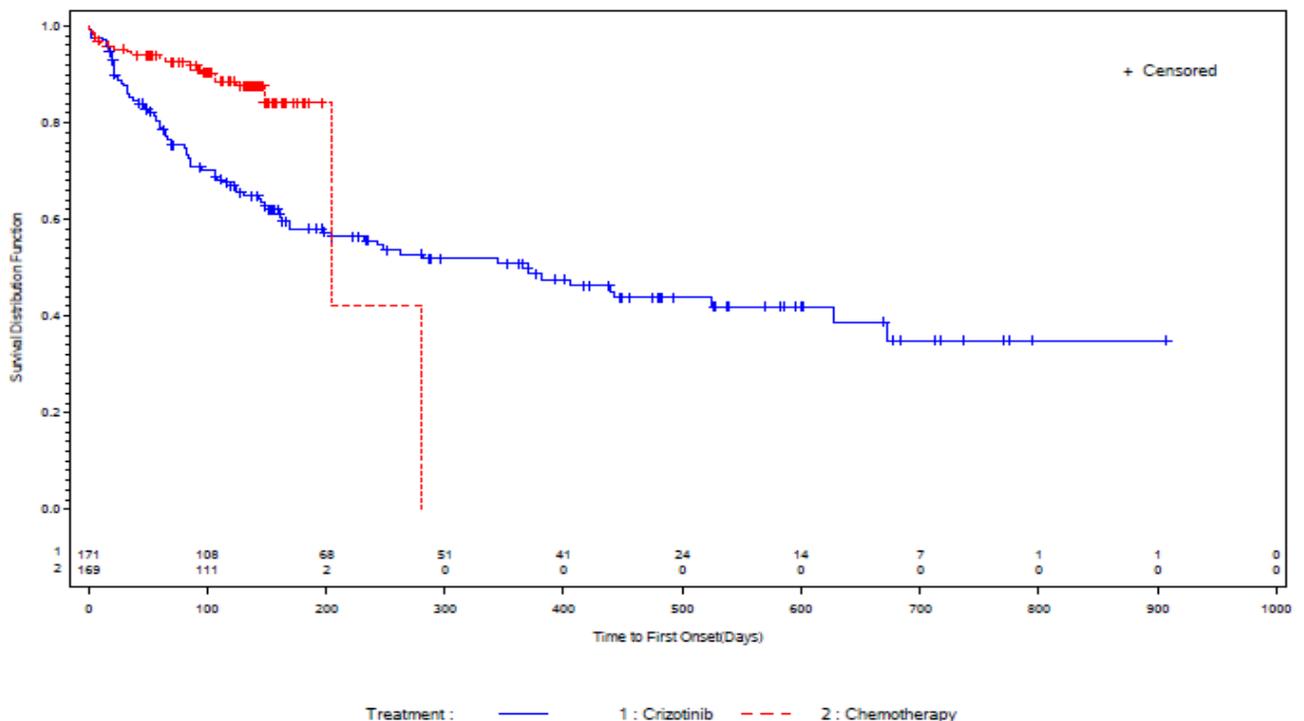
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
PROFILE 1014	83/171 (48,5)	370 [197-627]	21/169 (12,4)	204 [204-280]	3,91 [2,54-6,00], p<0,001 6,65 [3,85-11,48], p<0,001 36,1% [27,1%;45,1%], p<0,001 2,789 [1,694-4,590], p<0,001
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Rate der Patienten mit Ödem ist deutlich höher im Crizotinib-Arm als im Chemotherapie-Arm (48,5% vs. 12,4%). Das Hazard Ratio zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Chemotherapie ($p < 0,001$).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.21 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung – RCT

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "QT-Intervallverlängerung" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit dem folgenden MedDRA (Version 16.1) <i>Preferred Term</i> kodiert wurden: <i>Electrocardiogram QT prolonged</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die

längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

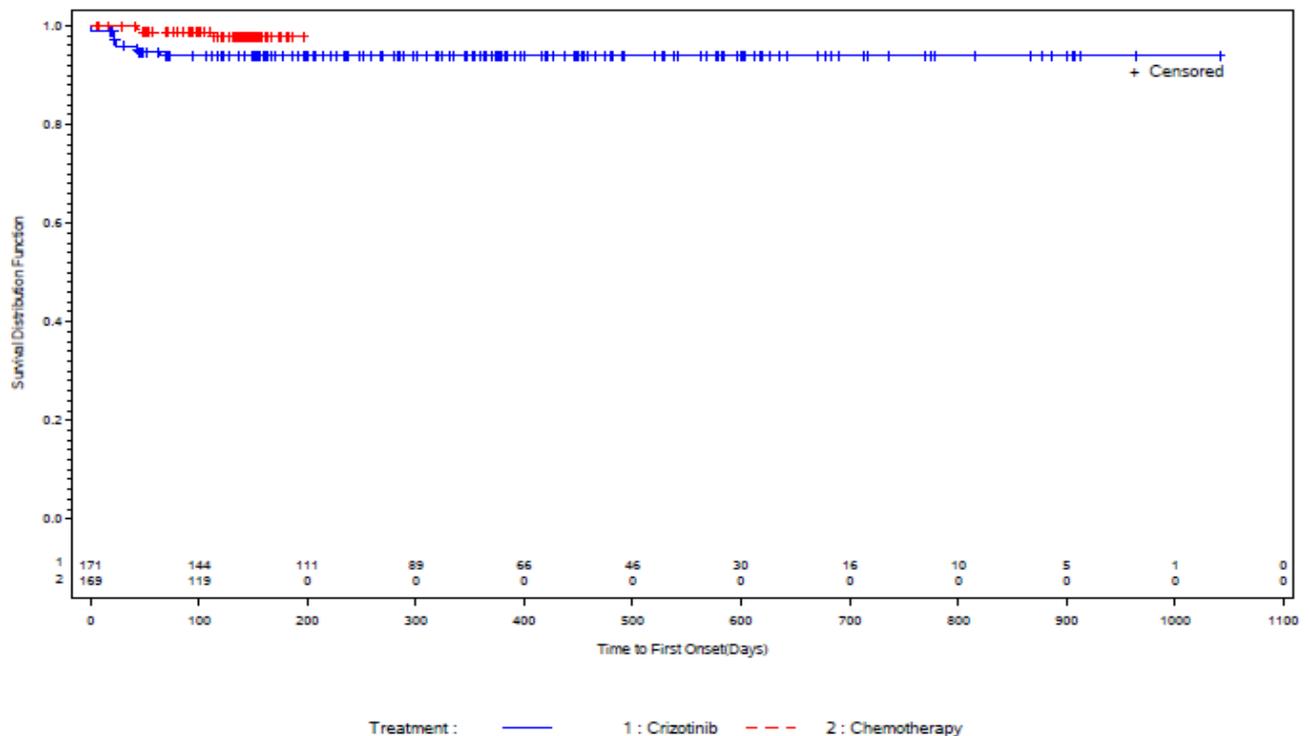
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
PROFILE 1014	10/171 (5,8)	NA [NA-NA]	3/169 (1,8)	NA [NA-NA]	3,29 [0,92-11,76], p=0,051 3,44 [0,93-12,72], p=0,064 4,1% [0,03%;8,1%], p=0,0502 3,253 [0,895-11,822], p=0,073
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Rate der Patienten mit QT-Intervallverlängerung ist etwas höher im Crizotinib-Arm als im Chemotherapie-Arm (5,8% vs. 1,8%), wenngleich die Ereignisse relativ selten aufgetreten sind. Das Hazard Ratio ist nicht statistisch signifikant ($p=0,073$).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.22 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte – RCT

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

Tabelle 4-88: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Erhöhte Transaminasen-Werte" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 16.1) Preferred Terms kodiert wurden: Alanine aminotransferase oder Alanine aminotransferase abnormal oder Alanine aminotransferase increased oder Aspartate aminotransferase oder Aspartate aminotransferase abnormal oder Aspartate aminotransferase increased oder Gamma-glutamyltransferase abnormal oder Gamma-glutamyltransferase increased oder Hepatic enzyme abnormal oder Hepatic enzyme increased oder Hepatic function abnormal oder Hypertransaminasaemia oder Liver function test abnormal oder Transaminases or Transaminases abnormal oder Transaminases increased.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

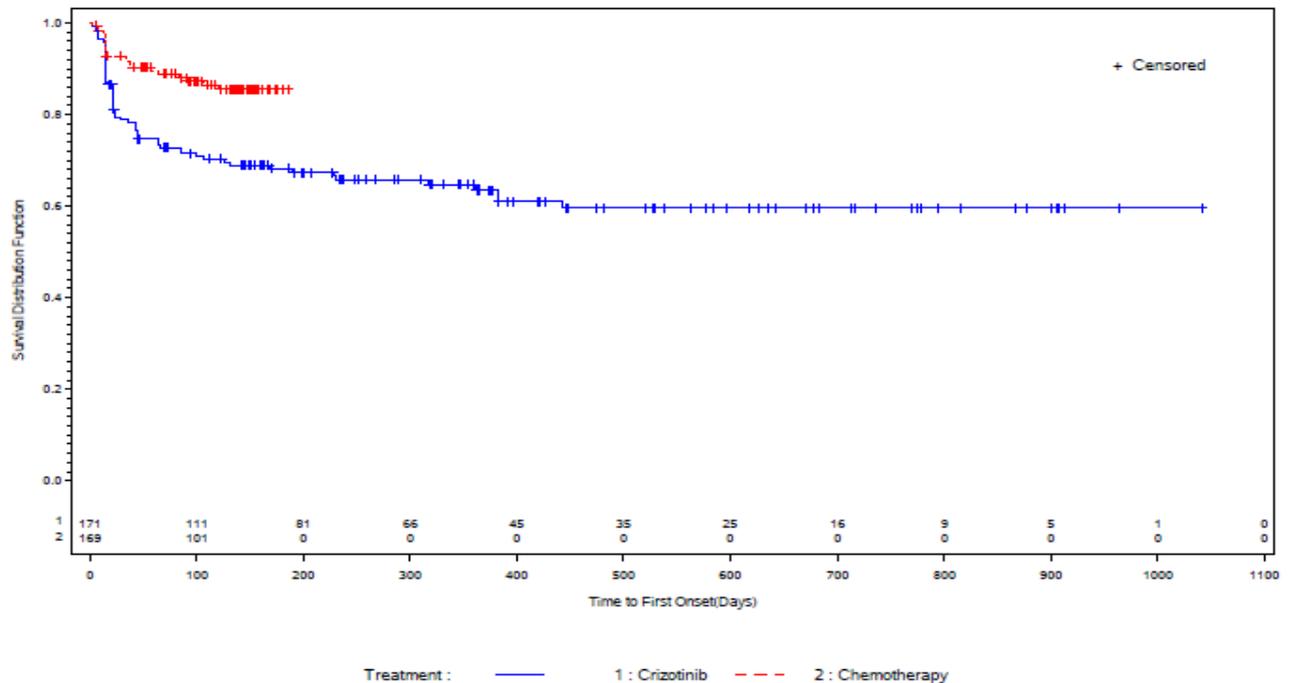
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
PROFILE 1014	61/171 (35,7)	NA [NA-NA]	22/169 (13,0)	NA [NA-NA]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
					2,74 [1,77-4,25], p<0,001 3,71 [2,15-6,40], p<0,001 22,7% [13,9%;31,5%], p<0,001 2,433 [1,478-4,005], p<0,001
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Rate der Patienten mit erhöhten Transaminasen-Werten ist deutlich höher im Crizotinib-Arm als im Chemotherapie-Arm (35,7% vs. 13,0%). Das Hazard Ratio zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Chemotherapie (p<0,001).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.23 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit – RCT

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Müdigkeit" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit dem folgenden MedDRA (Version 16.1) <i>Preferred Term</i> kodiert wurden: <i>Fatigue</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib

überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

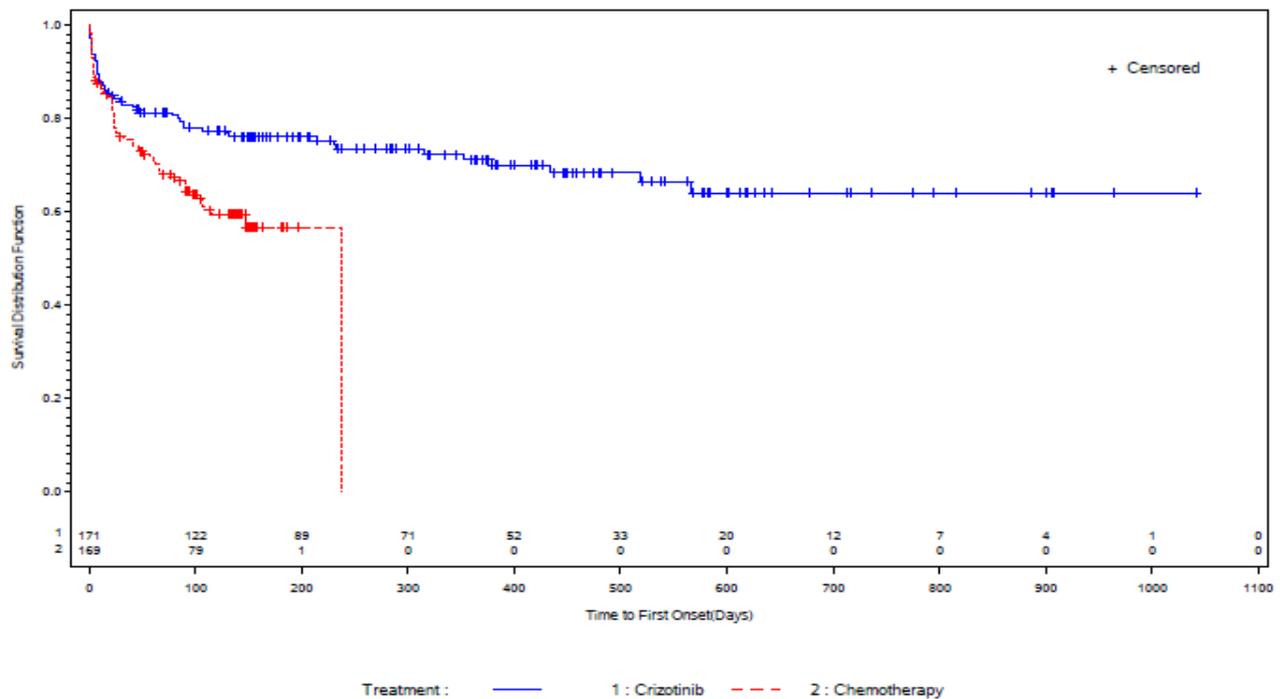
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
PROFILE 1014	49/171 (28,7)	NA [NA-NA]	65/169 (38,5)	237 [148-237]	0,75 [0,55-1,01], p=0,056 0,64 [0,41-1,01], p=0,056 -9,8% [-19,8%;0,2%], p=0,056 0,520 [0,349-0,775], p=0,001
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Rate der Patienten mit Müdigkeit ist deutlich niedriger im Crizotinib-Arm als im Chemotherapie-Arm (28,7% vs. 38,5%). Das Hazard Ratio zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Crizotinib (p=0,001).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.24 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität – RCT

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

Tabelle 4-94: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Hepatotoxizität" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 16.1) <i>Preferred Terms</i> kodiert wurden: <i>Acute hepatic failure</i> oder <i>Cholestatic liver injury</i> oder <i>Coma hepatic</i> oder <i>Drug-induced liver injury</i> oder <i>Hepatic encephalopathy</i> oder <i>Hepatic failure</i> oder <i>Hepatic necrosis</i> oder <i>Hepatic steatosis</i> oder <i>Hepatitis fulminant</i> oder <i>Hepatocellular injury</i> oder <i>Hepatorenal failure</i> oder <i>Hepatorenal syndrome</i> oder <i>Hepatotoxicity</i> oder <i>Liver disorder</i> oder <i>Liver injury</i> oder <i>Mixed liver injury</i> oder <i>Subacute hepatic failure</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

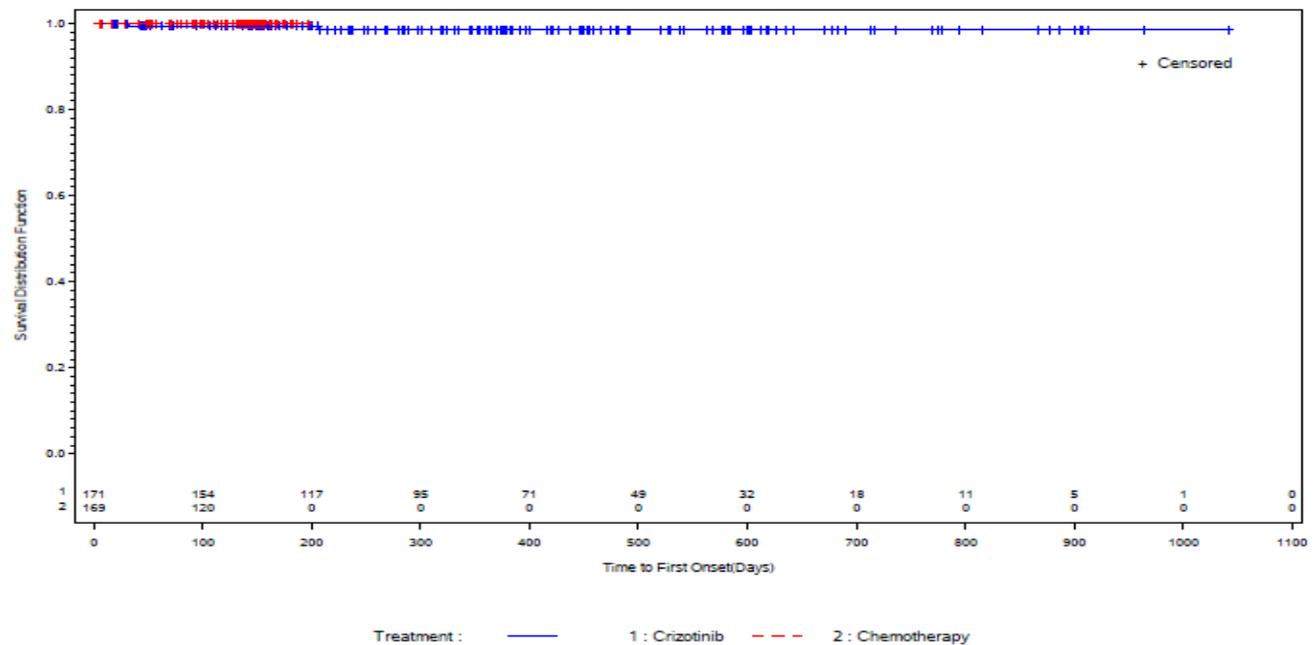
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
PROFILE 1014	2/171 (1,2)	NA [NA-NA]	0/169 (0,0)	NA [NA-NA]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
					4,94 [0,24-102,18], p=0,301 5,00 [0,24-104,93], p=0,300 1,2% [-0,4%;2,8%], p=0,159 >99,99 [<0,001- >99,99], p=0,996
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Es sind lediglich zwei Ereignisse der Hepatotoxizität im Crizotinib-Arm aufgetreten, im Chemotherapie-Arm hingegen keines. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 54: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.25 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie – RCT

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

Tabelle 4-97: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Hypokaliämie" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit dem folgenden MedDRA (Version 16.1) <i>Preferred Term</i> kodiert wurden: <i>Hypokalaemia</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib

überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

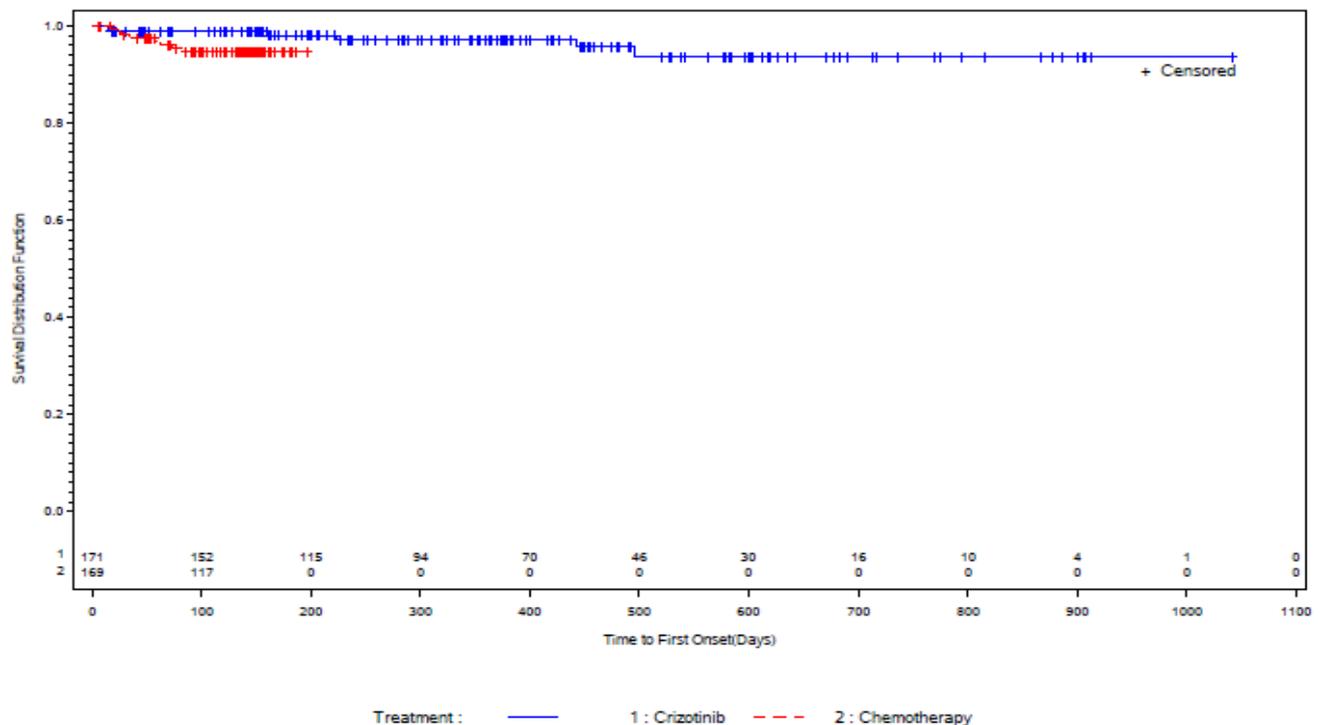
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
PROFILE 1014	6/171 (3,5)	NA [NA-NA]	8/169 (4,7)	NA [NA-NA]	0,74 [0,26-2,09], p=0,570 0,73 [0,25-2,16], p=0,571 -1,2% [-5,5%;3,0%], p=0,570 0,265 [0,064-1,099], p=0,067
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Raten der Patienten mit Hypokaliämie sind vergleichbar in beiden Studienarmen (3,5% bzw. 4,7%). Das Hazard Ratio zeigt einen Trend zugunsten von Crizotinib, der allerdings nicht statistisch signifikant ist (p=0,067).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 55: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.26 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenkrankheit – RCT

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

Tabelle 4-100: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenkrankheit

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Interstitielle Lungenkrankheit" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 16.1) Preferred Terms kodiert wurden: <i>acute interstitial pneumonitis</i> oder <i>acute lung injury</i> oder <i>acute respiratory distress syndrome</i> oder <i>alveolitis</i> oder <i>alveolitis allergic</i> oder <i>alveolitis necrotising</i> oder <i>diffuse alveolar damage</i> oder <i>eosinophilic pneumonia</i> oder <i>eosinophilic pneumonia acute</i> oder <i>idiopathic pulmonary fibrosis</i> oder <i>interstitial lung disease</i> oder <i>pneumonitis</i> oder <i>pulmonary toxicity</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenkrankheit, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenkrankheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

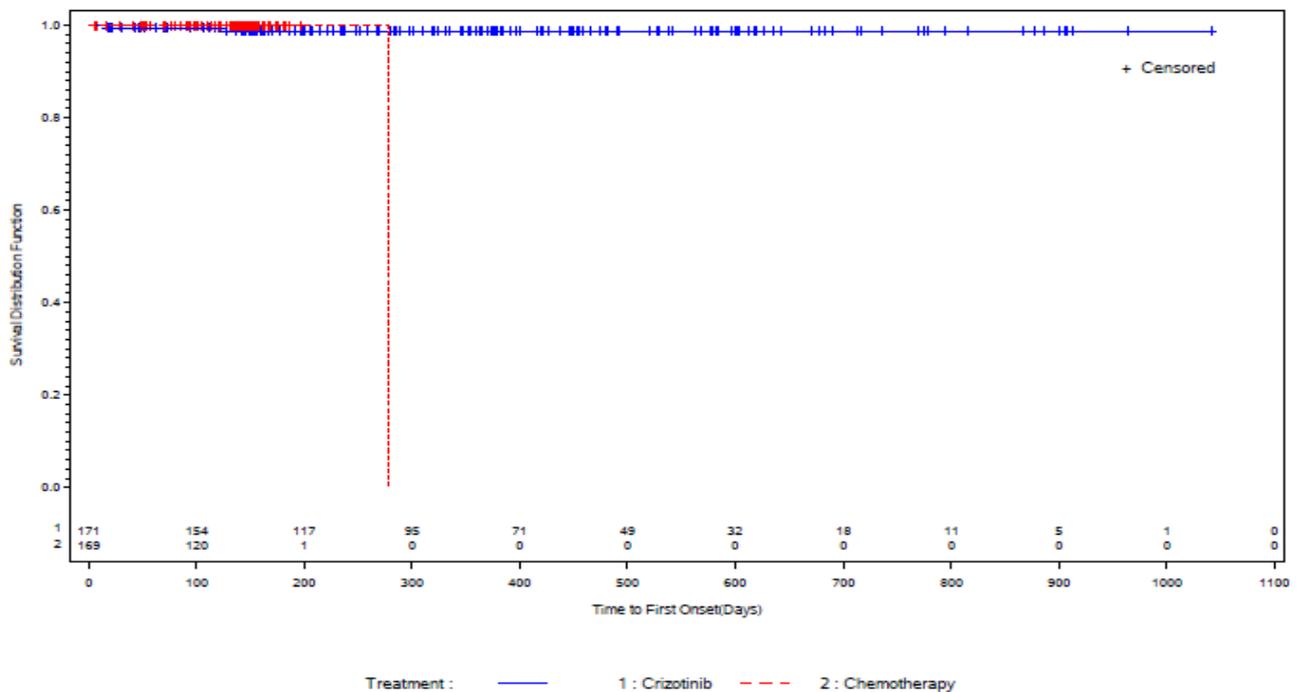
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenkrankheit, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
PROFILE 1014	2/171 (1,2)	NA [NA-NA]	1/169 (0,6)	278 [NA-NA]	1,98 [0,18-21,59], p=0,570 1,99 [0,18-22,13], p=0,576 0,6% [-1,4%;2,6%], p=0,569 0,868 [0,056-13,545], p=0,919
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Es sind lediglich zwei Ereignisse der interstitiellen Lungenkrankheit im Crizotinib-Arm aufgetreten, eines im Chemotherapie-Arm. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (p=0,919).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 56: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenkrankheit



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.27 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie – RCT

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

Tabelle 4-103: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Leukopenie" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 16.1) Preferred Terms kodiert wurden: <i>leukopenia</i> oder <i>white blood cell count decreased</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE

per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

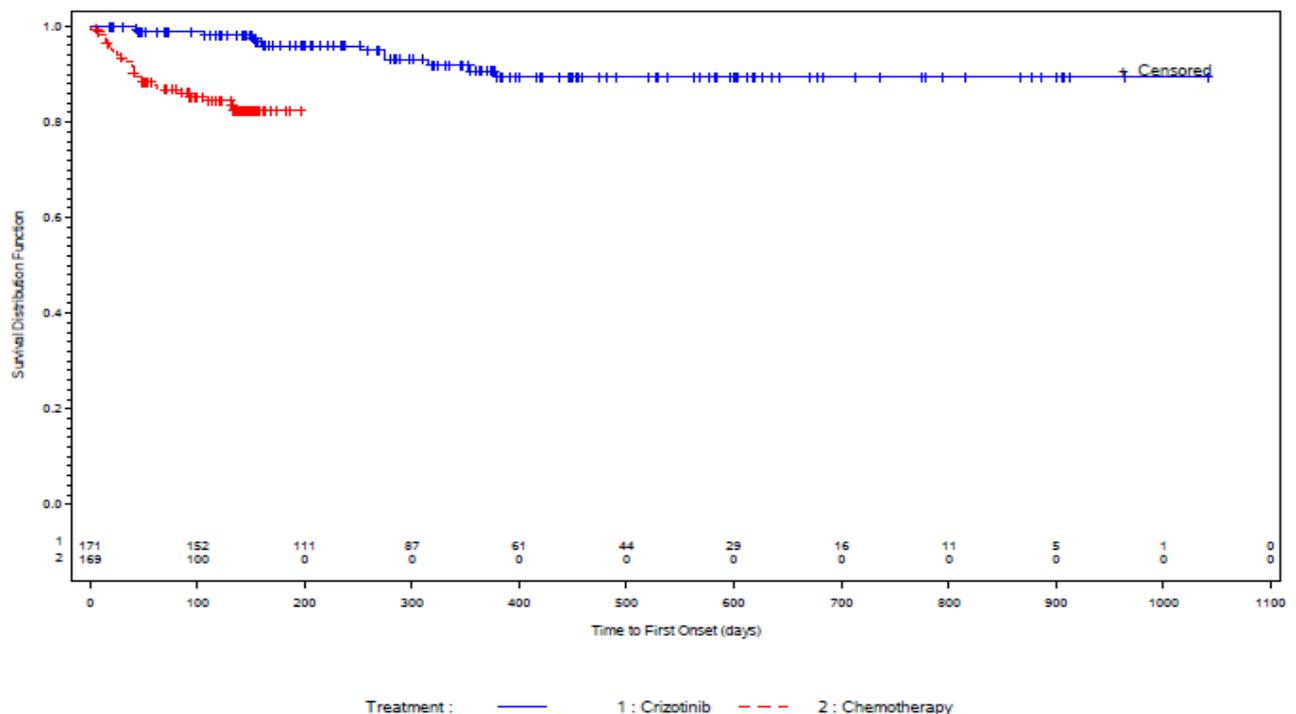
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
					RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
PROFILE	12/171	NA	26/169	NA	0,46 [0,24-0,87], p=0,015
1014	(7,0)	[NA-NA]	(15,4)	[NA-NA]	0,42 [0,20-0,85], p=0,017 -8,4% [-15,0%;-1,7%], p=0,014
					0,134 [0,051-0,352], p<0,001
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Rate der Patienten mit Leukopenie ist deutlich niedriger im Crizotinib-Arm als im Chemotherapie-Arm (7,0% vs. 15,4%). Das Hazard Ratio zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Crizotinib ($p < 0,001$).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.28 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie – RCT

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

Tabelle 4-106: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Neutropenie" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 16.1) Preferred Terms kodiert wurden: <i>febrile neutropenia</i> oder <i>neutropenia</i> oder <i>neutrophil count decreased</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE

per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

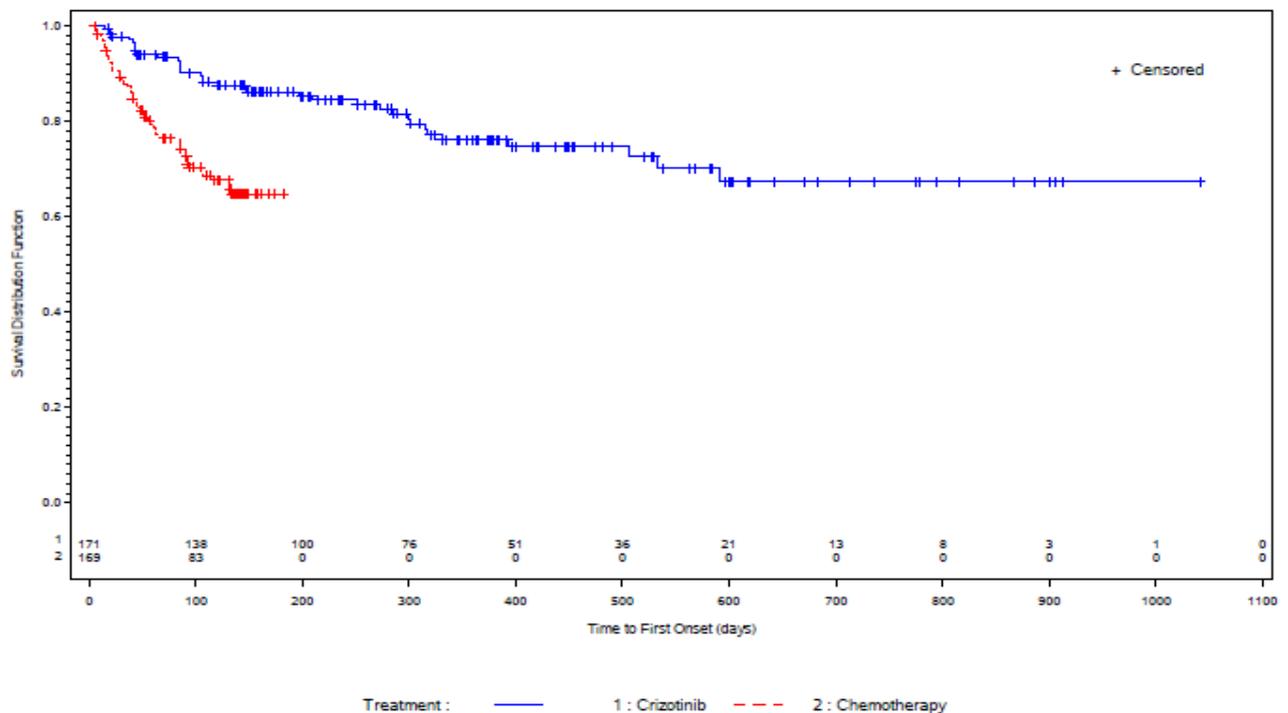
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
					RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
PROFILE	36/171	NA	51/169	NA	0,70 [0,48-1,01], p=0,054
1014	(21,1)	[NA-NA]	(30,2)	[NA-NA]	0,62 [0,38-1,01], p=0,055 -9,1% [-18,4%;0,1%], p=0,054
					0,313 [0,188-0,521], p<0,001
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Rate der Patienten mit Neutropenie ist deutlich niedriger im Crizotinib-Arm als im Chemotherapie-Arm (21,1% vs. 30,2%). Das Hazard Ratio zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Crizotinib ($p < 0,001$).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.29 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie – RCT

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

Tabelle 4-109: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Neuropathie" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 16.1) Preferred Terms kodiert wurden: <i>Acute polyneuropathy oder Amyotrophy oder Areflexia oder Autoimmune neuropathy oder Autonomic failure syndrome oder Autonomic neuropathy oder Axonal neuropathy oder Biopsy peripheral nerve abnormal oder Burning feet syndrome oder Burning sensation oder Decreased vibratory sense oder Demyelinating polyneuropathy oder Dysaesthesia oder Electromyogram abnormal oder Formication oder Gait disturbance oder Genital hypoaesthesia oder Guillain-Barre syndrome oder Hyperaesthesia oder Hypoaesthesia oder Hyporeflexia oder Hypotonia oder Ischaemic neuropathy oder Loss of proprioception oder Miller Fisher syndrome oder Mononeuritis oder Mononeuropathy oder Mononeuropathy multiplex oder Motor dysfunction oder Multifocal motor neuropathy oder Muscle atrophy oder Muscular weakness oder Myelopathy oder Nerve conduction studies abnormal oder Nerve degeneration oder Neuralgia oder Neuritis oder Neuromuscular toxicity oder Neuromyopathy oder Neuropathy peripheral oder Neuropathy vitamin B₆ deficiency oder Neurotoxicity oder Paraesthesia oder Peripheral motor neuropathy oder Peripheral nerve lesion oder Peripheral nerve palsy oder Peripheral nervous system function test abnormal oder Peripheral sensorimotor neuropathy oder Peripheral sensory neuropathy oder Peroneal muscular atrophy oder Peroneal nerve palsy oder Phrenic nerve paralysis oder Polyneuropathy oder Polyneuropathy chronic oder Polyneuropathy idiopathic progressive oder Radiation neuropathy oder Sensorimotor disorder oder Sensory disturbance oder Sensory loss oder Skin burning sensation oder Temperature perception test decreased oder Tinels sign oder Toxic neuropathy oder Ulnar neuritis.</i></p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

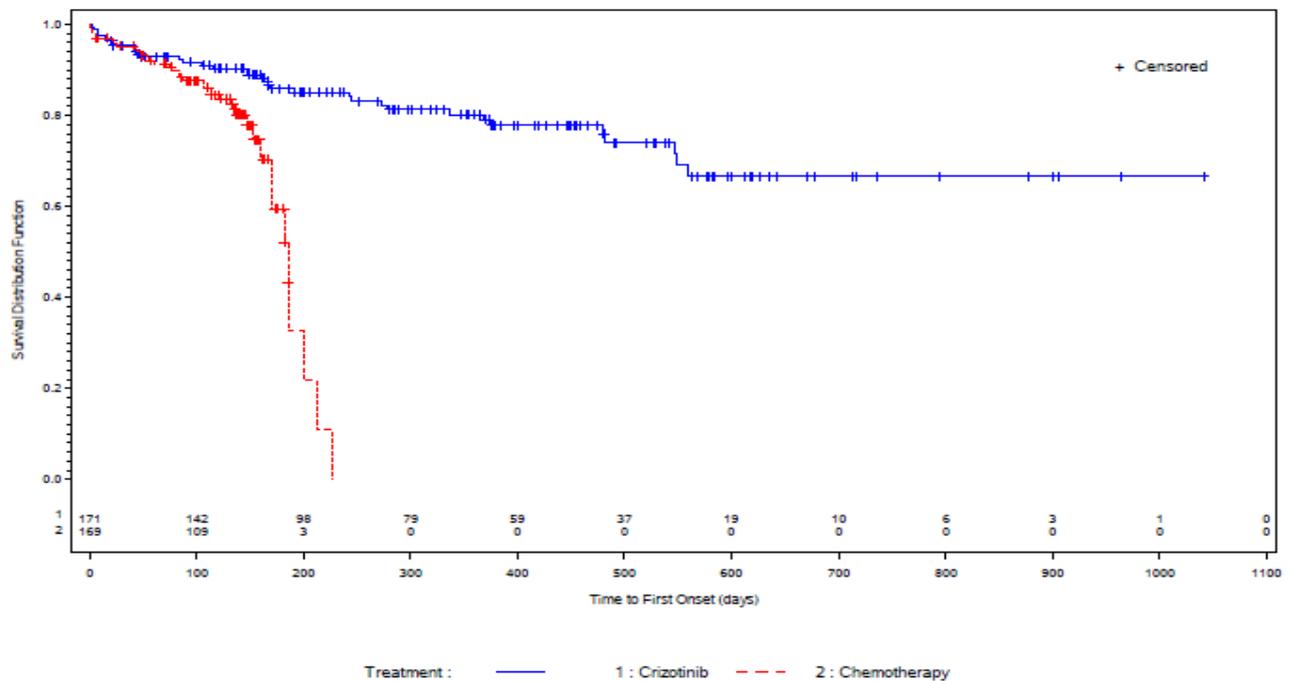
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
PROFILE 1014	35/171 (20,5)	NA [NA-NA]	38/169 (22,5)	186 [170-201]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
					0,91 [0,61-1,37], p=0,651 0,89 [0,53-1,49], p=0,651 -2,0% [-10,8%;6,7%], p=0,651 0,263 [0,145-0,477], p<0,001
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Raten der Patienten mit Neuropathie sind vergleichbar in beiden Studienarmen (20,5% bzw. 22,5%). Das Hazard Ratio ist statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib (p<0,001).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.30 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenembolie – RCT

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

Tabelle 4-112: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenembolie

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Lungenembolie" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 16.1) Preferred Terms kodiert wurden: <i>pulmonary artery thrombosis</i> oder <i>pulmonary embolism</i> oder <i>pulmonary thrombosis</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenembolie, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE

per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenembolie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

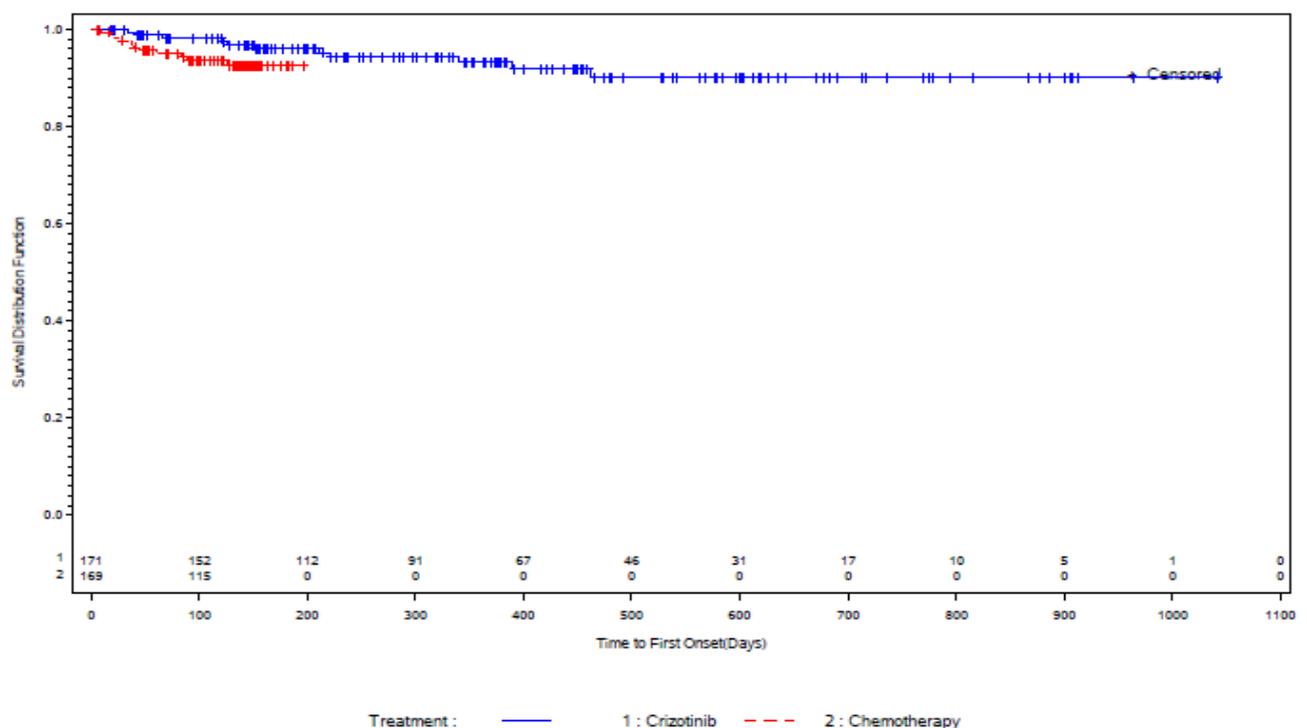
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenembolie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
PROFILE 1014	11/171 (6,4)	NA [NA-NA]	11/169 (6,5)	NA [NA-NA]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
					0,99 [0,44-2,22], p=0,977 0,99 [0,42-2,34], p=0,977 -0,1% [-5,3%;5,2%], p=0,977 0,424 [0,153-1,178], p=0,100
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Raten der Patienten mit Lungenembolie sind vergleichbar in beiden Studienarmen (6,4% bzw. 6,5%). Das Hazard Ratio zeigt einen Trend zugunsten von Crizotinib, der allerdings nicht statistisch signifikant ist ($p=0,100$).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenembolie



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.31 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag – RCT

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

Tabelle 4-115: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Hautausschlag" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit dem folgenden MedDRA (Version 16.1) <i>Preferred Term</i> kodiert wurden: <i>rash</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib

überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretens-Häufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

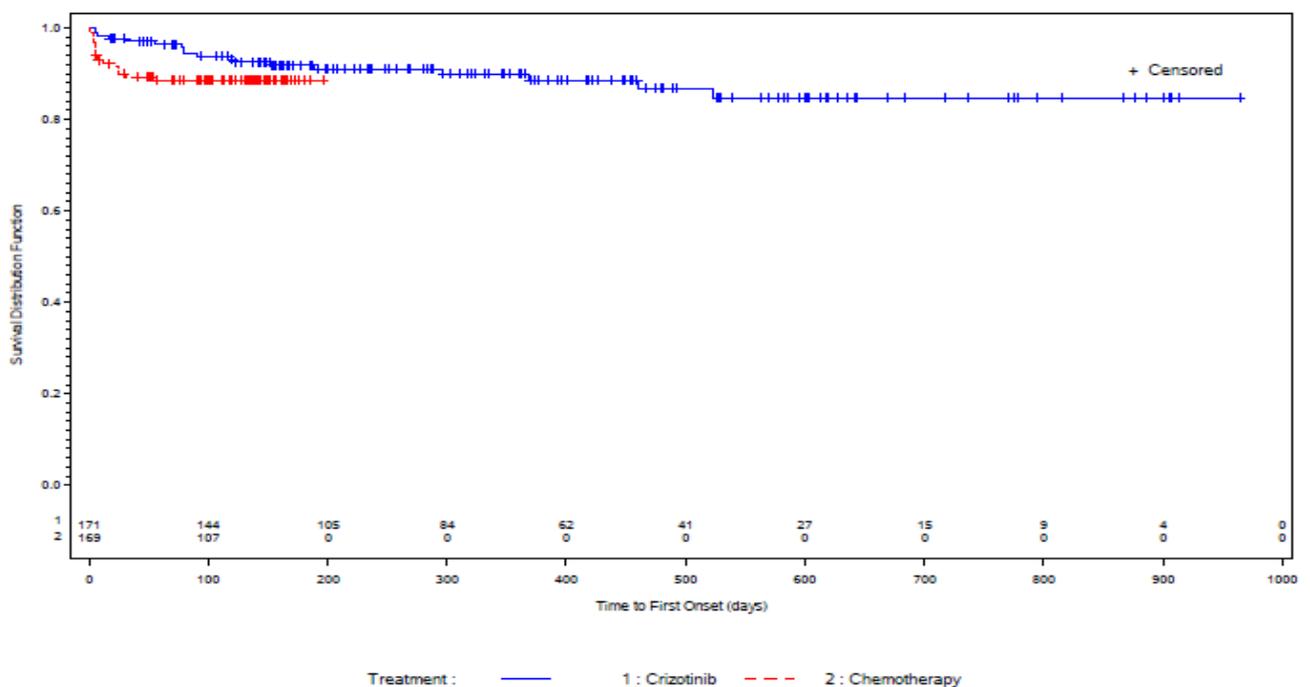
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
PROFILE 1014	18/171 (10,5)	NA [NA-NA]	19/169 (11,2)	NA [NA-NA]	0,94 [0,51-1,72], p=0,832 0,93 [0,47-1,84], p=0,832 -0,7% [-7,3%;5,9%], p=0,832 0,580 [0,284-1,184], p=0,135
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Raten der Patienten mit Hautausschlag sind vergleichbar in beiden Studienarmen (10,5% bzw. 11,2%). Das Hazard Ratio zeigt einen Trend zugunsten von Crizotinib, der allerdings nicht statistisch signifikant ist ($p=0,135$).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.32 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stomatitis – RCT

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

Tabelle 4-118: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stomatitis

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Stomatitis" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 16.1) Preferred Terms kodiert wurden: <i>cheilitis</i> oder <i>glossitis</i> oder <i>glossodynia</i> oder <i>mouth ulceration</i> oder <i>mucosal inflammation</i> oder <i>oral pain</i> oder <i>oropharyngeal discomfort</i> oder <i>oropharyngeal pain</i> oder <i>stomatitis</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stomatitis, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die

längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stomatitis für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

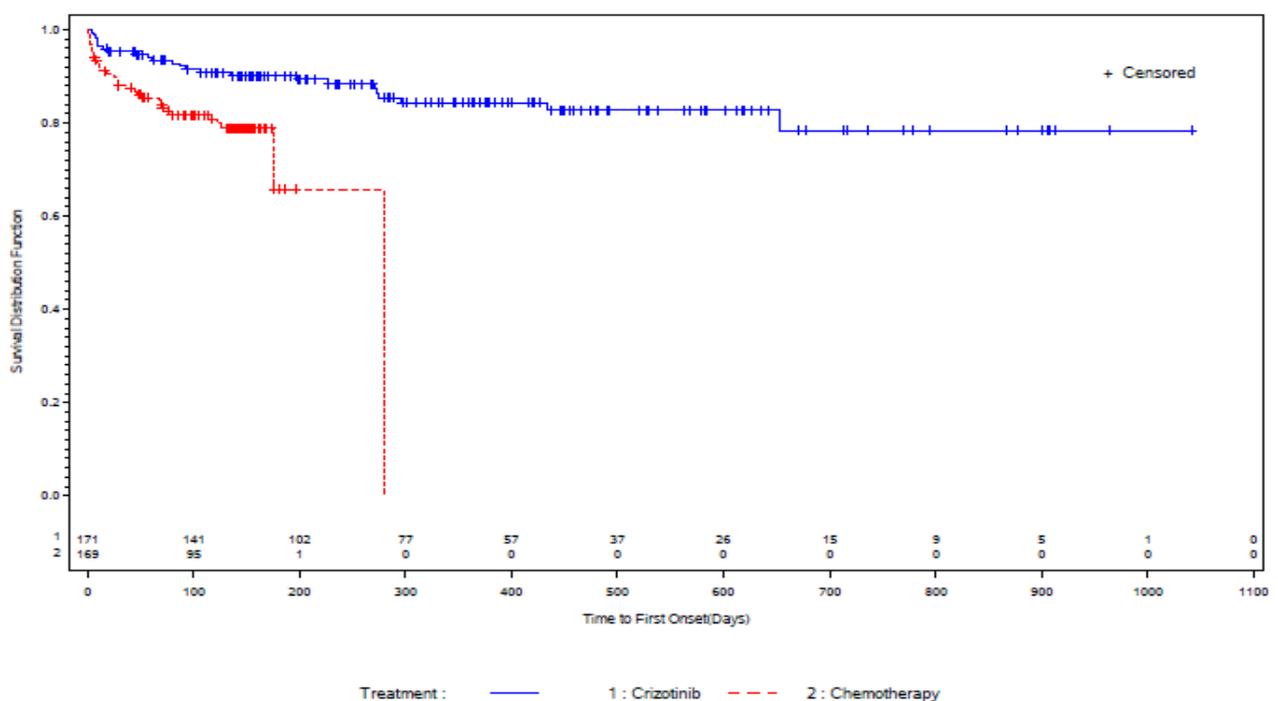
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stomatitis, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
PROFILE 1014	24/171 (14,0)	NA [NA-NA]	34/169 (20,1)	280 [175-280]	0,70 [0,43-1,12], p=0,137 0,65 [0,37-1,15], p=0,138 -6,1% [-14,1%;1,9%], p=0,136 0,360 [0,195-0,663], p=0,001
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Rate der Patienten mit Stomatitis ist deutlich niedriger im Crizotinib-Arm als im Chemotherapie-Arm (14,0% vs. 20,1%). Das Hazard Ratio zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Crizotinib ($p=0,001$).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stomatitis



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.33 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope – RCT

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

Tabelle 4-121: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Synkope" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit dem folgenden MedDRA (Version 16.1) <i>Preferred Term</i> kodiert wurden: <i>syncope</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib

überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

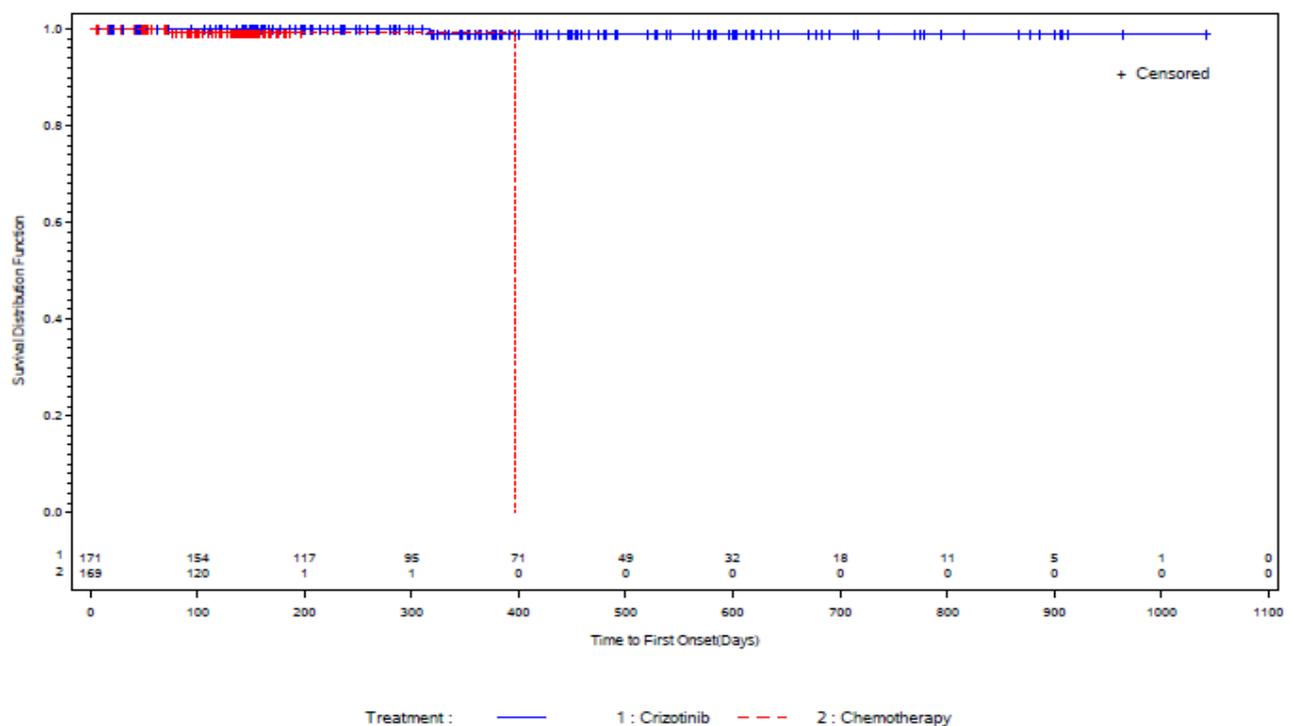
Tabelle 4-123: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
PROFILE 1014	1/171 (0,6)	NA [NA-NA]	2/169 (1,2)	396 [NA-NA]	0,49 [0,05-5,40], p=0,556 0,49 [0,04-5,47], p=0,563 -0,6% [-2,6%;1,4%], p=0,555 0,012 [0,001-0,185], p=0,002
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Es sind lediglich drei Ereignisse der Synkope in der Studie aufgetreten: eine im Crizotinib-Arm (0,6%), zwei Chemotherapie-Arm (1,2%). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib ($p=0,002$).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.34 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie – RCT

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

Tabelle 4-124: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Thrombozytopenie" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 16.1) <i>Preferred Terms</i> kodiert wurden: <i>platelet count decreased</i> oder <i>thrombocytopenia</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE

per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

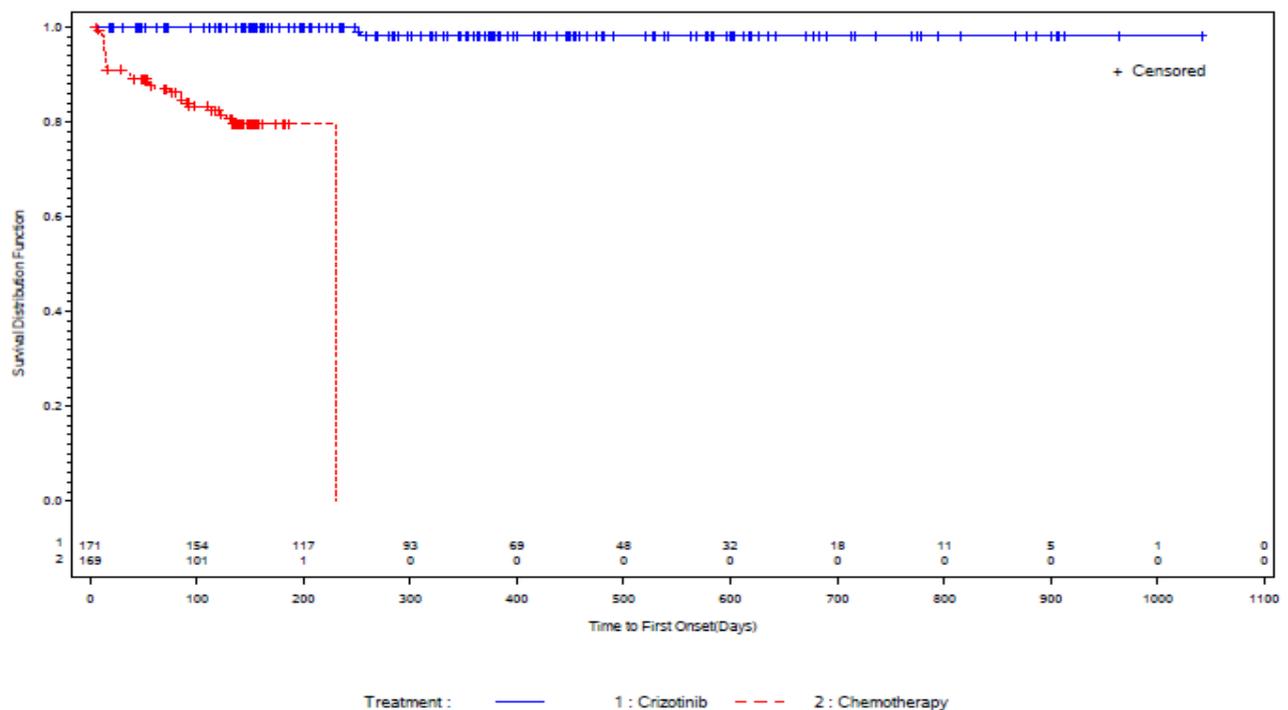
Tabelle 4-126: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
PROFILE 1014	2/171 (1,2)	NA [NA-NA]	31/169 (18,3)	230 [NA-NA]	0,06 [0,02-0,26], p<0,001 0,05 [0,01-0,22], p<0,001 -17,2% [-23,2%;-11,1%], p<0,001 <0,001 [<0,001 - >99,99], p=0,985
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Rate der Patienten mit Thrombozytopenie ist statistisch signifikant und sehr deutlich niedriger im Crizotinib-Arm als im Chemotherapie-Arm (1,2% vs. 18,3%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Da die Risiken für beide Behandlungsarme hierbei offensichtlich nicht proportional sind, ist das Hazard-Ratio und dessen p-Wert hier nicht sinnvoll interpretierbar, statt dessen kann hier das relative Risiko verwendet werden. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve zeigt ja sehr deutlich, dass auch bei der sehr langen Behandlungsdauer von bis zu 1.000 Tage unter Crizotinib nur 2 Ereignisse von Thrombozytopenien auftreten. Somit ist das beobachtete geringere Risiko (auch das reduzierte zeitbezogene Risiko) nicht in Frage zu stellen.

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 64: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

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

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.35 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektion der oberen Atemwege – RCT

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

Tabelle 4-127: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektion der oberen Atemwege

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Infektion der oberen Atemwege" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 16.1) <i>Preferred Terms</i> kodiert wurden: <i>laryngitis</i> oder <i>nasopharyngitis</i> oder <i>pharyngitis</i> oder <i>rhinitis</i> oder <i>upper respiratory tract infection</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektion der oberen Atemwege, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die

längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektion der oberen Atemwege für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-129: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektion der oberen Atemwege, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

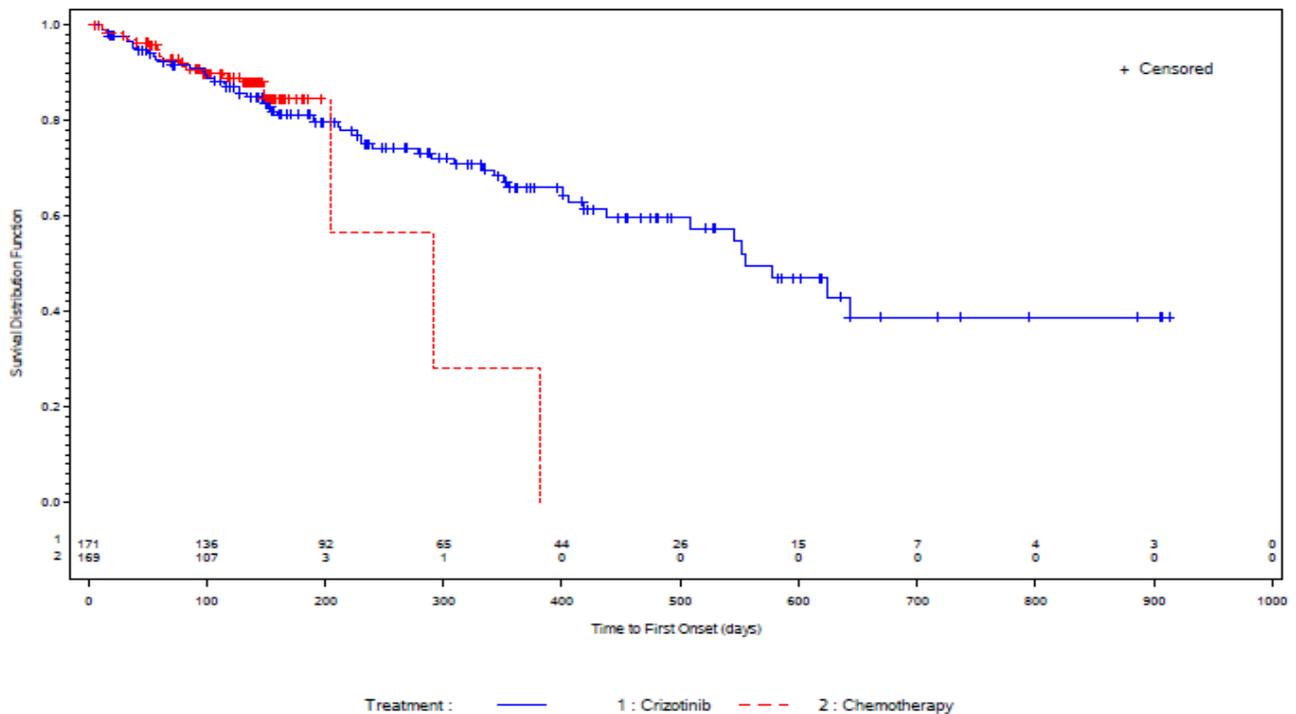
Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
PROFILE 1014	55/171 (32,2)	555 [438-NA]	21/169 (12,4)	292 [204-381]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
					2,59 [1,64-4,08], p<0,001 3,34 [1,91-5,84], p<0,001 19,7% [11,2%;28,3%], p<0,001 0,963 [0,539-1,719], p=0,898
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Rate der Patienten mit einer Infektion der oberen Atemwege ist höher im Crizotinib-Arm als im Chemotherapie-Arm (32,2% vs. 12,4%). Das Hazard Ratio ist nicht statistisch signifikant (p=0,898). Dies bedeutet hier im Kontext (und wie aus

Abbildung 65 ersichtlich), dass die absolute Häufigkeit hauptsächlich durch die Akkumulation von Ereignissen „Infektionen der oberen Atemwege“ über die ungefähr fünfmal so lange Behandlungsdauer zu Stande kommt. Die zeitbezogenen Risiken sind hingegen für beide Behandlungsgruppen praktisch identisch, wie das statistisch folglich nichtsignifikante Hazard-Ratio aus den Cox-Modellen anzeigt ($HR = 0,96$). Insofern ist dieses hier primär zu interpretieren und nicht die naive Ereignishäufigkeit angesichts der stark differierenden Expositionsdauer.

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektion der oberen Atemwege



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.36 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörung – RCT

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

Tabelle 4-130: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörung

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Sehstörung" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 16.1) Preferred Terms kodiert wurden: <i>chromatopsia</i> oder <i>diplopia</i> oder <i>halo vision</i> oder <i>photophobia</i> oder <i>photopsia</i> oder <i>vision blurred</i> oder <i>cisual acuity reduced</i> oder <i>visual brightness</i> oder <i>visual field defect</i> oder <i>visual impairment</i> oder <i>vitreous floaters</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-131: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörung, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die

längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-132: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörung, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
PROFILE 1014	122/171 (71,3)	15 [9-21]	16/169 (9,5)	216 [NA-NA]	7,54 [4,68-12,13], p<0,001 23,81 [12,90-43,93], p<0,001 61,9% [53,8%;70,0%], p<0,001 12,646 [7,487-21,359], p<0,001
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Rate der Patienten mit Ereignissen liegt im Crizotinibarm mit 71,3%, deutlich höher als im Chemotherapiearm (9,5%). Das Hazard Ratio ist statistisch signifikant zugunsten der Chemotherapie ($p < 0,001$).

Nachfolgende Tabelle zeigt die Verteilung der einzelnen Komponenten sowie der Sehstörungen insgesamt nach ihrem jeweiligen Schweregrad, den der Prüfarzt anhand der CTCAE Kriterien zugeordnet hatte. Alle Ereignisse in beiden Therapiearmen wurden nach Grad 1 oder 2 (leicht oder moderat) eingestuft. Lediglich ein Patient im Crizotinib-Arm, hatte ein Ereignis von Grad 3 (Sehverschlechterung). Schwerere Sehstörungen (Grad 4 oder 5) wurden nicht berichtet. Es wird deutlich, dass es sich den aufgetretenen Ereignissen insbesondere unter Crizotinib um milde Sehstörungen handelt, die zu ca. 96% vom CTC Grad 1 waren. Zudem führte kein einziger Fall von Sehstörungen zur Notwendigkeit einer Crizotinib-Dosisreduktion oder zum Abbruch der Studienmedikations-Gabe.

Tabelle 4-133: Verteilung der Art und des Schweregrades der im Studienverlauf aufgetretenen Sehstörungen

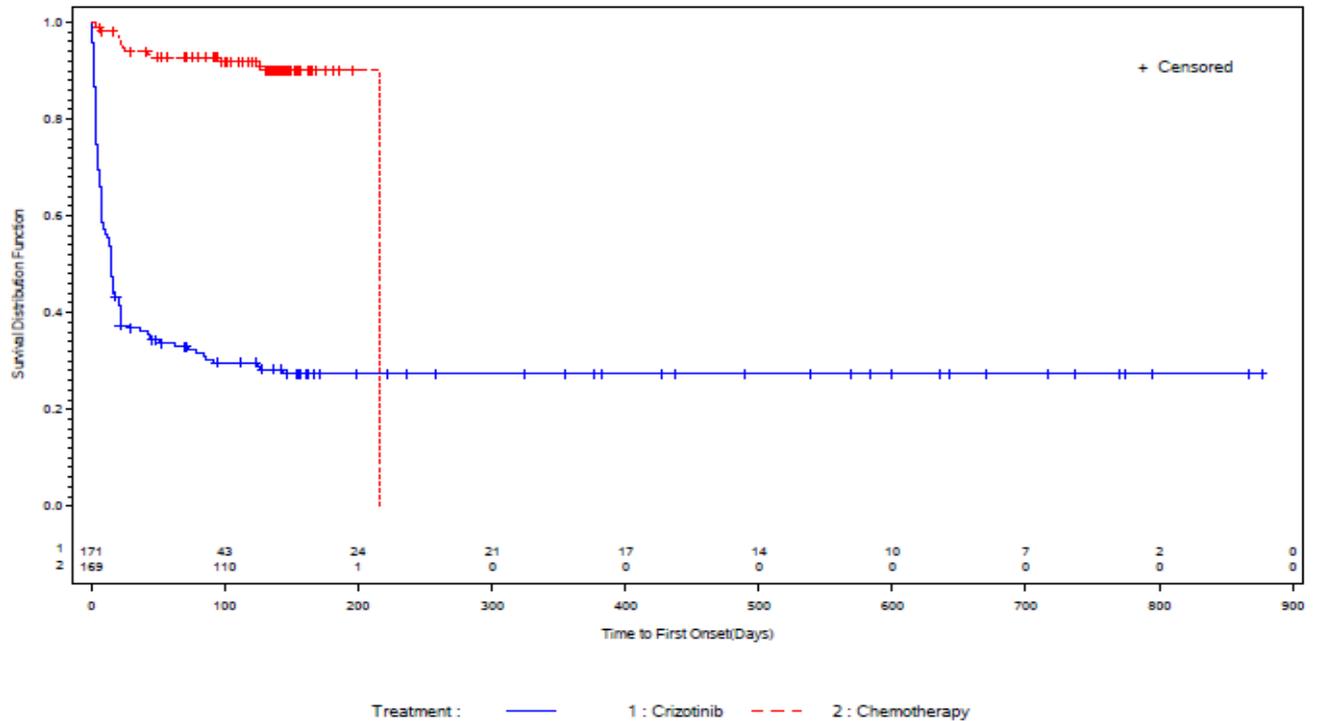
	Crizotinib (N=171)						Chemotherapie (N=169)					
	Gesamt N (%)	Grad 1 N (%) ^a	Grad 2 N (%) ^a	Grad 3 N (%) ^a	Grad 4 N (%) ^a	Grad 5 N (%) ^a	Gesamt N (%)	Grad 1 N (%) ^a	Grad 2 N (%) ^a	Grad 3 N (%) ^a	Grad 4 N (%) ^a	Grad 5 N (%) ^a
jedwede Sehstörung	122 (71,3)	117 (95,9)	4 (3,3)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (9,5)	16 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sehverschlechterung	97 (56,7)	93 (95,9)	3 (3,1)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (3,0)	5 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Photopsie	17 (9,9)	16 (94,1)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verschwommenes Sehen	13 (7,6)	13 (100,0)	0 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (3,0)	5 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mouches volantes	11 (6,4)	11 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verminderte Sehschärfe	3 (1,8)	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Doppeltsehen	2 (1,2)	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Photophobie	1 (0,6)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gesichtsfelddefekt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Quelle: Tabelle 14.3.1.5.1.1 im CSR

^a Anteil an denjenigen Patienten mit dem jeweiligen Ereignis
Mehrfachnennungen der Einzelsymptome pro Patient möglich

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörung



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.37 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste – RCT

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

Tabelle 4-134: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Renale Zyste" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 16.1) Preferred Terms kodiert wurden: <i>renal abscess</i> oder <i>renal cyst</i> oder <i>renal cyst excision</i> oder <i>renal cyst haemorrhage</i> oder <i>renal cyst infection</i> oder <i>renal cyst ruptured</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-135: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die

längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

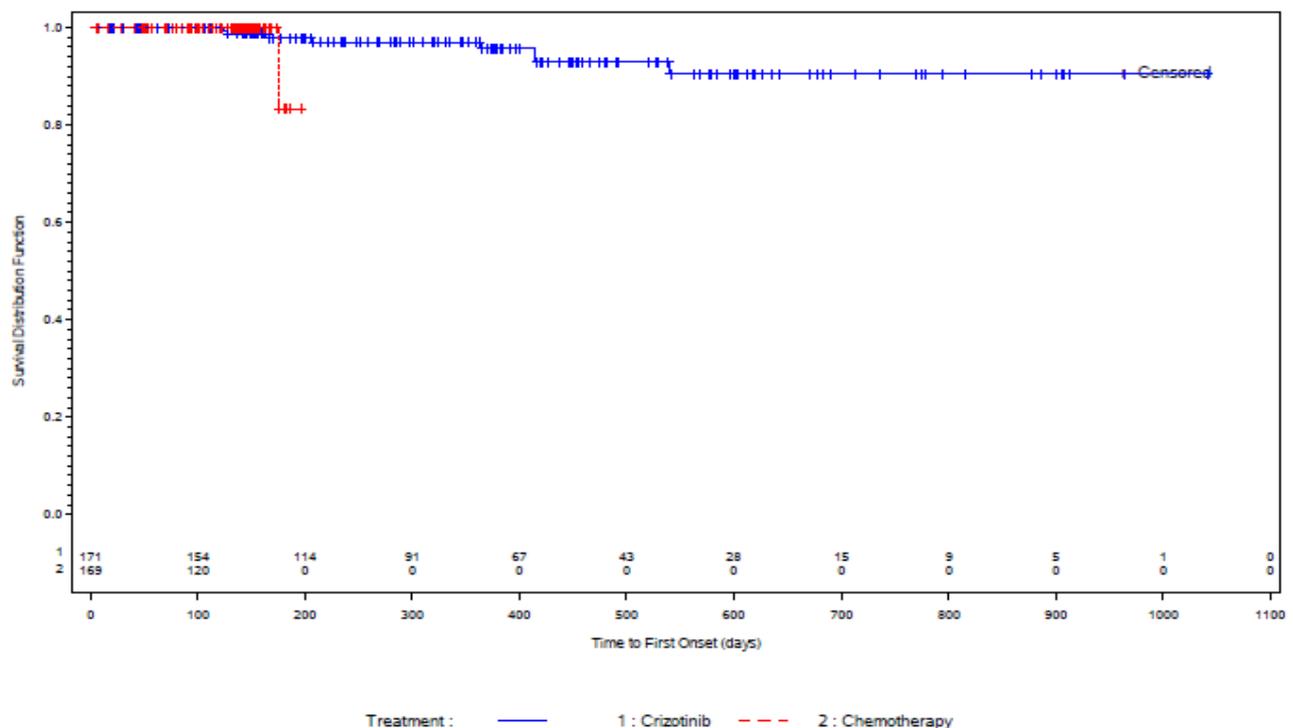
Tabelle 4-136: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
PROFILE 1014	8/171 (4,7)	NA [NA-NA]	1/169 (0,6)	NA [NA-NA]	7,91 [0,9997-62,53], p=0,05003 8,25 [1,02-66,66], p=0,048 4,1% [0,7%;7,5%], p=0,019 0,940 [0,075-11,815], p=0,962
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Rate der Patienten mit renaler Zyste ist etwas höher im Crizotinib-Arm als im Chemotherapie-Arm (4,7% vs. 0,6%). Das Hazard Ratio ist nicht statistisch signifikant ($p=0,962$).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.38 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Appetitlosigkeit – RCT

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

Tabelle 4-137: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Appetitlosigkeit

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Appetitlosigkeit" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit dem folgenden MedDRA (Version 16.1) Preferred Term kodiert wurden: <i>appetite decreased</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Appetitlosigkeit, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib

überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Appetitlosigkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

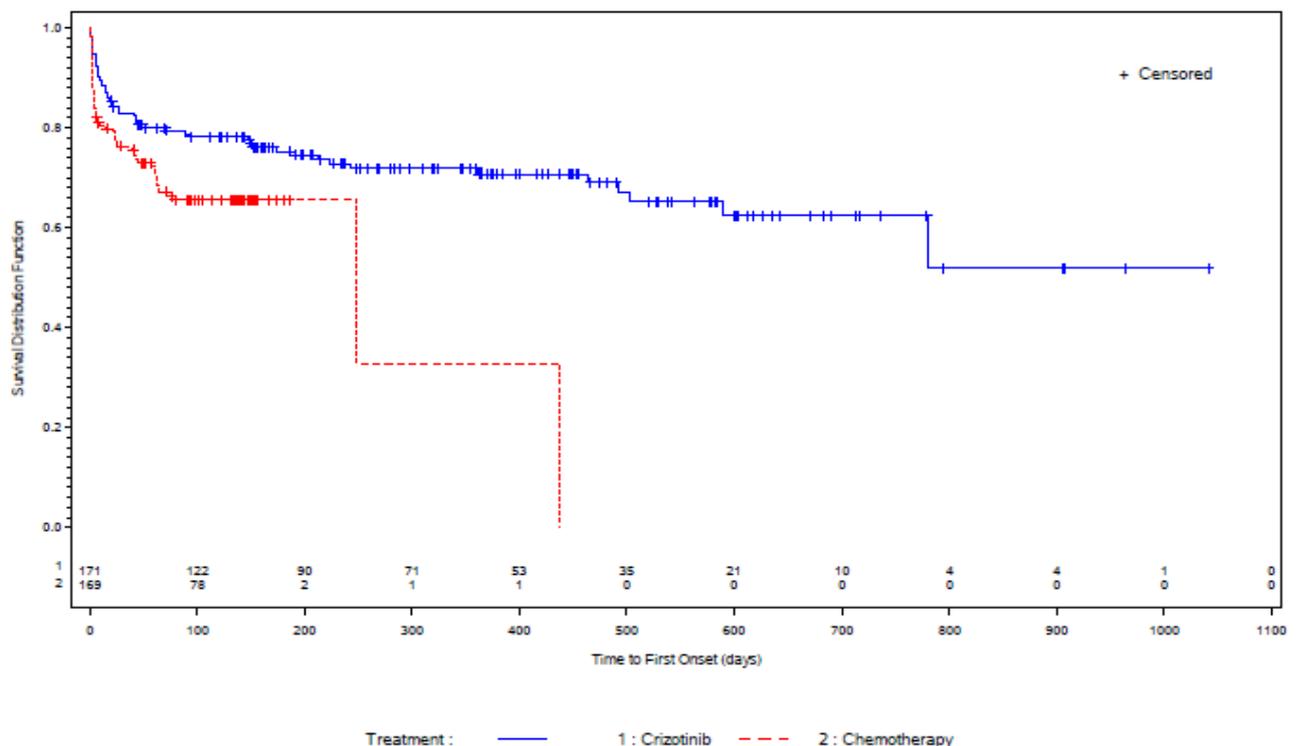
Tabelle 4-139: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Appetitlosigkeit, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
PROFILE 1014	51/171 (29,8)	NA [781-NA]	57/169 (33,7)	249 [249-438]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
					0,88 [0,65-1,21], p=0,440 0,84 [0,53-1,32], p=0,440 -3,9% [-13,8%;6,0%], p=0,440 0,561 [0,372-0,847], p=0,006
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Raten der Patienten mit Appetitlosigkeit sind vergleichbar in beiden Studienarmen (29,8% bzw. 33,7%). Das Hazard Ratio ist statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib ($p=0,006$).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 68: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Appetitlosigkeit



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.1.39 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tinnitus – RCT

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

Tabelle 4-140: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tinnitus

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1014	<p>Unter "Tinnitus" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit dem folgenden MedDRA (Version 16.1) <i>Preferred Term</i> kodiert wurden: <i>tinnitus</i>.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p>

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

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

Tabelle 4-141: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tinnitus, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib

überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird. Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie (hier UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten). Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tinnitus für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

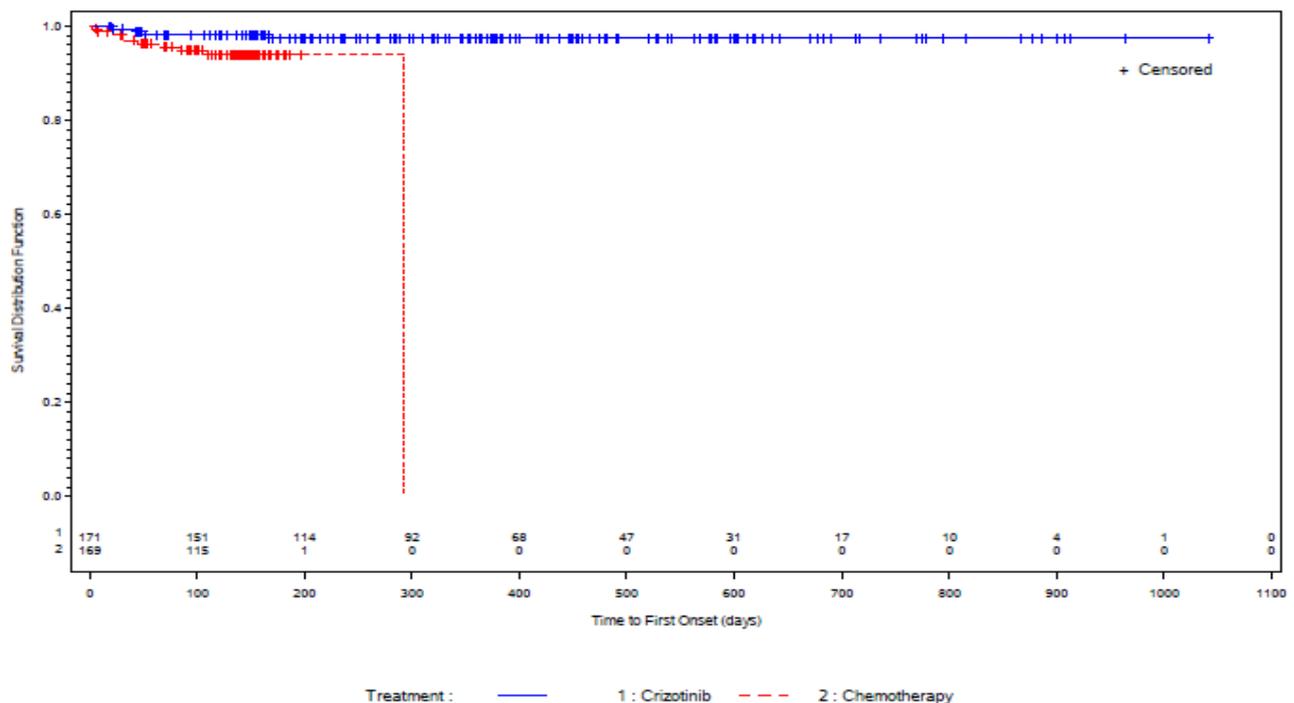
Tabelle 4-142: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tinnitus, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	RR [95%-KI], p-Wert ¹ OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert HR [95%-KI], p-Wert ²
PROFILE	4/171	NA	10/169	292	0,40 [0,13-1,24], p=0,097
1014	(2,3)	[NA-NA]	(5,9)	[NA-NA]	0,38 [0,12-1,24], p=0,109 -3,6% [-7,8%;0,6%], p=0,097 0,213 [0,054-0,832], p=0,026
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)					
¹ unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test					
² aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend					

Die Rate der Patienten mit Tinnitus ist etwas niedriger im Crizotinib-Arm als im Chemotherapie-Arm (2,3% vs. 5,9%). Das Hazard Ratio zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Crizotinib ($p=0,026$).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme.

Abbildung 69: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tinnitus



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (41)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer einzelnen RCT in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Im Anschluss werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt. Folgende Subgruppen wurden überwiegend zusätzlich im Vorfeld dieser Dossiererstellung für alle patientenrelevanten Endpunkte analysiert:

- Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)
- Hirnmetastasen bei *Baseline* (ja / nein)
- Region (Europa / Nordamerika / Asien / Andere)
- Rasse (Asiaten / Nicht-Asiaten)
- ECOG-PS zum *Screening*-Zeitpunkt (0-1 / 2)
- Geschlecht (männlich / weiblich)

Die Schwellenwerte/Kategorien für Subgruppen, die anhand eines stetigen bzw. kategoriellen Merkmals, d. h. Alter, Region oder ECOG-PS, gebildet wurden, wurden *a priori* im Studienprotokoll festgelegt.

In diesem Abschnitt werden pro Endpunkt jeweils die Ergebnisse dargestellt, falls der zugehörige Interaktionstest einen Hinweis ($p < 0,2$) oder einen Beleg ($p < 0,05$) auf Effektmodifikation zeigt. Die gesamten Subgruppenanalysen sind in Modul 5 hinterlegt (41) und können dort im Detail eingesehen werden.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-143: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PFS

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,361
Hirnmetastasen	p = 0,365
Region	p = 0,477
Rasse	p = 0,498
ECOG-PS	p = 0,482
Geschlecht	p = 0,486

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-144: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt OS

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,025
Hirnmetastasen	p = 0,135
Region	p = 0,295
Rasse	p = 0,349
ECOG-PS	p = 0,728
Geschlecht	p = 0,546

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-145: Subgruppenergebnisse (Alter) für Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Sub- gruppe	Ereignis/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Ereignis/ N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ¹	p-Wert
< 65 Jahre	40/149 (26,8)	NA [NA-NA]	30/139 (21,6)	NA [NA-NA]	1,200 [0,748-1,927] p=0,775	0,025
≥ 65 Jahre	4/23 (17,4)	NA [17,4-NA]	16/32 (50,0)	16,4 [7,7-NA]	0,312 [0,104-0,934] p=0,014	

Quelle: Tab. 14.2.6.8.4 im Studienbericht und Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

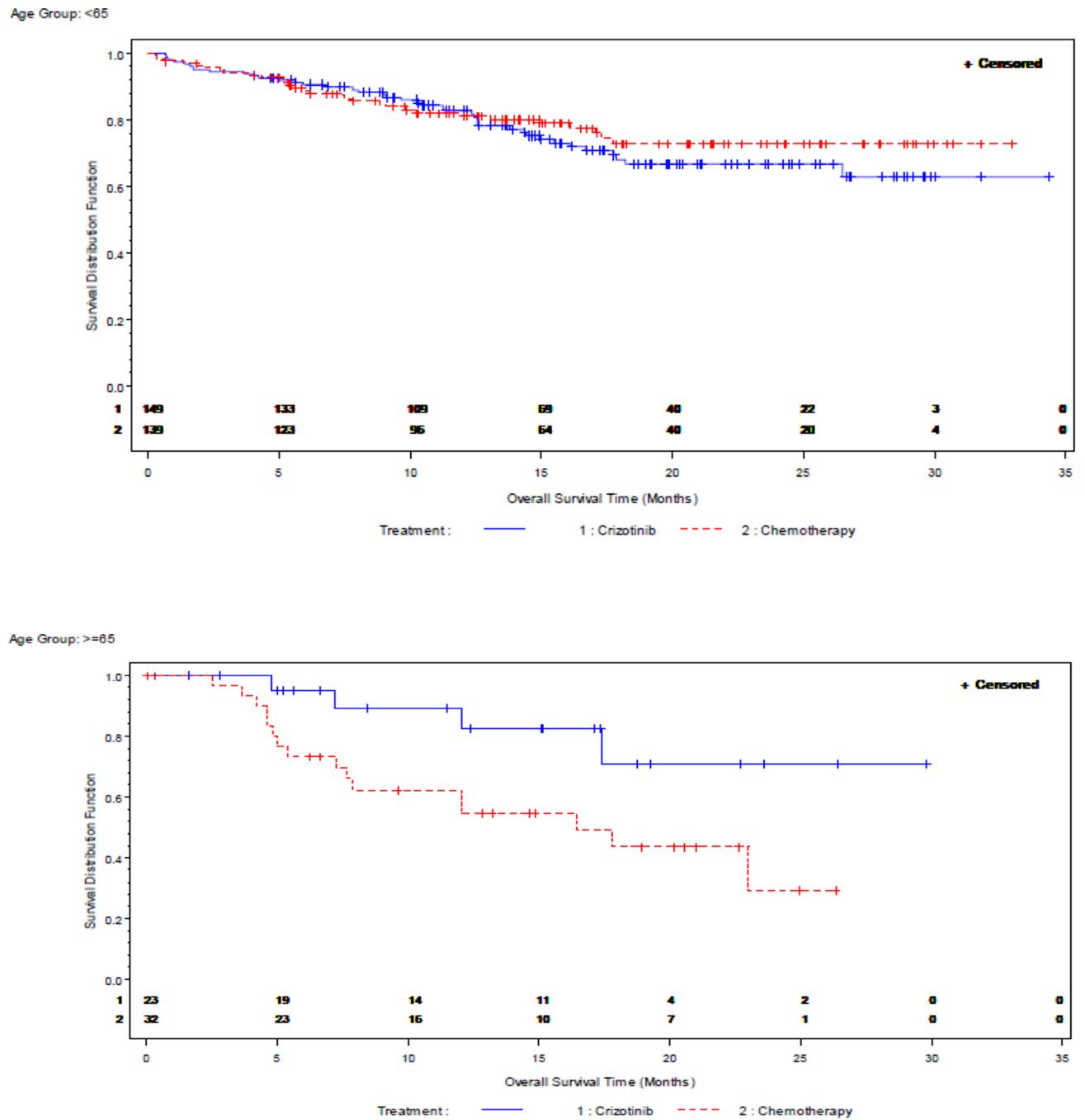
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Progression oder Tod

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

¹ einseitige p-Werte des unstratifizierten Log-Rank Tests

Für die Subgruppen der Patienten $<$ bzw. \geq 65 Jahre liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p=0,025$). Während für die jüngeren Patienten kein Unterschied bzgl. des Gesamtüberlebens zu erkennen ist ($p=0,775$), liegt für die Gruppe der \geq 65-Jährigen ein deutlicher Vorteil im Crizotinib-Arm vor. Das Hazard Ratio von 0,312 ist statistisch signifikant ($p=0,014$) in dieser Subgruppe.

Abbildung 70: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt OS (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre)



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Hirnmetastasen

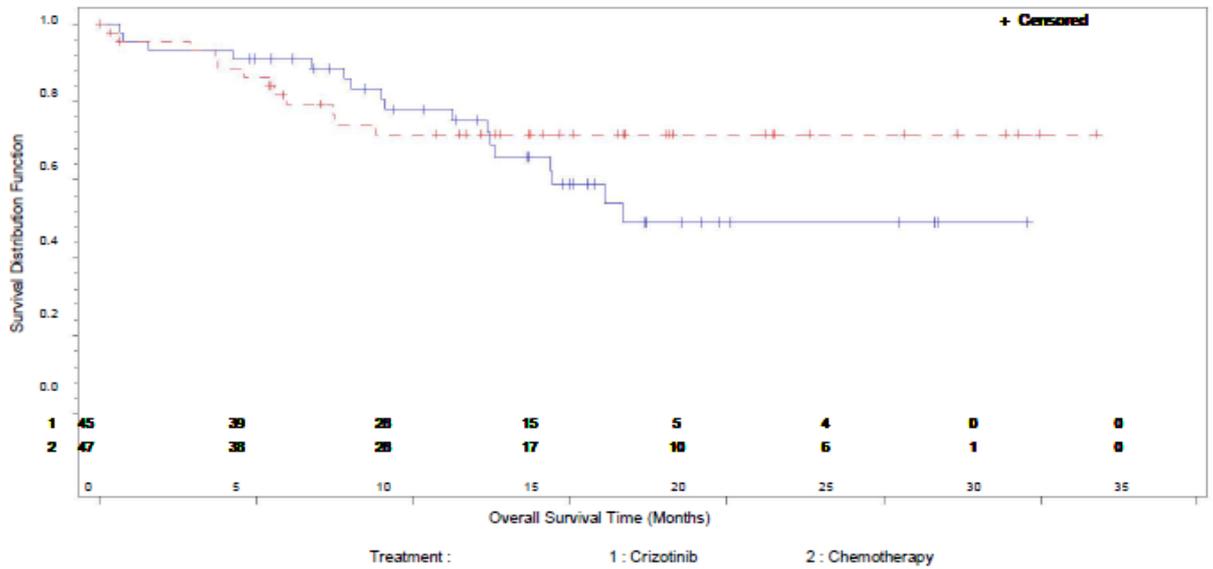
Tabelle 4-146: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktion s-test
Sub- gruppe	Ereignis/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Ereignis/ N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert¹	p-Wert
Hirnmetastasen	17/45 (37,8)	16,7 [14,4-NA]	12/47 (25,5)	NA [NA-NA]	1,380 [0,659-2,893] p=0,804	0,135
Keine Hirnmetastasen	27/127 (21,3)	NA [NA-NA]	34/124 (27,4)	NA [NA-NA]	0,726 [0,438-1,204] p=0,106	
Quelle: Tab. 14.2.6.8.2 und Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Progression oder Tod						
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe						
¹ einseitige p-Werte des unstratifizierten Log-Rank Tests						

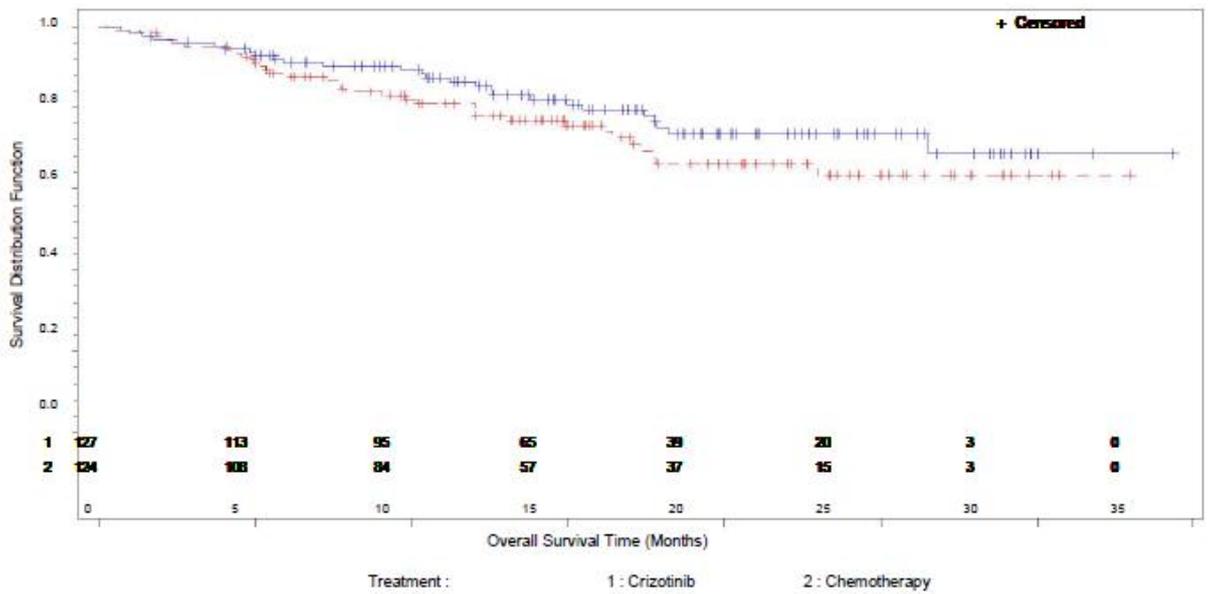
Für die Subgruppen der Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen bei Baseline liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,135). Weder für die Patienten mit noch für die Patienten ohne Hirnmetastasen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede anhand der Hazard Ratios für das Gesamtüberleben (p=0,804 bzw. p=0,106).

Abbildung 71: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt OS (oben: mit Hirnmetastasen, unten: keine Hirnmetastasen)

Brain Metastases Group: Present



Brain Metastases Group: Absent



Quelle: Abbildung 14.2.3.4 im Studienbericht

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-147: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30

Domäne	Interaktions-p-Wert					
	Alter	Hirn- metastasen	Region	Rasse	ECOG-PS	Geschlecht
Responderanalysen (Verbesserung)						
Globaler Gesundheitszustand	p=0,304	p=0,701	p=0,920	p=0,358	p=0,631	p=0,925
Körperliche Funktion	p=0,114	p=0,534	p=0,297	p=0,203	p=0,072	p=0,795
Rollenfunktion	p=0,111	p=0,173	p=0,664	p=0,939	p=0,633	p=0,536
Emotionale Funktion	p=0,947	p=0,941	p=0,661	p=0,734	p=0,275	p=0,312
Kognitive Funktion	p=0,263	p=0,542	p=0,760	p=0,393	p=0,641	p=0,266
Soziale Funktion	p=0,153	p=0,918	p=0,312	p=0,308	p=0,900	p=0,192
Müdigkeit	p=0,114	p=0,624	p=0,627	p=0,368	p=0,991	p=0,433
Übelkeit und Erbrechen	p=0,769	p=0,545	p=0,501	p=0,382	p=0,469	p=0,170
Schmerzen	p=0,364	p=0,762	p=0,417	p=0,267	p=0,339	p=0,947
Atemnot	p=0,128	p=0,009	p=0,397	p=0,920	p=0,356	p=0,874
Schlaflosigkeit	p=0,419	p=0,257	p=0,663	p=0,583	p=0,482	p=0,287
Appetitlosigkeit	p=0,019	p=0,401	p=0,490	p=0,589	p=0,240	p=0,941
Verstopfung	p=0,349	p=0,537	p=0,834	p=0,749	p=0,510	p=0,500
Diarrhoe	p=0,085	p=0,084	p=0,523	p=0,543	p=0,968	p=0,974
Finanzielle Schwierigkeiten	p=0,327	p=0,807	p=0,448	p=0,420	p=0,127	p=0,307
Time-to-Deterioration						
Globaler Gesundheitszustand	p=0,511	p=0,025	p=0,862	p=0,780	p=0,808	p=0,787
Körperliche Funktion	p=0,831	p=0,229	p=0,245	p=0,985	p=0,162	p=0,561
Rollenfunktion	p=0,149	p=0,788	p=0,856	p=0,958	p=0,372	p=0,801
Emotionale Funktion	p=0,889	p=0,857	p=0,382	p=0,314	p=0,220	p=0,690
Kognitive Funktion	p=1,000	p=0,945	p=0,118	p=0,064	p=0,862	p=0,046
Soziale Funktion	p=0,207	p=0,290	p=0,252	p=0,291	p=0,526	p=0,390
Müdigkeit	p=0,261	p=0,112	p=0,106	p=0,133	p=0,609	p=0,468
Übelkeit und Erbrechen	p=0,579	p=0,979	p=0,847	p=0,639	p=0,624	p=0,136
Schmerzen	p=0,663	p=0,898	p=0,217	p=0,121	p=0,700	p=0,917
Atemnot	p=0,084	p=0,073	p=0,587	p=0,705	p=0,310	p=0,305
Schlaflosigkeit	p=0,496	p=0,019	p=0,327	p=0,277	p=0,305	p=0,348
Appetitlosigkeit	p=0,194	p=0,029	p=0,862	p=0,844	p=0,972	p=0,945
Verstopfung	p=0,091	p=0,616	p=0,950	p=0,544	p=0,266	p=0,596
Diarrhoe	p=0,327	p=0,352	p=0,691	p=0,532	p=0,252	p=0,768
Finanzielle Schwierigkeiten	p=0,461	p=0,653	p=0,484	p=0,698	p=0,739	p=0,893

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-148: Subgruppenergebnisse (Alter) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie) RR (95%-KI) p-Wert ¹	Interaktions- test p-Wert
	Responder/N	Anteil Responder	Responder/N	Anteil Responder		
Körperliche Funktion						
< 65 Jahre	47/144	32,6%	18/133	13,5%	2,4 [1,5-3,9] <0,001	0,114
≥ 65 Jahre	5/22	22,7%	7/30	23,3%	1,0 [0,4-2,7] 0,959	
Rollenfunktion						
< 65 Jahre	57/144	39,6%	33/133	24,8%	1,6 [1,1-2,3] 0,009	0,111
≥ 65 Jahre	4/22	18,2%	8/30	26,7%	0,7 [0,2-2,0] 0,473	
Soziale Funktion						
< 65 Jahre	58/144	40,3%	37/133	27,8%	1,4 [1,0-2,0] 0,029	0,153
≥ 65 Jahre	4/22	18,2%	8/30	26,7%	0,7 [0,2-2,0] 0,473	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus χ^2 -Test						
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, PRO = Patient Reported Outcome						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

Für die Subgruppen der Patienten < bzw. ≥ 65 Jahre liegt für die Körperliche Funktion, die Rollenfunktion und die Soziale Funktion jeweils ein Hinweis auf Effektmofifikation für die Responderanalysen vor (p=0,114, p=0,111 bzw. p=0,153). Für die Subgruppe der < 65-Jährigen liegt jeweils ein Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie vor, der jeweils statistisch signifikant ist (p<0,001, p=0,009 bzw. p=0,029). Für die ≥ 65-Jährigen sind für alle drei Funktionsscores keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Therapien zu erkennen.

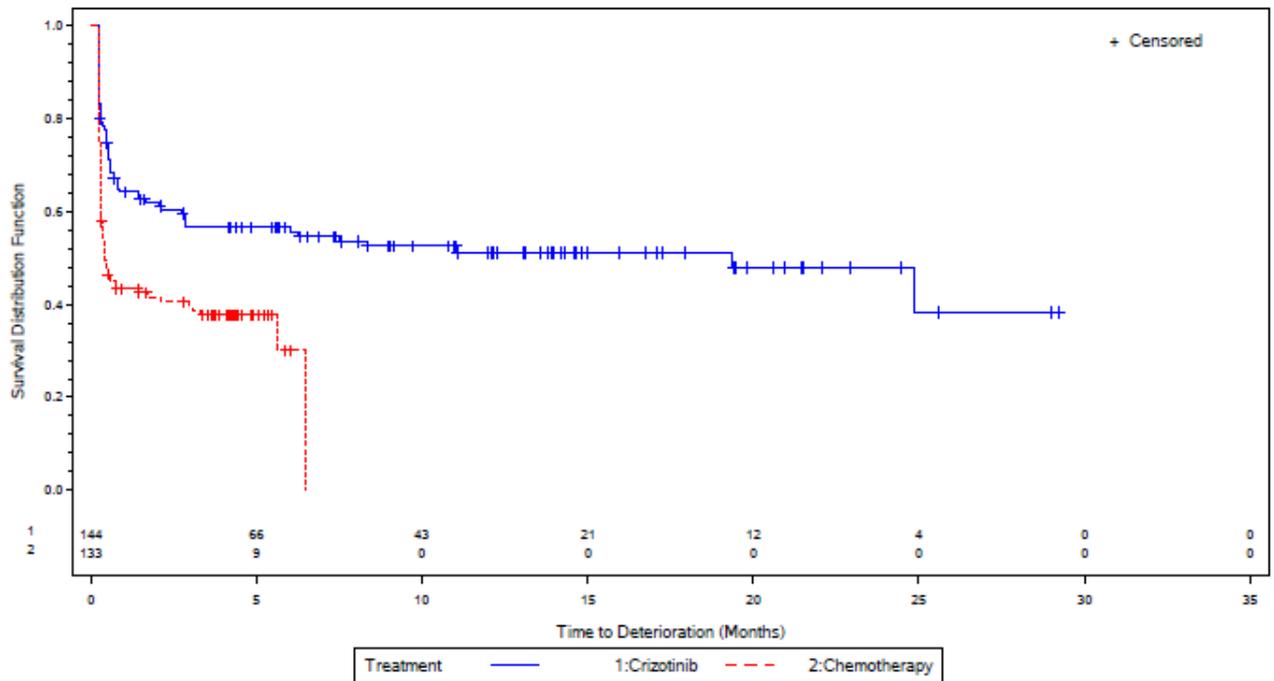
Tabelle 4-149: Subgruppenergebnisse (Alter) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions-test
Subgruppe	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert²	p-Wert
Rollenfunktion						
< 65 Jahre	68/144	47,2	83/133	0,4	0,52 [0,37-0,73]	0,149
	47,2%	[2,9-NA]	62,4%	[0,3-2,1]	<0,001	
≥ 65 Jahre	16/22	1,9	19/30	0,5	0,84 [0,43-1,66]	
	72,7%	[0,4-7,4]	63,3%	[0,3-NA]	0,632	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte						
² zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

Für die Subgruppen der Patienten < bzw. ≥ 65 Jahre liegt für die Rollenfunktion ein Hinweis auf Effektmodifikation in den Time-to-Deterioration Analysen vor (p=0,149). Für die Subgruppe der < 65-Jährigen liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie vor (p<0,001). Für die ≥ 65-Jährigen ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapien zu erkennen.

Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Alter < 65 Jahre, unten: Alter ≥ 65 Jahre)

QLQ C30 Role functioning
Age Group: <65



QLQ C30 Role functioning
Age Group: ≥65

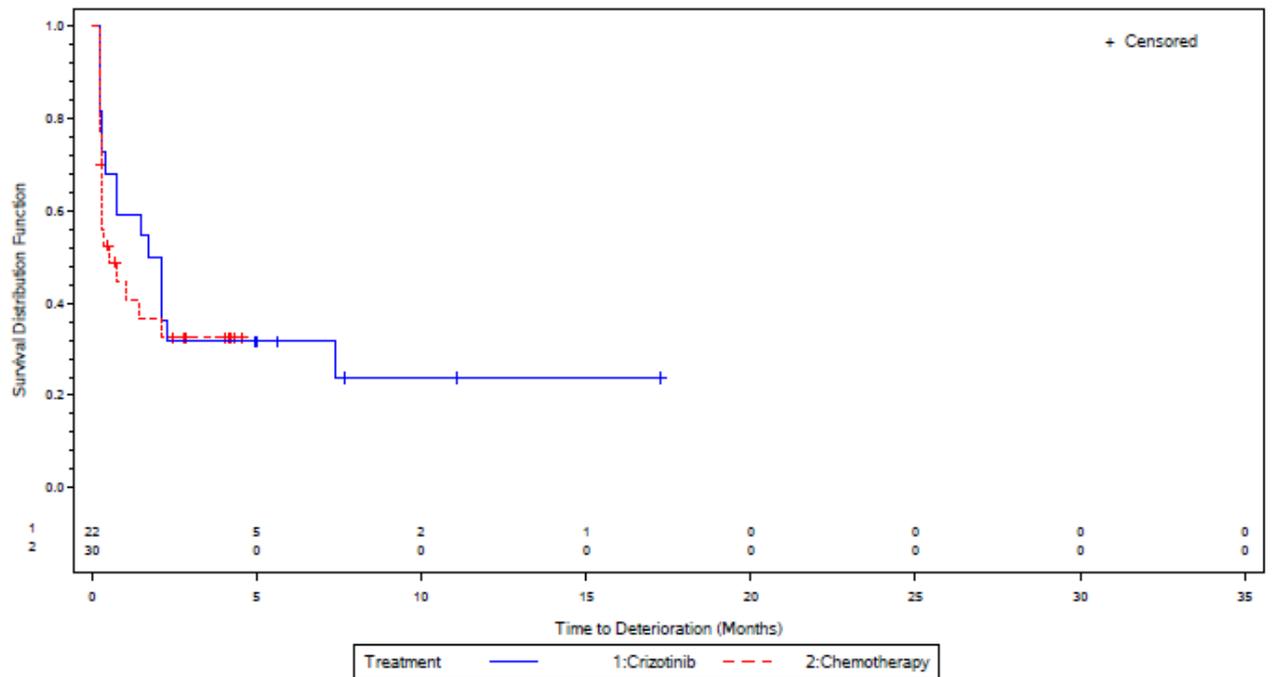


Tabelle 4-150: Subgruppenergebnisse (Alter) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie) RR (95%-KI) p-Wert ¹	Interaktions- test p-Wert
	Responder/N	Anteil Responder	Responder/N	Anteil Responder		
Müdigkeit						
< 65 Jahre	64/144	44,4%	36/133	27,1%	1,6 [1,2-2,3] 0,003	0,114
≥ 65 Jahre	6/22	27,3%	10/30	33,3%	0,8 [0,3-1,9] 0,640	
Atemnot						
< 65 Jahre	69/144	47,9%	41/133	30,8%	1,6 [1,1-2,1] 0,004	0,128
≥ 65 Jahre	6/22	27,3%	10/30	33,3%	0,8 [0,3-1,9] 0,640	
Appetitlosigkeit						
< 65 Jahre	50/144	34,7%	29/133	21,8%	1,6 [1,1-2,4] 0,017	0,019
≥ 65 Jahre	5/22	22,7%	13/30	43,3%	0,5 [0,2-1,3] 0,123	
Diarrhoe						
< 65 Jahre	16/144	11,1%	25/133	18,8%	0,6 [0,3-1,1] 0,072	0,085
≥ 65 Jahre	3/22	13,6%	1/30	3,3%	4,1 [0,5-36,7] 0,168	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus χ^2 -Test						
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, PRO = Patient Reported Outcome						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

Für die Subgruppen der Patienten < bzw. ≥ 65 Jahre liegt für Müdigkeit, Atemnot und Diarrhoe jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation für die Responderanalysen vor (p=0,114, p=0,128 bzw. p=0,085). Für die Subgruppe der < 65-Jährigen liegt jeweils ein Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie vor, der im Falle von Müdigkeit und Atemnot jeweils statistisch signifikant ist (p=0,003 bzw. p=0,017). Für Appetitlosigkeit liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,019). In der Gruppe der Patienten < 65 Jahre ist das Relative Risiko statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib gegenüber Chemotherapie (p=0,017). Für die ≥ 65-Jährigen sind für alle vier Symptomscores (Müdigkeit, Atemnot, Appetitlosigkeit, Diarrhoe) keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Therapien zu erkennen.

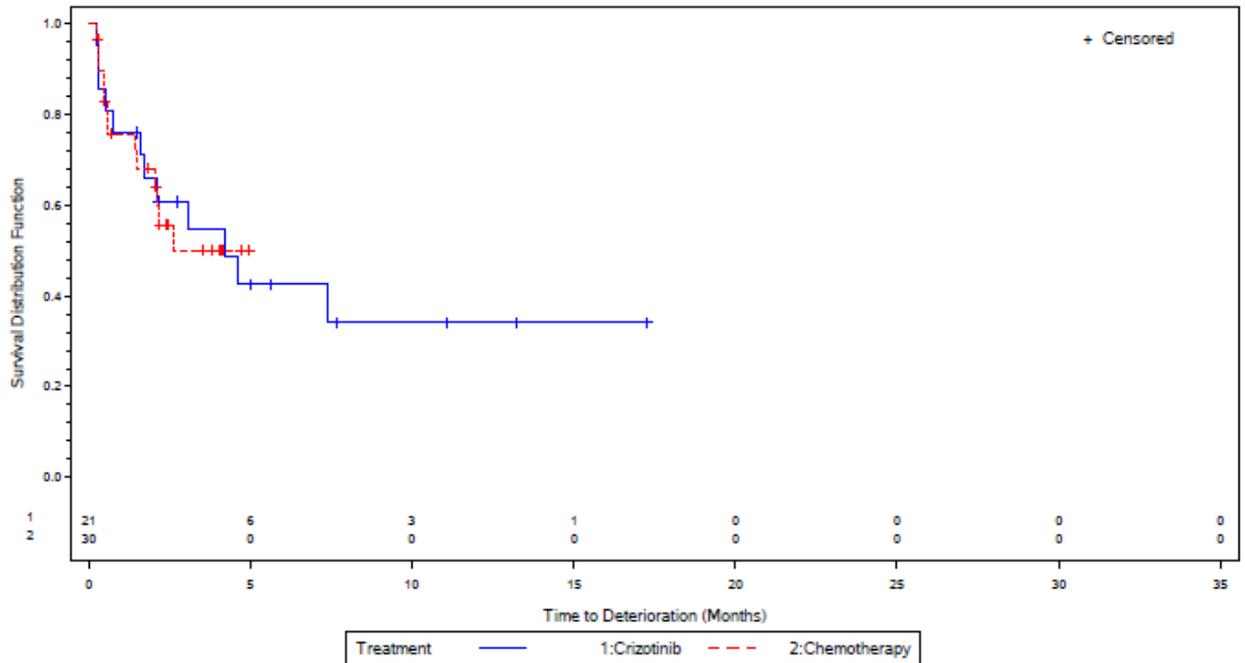
Tabelle 4-151: Subgruppenergebnisse (Alter) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Subgruppe	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert²	p-Wert
Atemnot						
< 65 Jahre	43/143 30,1%	NA [16,7-NA]	51/133 38,3%	8,7 [4,7-8,7]	0,47 [0,30-0,74] 0,001	0,084
≥ 65 Jahre	12/21 57,1%	4,2 [1,7-NA]	13/30 43,3%	2,6 [2,0-NA]	0,99 [0,44-2,23] 0,975	
Appetitlosigkeit						
< 65 Jahre	70/143 49,0%	11,1 [2,1-NA]	80/133 60,2%	1,2 [0,4-3,5]	0,61 [0,44-0,85] 0,004	0,194
≥ 65 Jahre	13/22 59,1%	1,2 [0,3-NA]	16/30 53,3%	1,5 [0,3-NA]	1,05 [0,50-2,22] 0,912	
Verstopfung						
< 65 Jahre	105/144 86,4%	1,3 [0,7-2,1]	80/133 60,2%	0,8 [0,4-2,8]	1,01 [0,75-1,36] 0,907	0,091
≥ 65 Jahre	19/22 86,4%	0,5 [0,3-0,8]	15/29 51,7%	1,8 [0,4-NA]	2,07 [1,04-4,11] 0,037	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte						
² zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95% -KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

Für die Subgruppen der Patienten < bzw. ≥ 65 Jahre liegt für Atemnot, für Appetitlosigkeit und für Verstopfung jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation in den Time-to-Deterioration Analysen vor (p=0,084, p=0,194 bzw. 0,091). Für die Subgruppe der < 65-Jährigen liegt für Atemnot und Appetitlosigkeit jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie vor (p=0,001 bzw. p=0,004), für Verstopfung ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien zu erkennen. Für die ≥ 65-Jährigen liegt für Verstopfung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Crizotinib vor (p=0,037), während für Atemnot und Appetitlosigkeit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapien zu erkennen ist.

Abbildung 73: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Atemnot – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Alter < 65 Jahre, unten: Alter ≥ 65 Jahre)

QLQ C30 Dyspnoea
Age Group: ≥65



QLQ C30 Dyspnoea
Age Group: <65

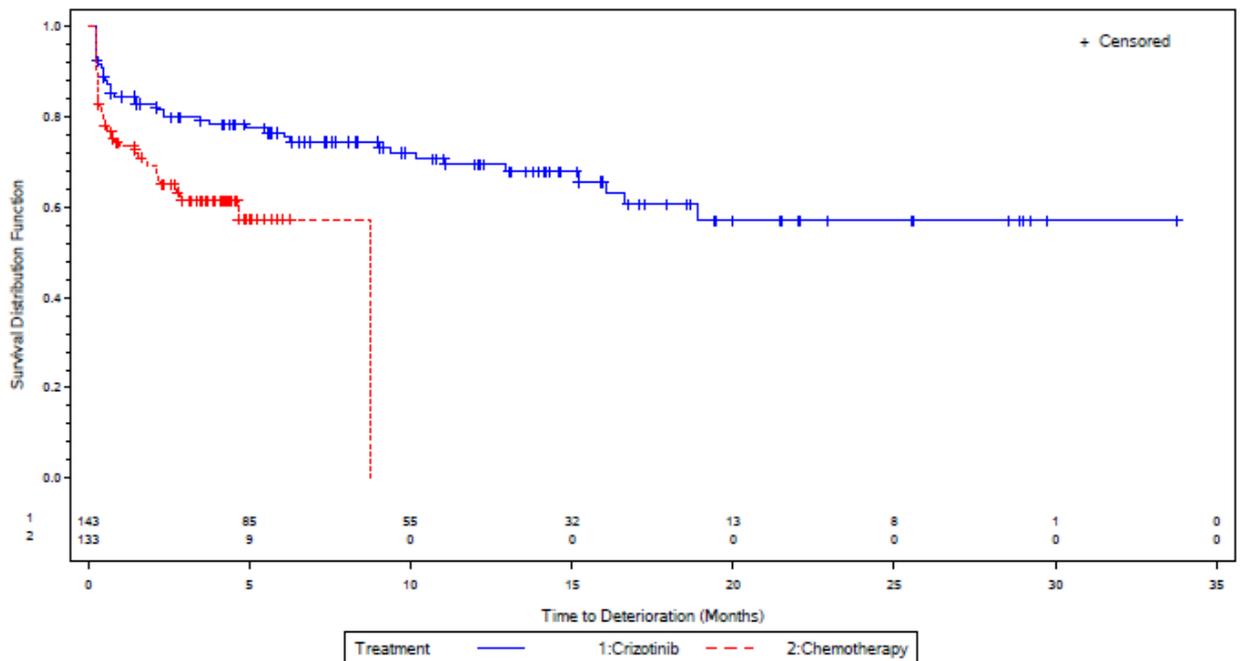
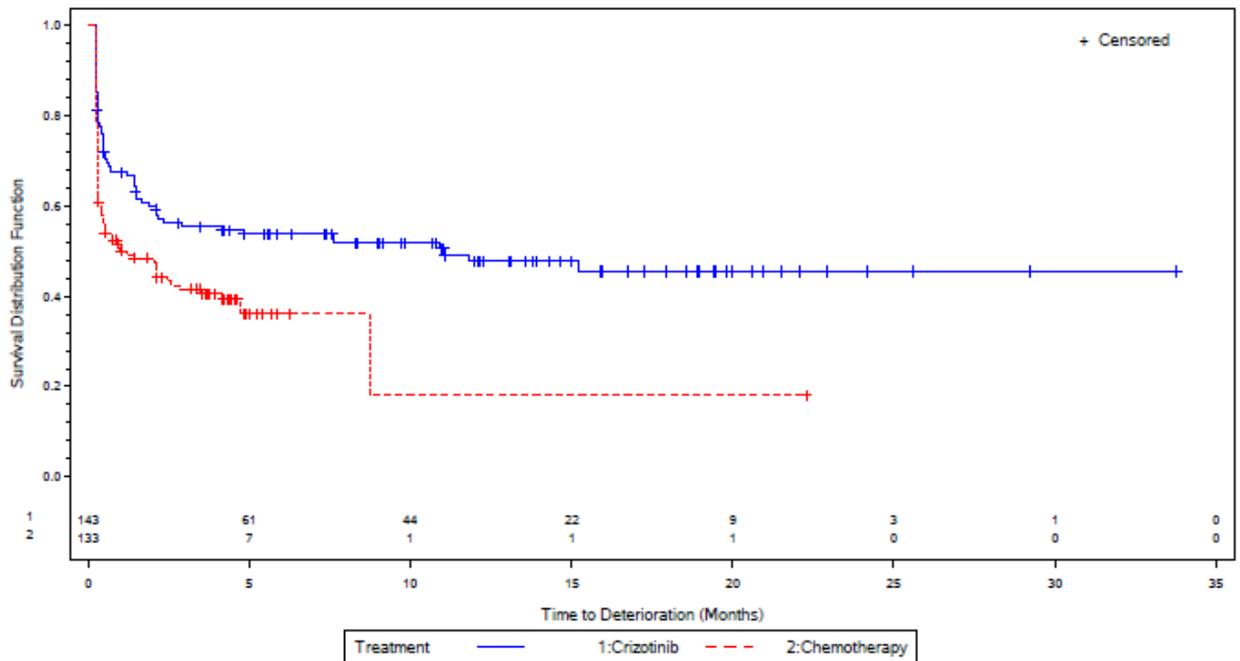


Abbildung 74: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Alter < 65 Jahre, unten: Alter ≥ 65 Jahre)

QLQ C30 Appetite loss
Age Group: <65



QLQ C30 Appetite loss
Age Group: ≥65

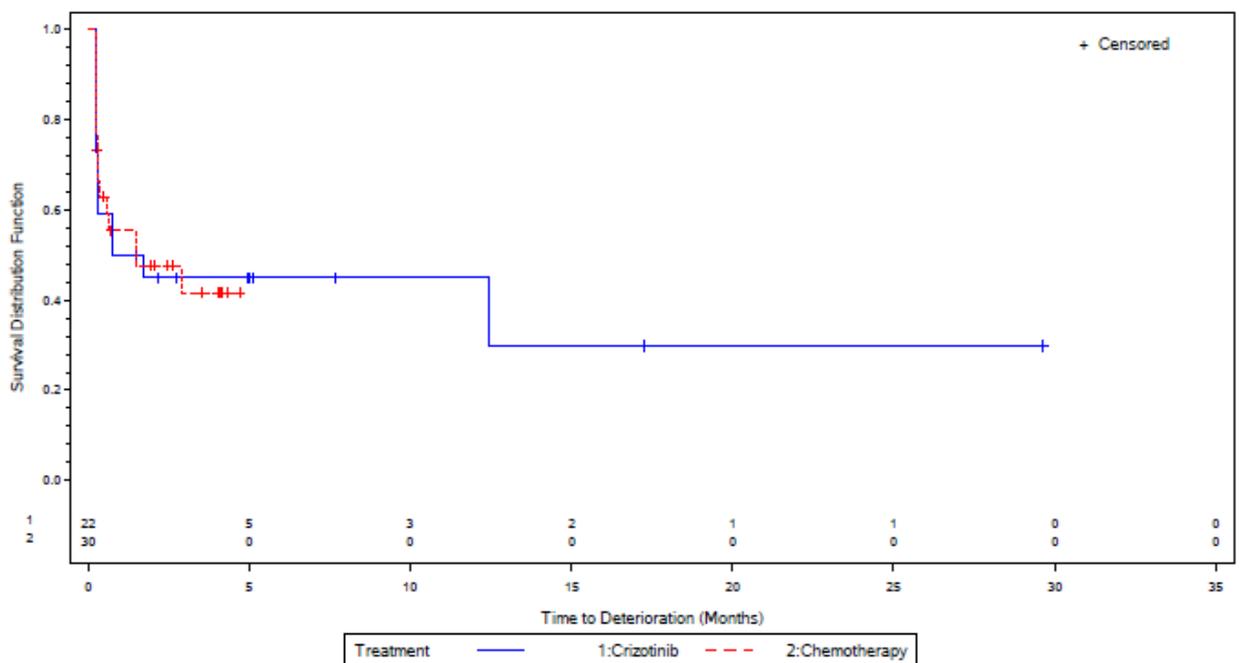
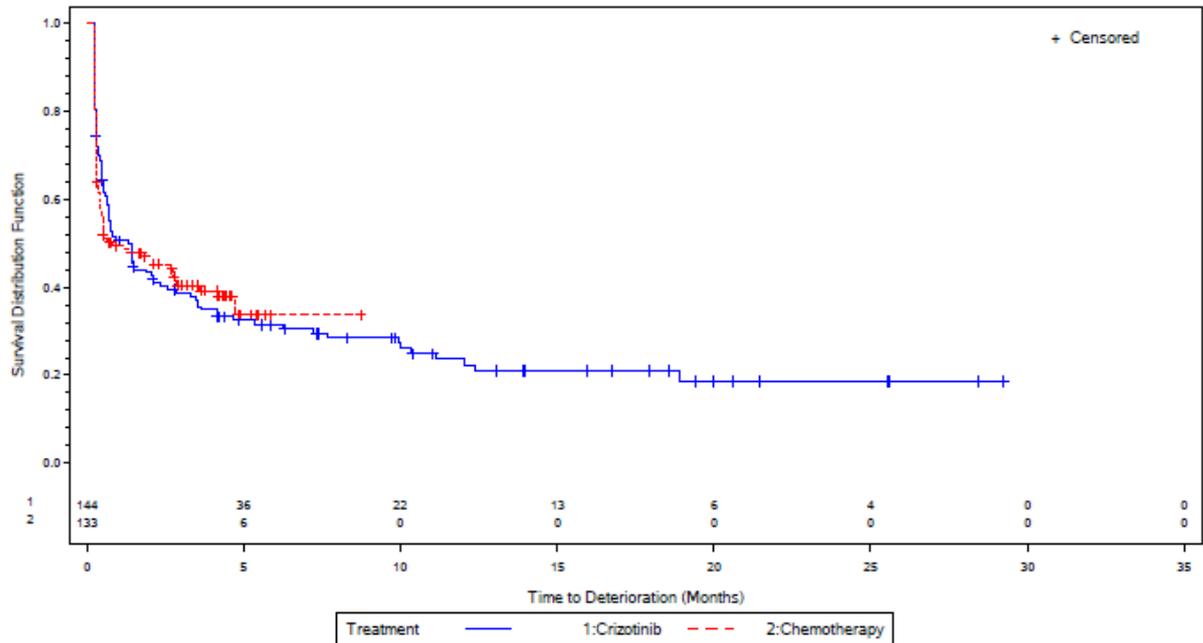
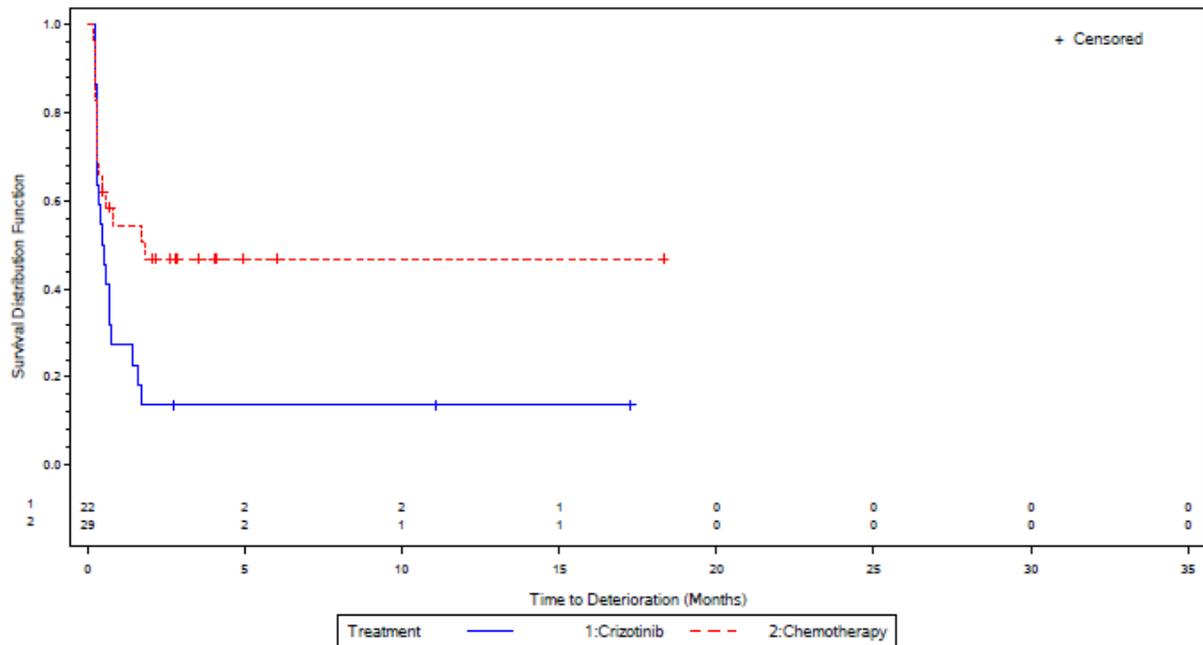


Abbildung 75: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Verstopfung – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Alter < 65 Jahre, unten: Alter ≥ 65 Jahre)

QLQ C30 Constipation
Age Group: <65



QLQ C30 Constipation
Age Group: >=65



Subgruppen: Hirnmetastasen

Tabelle 4-152: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie) RR (95%-KI) p-Wert ¹	Interaktions- test p-Wert
	Responder/N	Anteil Responder	Responder/N	Anteil Responder		
Rollenfunktion						
Hirn- metastasen	19/41	46,3%	9/41	22,0%	2,1 [1,1-4,1] 0,020	0,173
keine Hirn- metastasen	42/125	33,6%	32/122	26,2%	1,3 [0,9-1,9] 0,206	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus χ^2 -Test						
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, PRO = Patient Reported Outcome						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

Für die Subgruppen der Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen bei Baseline liegt für die Rollenfunktion ein Hinweis auf Effektmodifikation vor ($p=0,173$). Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt sich in der Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen zugunsten von Crizotinib ($p=0,020$). In der Gruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen liegt kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Therapien vor.

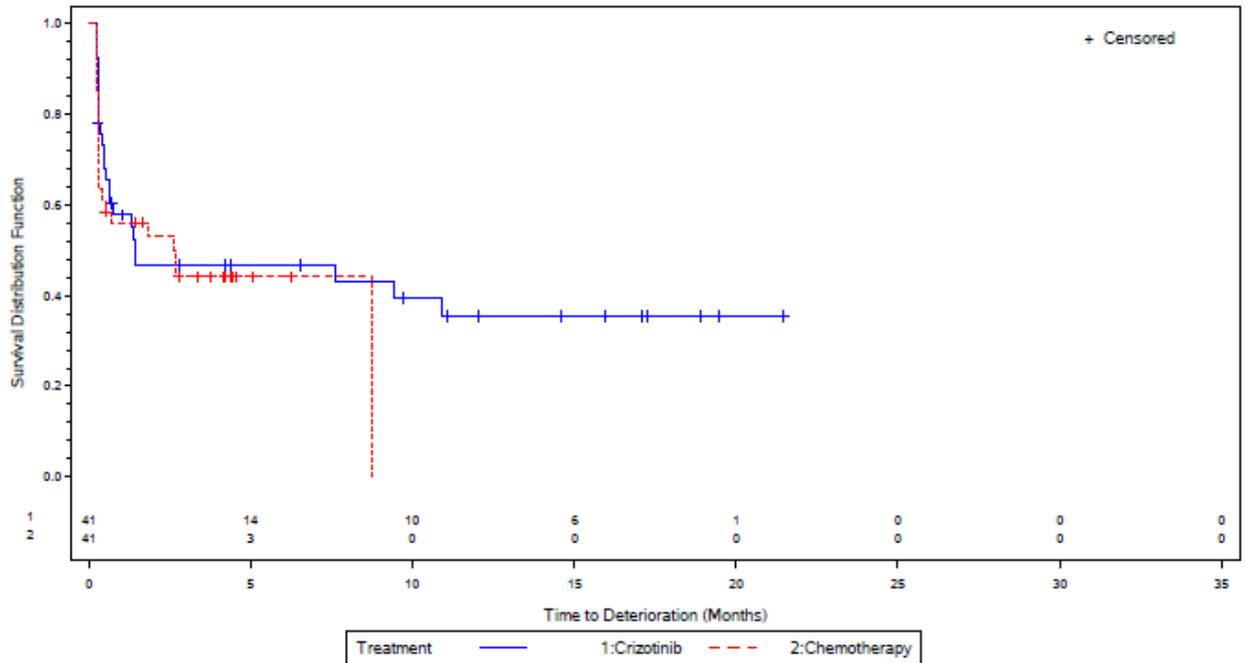
Tabelle 4-153: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions-test
Subgruppe	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert²	p-Wert
Globaler Gesundheitszustand						
Hirn-metastasen	24/41 58,5%	1,4 [0,6-NA]	23/41 56,1%	2,7 [0,3-8,7]	0,84 [0,46-1,52] 0,577	0,025
keine Hirn-metastasen	59/125 47,2%	12,5 [4,2-NA]	90/122 73,8%	0,5 [0,3-1,2]	0,40 [0,28-0,57] <0,001	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte						
² zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

Für die Subgruppen der Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen liegt für den globalen Gesundheitszustand ein Beleg für Effektmodifikation in den Time-to-Deterioration Analysen vor (p=0,025). Für die Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen liegt ein Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie vor, der jeweils statistisch signifikant ist (p<0,001). Für die Patienten mit Hirnmetastasen sind keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Therapien zu erkennen.

Abbildung 76: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitszustand – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen)

QLQ C30 Global QoL
Brain Metastases Group: Present



QLQ C30 Global QoL
Brain Metastases Group: Absent

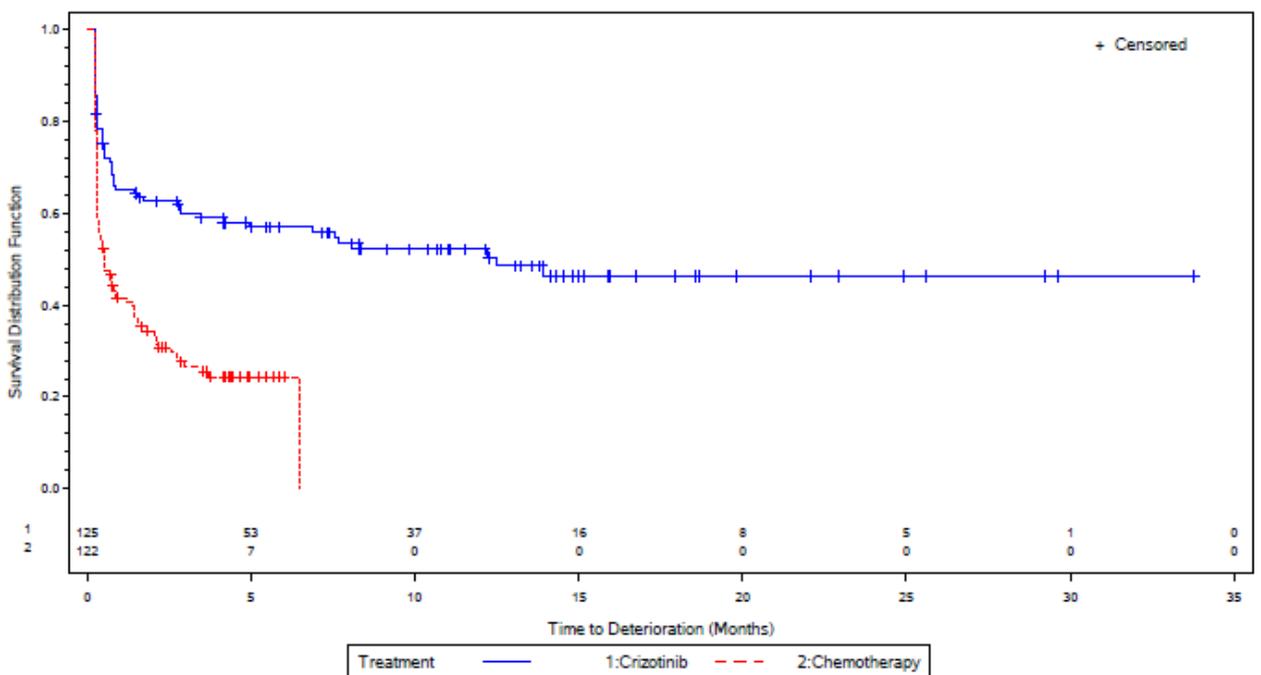


Tabelle 4-154: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie) RR (95%-KI) p-Wert ¹	Interaktions- test p-Wert
	Responder/N	Anteil Responder	Responder/N	Anteil Responder		
Atemnot						
Hirn- metastasen	25/41	61,0%	9/41	22,0%	2,8 [1,5-5,2] <0,001	0,009
keine Hirn- metastasen	50/125	40,0%	42/122	34,4%	1,2 [0,8-1,6] 0,365	
Diarrhoe						
Hirn- metastasen	3/41	7,3%	10/41	24,4%	0,3 [0,1-1,0] 0,034	0,084
keine Hirn- metastasen	16/125	12,8%	16/122	13,1%	1,0 [0,5-1,9] 0,941	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus χ^2 -Test						
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, PRO = Patient Reported Outcome						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

Für die Subgruppen der Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen liegt für Atemnot ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p=0,009$). Das Relative Risiko in der Gruppe der Patienten mit Hirnmetastasen ist statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib ($p<0,001$), während für diejenigen ohne Hirnmetastasen kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Therapien vorliegt.

Bezüglich Diarrhoe liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation für die Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen vor ($p=0,084$). Für die Patienten mit Hirnmetastasen ist das Relative Risiko statistisch signifikant zugunsten der Chemotherapie ($p=0,034$). Für die Patienten ohne Hirnmetastasen hingegen liegt kein Unterschied zwischen beiden Therapien vor.

Tabelle 4-155: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions-test
Subgruppe	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert²	p-Wert
Müdigkeit						
Hirn-metastasen	29/41 70,7%	0,7 [0,4-1,5]	30/41 73,2%	0,5 [0,3-2,0]	0,83 [0,49-1,40] 0,490	0,112
keine Hirn-metastasen	74/125 59,2%	2,1 [1,4-11,1]	92/122 75,4%	0,4 [0,3-0,8]	0,51 [0,37-0,71] <0,001	
Atemnot						
Hirn-metastasen	9/41 22,0%	NA [16,7-NA]	19/41 46,3%	8,7 [2,1-8,7]	0,31 [0,13-0,72] 0,005	0,073
keine Hirn-metastasen	46/123 37,4%	18,9 [12,9-NA]	45/122 36,9%	NA [4,7-NA]	0,64 [0,41-1,01] 0,053	
Schlaflosigkeit						
Hirn-metastasen	22/41 53,7%	6,3 [1,4-NA]	16/41 39,0%	8,7 [1,5-8,7]	1,19 [0,61-2,33] 0,629	0,019
keine Hirn-metastasen	53/125 42,4%	NA [8,3-NA]	66/122 54,1%	2,1 [1,4-6,5]	0,49 [0,33-0,72] <0,001	
Appetitlosigkeit						
Hirn-metastasen	30/41 73,2%	1,4 [0,4-2,1]	25/41 61,0%	2,0 [0,3-8,7]	1,08 [0,63-1,86] 0,774	0,029
keine Hirn-metastasen	53/124 42,7%	NA [11,1-NA]	71/122 58,2%	1,4 [0,4-3,5]	0,55 [0,38-0,79] 0,002	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte						
² zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

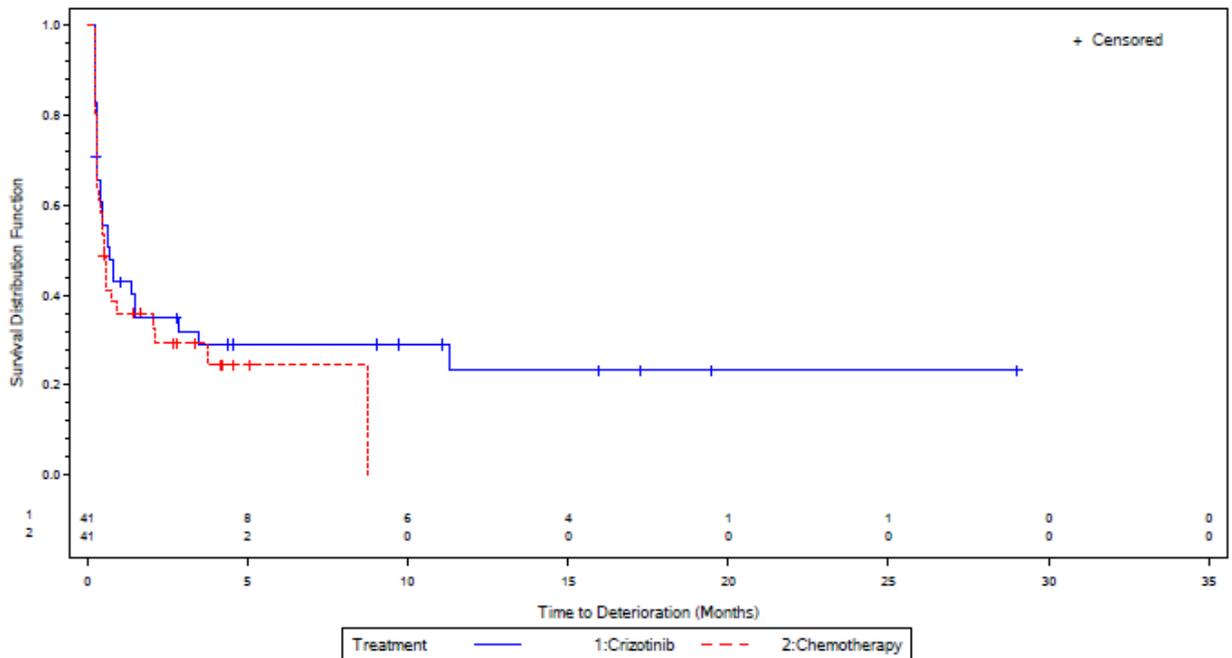
Für die Subgruppen der Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen liegt für Müdigkeit und Atemnot jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation in den Time-to-Deterioration Analysen vor (p=0,112 bzw. p=0,073). Für Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit liegt jeweils ein Beleg für Effektmodifikation (p=0,019 bzw. p=0,029) vor.

Für die Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen liegt für Atemnot ein statistisch signifikanter Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie vor (p=0,005). Für die

Patienten ohne Hirnmetastasen sind statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Crizotinib für Müdigkeit, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit zu erkennen ($p < 0,001$, $p < 0,001$ bzw. $p = 0,002$).

Abbildung 77: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Müdigkeit – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen)

QLQ C30 Fatigue
Brain Metastases Group: Present



QLQ C30 Fatigue
Brain Metastases Group: Absent

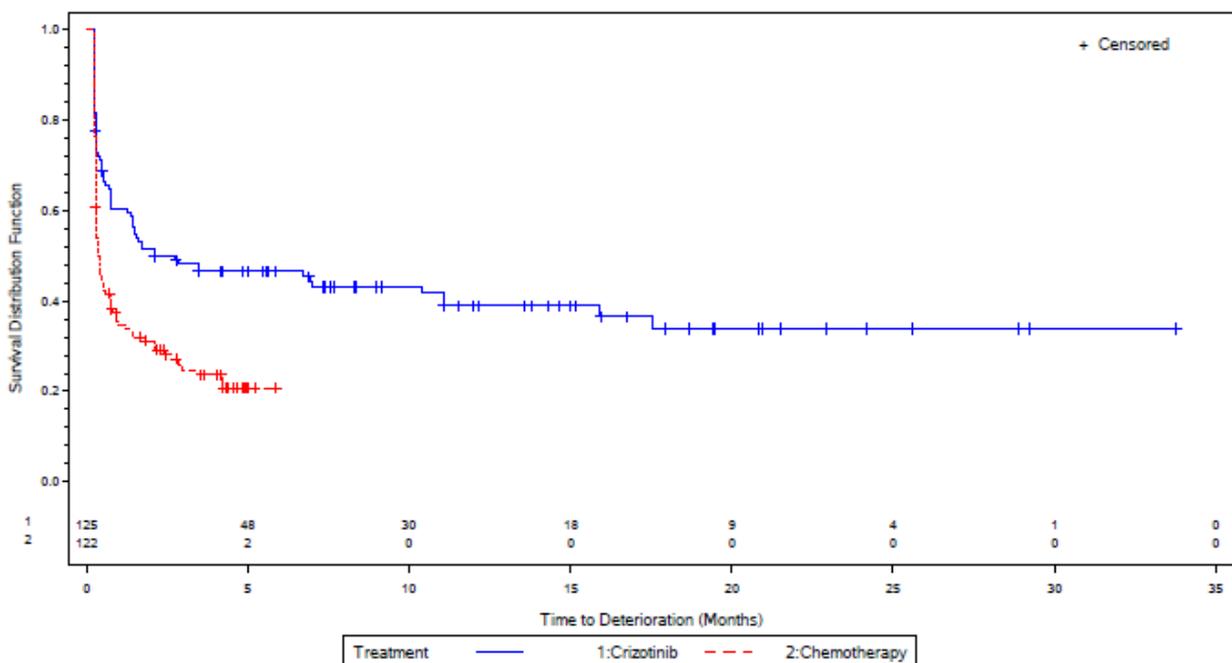
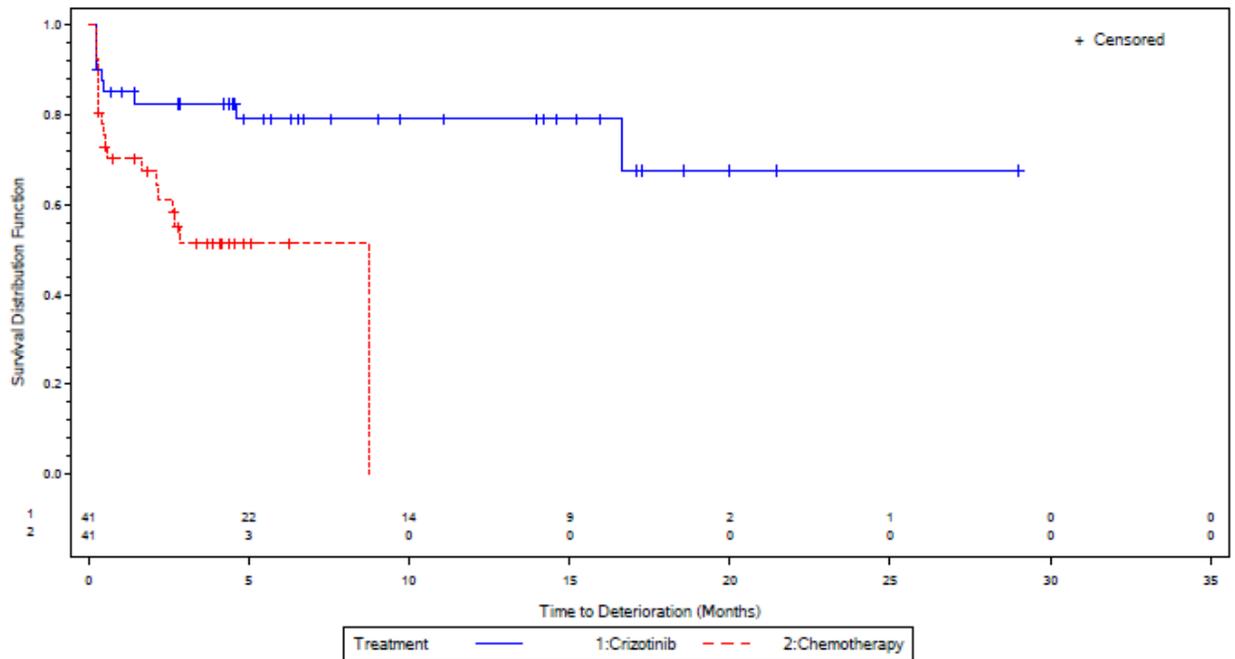


Abbildung 78: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Atemnot – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen)

QLQ C30 Dyspnoea
Brain Metastases Group: Present



QLQ C30 Dyspnoea
Brain Metastases Group: Absent

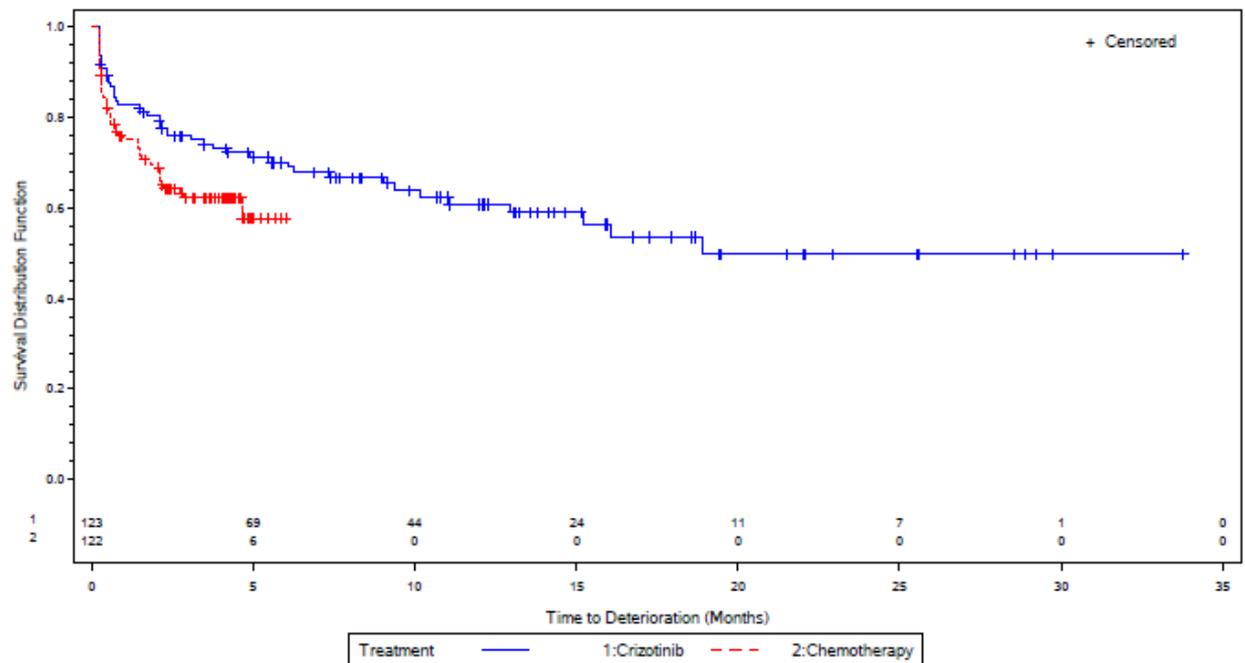
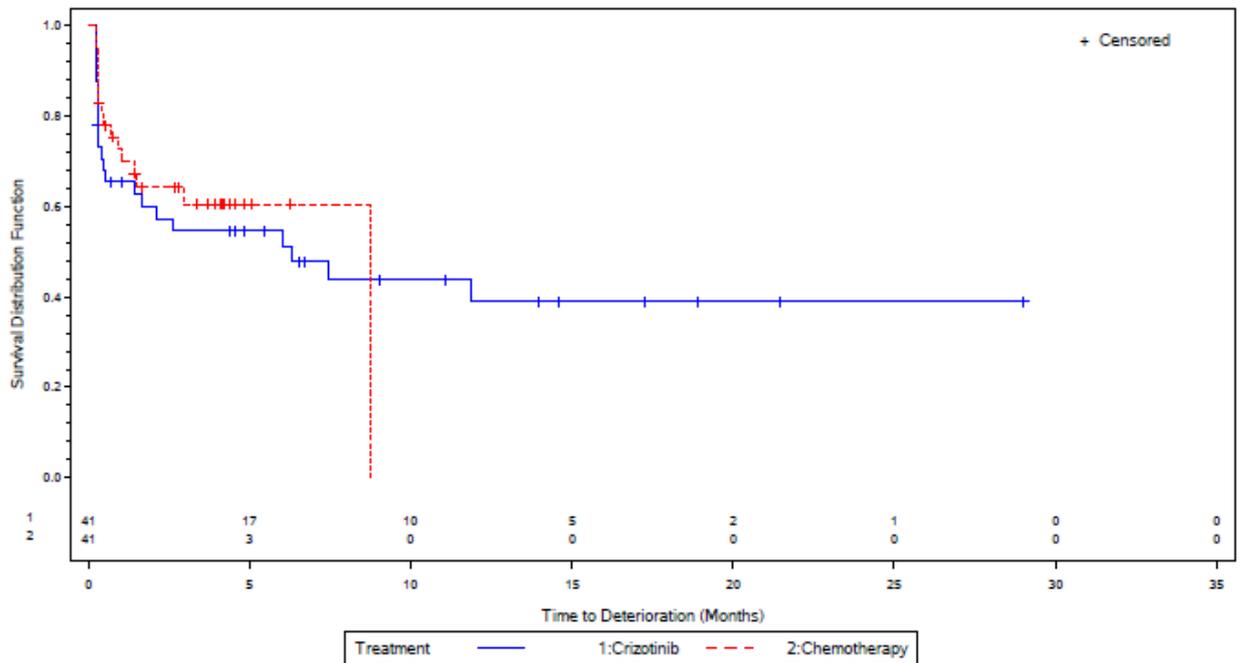


Abbildung 79: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen)

QLQ C30 Insomnia
Brain Metastases Group: Present



QLQ C30 Insomnia
Brain Metastases Group: Absent

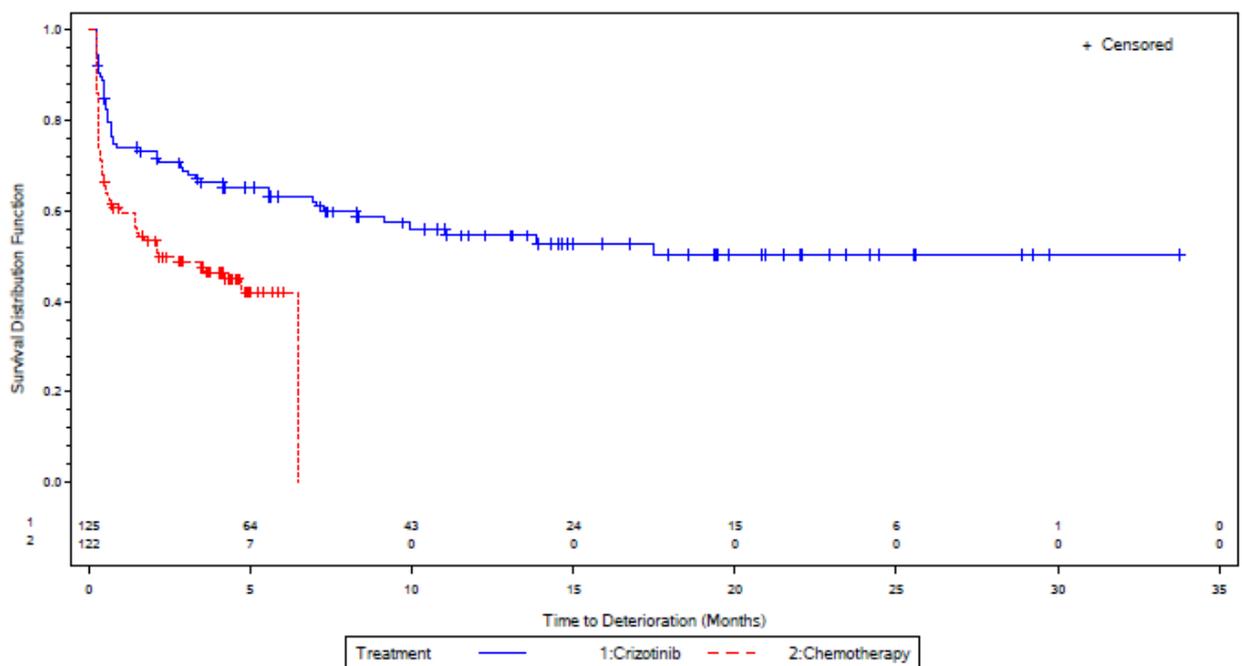
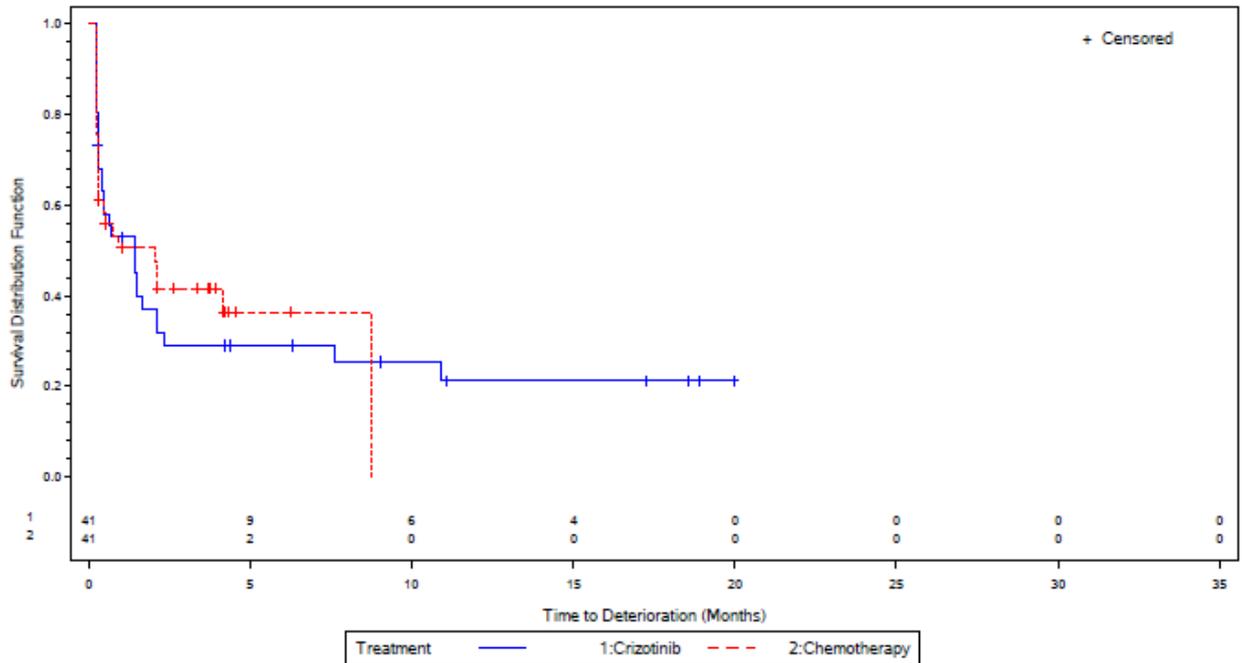
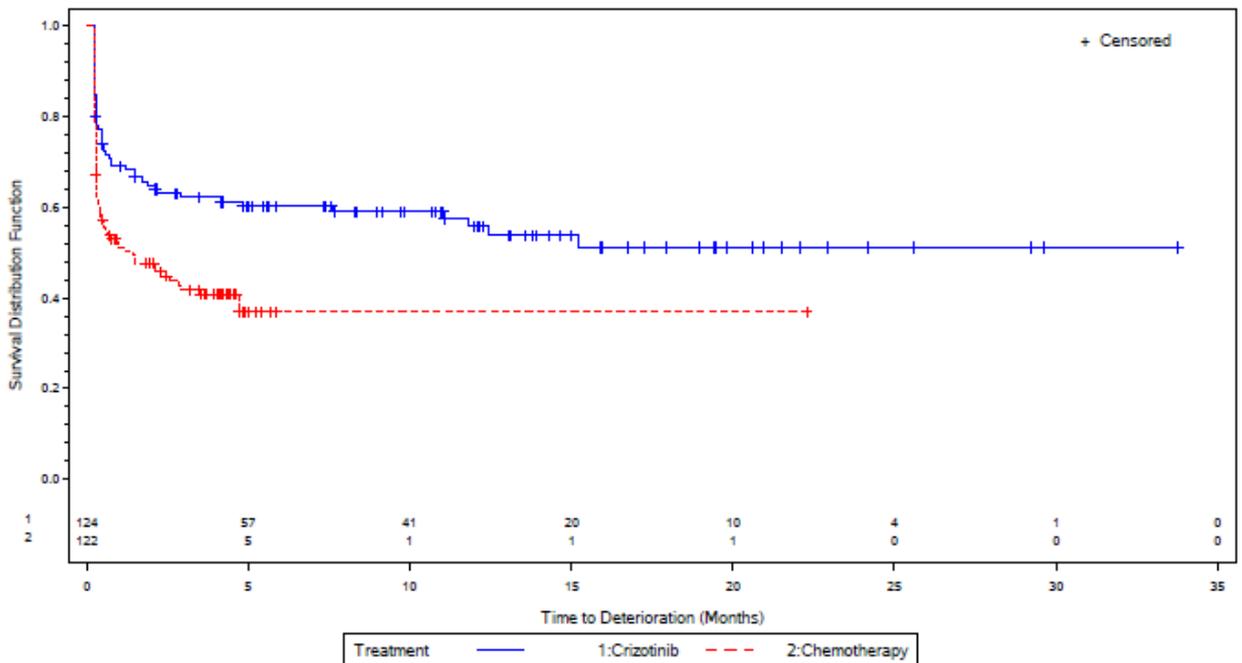


Abbildung 80: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen)

QLQ C30 Appetite loss
Brain Metastases Group: Present



QLQ C30 Appetite loss
Brain Metastases Group: Absent



Subgruppen: Region

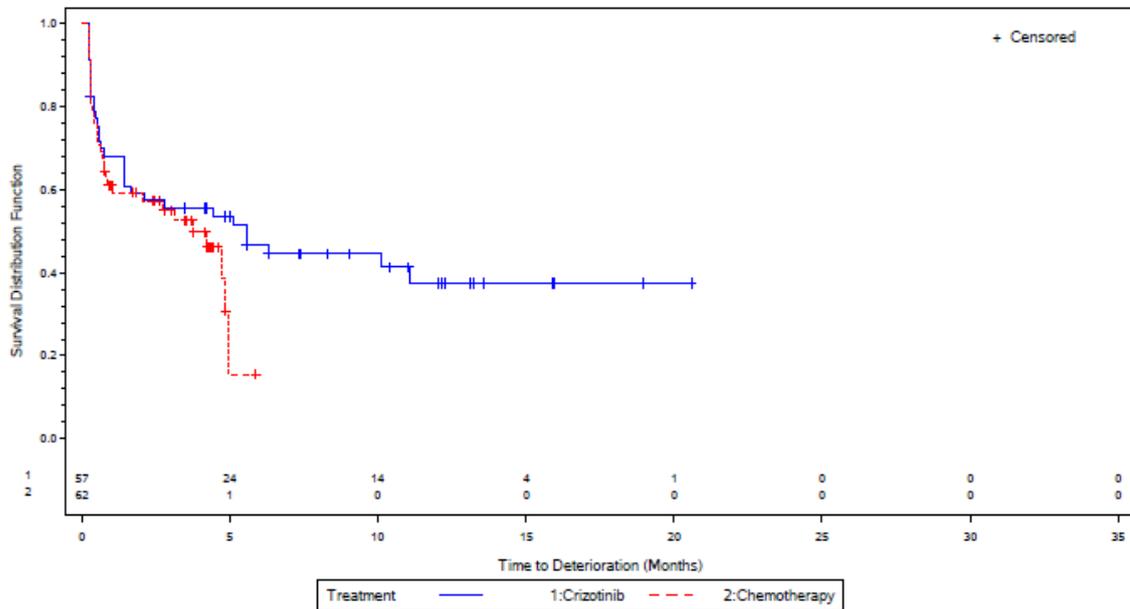
Tabelle 4-156: Subgruppenergebnisse (Region) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Subgruppe	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert²	p-Wert
Kognitive Funktion						
Europa	32/57 56,1%	5,6 [1,4-NA]	33/62 53,2%	3,7 [0,9-5,0]	0,72 [0,43-1,22] 0,217	
Nordamerika	10/18 55,6%	2,2 [0,5-NA]	3/13 23,1%	NA [4,0-NA]	2,79 [0,75-10,33] 0,116	
Asien	43/72 59,7%	4,2 [1,7-15,9]	47/71 66,2%	0,8 [0,5-2,2]	0,60 [0,39-0,93] 0,024	0,118
Andere	11/19 57,9%	2,9 [1,4-NA]	13/17 76,5%	0,8 [0,4-2,8]	0,52 [0,23-1,19] 0,119	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte						
² zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

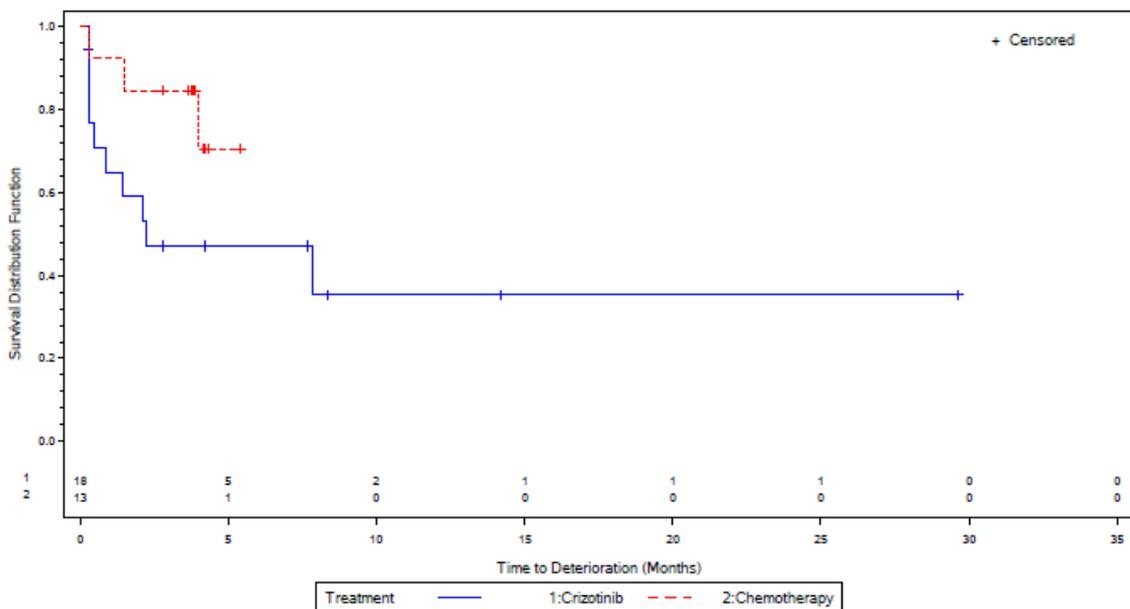
Für die Subgruppen der Patienten in den verschiedenen Regionen liegt für die Kognitive Funktion ein Hinweis auf Effektmodifikation in den Time-to-Deterioration Analysen vor (p=0,118). Für die Subgruppe aus Asien liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie vor (p=0,024). Für Europa, Nordamerika und „andere Regionen“ sind jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapien zu erkennen.

Abbildung 81: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion – Time-to-Deterioration Analysen (1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: andere)

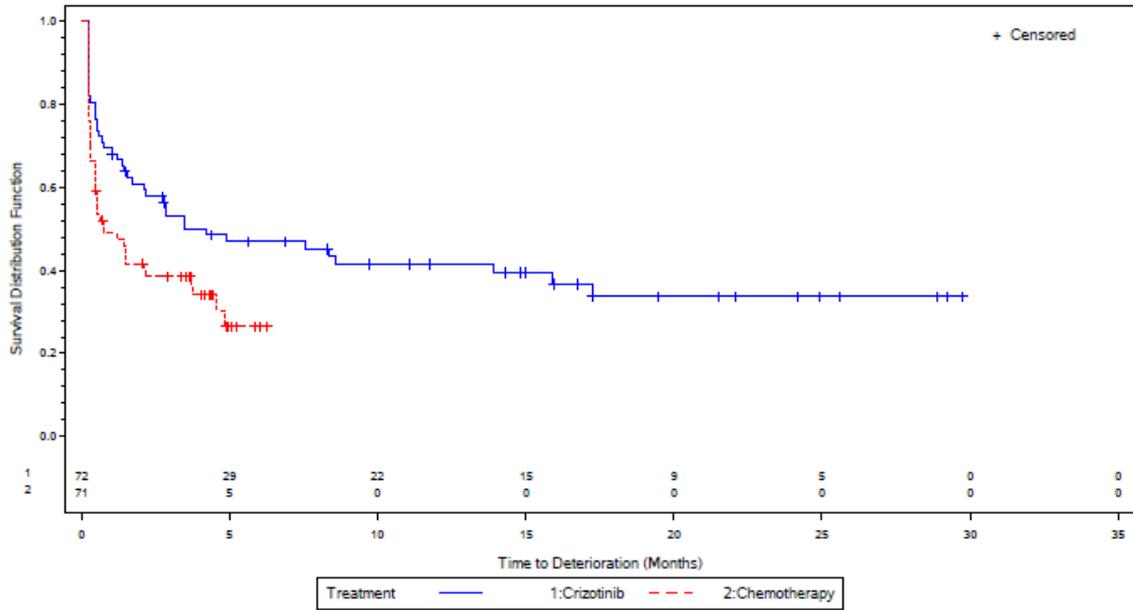
QLQ C30 Cognitive functioning
Geographic Region: Europe



QLQ C30 Cognitive functioning
Geographic Region: North America



QLQ C30 Cognitive functioning
Geographic Region: Asia



QLQ C30 Cognitive functioning
Geographic Region: Other

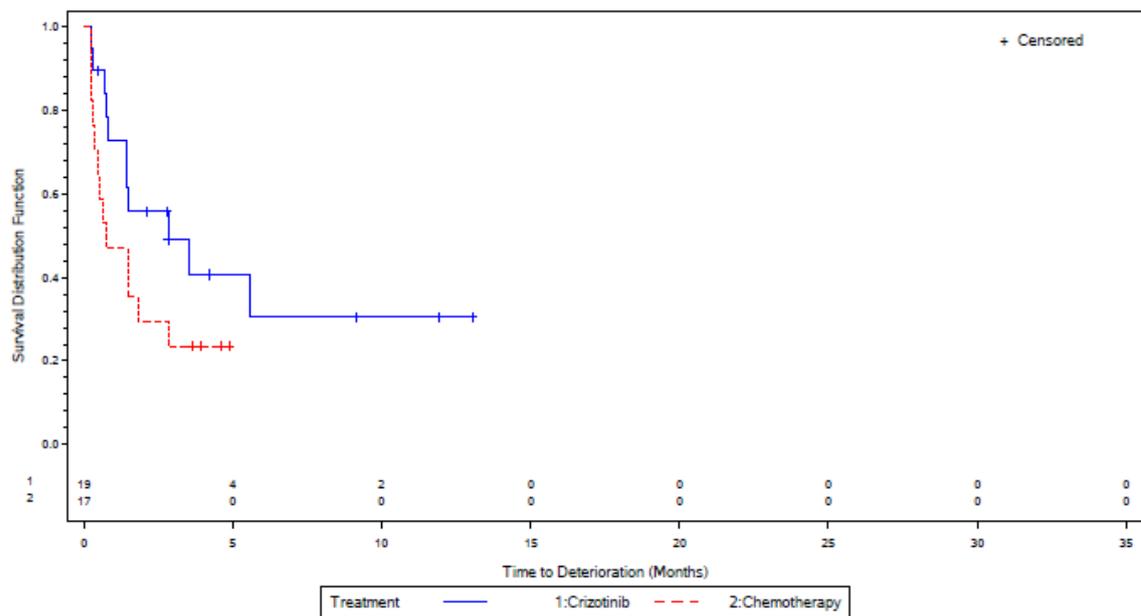


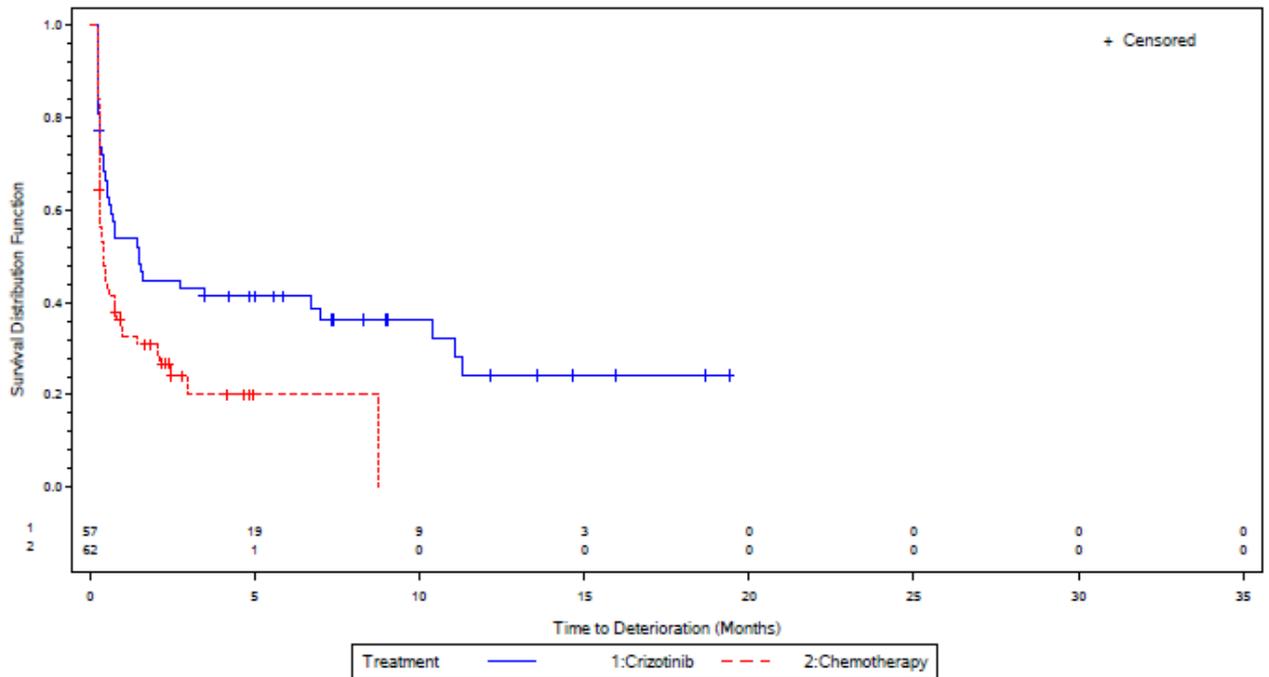
Tabelle 4-157: Subgruppenergebnisse (Region) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Subgruppe	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert²	p-Wert
Müdigkeit						
Europa	38/57 66,7%	1,5 [0,6-7,0]	47/62 75,8%	0,4 [0,3-0,8]	0,57 [0,37-0,90] 0,018	
Nordamerika	10/18 55,6%	1,5 [0,3-NA]	11/13 84,6%	0,4 [0,3-0,9]	0,42 [0,17-1,01] 0,052	0,106
Asien	40/72 55,6%	3,5 [1,4-NA]	52/71 73,2%	0,4 [0,3-0,8]	0,52 [0,34-0,79] 0,003	
Andere	15/19 78,9%	0,3 [0,3-2,1]	12/17 70,6%	0,8 [0,4-4,2]	1,38 [0,64-2,95] 0,458	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte						
² zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

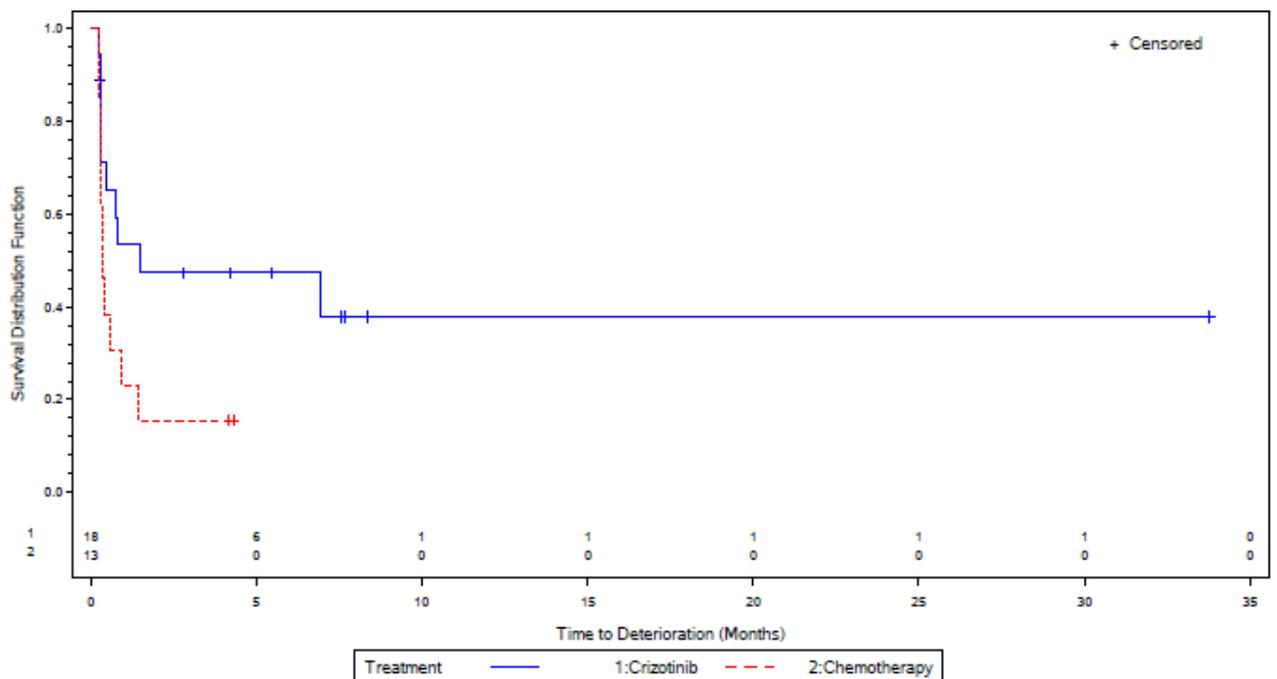
Für die Subgruppen der Patienten in den verschiedenen Regionen liegt für Müdigkeit ein Hinweis auf Effektmodifikation in den Time-to-Deterioration Analysen vor (p=0,106). Für die Subgruppen in Europa und Asien liegt jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie vor (p=0,018 bzw. p=0,003). Für Nordamerika und „andere Regionen“ sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapien zu erkennen.

Abbildung 82: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Müdigkeit – Time-to-Deterioration Analysen (1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: andere)

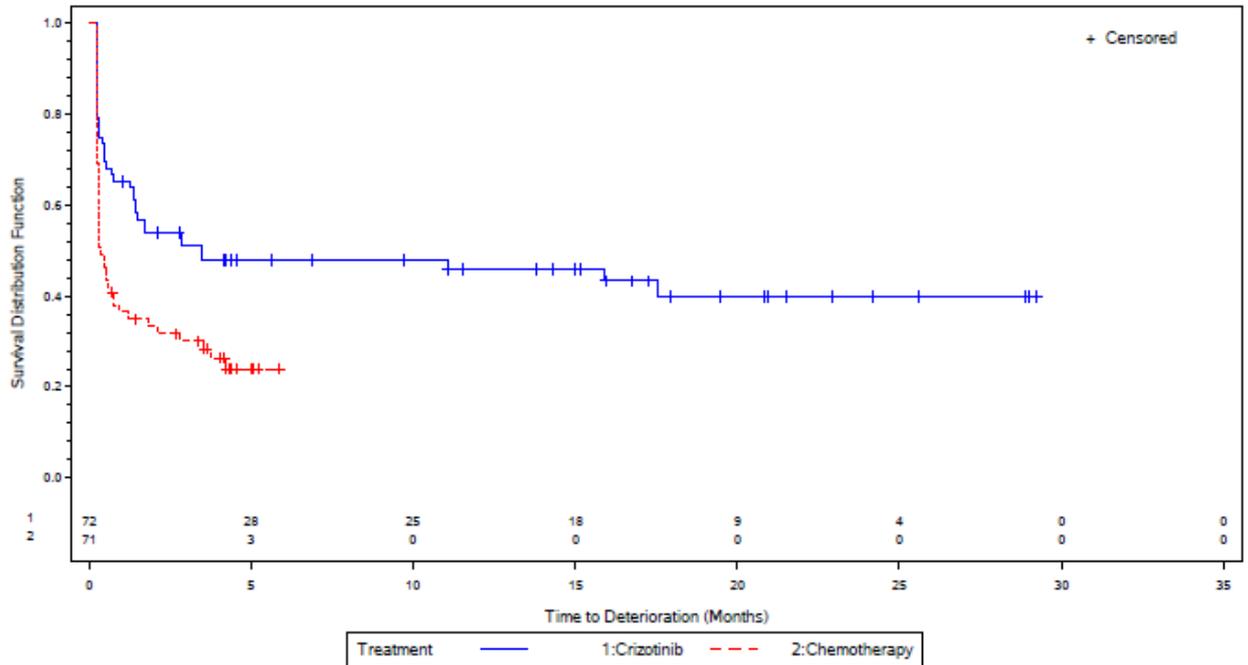
QLQ C30 Fatigue
Geographic Region: Europe



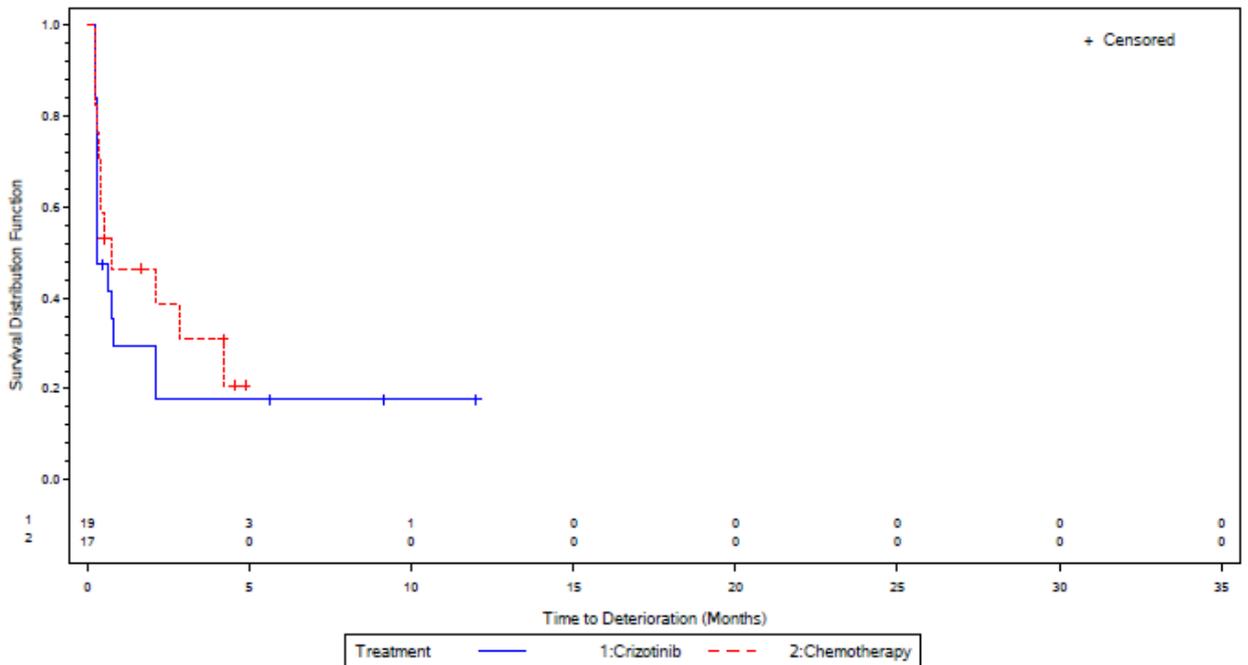
QLQ C30 Fatigue
Geographic Region: North America



QLQ C30 Fatigue
Geographic Region: Asia



QLQ C30 Fatigue
Geographic Region: Other



Subgruppen: Rasse

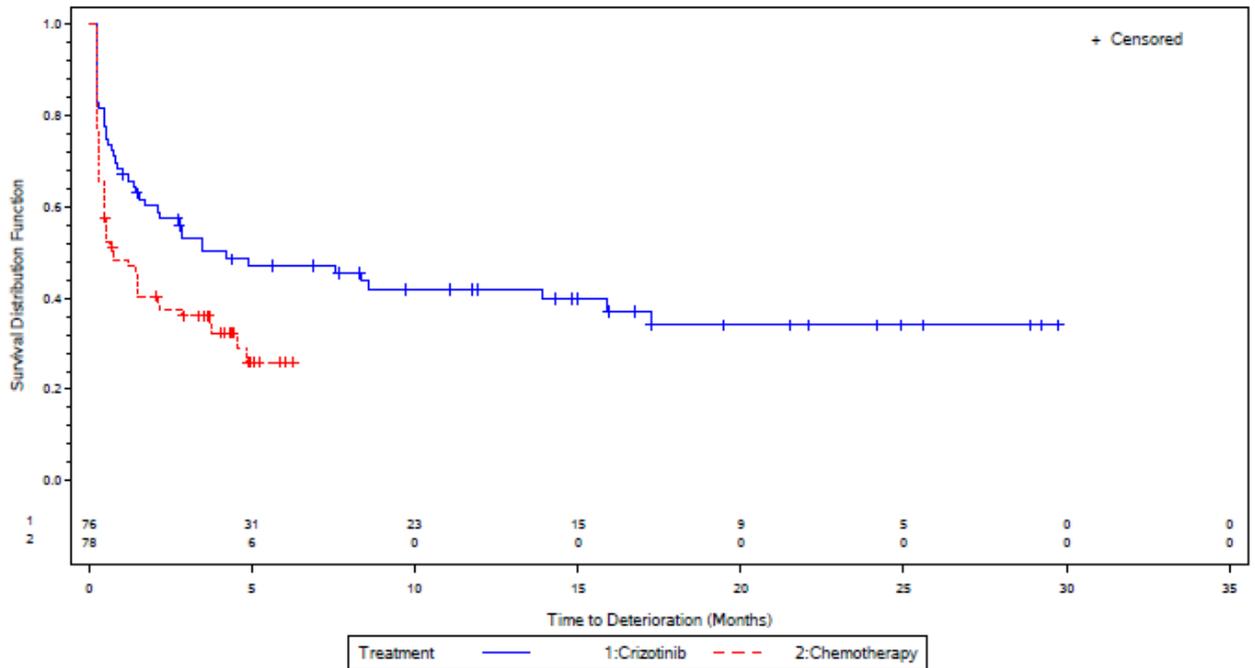
Tabelle 4-158: Subgruppenergebnisse (Rasse) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Subgruppe	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert²	p-Wert
Kognitive Funktion						
Asiaten	45/76 59,2%	4,2 [1,7-15,9]	53/78 67,9%	0,8 [0,5-2,1]	0,58 [0,38-0,88] 0,011	0,064
Nicht-Asiaten	51/90 56,7%	5,1 [1,5-10,1]	43/85 50,6%	4,2 [1,8-5,0]	0,86 [0,56-1,31] 0,476	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte						
² zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95% -KI = 95% -Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

Für die Subgruppen Asiaten und Nicht-Asiaten liegt für die Rollenfunktion ein Hinweis auf Effektmodifikation in den Time-to-Deterioration Analysen vor ($p=0,064$). Für die Subgruppe der Asiaten liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie vor ($p=0,011$). Für die Nicht-Asiaten ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapien zu erkennen.

Abbildung 83: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten)

QLQ C30 Cognitive functioning
Race Group: Asian



QLQ C30 Cognitive functioning
Race Group: Non-Asian

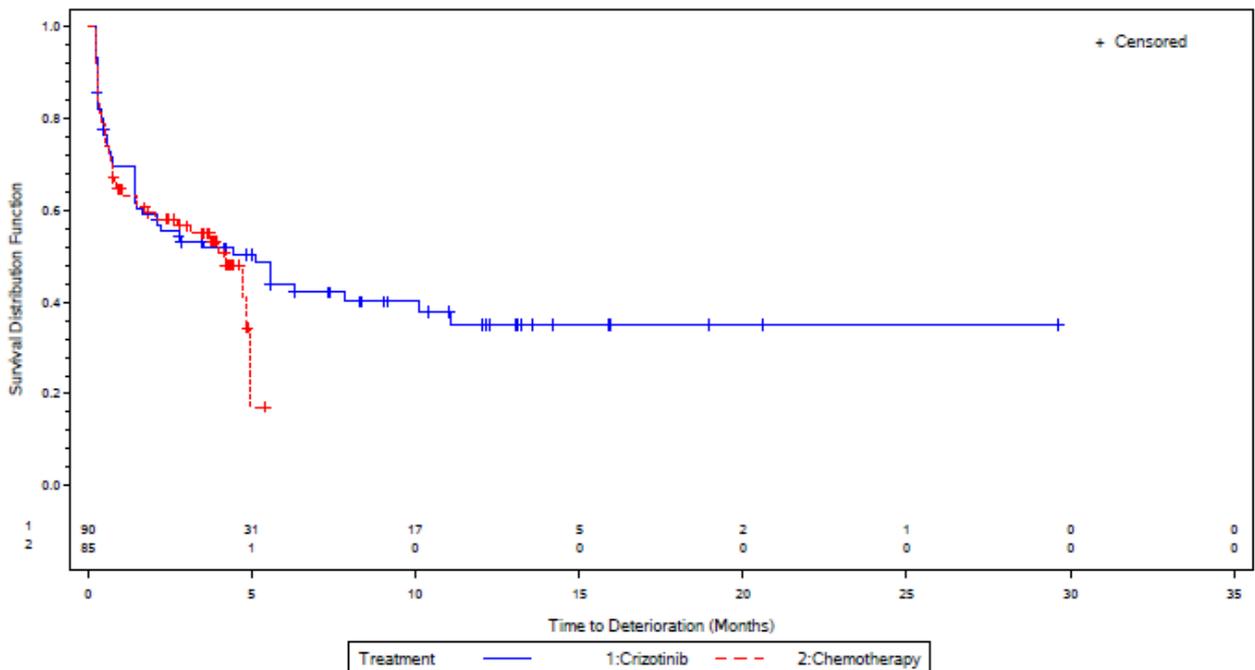


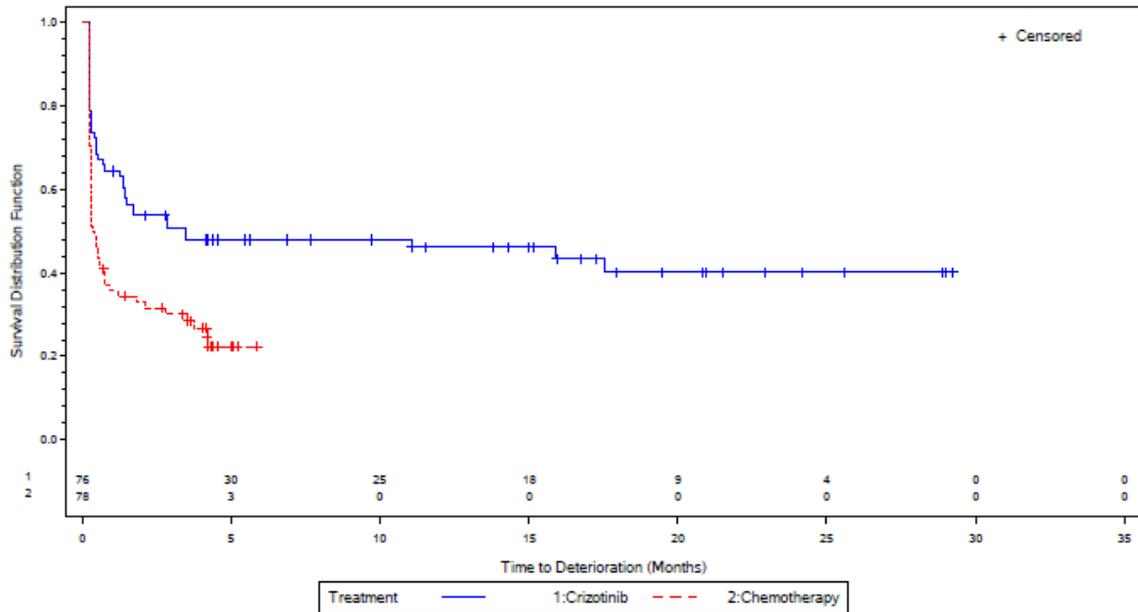
Tabelle 4-159: Subgruppenergebnisse (Rasse) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Subgruppe	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert²	p-Wert
Müdigkeit						
Asiaten	42/76 55,3%	3,5 [1,4-NA]	58/78 74,4%	0,4 [0,3-0,8]	0,51 [0,34-0,77] 0,002	0,133
Nicht-Asiaten	61/90 67,8%	0,8 [0,6-2,1]	64/85 75,3%	0,4 [0,4-0,8]	0,66 [0,46-0,94] 0,026	
Schmerzen						
Asiaten	33/76 43,4%	19,4 [8,6-NA]	44/78 56,4%	2,2 [1,2-NA]	0,47 [0,29-0,77] 0,003	0,121
Nicht-Asiaten	51/90 56,7%	5,0 [3,0-10,7]	45/85 52,9%	3,3 [0,6-NA]	0,66 [0,43-1,02] 0,065	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte						
² zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

Für die Subgruppen Asiaten und Nicht-Asiaten liegt jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation in den Time-to-Deterioration Analysen für Müdigkeit und Schmerzen vor (p=0,133 bzw. p=0,121). Für die Subgruppe der Asiaten liegt für beide Symptome jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie vor (p=0,002 bzw. p=0,003). Für die Nicht-Asiaten ist ebenso jeweils ein numerischer Vorteil zugunsten von Crizotinib zu erkennen, der für Müdigkeit zudem statistisch signifikant ist (p=0,026).

Abbildung 84: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Müdigkeit – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten)

QLQ C30 Fatigue
Race Group: Asian



QLQ C30 Fatigue
Race Group: Non-Asian

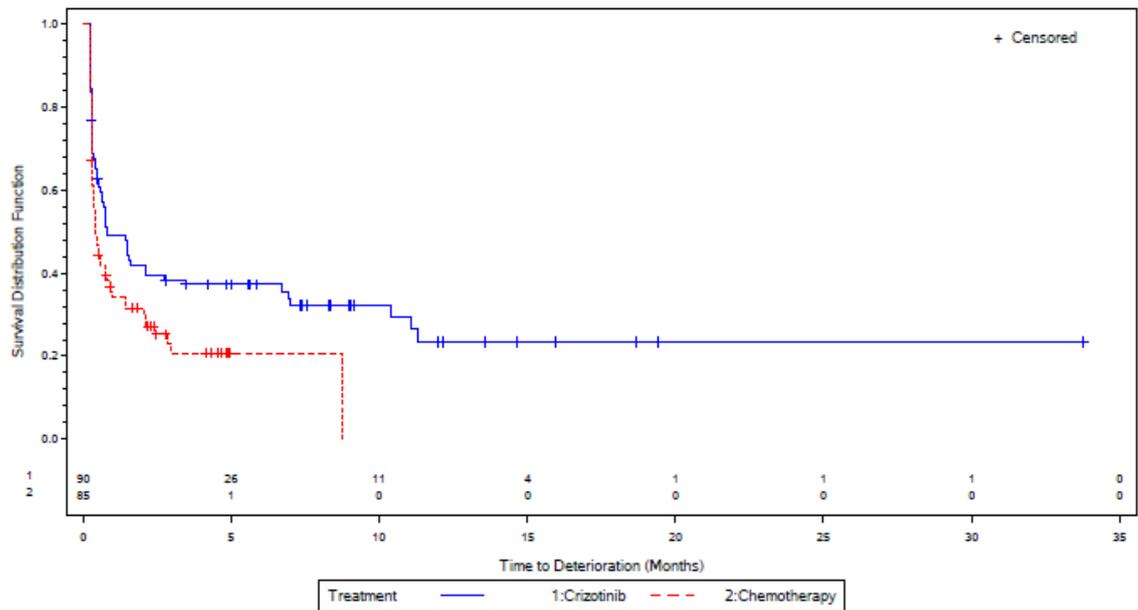
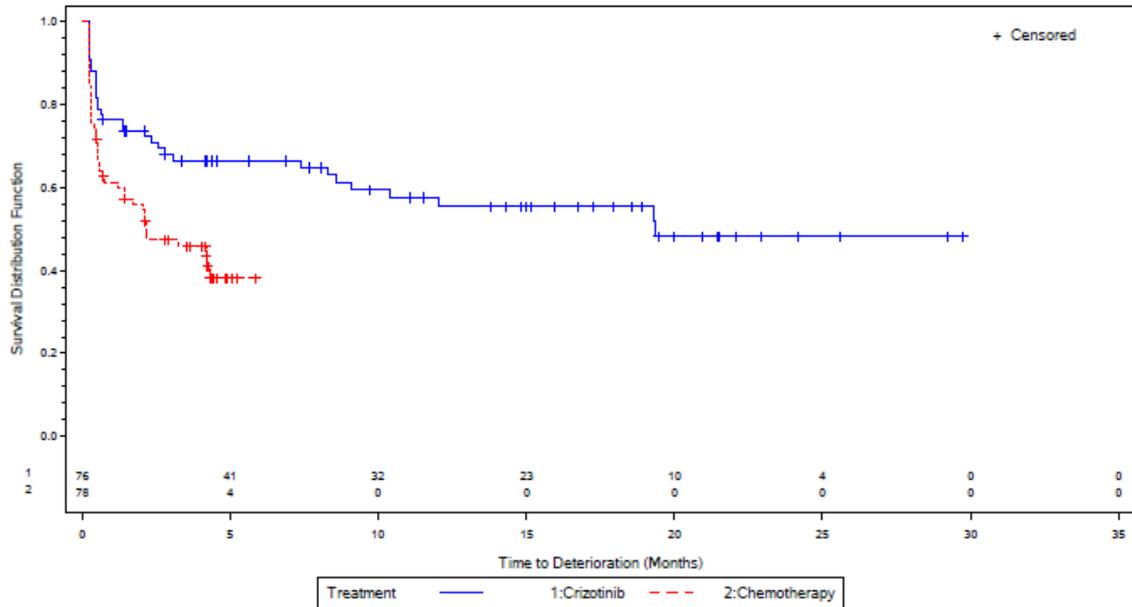
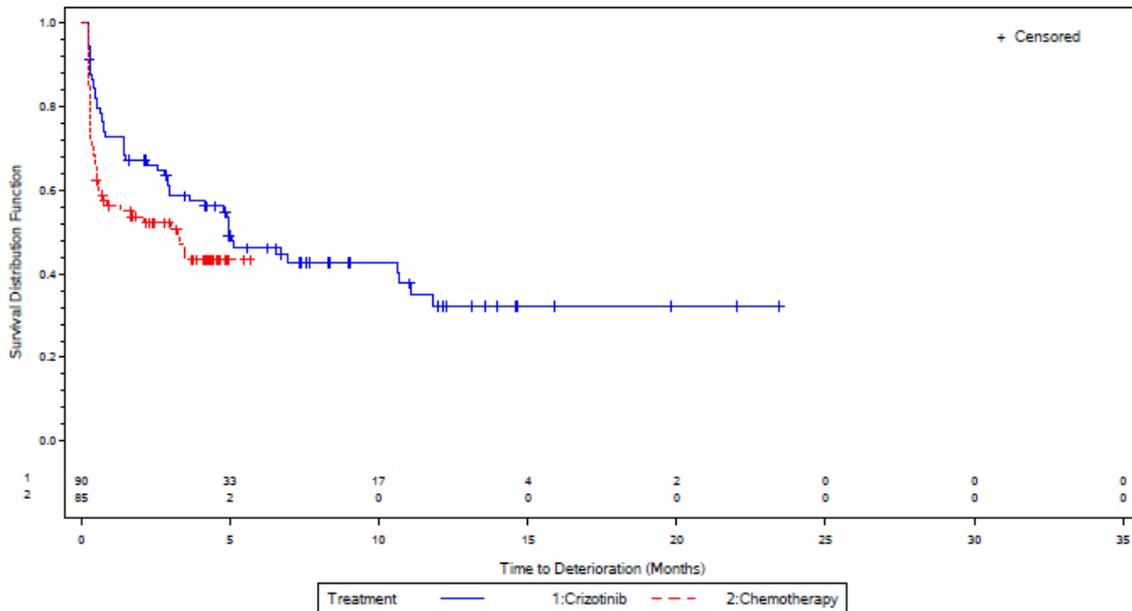


Abbildung 85: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Schmerzen – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten)

QLQ C30 Pain
Race Group: Asian



QLQ C30 Pain
Race Group: Non-Asian



Subgruppen: ECOG-PS

Tabelle 4-160: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
	Responder/N	Anteil Responder	Responder/N	Anteil Responder		
Körperliche Funktion						
ECOG- PS=0-1	49/156	31,4%	22/158	13,9%	2,3 [1,4-3,5] <0,001	
ECOG- PS=2	3/9	33,3%	3/5	60,0%	0,6 [0,2-1,8] 0,334	0,072

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)
¹ aus χ^2 -Test
 Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, PRO = Patient Reported Outcome
 Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population

Für die Subgruppen der Patienten mit ECOG-PS 0-1 bzw. ECOG-PS 2 liegt für die Körperliche Funktion ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,072). Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib zeigt sich für die Gruppe der Patienten mit ECOG-PS=0-1 (p<0,001), für Patienten mit ECOG-PS=2 liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

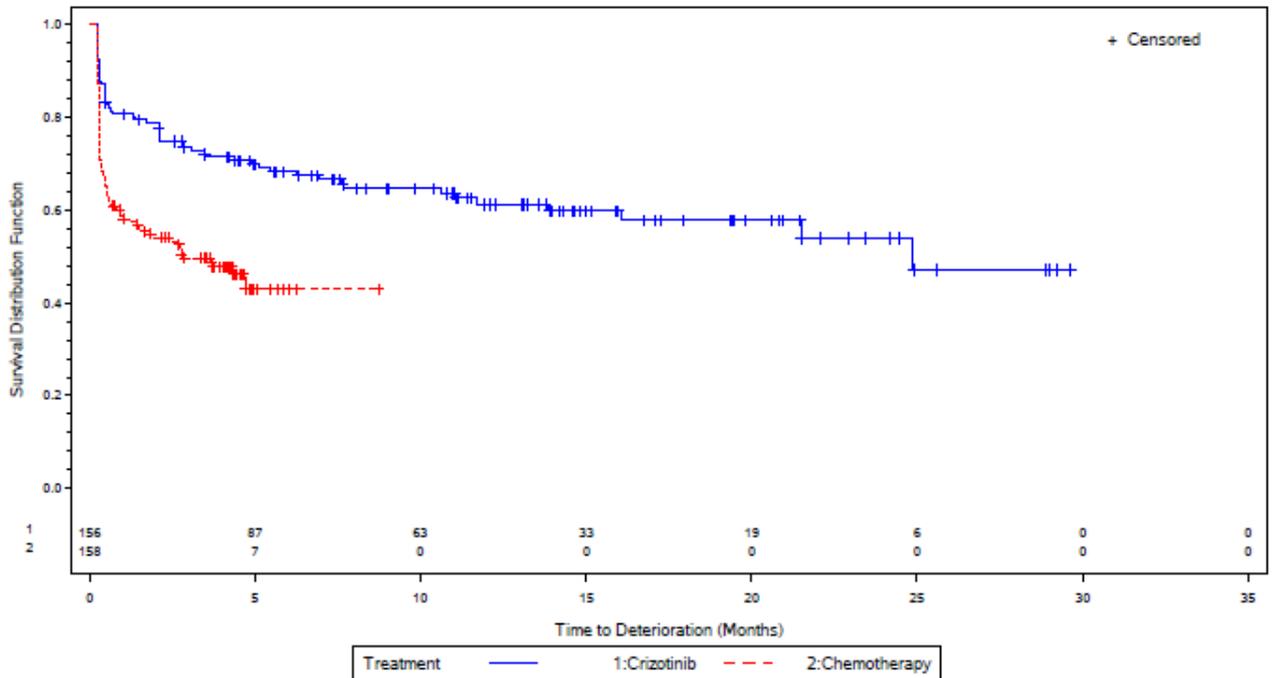
Tabelle 4-161: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions-test
Subgruppe	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert²	p-Wert
Körperliche Funktion						
ECOG-PS=0-1	59/156 37,8%	24,9 [16,1-NA]	82/158 51,9%	2,9 [1,2-NA]	0,44 [0,31-0,64] <0,001	0,162
ECOG-PS=2	4/9 44,4%	6,5 [0,6-NA]	1/5 20,0%	NA [1,1-NA]	2,11 [0,22-20,48] 0,528	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte						
² zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

Für die Subgruppen der Patienten mit ECOG-PS=0-1 und ECOG-PS=2 liegt für die Körperliche Funktion ein Hinweis auf Effektmodifikation in den Time-to-Deterioration Analysen vor ($p=0,162$). Für die Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS=0-1 ist ein statistisch signifikanter Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie zu erkennen ($p<0,001$). Für die Patienten mit ECOG-PS=2 liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapien vor.

Abbildung 86: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion – Time-to-Deterioration Analysen (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2)

QLQ C30 Physical functioning
ECOG Group: 0/1



QLQ C30 Physical functioning
ECOG Group: 2

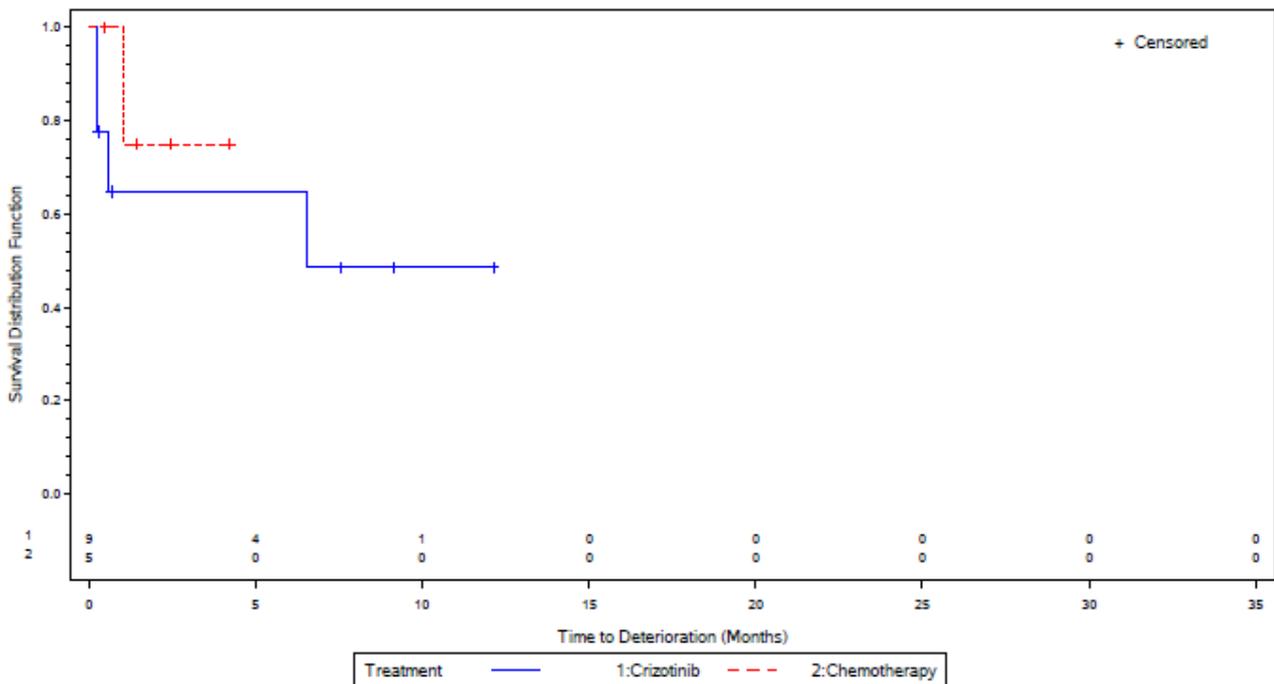


Tabelle 4-162: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Sub- gruppe	Responder/N	Anteil Responder	Responder/N	Anteil Responder	RR (95%-KI) p-Wert¹	p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten						
ECOG- PS=0-1	36/156	23,1%	30/158	19,0%	1,2 [0,8-1,9] 0,374	0,127
ECOG- PS=2	2/9	22,2%	3/5	60,0%	0,4 [0,1-1,5] 0,158	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus χ^2 -Test						
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, PRO = Patient Reported Outcome						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

Für die Subgruppen der Patienten mit ECOG-PS 0-1 bzw. ECOG-PS 2 liegt für Finanzielle Schwierigkeiten ein Hinweis auf Effektmodifikation vor ($p=0,127$). In beiden Subgruppen ist kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer der beiden Therapien zu erkennen.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-163: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
	Responder/N	Anteil Responder	Responder/N	Anteil Responder		
Soziale Funktion						
Männlich	21/65	32,3%	19/61	31,1%	1,0 [0,6-1,7] 0,889	0,192
Weiblich	41/101	40,6%	26/102	25,5%	1,6 [1,1-2,4] 0,022	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus χ^2 -Test						
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, PRO = Patient Reported Outcome						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

Für die Subgruppen der männlichen bzw. weiblichen Patienten liegt für die Soziale Funktion ein Hinweis auf Effektmodifikation vor ($p=0,192$). Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib zeigt sich in der Subgruppe der weiblichen Patienten ($p=0,022$). Für die männlichen Patienten liegt hingegen kein Unterschied zwischen beiden Therapien vor.

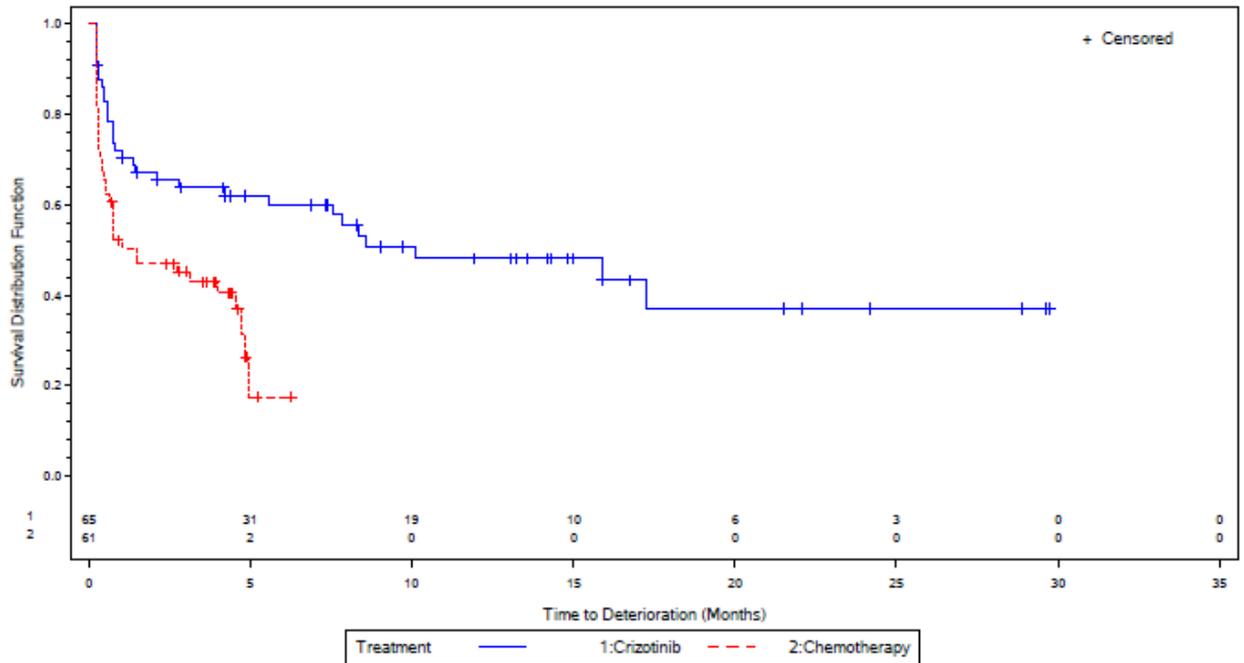
Tabelle 4-164: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions-test
Subgruppe	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert²	p-Wert
Kognitive Funktion						
Männlich	32/65 49,2%	10,1 [5,6-NA]	39/61 63,9%	1,5 [0,6-4,7]	0,43 [0,26-0,72] 0,001	0,046
Weiblich	64/101 63,4%	2,8 [1,4-5,1]	57/102 55,9%	2,1 [1,2-4,9]	0,94 [0,65-1,35] 0,725	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte						
² zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

Für die Subgruppen der männlichen und weiblichen Patienten liegt für die Kognitive Funktion ein Beleg für Effektmodifikation in den Time-to-Deterioration Analysen vor ($p=0,046$). Für die Subgruppe Männer ist ein statistisch signifikanter Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie zu erkennen ($p=0,001$). Für die Frauen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapien vor.

Abbildung 87: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion – Time-to-Deterioration Analysen (oben: männlich, unten: weiblich)

QLQ C30 Cognitive functioning
Gender Group: Male



QLQ C30 Cognitive functioning
Gender Group: Female

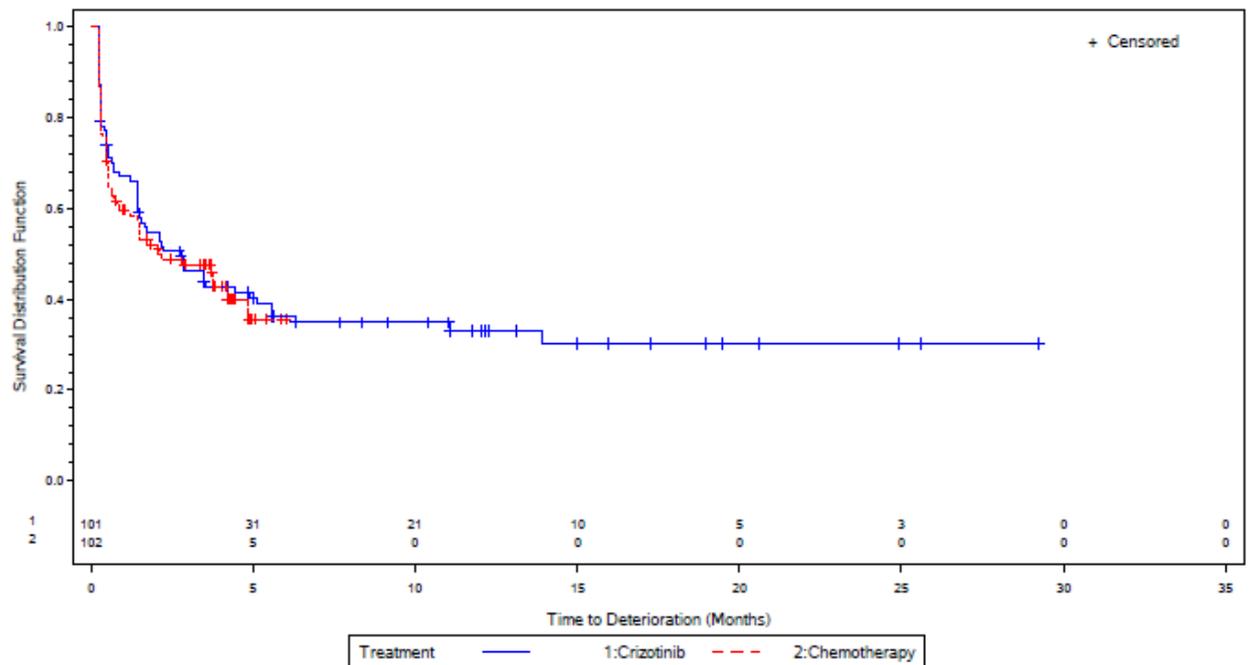


Tabelle 4-165: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie) RR (95%-KI) p-Wert ¹	Interaktions- test p-Wert
	Responder/N	Anteil Responder	Responder/N	Anteil Responder		
Übelkeit und Erbrechen						
Männlich	16/65	24,6%	8/61	13,1%	1,9 [0,9-4,1] 0,100	0,170
Weiblich	17/101	16,8%	18/102	17,6%	1,0 [0,5-1,7] 0,878	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus χ^2 -Test						
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, PRO = Patient Reported Outcome						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

Für die Subgruppen männlichen bzw. weiblichen Patienten liegt für Übelkeit und Erbrechen ein Hinweis auf Effektmodifikation vor ($p=0,170$). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

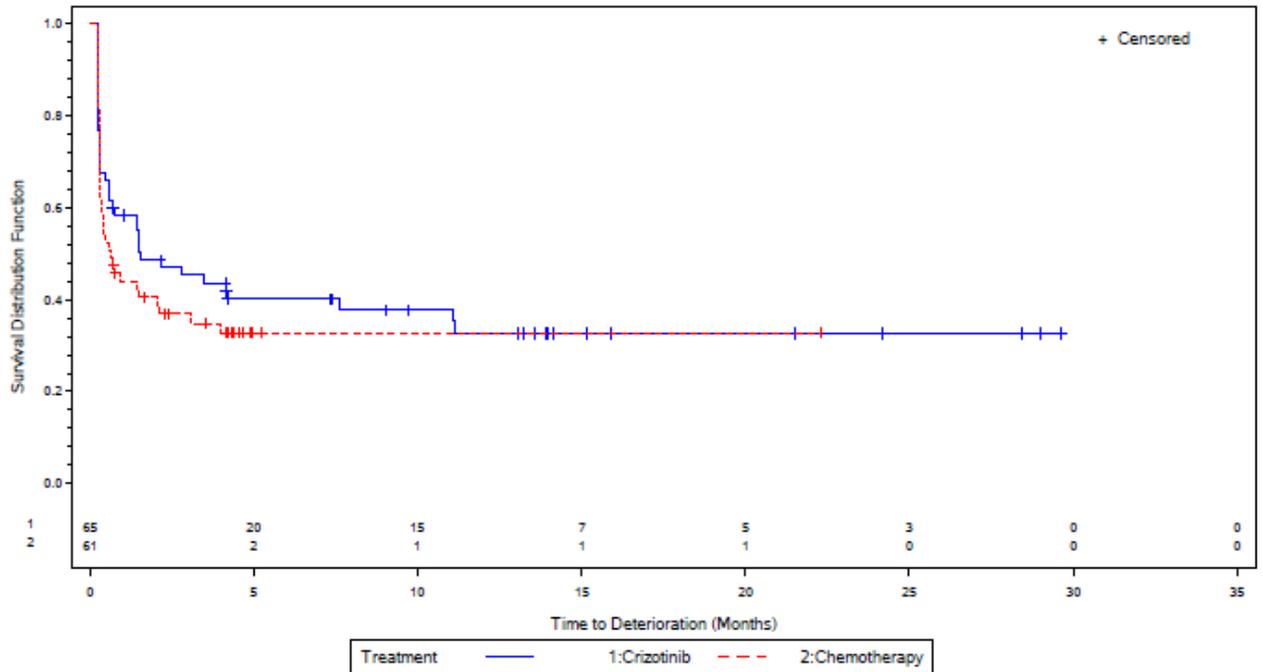
Tabelle 4-166: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Subgruppe	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert²	p-Wert
Übelkeit und Erbrechen						
Männlich	41/65 63,1%	1,5 [0,6-11,1]	40/61 65,6%	0,6 [0,4-2,1]	0,81 [0,52-1,26] 0,375	0,136
Weiblich	83/101 82,2%	0,3 [0,3-0,5]	75/102 73,5%	0,5 [0,3-0,7]	1,23 [0,90-1,68] 0,243	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte						
² zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95% -KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

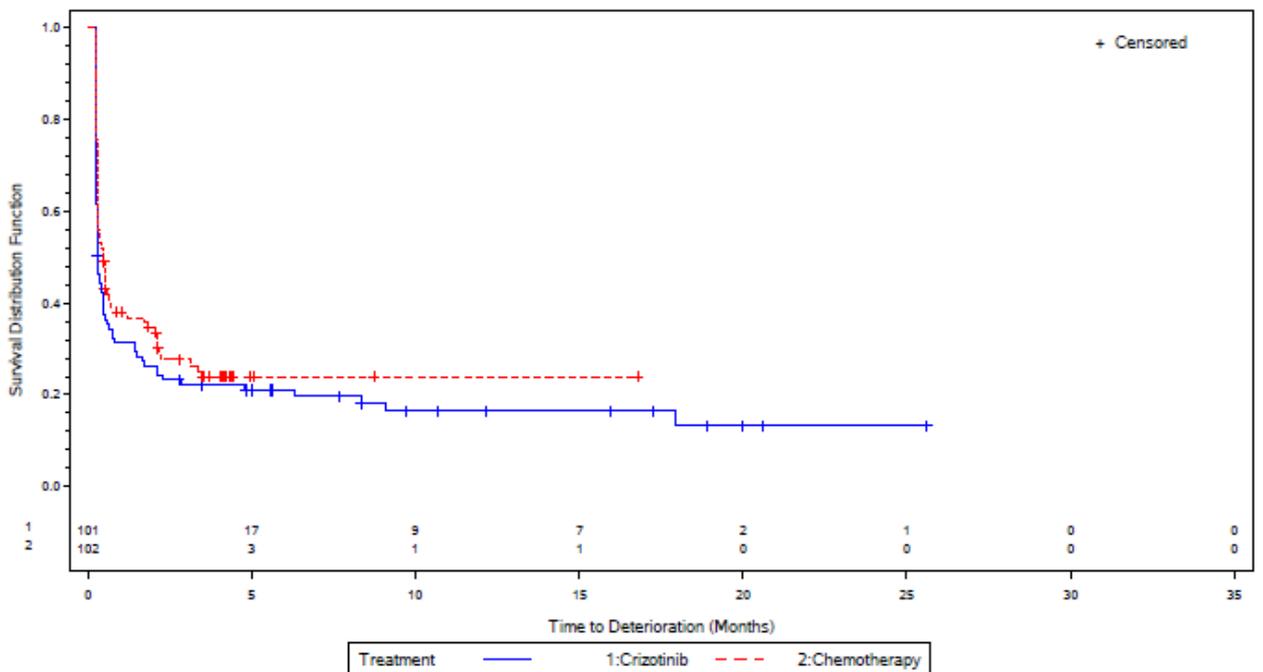
Für die Subgruppen der männlichen und weiblichen Patienten liegt für das Symptom Übelkeit und Erbrechen ein Hinweis auf Effektmodifikation in den *Time-to-Deterioration* Analysen vor (p=0,136). Weder für die Subgruppe der Männer noch für die Frauen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapien vor.

Abbildung 88: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen – Time-to-Deterioration Analysen (oben: männlich, unten: weiblich)

QLQ C30 Nausea and vomiting
Gender Group: Male



QLQ C30 Nausea and vomiting
Gender Group: Female



4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-167: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13

Symptome	Interaktions-p-Wert					
	Alter	Hirn-metastasen	Region	Rasse	ECOG-PS	Geschlecht
Responderanalysen (Verbesserung)						
Atemnot	p=0,102	p=0,225	p=0,406	p=0,122	p=0,311	p=0,881
Husten	p=0,990	p=0,717	p=0,802	p=0,916	p=0,052	p=0,546
Bluthusten	p=0,885	p=0,008	p=0,786	p=0,174	p=0,975	p=0,706
Mundschmerzen	p=0,284	p=0,322	p=1,000	p=0,969	p=0,140	p=0,263
Schluckbeschwerden	p=0,376	p=0,831	p=0,651	p=0,555	p=0,901	p=0,955
Periphere Neuropathie	p=0,975	p=0,126	p=0,521	p=0,255	p=0,312	p=0,349
Haarausfall	p=0,972	p=0,618	p=0,989	p=0,959	p=0,967	p=0,137
Schmerzen (Thorax)	p=0,962	p=0,517	p=0,154	p=0,209	p=0,972	p=0,576
Schmerzen (Arm oder Schulter)	p=0,061	p=0,537	p=0,806	p=0,470	p=0,186	p=0,856
Schmerzen (andere)	p=0,527	p=0,498	p=0,406	p=0,190	p=0,175	p=0,389
Time-to-Deterioration						
Atemnot	p=0,180	p=0,458	p=0,380	p=0,208	p=0,192	p=0,945
Husten	p=0,096	p=0,330	p=0,538	p=0,342	p=0,091	p=0,737
Bluthusten	p=0,341	p=0,671	p=0,535	p=0,917	p=0,986	p=0,662
Mundschmerzen	p=0,772	p=0,491	p=0,154	p=0,678	p=0,808	p=0,786
Schluckbeschwerden	p=0,775	p=0,206	p=0,332	p=0,912	p=0,738	p=0,912
Periphere Neuropathie	p=0,776	p=0,372	p=0,010	p=0,004	p=0,691	p=0,647
Haarausfall	p=0,274	p=0,019	p=0,980	p=0,969	p=0,812	p=0,519
Schmerzen (Thorax)	p=0,074	p=0,189	p=0,252	p=0,156	p=0,296	p=0,173
Schmerzen (Arm oder Schulter)	p=0,286	p=0,581	p=0,103	p=0,010	p=0,638	p=0,896
Schmerzen (andere)	p=0,793	p=0,639	p=0,019	p=0,003	p=0,083	p=0,070

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-168: Subgruppenergebnisse (Alter) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie) RR (95%-KI) p-Wert ¹	Interaktions- test p-Wert
	Responder/N	Anteil Responder	Responder/N	Anteil Responder		
Atemnot						
< 65 Jahre	62/144	43,1%	31/133	23,3%	1,8 [1,3-2,7] <0,001	0,102
≥ 65 Jahre	4/22	18,2%	7/30	23,3%	0,8 [0,3-2,3] 0,653	
Schmerzen (Arm oder Schulter)						
< 65 Jahre	53/144	36,8%	40/133	30,1%	1,2 [0,9-1,7] 0,236	0,061
≥ 65 Jahre	3/22	13,6%	10/30	33,3%	0,4 [0,1-1,3] 0,105	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus χ^2 -Test						
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, PRO = Patient Reported Outcome						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

Für die Subgruppen der Patienten < bzw. ≥ 65 Jahre liegt für Atemnot und Schmerzen (Arm oder Schulter) jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,102 bzw. p=0,061). Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt sich in der Subgruppe der < 65-Jährigen für Atemnot zugunsten von Crizotinib (p<0,001). Alle anderen Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-169: Subgruppenergebnisse (Alter) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

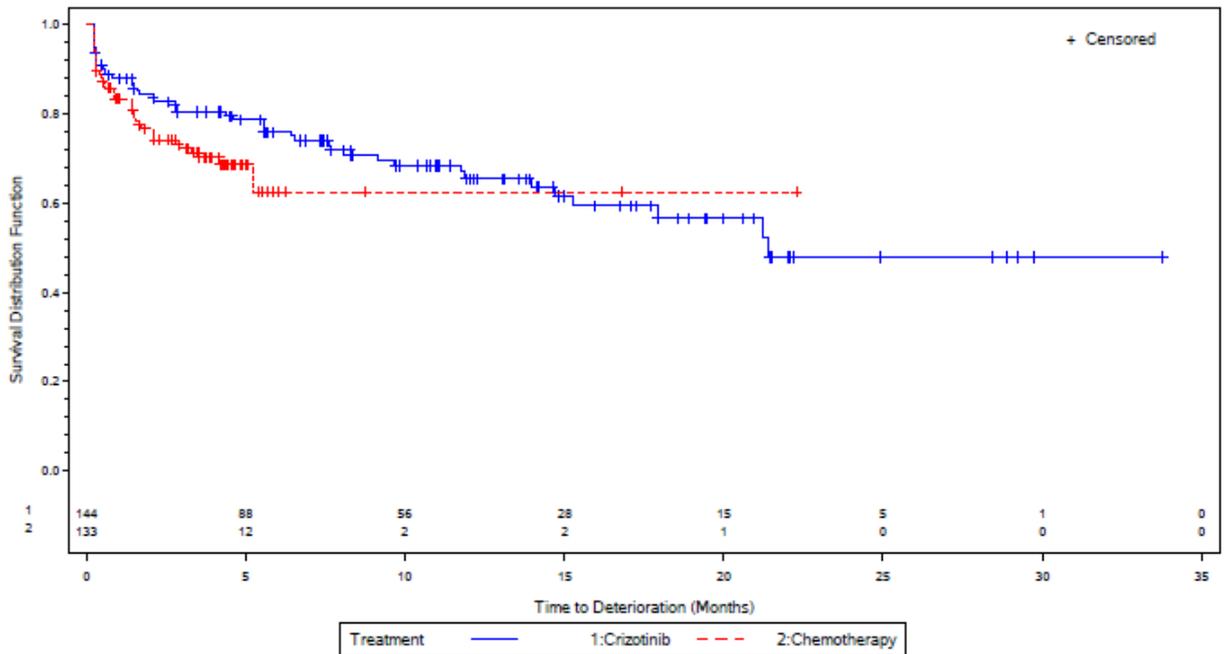
PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Subgruppe	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert²	p-Wert
Husten						
< 65 Jahre	47/144 32,6%	21,4 [15,3-NA]	39/133 29,3%	NA [5,2-NA]	0,66 [0,42-1,05] 0,080	0,096
≥ 65 Jahre	5/22 22,7%	NA [8,2-NA]	13/30 43,3%	NA [0,8-NA]	0,29 [0,10-0,91] 0,026	
Atemnot						
< 65 Jahre	71/143 49,7%	11,1 [4,9-21,0]	79/132 59,8%	1,4 [0,6-3,4]	0,52 [0,37-0,73] <0,001	0,180
≥ 65 Jahre	17/22 77,3%	2,2 [0,5-4,9]	19/30 63,3%	0,6 [0,3-2,2]	0,74 [0,37-1,47] 0,400	
Schmerzen (Thorax)						
< 65 Jahre	41/144 28,5%	NA [NA-NA]	48/133 36,1%	6,5 [6,5-NA]	0,58 [0,37-0,90] 0,015	0,074
≥ 65 Jahre	13/22 59,1%	7,7 [1,5-15,3]	11/30 36,7%	NA [1,4-NA]	1,14 [0,47-2,74] 0,784	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte						
² zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

Für die Subgruppen der Patienten < bzw. ≥ 65 Jahre liegt für Husten, für Atemnot und für Schmerzen (Thorax) jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation in den *Time-to-Deterioration* Analysen vor (p=0,096, p=0,180 bzw. p=0,074).

Für die Subgruppe der < 65-Jährigen liegt für Atemnot und für Schmerzen (Thorax) ein statistisch signifikanter Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie vor (p<0,001 bzw. p=0,015). Für die ≥ 65-Jährigen ist ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib für das Symptom Husten zu erkennen (p=0,026).

Abbildung 89: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Husten – Time-to-Deterioration Analysen (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre)

QLQ LC13 Coughing
Age Group: <65



QLQ LC13 Coughing
Age Group: ≥65

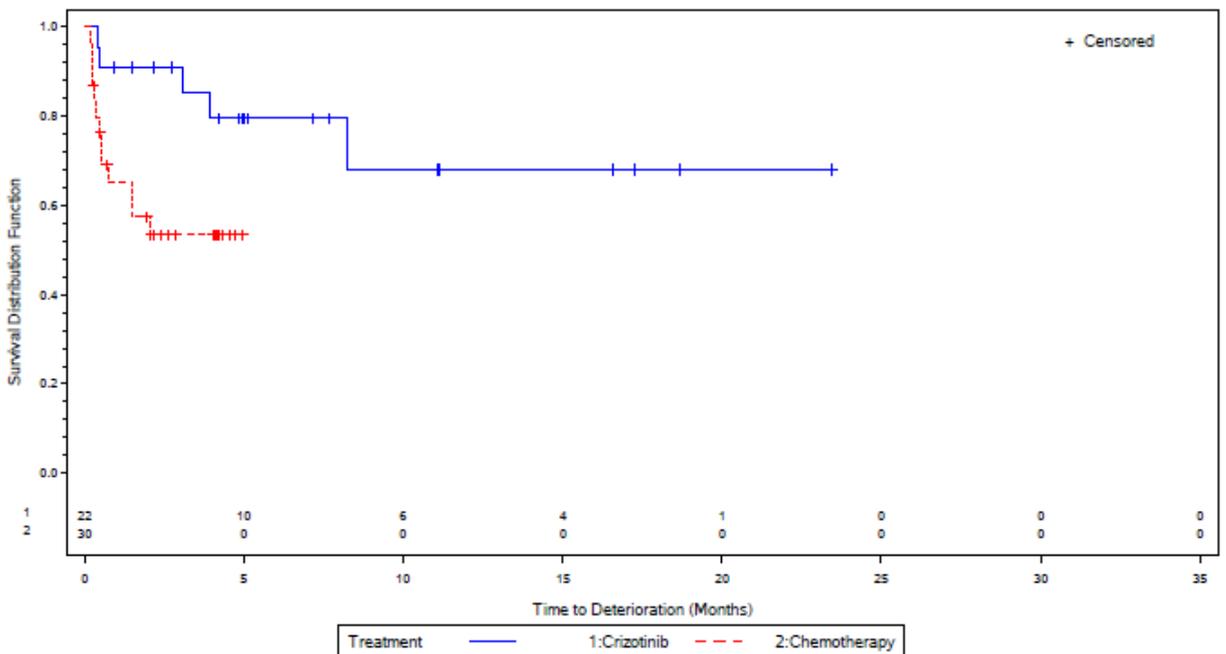
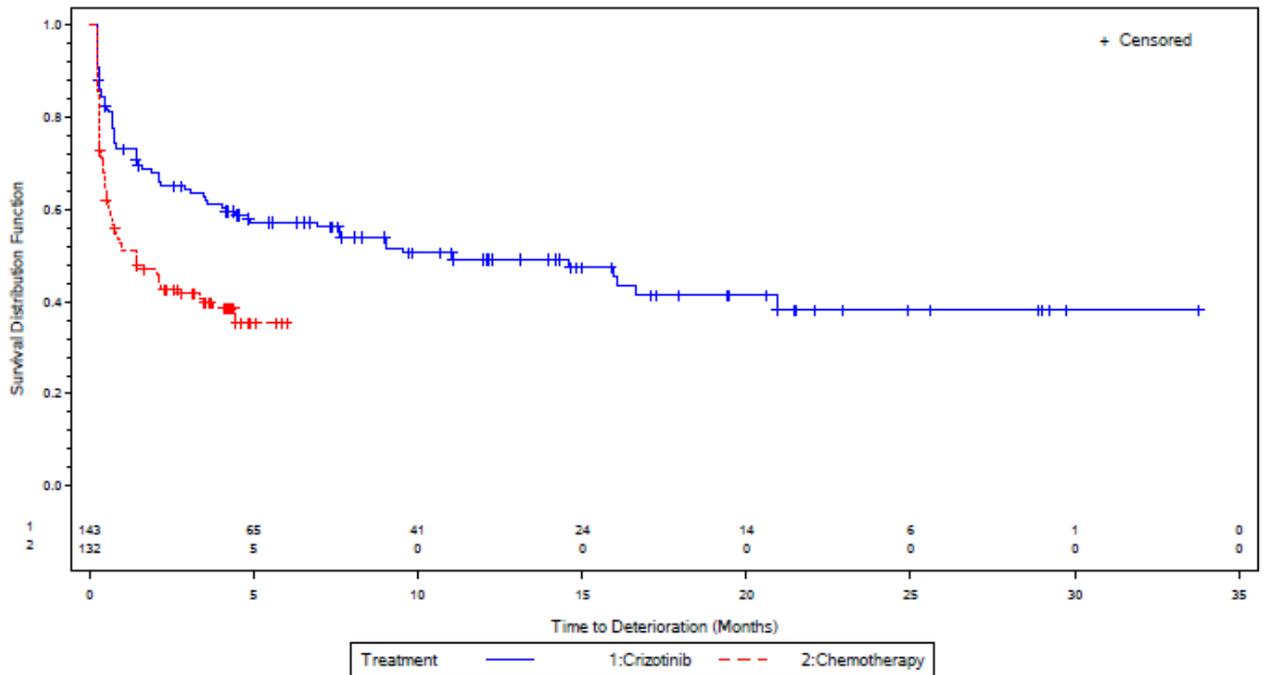


Abbildung 90: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Atemnot – Time-to-Deterioration Analysen (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre)

QLQ LC13 Dyspnoea
Age Group: <65



QLQ LC13 Dyspnoea
Age Group: ≥65

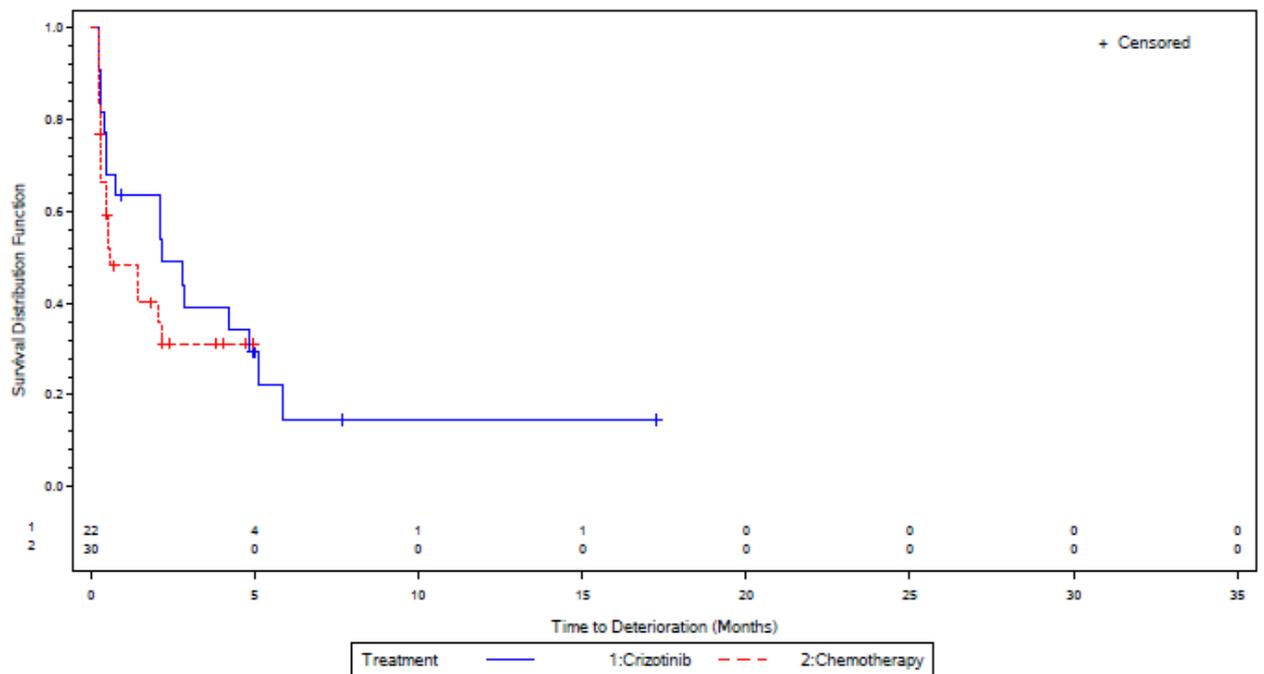
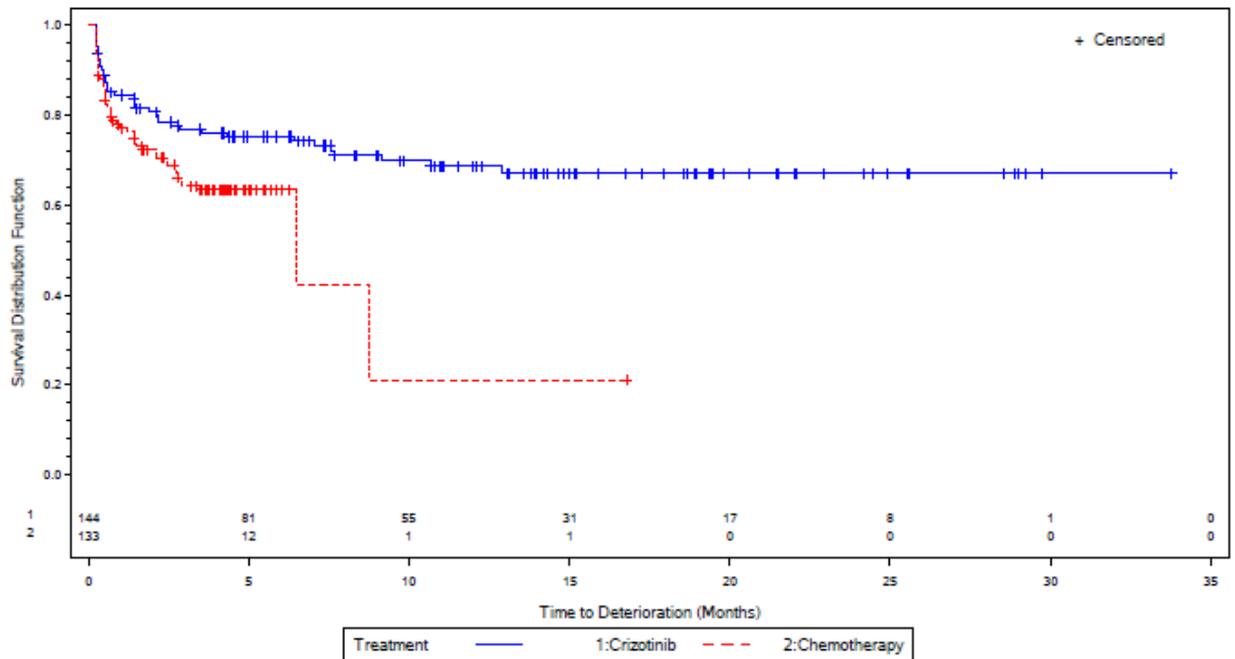
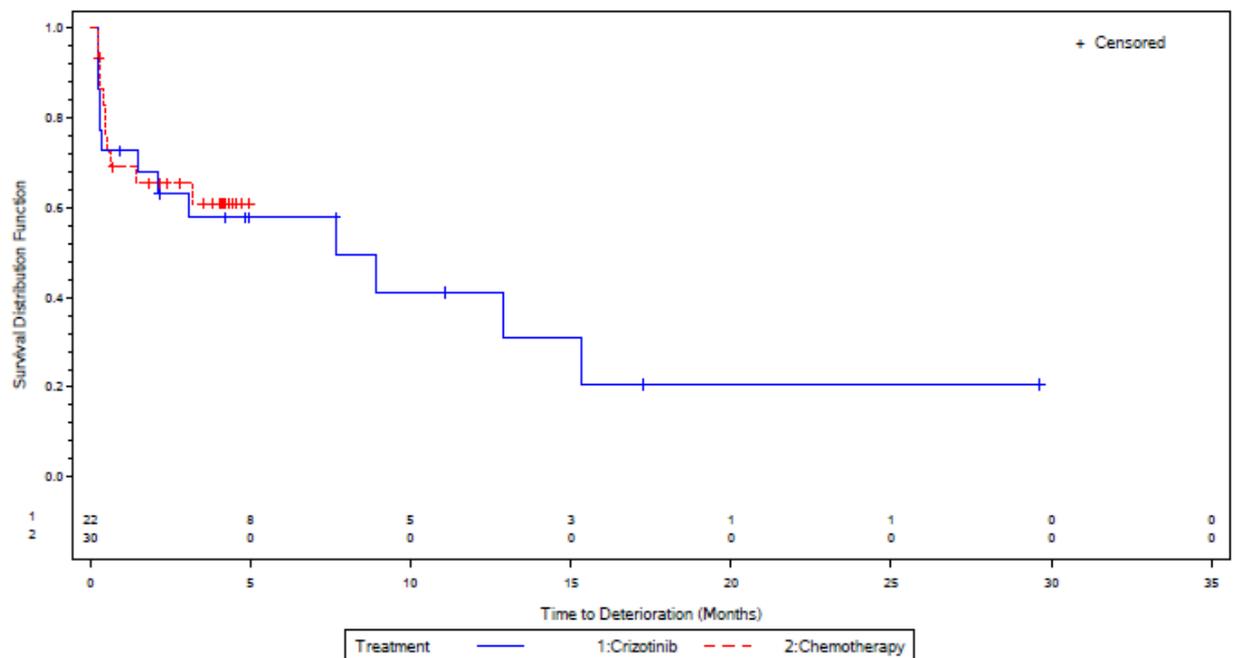


Abbildung 91: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Thorax) – Time-to-Deterioration Analysen (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre)

QLQ LC13 Pain in chest
Age Group: <65



QLQ LC13 Pain in chest
Age Group: ≥65



Subgruppen: Hirnmetastasen

Tabelle 4-170: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
	Responder/N	Anteil Responder	Responder/N	Anteil Responder		
Bluthusten						
Hirn- metastasen	10/41	24,4%	2/41	4,9%	5,0 [1,2-21,4] 0,012	0,008
keine Hirn- metastasen	8/125	6,4%	14/122	11,5%	0,6 [0,2-1,3] 0,162	
Periphere Neuropathie						
Hirn- metastasen	8/41	19,5%	7/41	17,1%	1,1 [0,5-2,9] 0,775	0,126
keine Hirn- metastasen	9/125	7,2%	20/122	16,4%	0,4 [0,2-0,9] 0,025	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus χ^2 -Test						
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, PRO = Patient Reported Outcome						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

Für die Subgruppen der Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen liegt für Bluthusten ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p=0,008$). Ein Vorteil für Crizotinib liegt in der Gruppe der Patienten mit Hirnmetastasen vor, der statistisch signifikant ist ($p=0,012$). Für die Patienten ohne Hirnmetastasen ist der beobachtete Unterschied nicht statistisch signifikant.

Ein Hinweis auf Effektmodifikation der Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen liegt für periphere Neuropathie vor ($p=0,126$). Während in der Gruppe derjenigen ohne Hirnmetastasen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Chemotherapie zu sehen ist ($p=0,025$), ist der Unterschied in der Gruppe derjenigen mit Hirnmetastasen nicht statistisch signifikant.

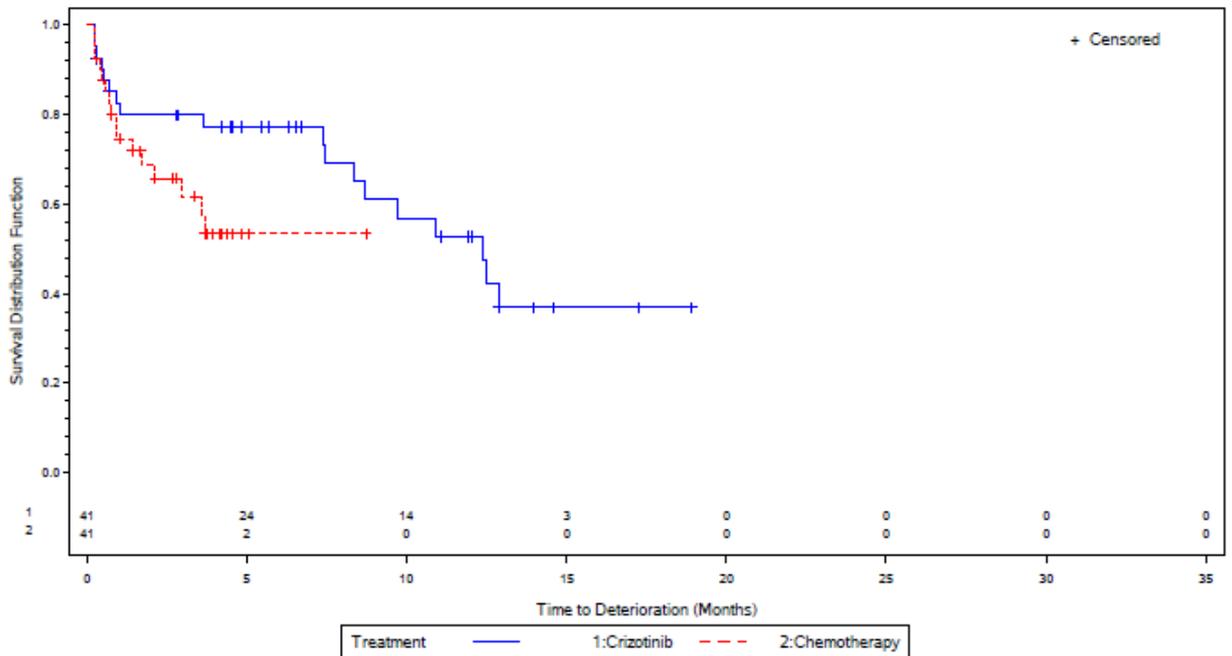
Tabelle 4-171: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- -test
Subgruppe	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert²	p-Wert
Haarausfall						
Hirn- metastasen	18/41 43,9%	12,4 [8,3-NA]	16/41 39,0%	NA [3,0-NA]	0,51 [0,23-1,12] 0,087	0,019
keine Hirn- metastasen	35/125 28,0%	NA [NA-NA]	69/122 56,6%	2,8 [1,5-4,3]	0,24 [0,16-0,38] <0,001	
Schmerzen (Thorax)						
Hirn- metastasen	18/41 43,9%	12,9 [4,3-12,9]	15/41 36,6%	8,7 [2,8-8,7]	0,85 [0,41-1,77] 0,669	0,189
keine Hirn- metastasen	36/125 28,8%	NA [NA-NA]	44/122 36,1%	6,5 [6,5-NA]	0,58 [0,36-0,93] 0,023	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte						
² zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

Für die Subgruppen der Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen liegt in den *Time-to-Deterioration* Analysen für Haarausfall ein Beleg für Effektmodifikation vor, für Schmerzen (Thorax) ein Hinweis auf Effektmodifikation ($p=0,019$ bzw. $p=0,189$). Für die Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen liegt jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie für Haarausfall und für Schmerzen (Thorax) vor ($p<0,001$ bzw. $p=0,023$).

Abbildung 92: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Haarausfall – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen)

QLQ LC13 Alopecia
Brain Metastases Group: Present



QLQ LC13 Alopecia
Brain Metastases Group: Absent

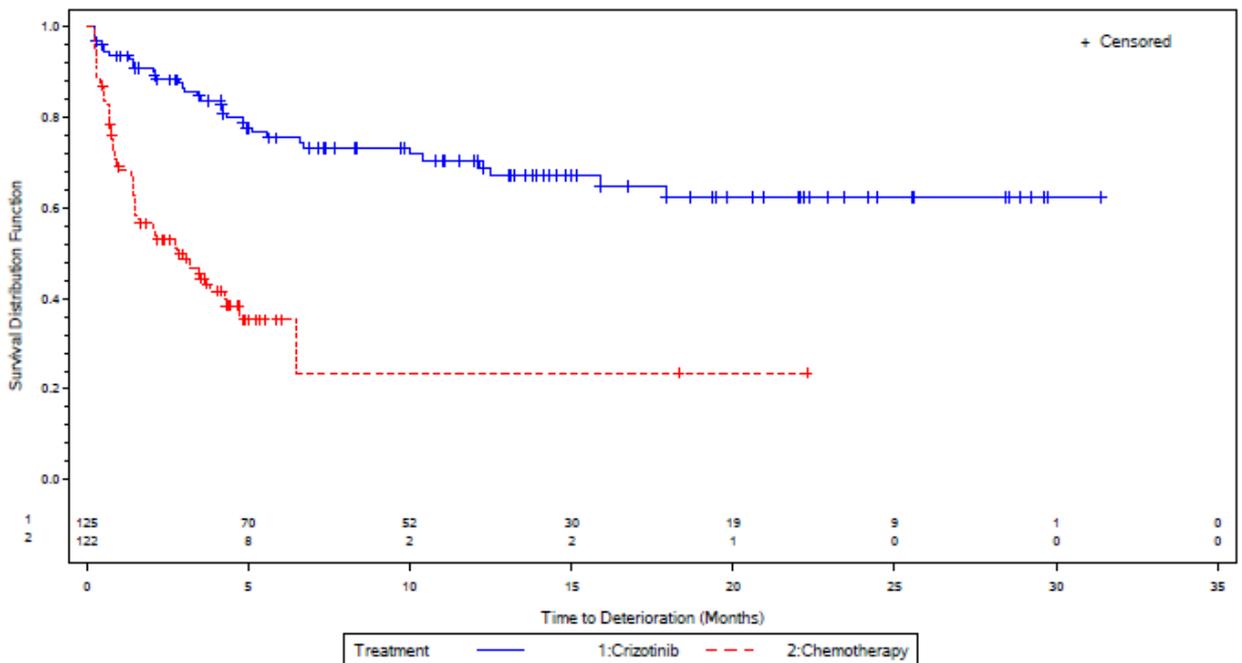
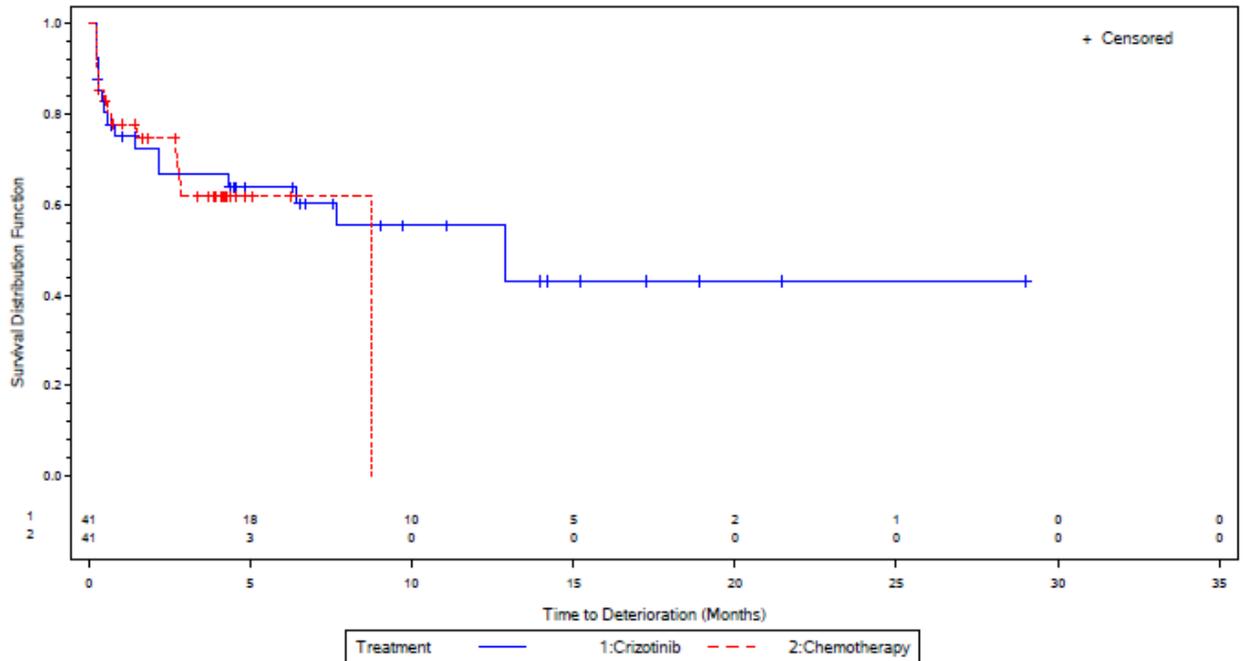
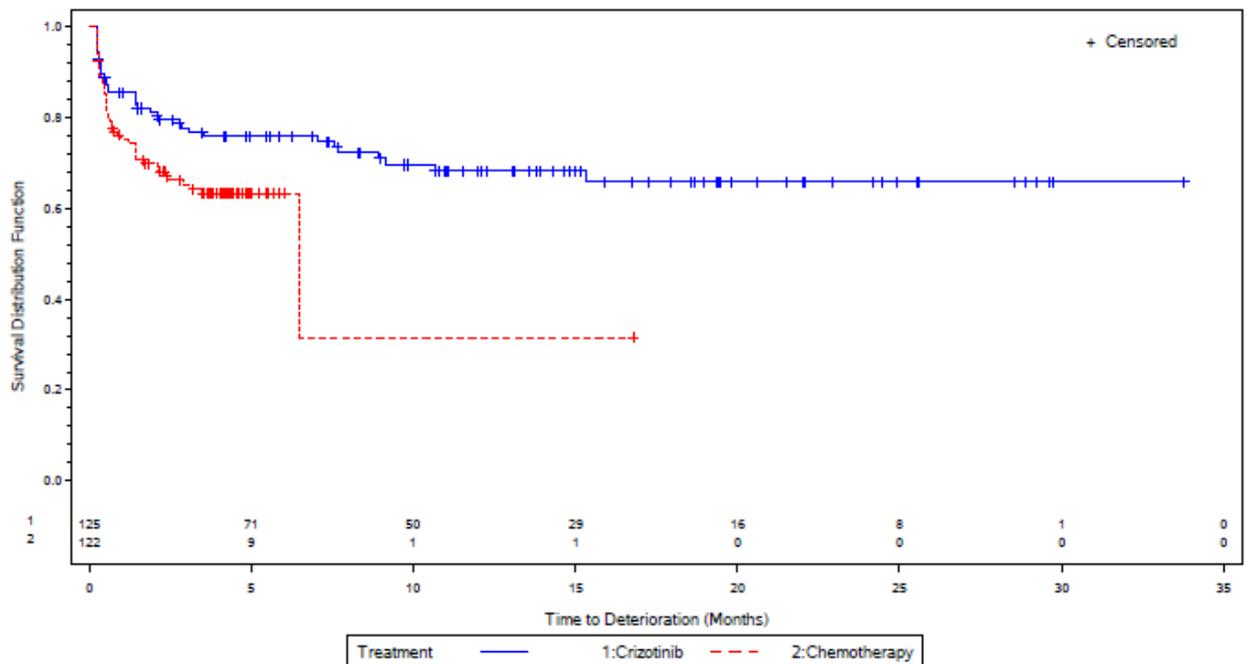


Abbildung 93: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Thorax) – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen)

QLQ LC13 Pain in chest
Brain Metastases Group: Present



QLQ LC13 Pain in chest
Brain Metastases Group: Absent



Subgruppen: Region

Tabelle 4-172: Subgruppenergebnisse (Region) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie) RR (95%-KI) p-Wert ¹	Interaktions- test p-Wert
	Responder/N	Anteil Responder	Responder/N	Anteil Responder		
Schmerzen (Thorax)						
Europa	13/57	22,8%	20/62	32,3%	0,7 [0,4-1,3] 0,250	0,154
Nordamerika	7/18	38,9%	2/13	15,4%	2,5 [0,6-10,3] 0,155	
Asien	28/72	38,9%	19/71	26,8%	1,5 [0,9-2,4] 0,123	
Andere	7/19	36,8%	4/17	23,5%	1,6 [0,6-4,4] 0,387	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus χ^2 -Test						
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, PRO = Patient Reported Outcome						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

Für die Subgruppen der Patienten aus den verschiedenen Regionen liegt für Schmerzen (Thorax) ein Hinweis auf Effektmodifikation vor ($p=0,154$). Alle beobachteten Unterschiede in den einzelnen Regionen sind nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-173: Subgruppenergebnisse (Region) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions-test
Subgruppe	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert²	p-Wert
Periphere Neuropathie						
Europa	41/57 71,9%	1,5 [0,8-3,4]	25/62 40,3%	4,9 [3,5-22,3]	1,85 [1,11-3,06] 0,018	0,010
Nordamerika	8/18 44,4%	9,0 [3,5-NA]	5/13 38,5%	NA [1,5-NA]	0,79 [0,24-2,58] 0,685	
Asien	37/72 51,4%	12,1 [6,9-NA]	39/71 54,9%	2,8 [1,7-NA]	0,59 [0,37-0,97] 0,034	
Andere	8/19 42,1%	NA [1,7-NA]	5/17 29,4%	NA [2,9-NA]	1,32 [0,42-4,15] 0,639	
Mundschmerzen						
Europa	21/57 36,8%	NA [5,7-NA]	22/62 35,5%	8,7 [3,7-NA]	0,71 [0,39-1,32] 0,292	0,154
Nordamerika	2/18 11,1%	NA [NA-NA]	8/13 61,5%	3,8 [0,7-NA]	0,14 [0,03-0,68] 0,005	
Asien	35/72 48,6%	10,2 [2,8-NA]	40/71 56,3%	3,7 [2,3-5,6]	0,69 [0,42-1,11] 0,115	
Andere	9/19 47,4%	10,0 [2,8-NA]	8/17 47,1%	3,1 [0,8-NA]	0,80 [0,30-2,14] 0,667	
Schmerzen (Arm oder Schulter)						
Europa	24/57 42,1%	15,7 [5,6-NA]	16/62 25,8%	8,7 [8,7-NA]	1,28 [0,66-2,45] 0,461	0,103
Nordamerika	7/18 38,9%	NA [4,0-NA]	1/12 8,3%	NA [NA-NA]	4,49 [0,54-37,37] 0,130	
Asien	21/72 29,2%	NA [20,0-NA]	24/71 33,8%	6,5 [4,4-NA]	0,56 [0,30-1,05] 0,069	
Andere	8/19 42,1%	15,9 [2,9-NA]	7/17 41,2%	NA [0,4-NA]	0,63 [0,21-1,87] 0,404	

Schmerzen (andere)						
Europa	29/55	5,6	21/60	8,7	1,24 [0,70-2,20]	0,019
	52,7%	[2,1-NA]	35,0%	[3,5-NA]	0,464	
Nordamerika	12/18	2,9	1/12	NA	9,92 [1,27-77,56]	
	66,7%	[0,6-8,3]	8,3%	[NA-NA]	0,008	
Asien	32/72	16,1	36/71	4,2	0,54 [0,32-0,90]	
	44,4%	[7,3-NA]	50,7%	[2,0-NA]	0,017	
Andere	9/19	9,4	8/17	4,2	0,86 [0,32-2,28]	
	47,4%	[1,4-NA]	47,1%	[0,8-NA]	0,754	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte						
² zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

Für die Subgruppen der Patienten in den verschiedenen Regionen liegt für Periphere Neuropathie und für Schmerzen (andere) ein Beleg für Effektmodifikation in den *Time-to-Deterioration* Analysen vor ($p=0,010$ bzw. $0,019$), für Mundschmerzen und für Schmerzen (Arm oder Schulter) jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Für das Symptom der Peripheren Neuropathie ist in Asien ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib zu erkennen ($p=0,034$), in Europa zugunsten der Chemotherapie ($p=0,018$).

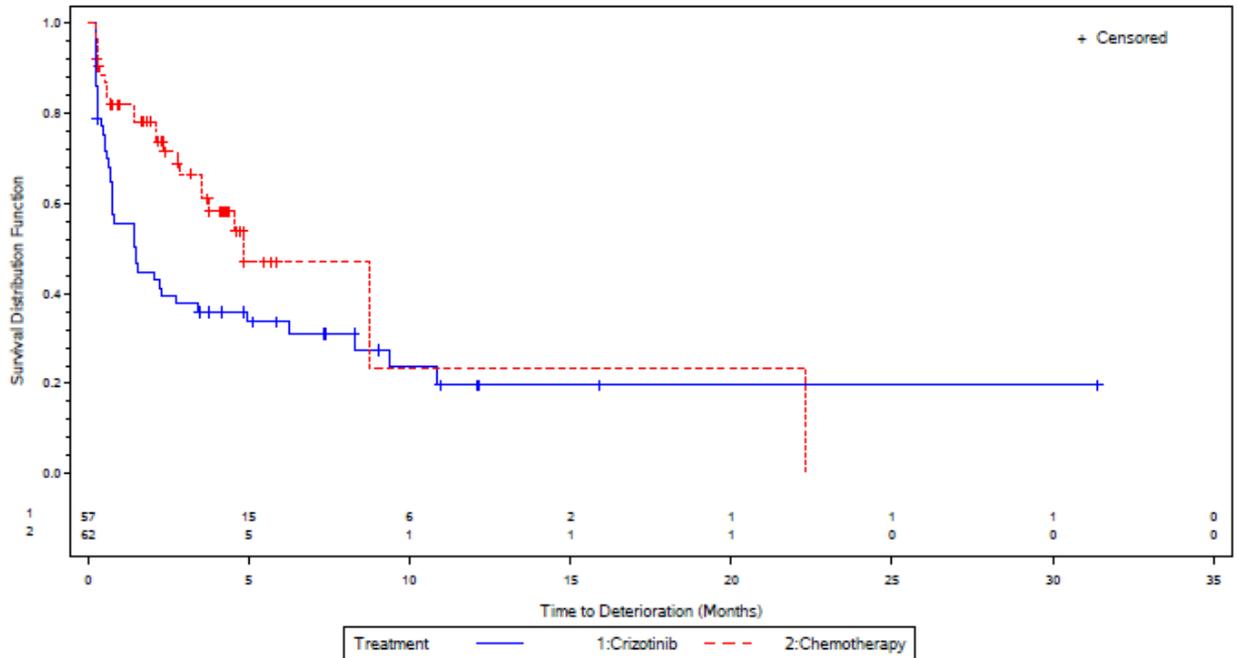
Für Nordamerika liegt für Mundschmerzen ein statistisch signifikanter Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie vor ($p=0,005$).

Für das Symptom Schmerzen (Arm oder Schulter) sind die beobachteten Unterschiede in keiner der untersuchten Regionen statistisch signifikant.

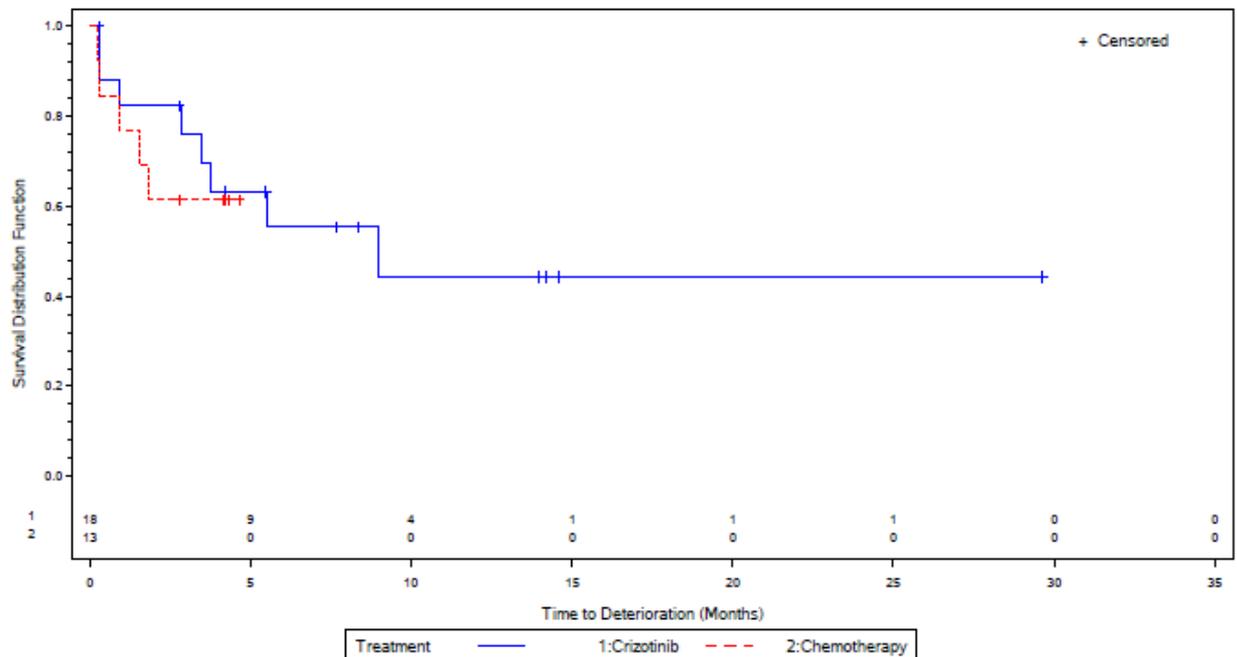
Für die Region Nordamerika liegt für Schmerzen (andere) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Crizotinib vor ($p=0,008$), für Asien ein statistisch signifikanter Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie ($p=0,017$).

Abbildung 94: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Periphere Neuropathie – Time-to-Deterioration Analysen (1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: andere)

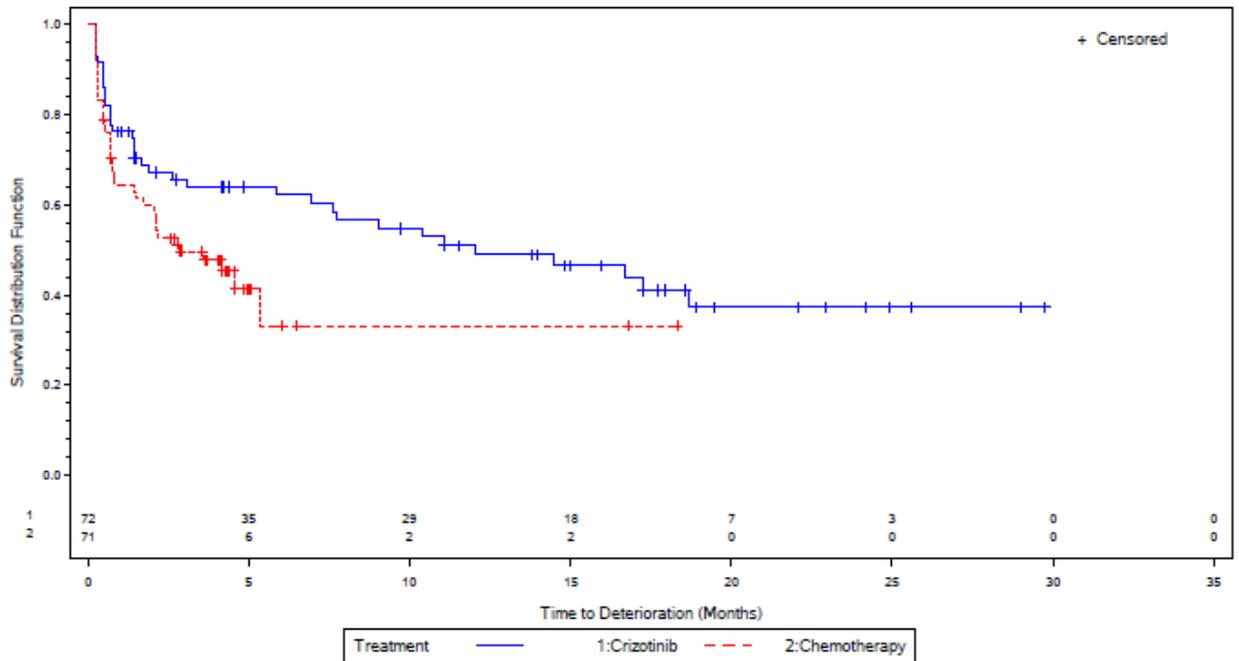
QLQ LC13 Peripheral neuropathy
Geographic Region: Europe



QLQ LC13 Peripheral neuropathy
Geographic Region: North America



QLQ LC13 Peripheral neuropathy
Geographic Region: Asia



QLQ LC13 Peripheral neuropathy
Geographic Region: Other

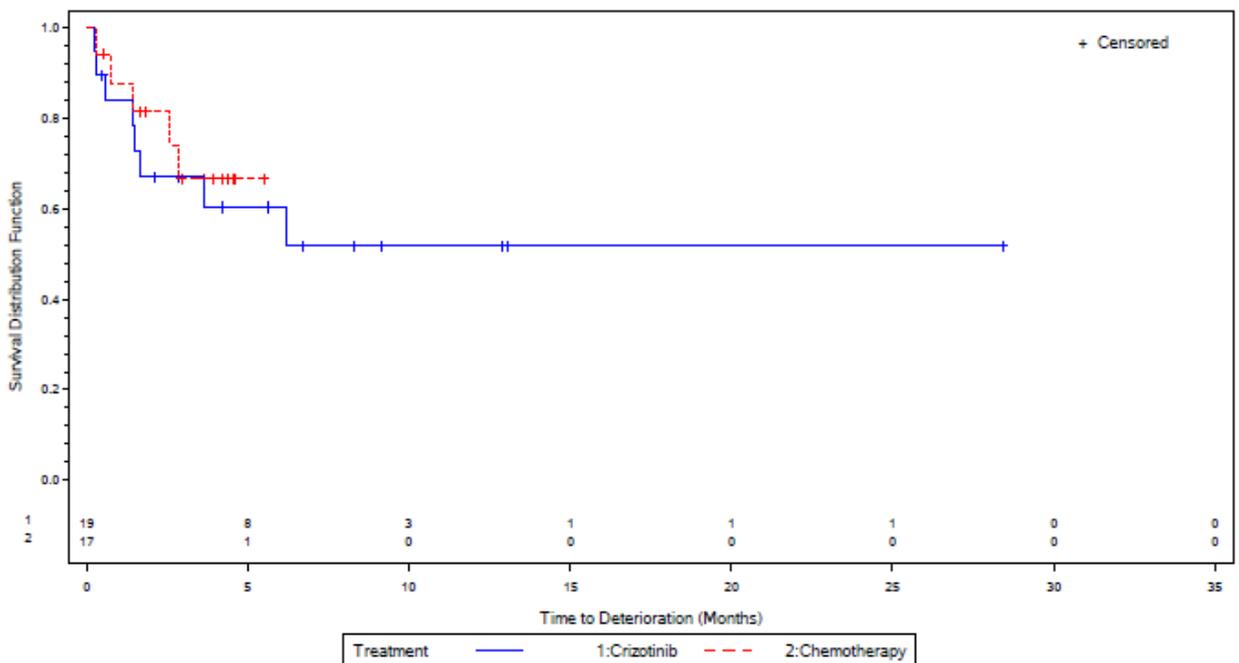
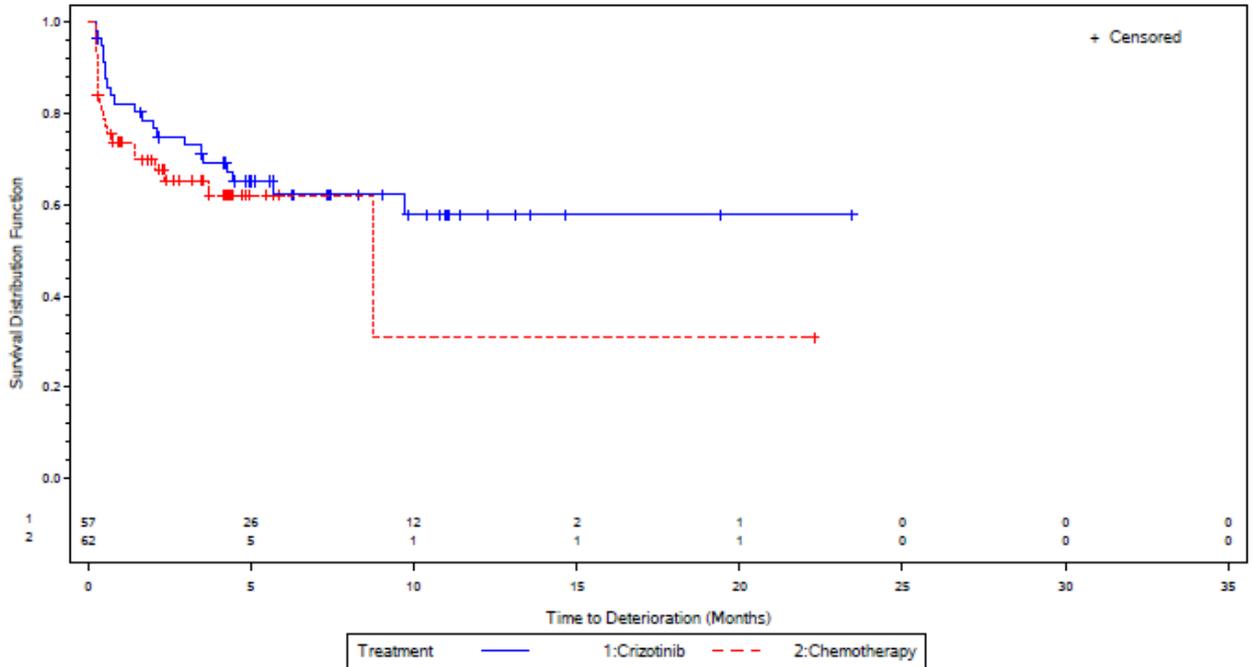
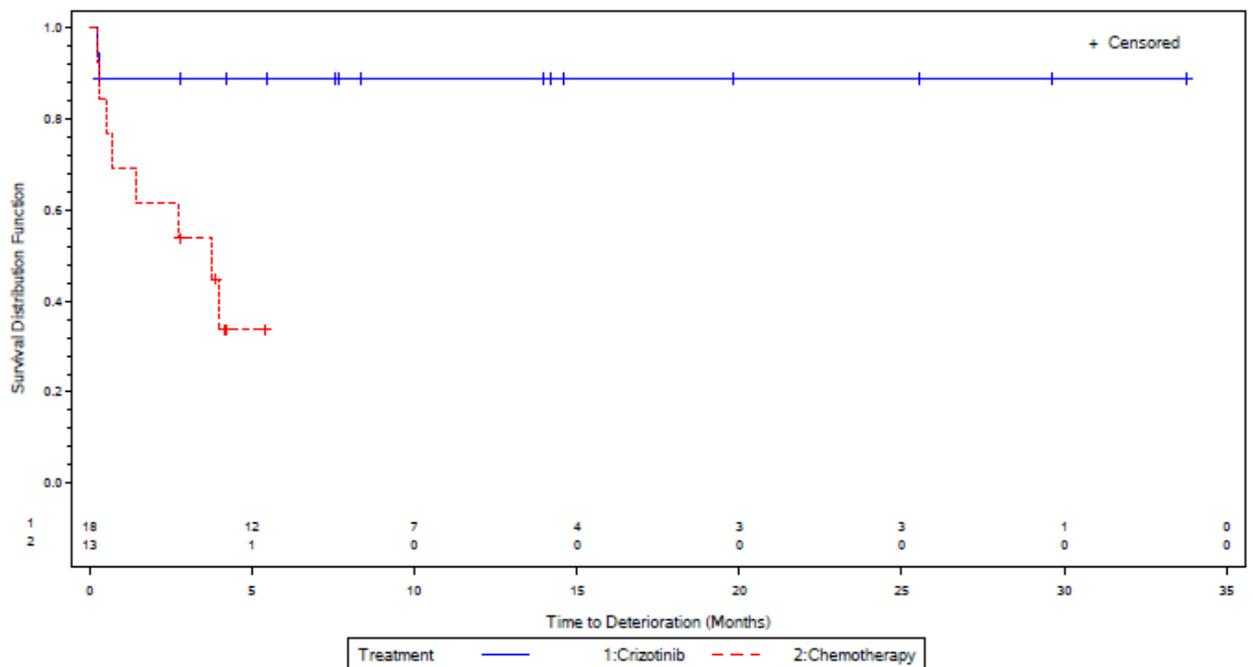


Abbildung 95: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Mundschmerzen– Time-to-Deterioration Analysen (1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: andere)

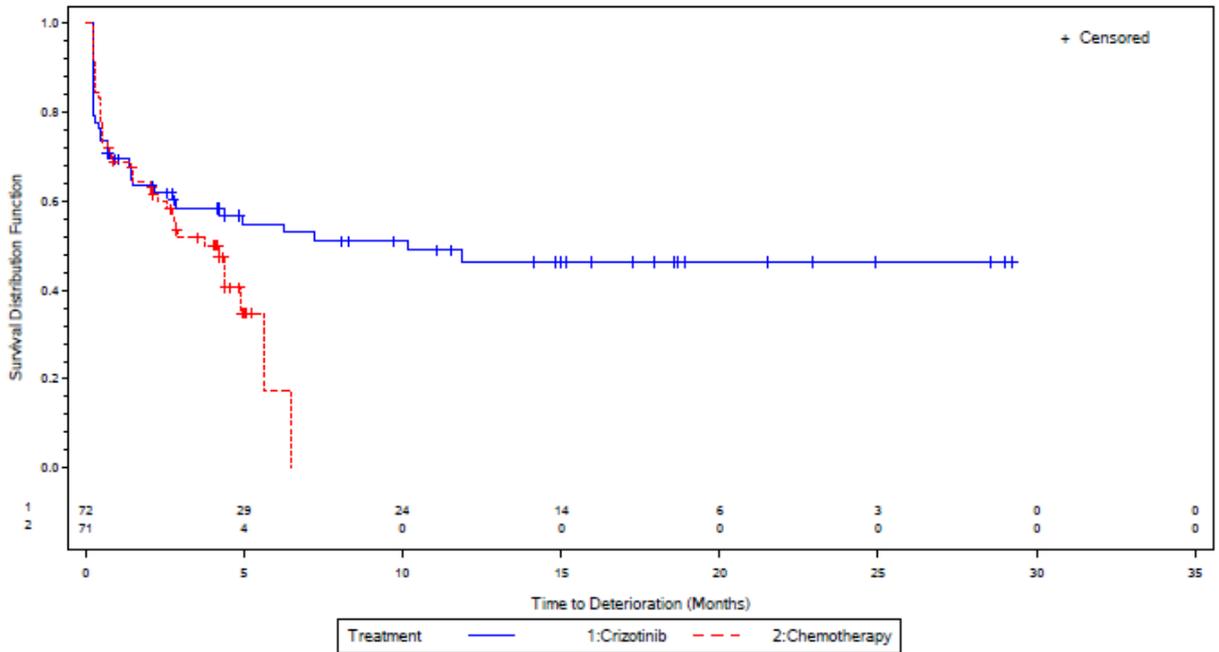
QLQ LC13 Sore Mouth
Geographic Region: Europe



QLQ LC13 Sore Mouth
Geographic Region: North America



QLQ LC13 Sore Mouth
Geographic Region: Asia



QLQ LC13 Sore Mouth
Geographic Region: Other

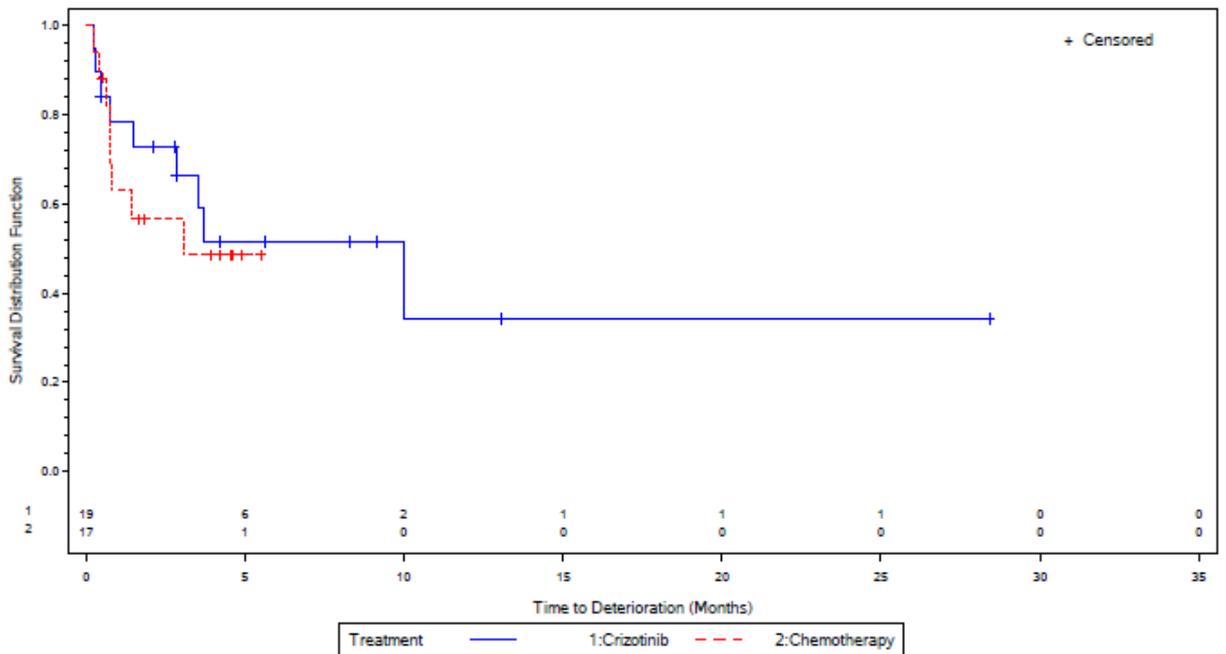
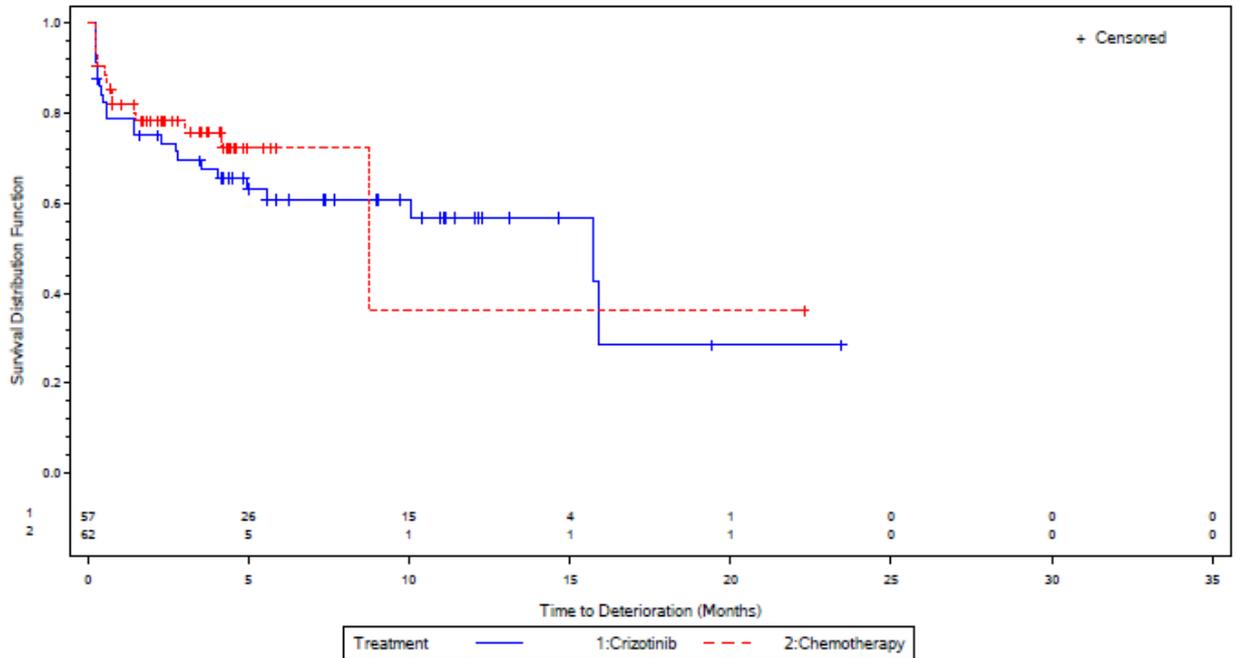
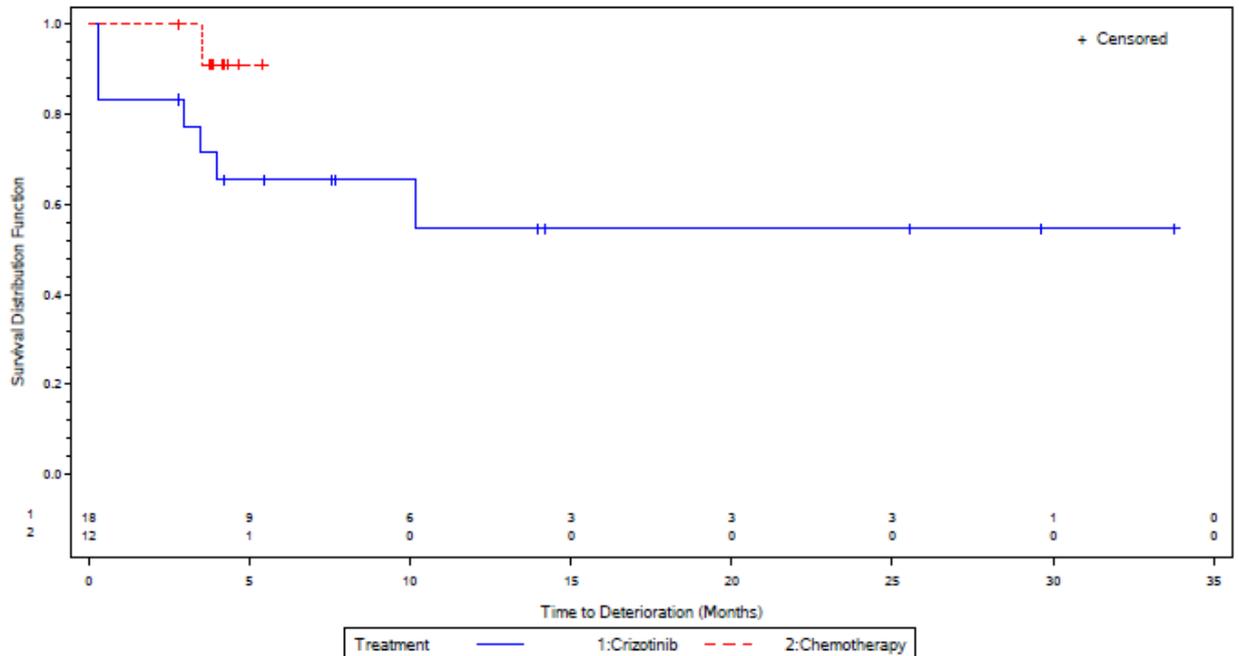


Abbildung 96: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Arm oder Schulter)– Time-to-Deterioration Analysen (1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: andere)

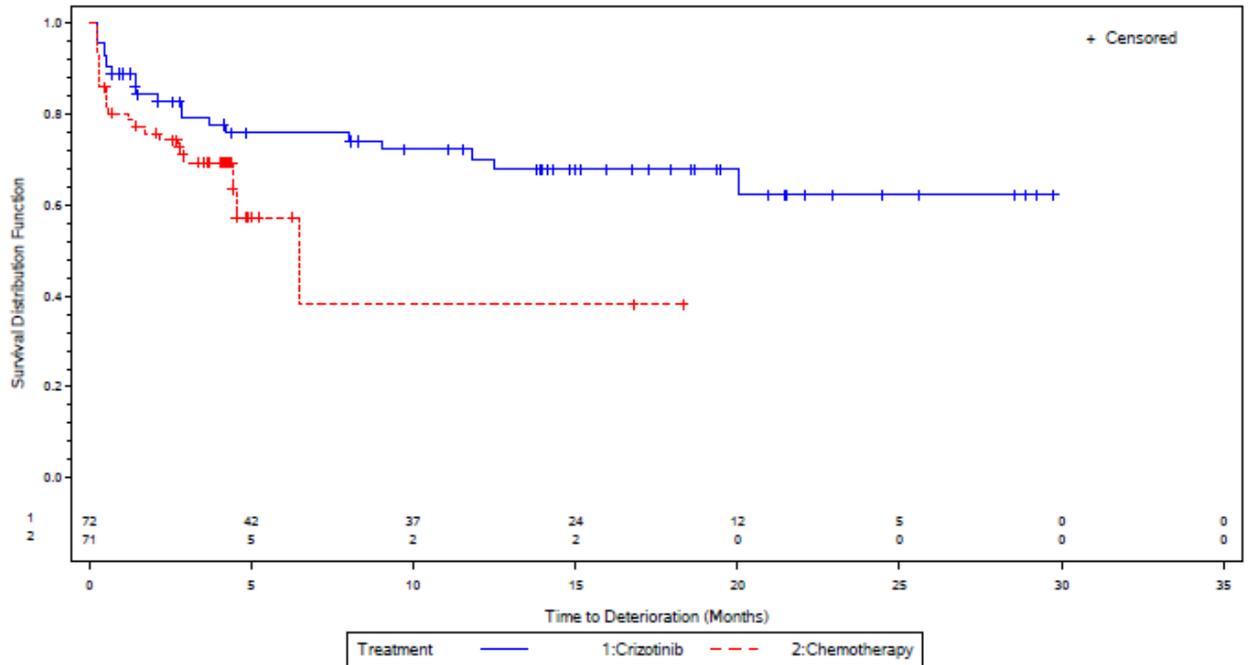
QLQ LC13 Pain in Arm or Shoulder
Geographic Region: Europe



QLQ LC13 Pain in Arm or Shoulder
Geographic Region: North America



QLQ LC13 Pain in Arm or Shoulder
Geographic Region: Asia



QLQ LC13 Pain in Arm or Shoulder
Geographic Region: Other

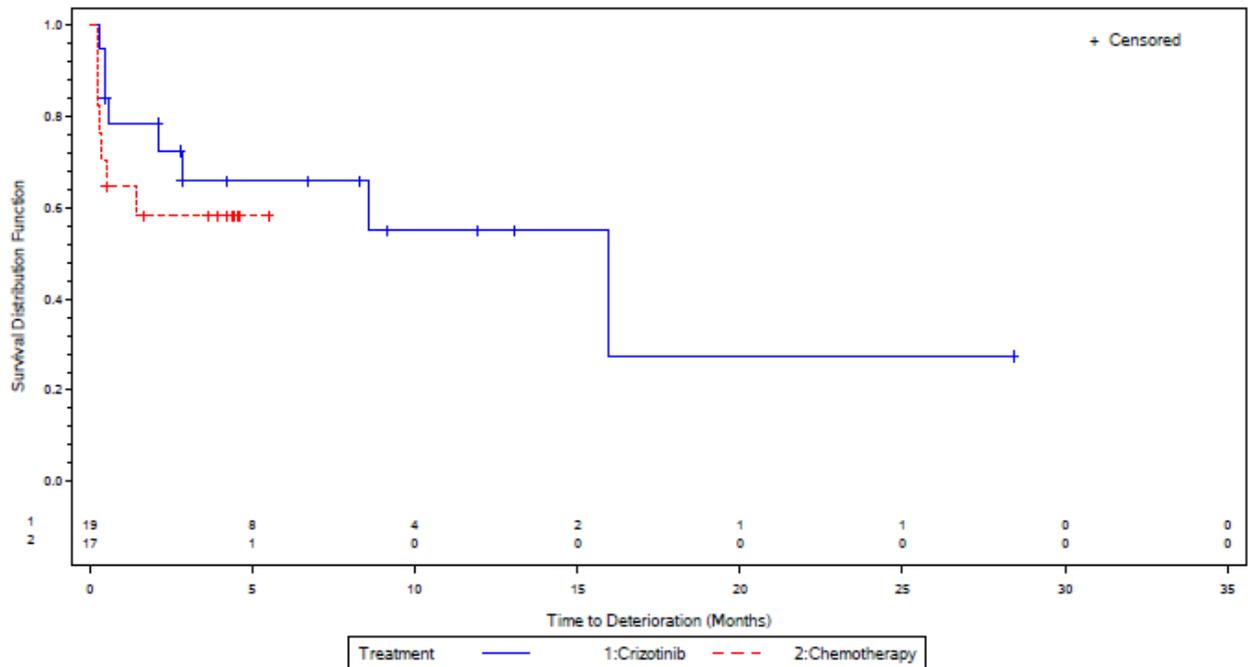
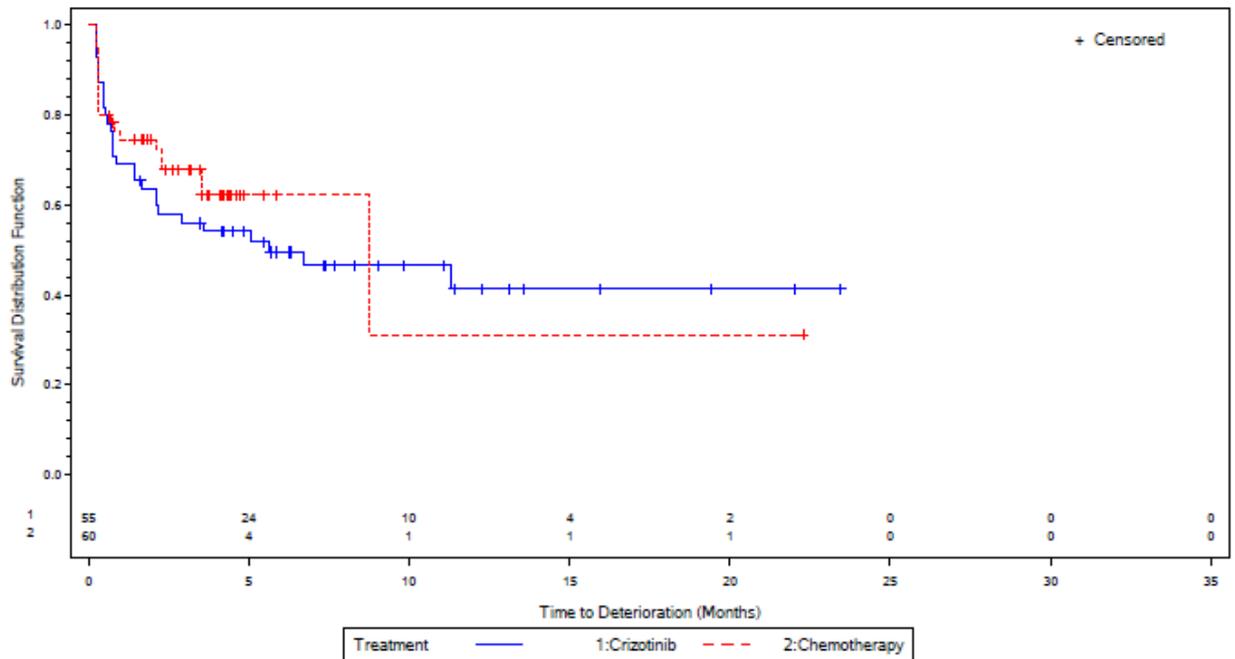
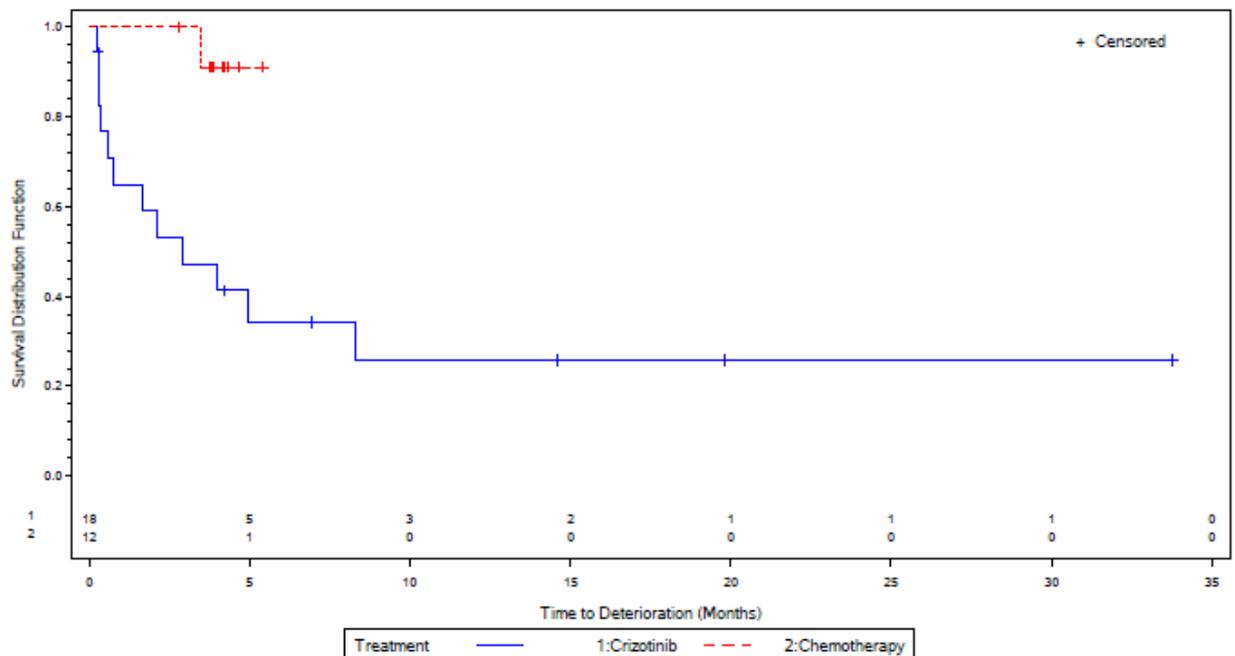


Abbildung 97: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (andere) – Time-to-Deterioration Analysen (1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: andere)

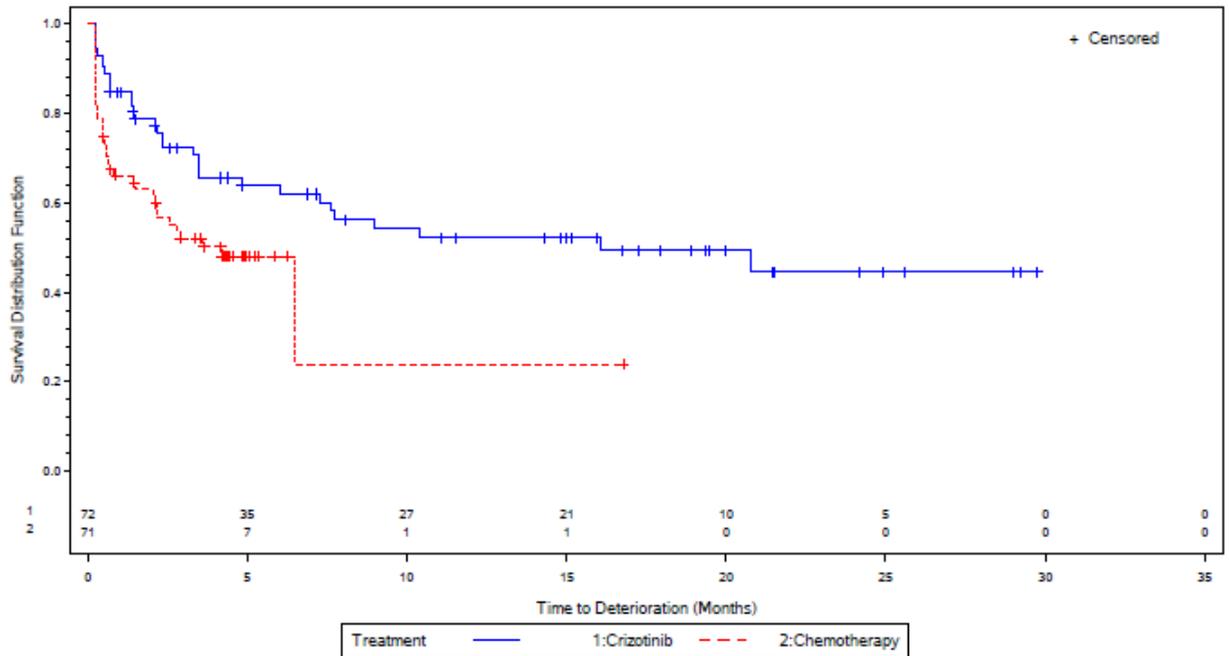
QLQ LC13 Pain in other parts
Geographic Region: Europe



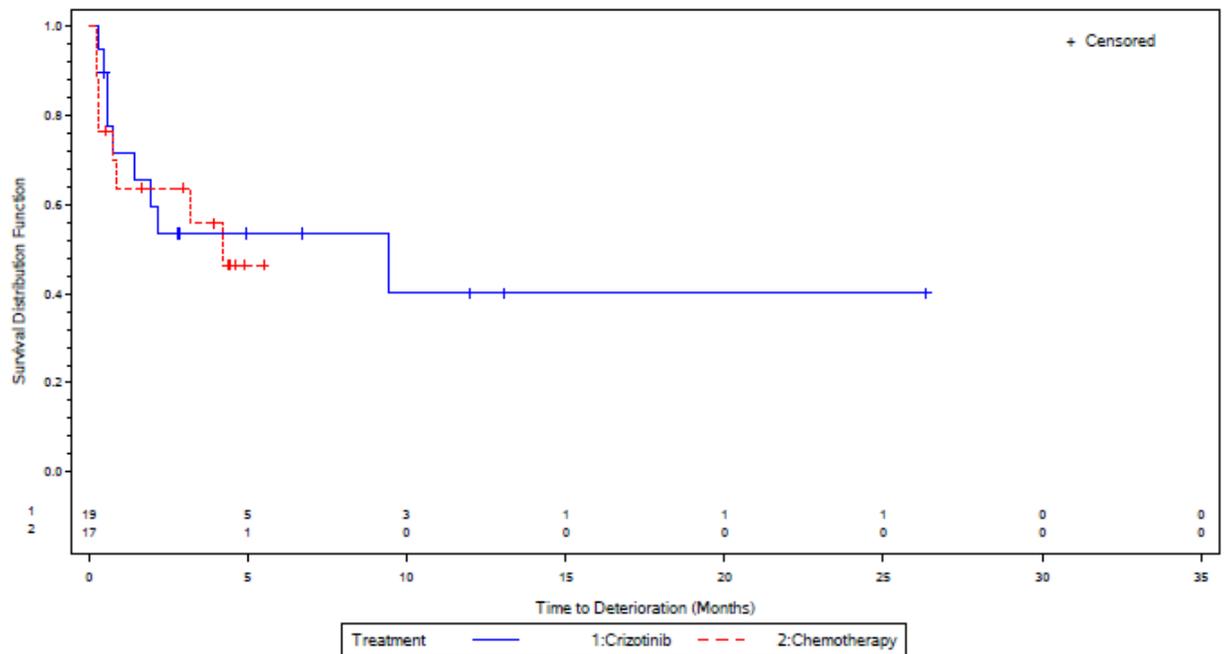
QLQ LC13 Pain in other parts
Geographic Region: North America



QLQ LC13 Pain in other parts
Geographic Region: Asia



QLQ LC13 Pain in other parts
Geographic Region: Other



Subgruppen: Rasse

Tabelle 4-174: Subgruppenergebnisse (Rasse) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
	Responder/N	Anteil Responder	Responder/N	Anteil Responder		
Atemnot						
Asiaten	32/76	42,1%	14/78	17,9%	2,3 [1,4-4,0] 0,001	0,122
Nicht-Asiaten	34/90	37,8%	24/85	28,2%	1,3 [0,9-2,1] 0,180	
Bluthusten						
Asiaten	8/76	10,5%	11/78	14,1%	0,7 [0,3-1,8] 0,500	0,174
Nicht-Asiaten	10/90	11,1%	5/85	5,9%	1,9 [0,7-5,3] 0,217	
Schmerzen (andere)						
Asiaten	28/76	36,8%	24/78	30,8%	1,2 [0,8-1,9] 0,426	0,190
Nicht-Asiaten	28/90	31,1%	33/85	38,8%	0,8 [0,5-1,2] 0,285	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus χ^2 -Test						
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, PRO = Patient Reported Outcome						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

Für Atemnot, Bluthusten und Schmerzen (andere) liegt jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation zwischen Asiaten und Nicht-Asiaten vor (p=0,122, p=0,174 bzw. p=0,190). Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib liegt für Atemnot für die Subgruppe der Asiaten vor (p=0,001). Der beobachtete Unterschied bei den Nicht-Asiaten hingegen ist nicht statistisch signifikant, ebenso die Effekte für Bluthusten und Schmerzen (andere) für beide Subgruppen.

Tabelle 4-175: Subgruppenergebnisse (Rasse) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

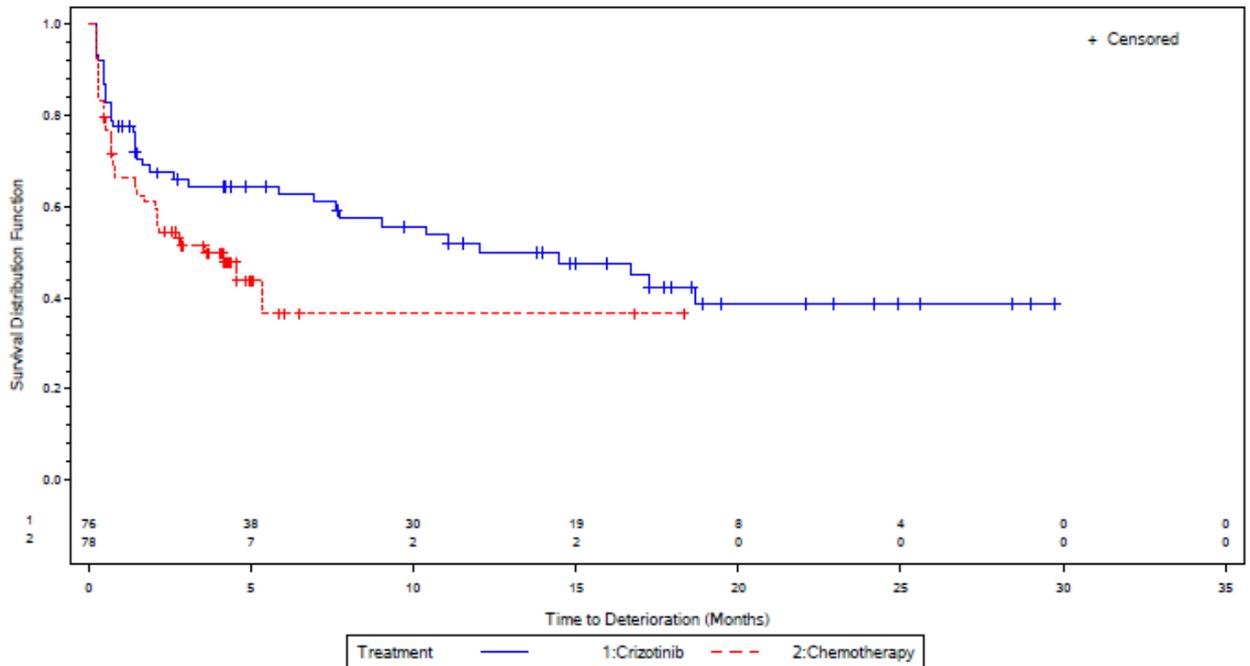
PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Subgruppe	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert²	p-Wert
Periphere Neuropathie						
Asiaten	38/76 50,0%	12,1 [6,9-NA]	41/78 52,6%	3,6 [2,1-NA]	0,61 [0,38-0,99] 0,043	0,004
Nicht-Asiaten	56/90 62,2%	2,8 [1,4-6,2]	33/85 38,8%	4,9 [3,5-22,3]	1,48 [0,95-2,30] 0,084	
Schmerzen (Thorax)						
Asiaten	22/76 28,9%	NA [NA-NA]	31/78 39,7%	6,5 [6,5-NA]	0,55 [0,31-0,98] 0,040	0,156
Nicht-Asiaten	32/90 35,6%	NA [10,7-NA]	28/85 32,9%	8,7 [NA-NA]	0,74 [0,43-1,28] 0,278	
Schmerzen (Arm oder Schulter)						
Asiaten	21/76 27,6%	NA [20,0-NA]	27/78 34,6%	6,5 [4,4-NA]	0,51 [0,27-0,95] 0,031	0,010
Nicht-Asiaten	39/90 43,3%	15,7 [8,6-NA]	21/84 25,0%	8,7 [8,7-NA]	1,35 [0,78-2,34] 0,279	
Schmerzen (andere)						
Asiaten	34/76 44,7%	16,1 [7,3-NA]	40/78 51,3%	4,2 [2,1-NA]	0,52 [0,32-0,86] 0,010	0,003
Nicht-Asiaten	48/88 54,5%	4,9 [2,1-NA]	26/82 31,7%	8,7 [8,7-NA]	1,56 [0,96-2,54] 0,073	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte						
² zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

Für die Subgruppen der Asiaten bzw. der Nicht-Asiaten liegt für die Symptome Periphere Neuropathie, für Schmerzen (Arm oder Schulter) und für Schmerzen (andere) in den *Time-to-Deterioration* Analysen jeweils ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,004, p=0,010 bzw. 0,003); für das Symptom Schmerzen (Thorax) ein Hinweis auf Effektmodifikation (p=0,156).

Im Falle aller vier Symptome ist jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Crizotinib gegenüber Chemotherapie zu erkennen (p=0,043, p=0,031, p=0,010 bzw. p=0,040).

Abbildung 98: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Periphere Neuropathie – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten)

QLQ LC13 Peripheral neuropathy
Race Group: Asian



QLQ LC13 Peripheral neuropathy
Race Group: Non-Asian

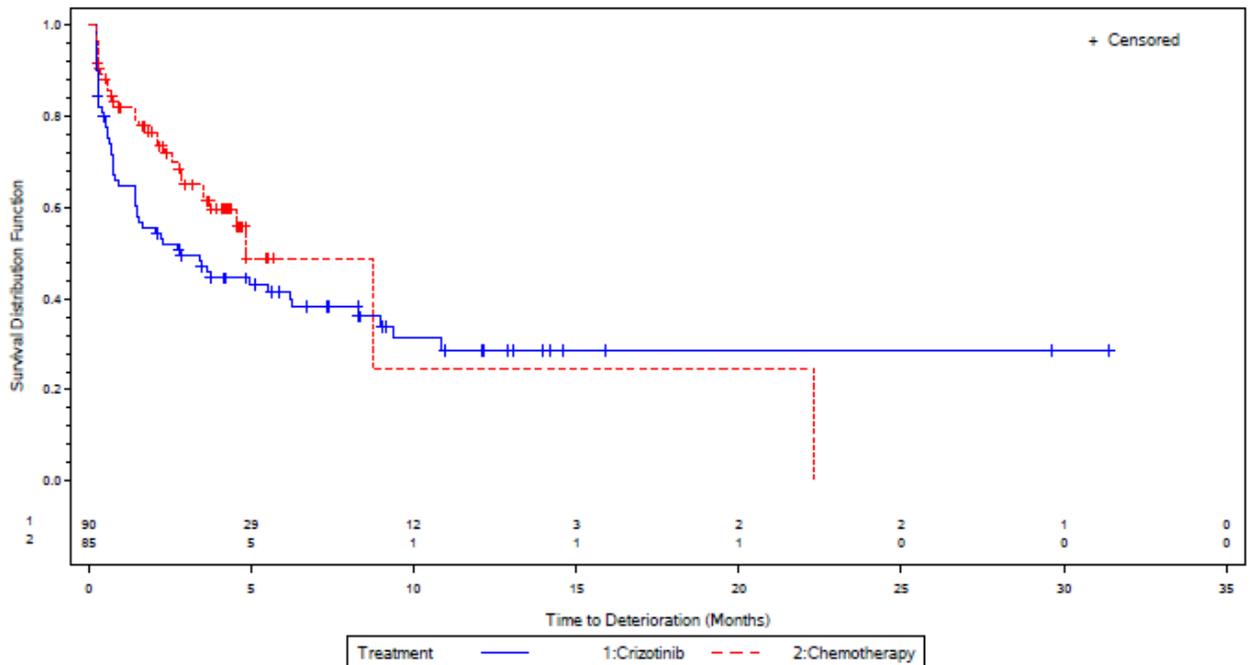
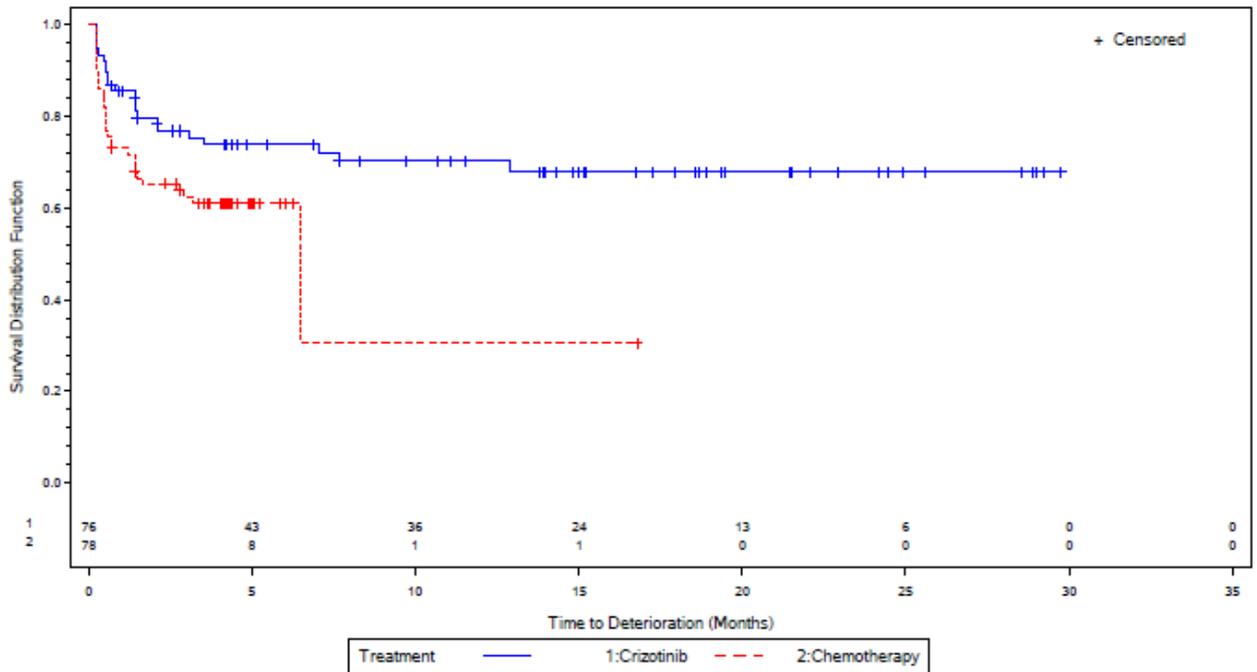


Abbildung 99: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Thorax) – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten)

QLQ LC13 Pain in chest
Race Group: Asian



QLQ LC13 Pain in chest
Race Group: Non-Asian

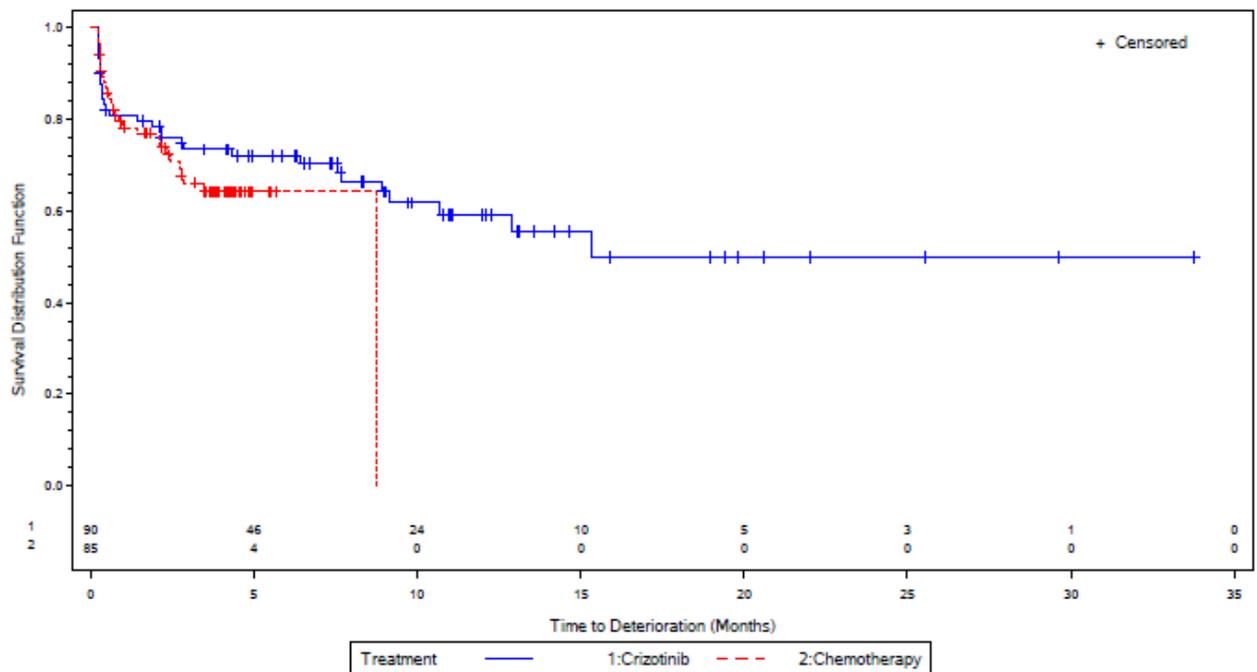
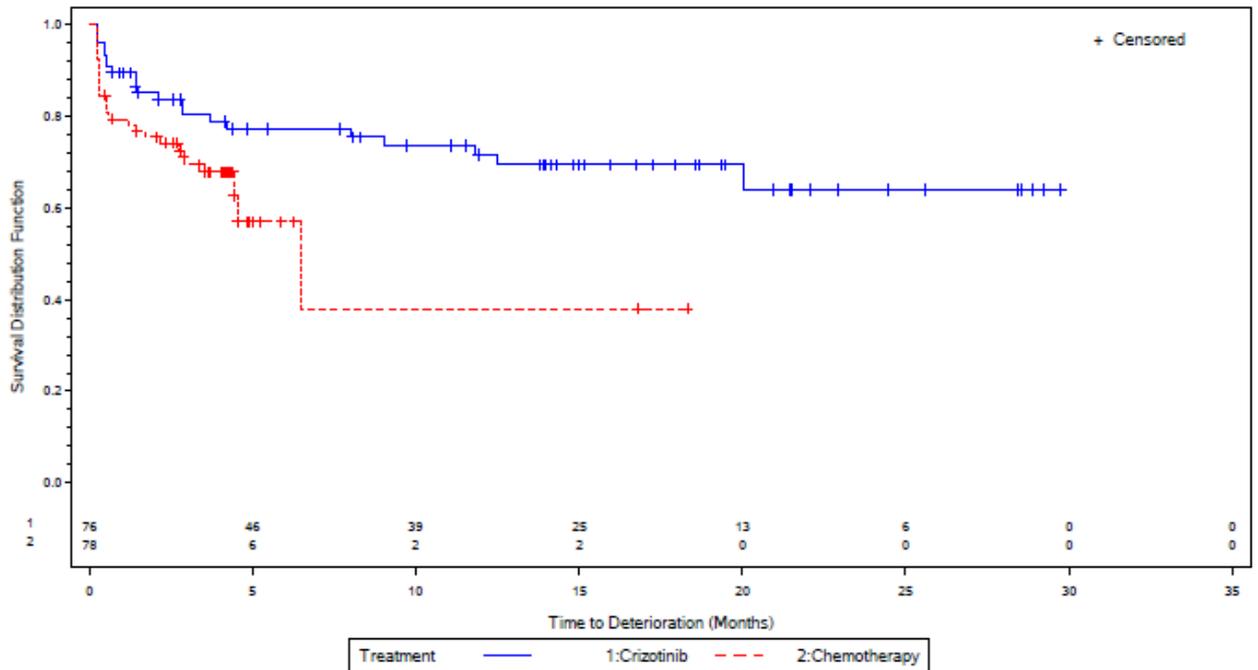


Abbildung 100: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Arm oder Schulter) – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten)

QLQ LC13 Pain in Arm or Shoulder
Race Group: Asian



QLQ LC13 Pain in Arm or Shoulder
Race Group: Non-Asian

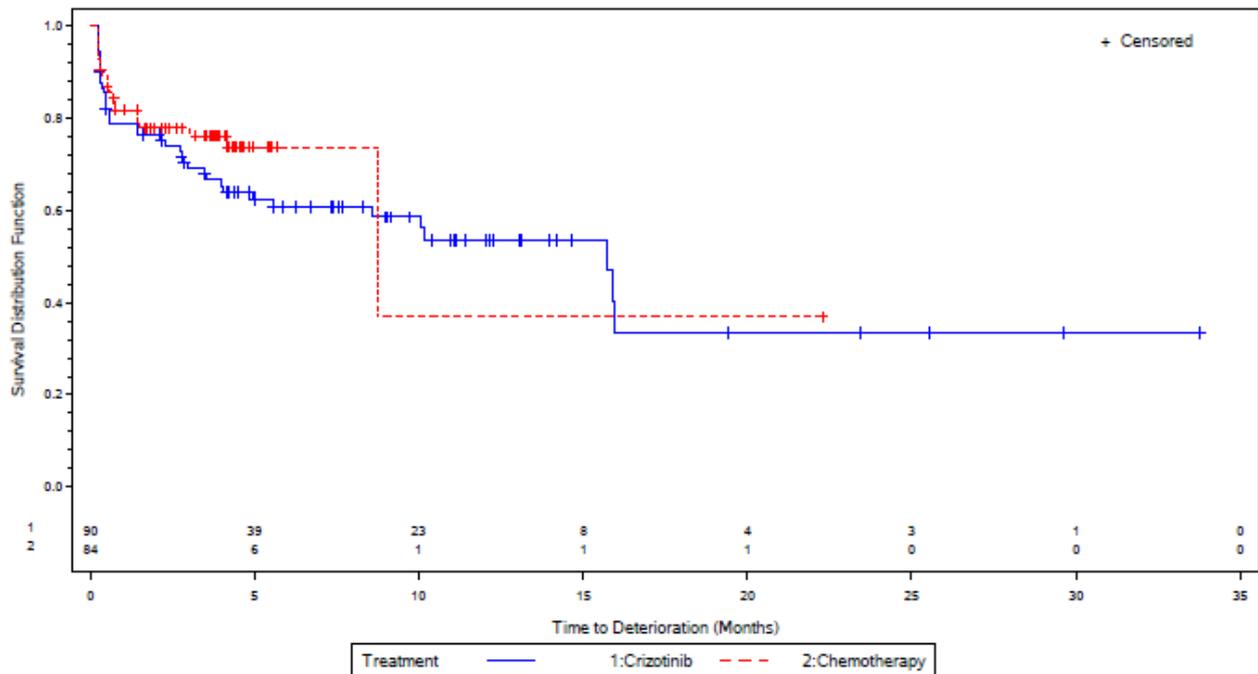
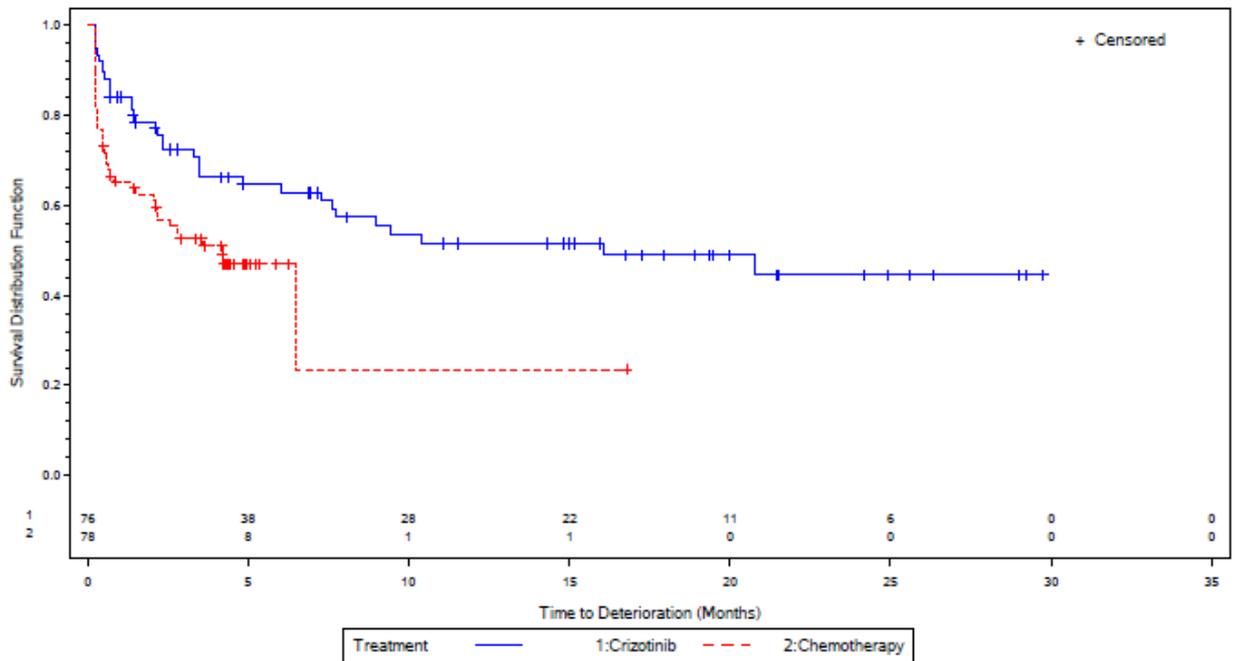
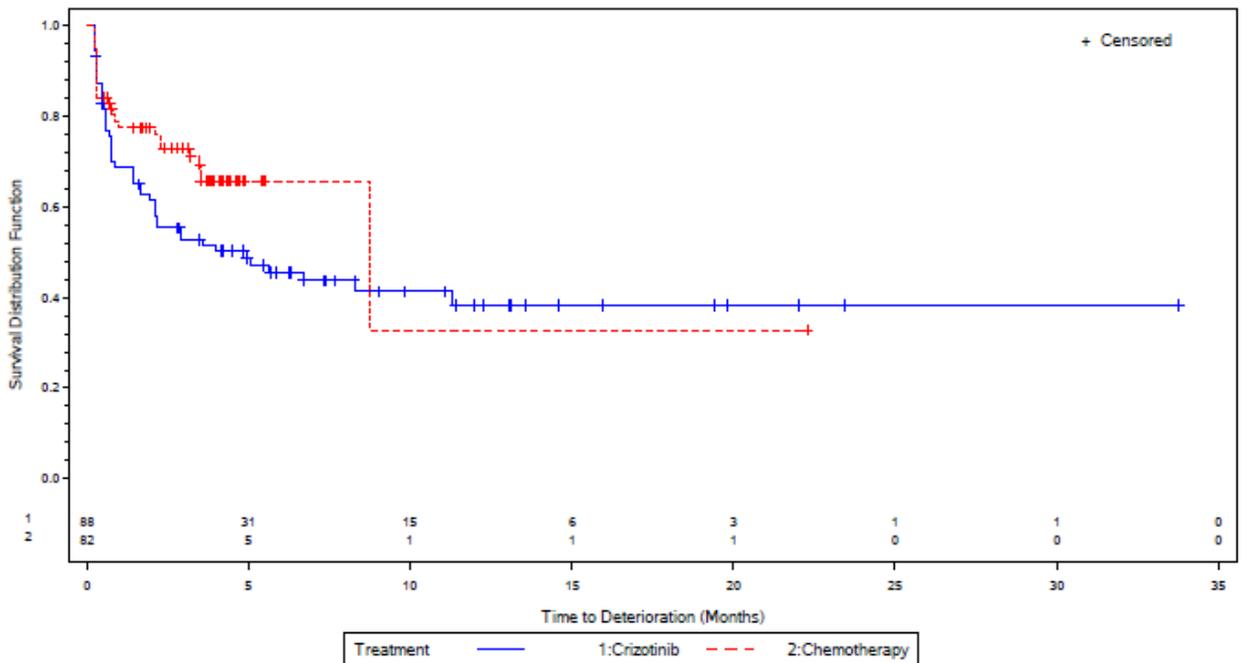


Abbildung 101: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (andere) – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten)

QLQ LC13 Pain in other parts
Race Group: Asian



QLQ LC13 Pain in other parts
Race Group: Non-Asian



Subgruppen: ECOG-PS

Tabelle 4-176: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
	Responder/N	Anteil Responder	Responder/N	Anteil Responder		
Husten						
ECOG- PS=0-1	87/156	55,8%	71/158	44,9%	1,2 [1,0-1,5] 0,055	0,052
ECOG- PS=2	8/9	88,9%	1/5	20,0%	4,4 [0,8-26,0] 0,010	
Mundschmerzen						
ECOG- PS=0-1	14/156	9,0%	9/158	5,7%	1,6 [0,7-3,5] 0,265	0,140
ECOG- PS=2	1/9	11,1%	2/5	40,0%	0,3 [0,0-2,4] 0,207	
Schmerzen (Arm oder Schulter)						
ECOG- PS=0-1	48/156	30,8%	48/158	30,4%	1,0 [0,7-1,4] 0,940	0,186
ECOG- PS=2	7/9	77,8%	5/5	40,0%	1,9 [0,6-6,0] 0,158	
Schmerzen (andere)						
ECOG- PS=0-1	54/156	34,6%	54/158	34,2%	1,0 [0,7-1,4] 0,935	0,175
ECOG- PS=2	2/9	22,2%	3/5	60,0%	0,4 [0,1-1,5] 0,158	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus χ^2 -Test						
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, PRO = Patient Reported Outcome						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

Für Husten, Mundschmerzen, Schmerzen (Arm oder Schulter) und Schmerzen (andere) liegt jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation zwischen Patienten mit ECOG-PS=0-1 bzw. ECOG-PS=2 vor (p=0,052, p=0,140, p=0,186 bzw. p=0,175). Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib liegt für Husten für die Subgruppe der Patienten mit

ECOG-PS=2 vor ($p=0,010$). Der beobachtete Unterschied bei den Patienten mit ECOG-PS=0-1 hingegen ist nicht statistisch signifikant, ebenso die jeweiligen Effekte für Mundschmerzen, Schmerzen (Arm oder Schulter) und Schmerzen (andere) für beide Subgruppen.

Tabelle 4-177: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Subgruppe	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert²	p-Wert
Atemnot						
ECOG-PS=0-1	84/156 53,8%	7,6 [4,0-16,1]	94/157 59,9%	1,4 [0,6-2,2]	0,56 [0,41-0,76] <0,001	0,192
ECOG-PS=2	3/8 37,5%	NA [0,3-NA]	4/5 80,0%	0,3 [0,3-2,2]	0,32 [0,07-1,52] 0,153	
Husten						
ECOG-PS=0-1	50/156 32,1%	21,4 [17,9-NA]	49/158 31,0%	NA [5,2-NA]	0,61 [0,40-0,94] 0,024	0,091
ECOG-PS=2	2/9 22,2%	NA [9,2-NA]	3/5 60,0%	0,6 [0,3-NA]	0,11 [0,01-1,06] 0,033	
Schmerzen (andere)						
ECOG-PS=0-1	74/155 47,7%	9,4 [5,6-NA]	65/155 41,9%	6,5 [4,2-NA]	0,83 [0,58-1,17] 0,286	0,083
ECOG-PS=2	7/8 87,5%	1,6 [0,3-2,1]	1/5 20,0%	NA [0,8-NA]	4,92 [0,60-40,31] 0,100	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte						
² zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

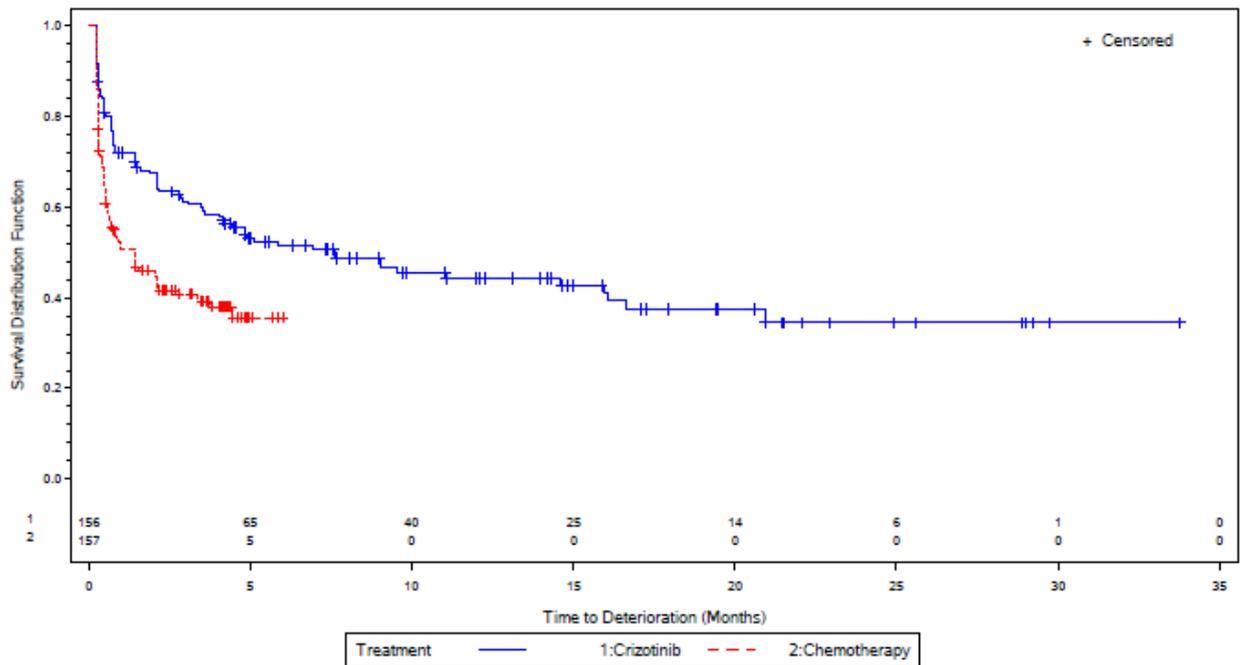
Für die Subgruppen der Patienten mit ECOG-PS=0-1 bzw. ECOG-PS=2 liegt für Atemnot, für Husten und für Schmerzen (andere) jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation in den *Time-to-Deterioration* Analysen vor ($p=0,192$, $p=0,091$ bzw. $p=0,083$).

Für das Symptom Atemnot ist in der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS=0-1 ein statistisch signifikanter Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie zu sehen ($p<0,001$).

Für Husten ist der Unterschied in beiden Subgruppen statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib ($p=0,024$ bzw. $p=0,033$), während der Unterschied im Falle von Schmerzen (andere) in keiner der beiden Subgruppen statistisch signifikant ist.

Abbildung 102: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Atemnot – Time-to-Deterioration Analysen (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2)

QLQ LC13 Dyspnoea
ECOG Group: 0/1



QLQ LC13 Dyspnoea
ECOG Group: 2

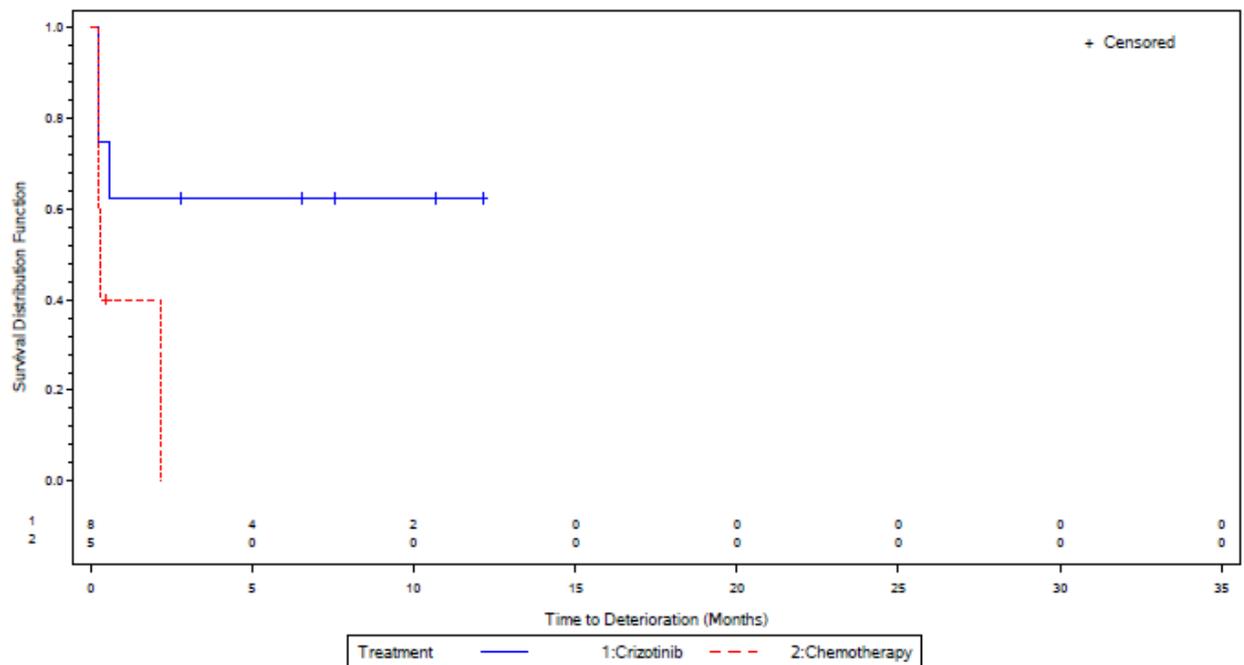
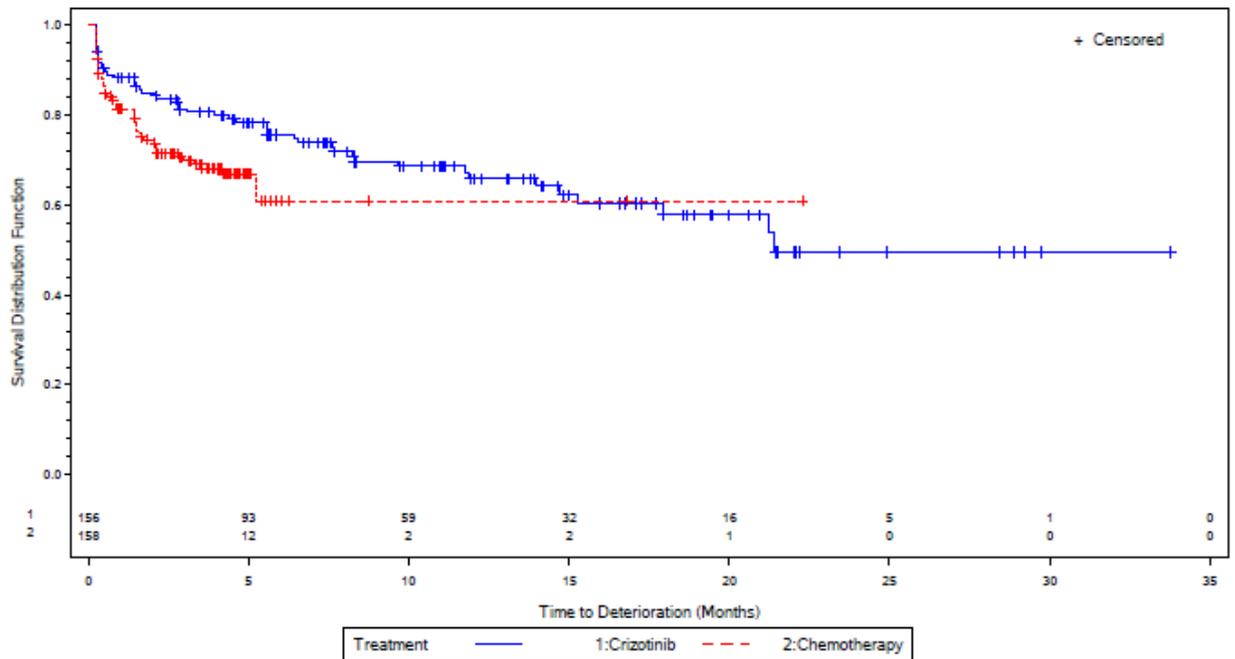


Abbildung 103: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Husten – Time-to-Deterioration Analysen (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2)

QLQ LC13 Coughing
ECOG Group: 0/1



QLQ LC13 Coughing
ECOG Group: 2

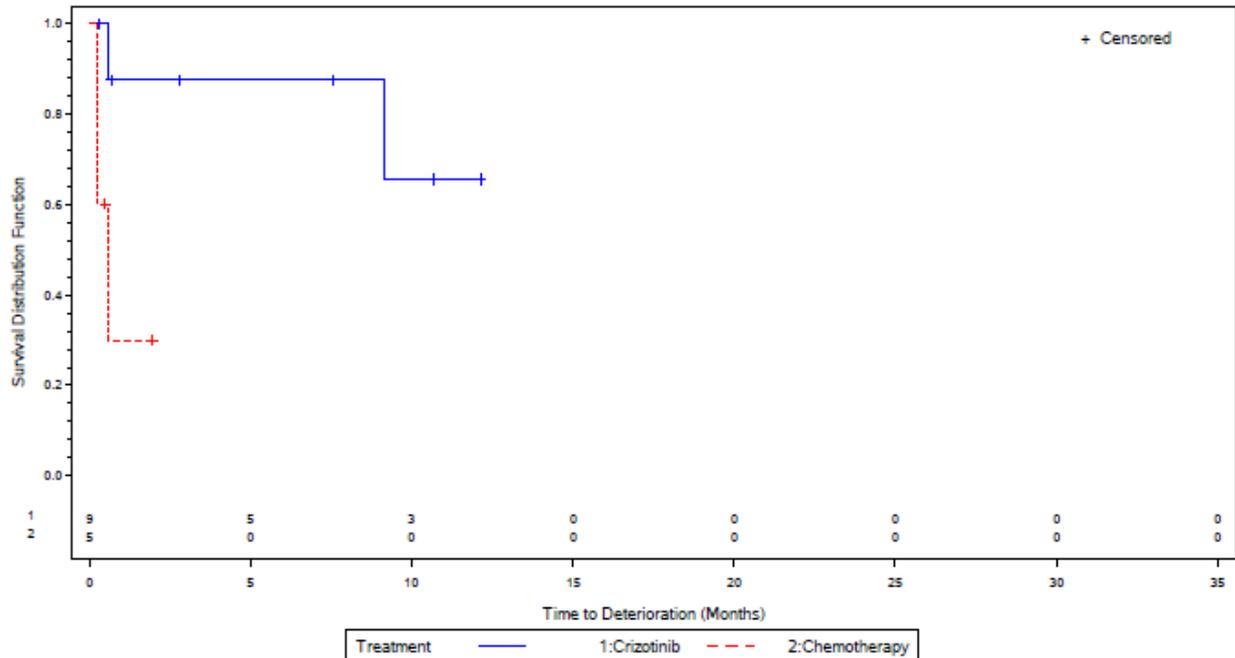
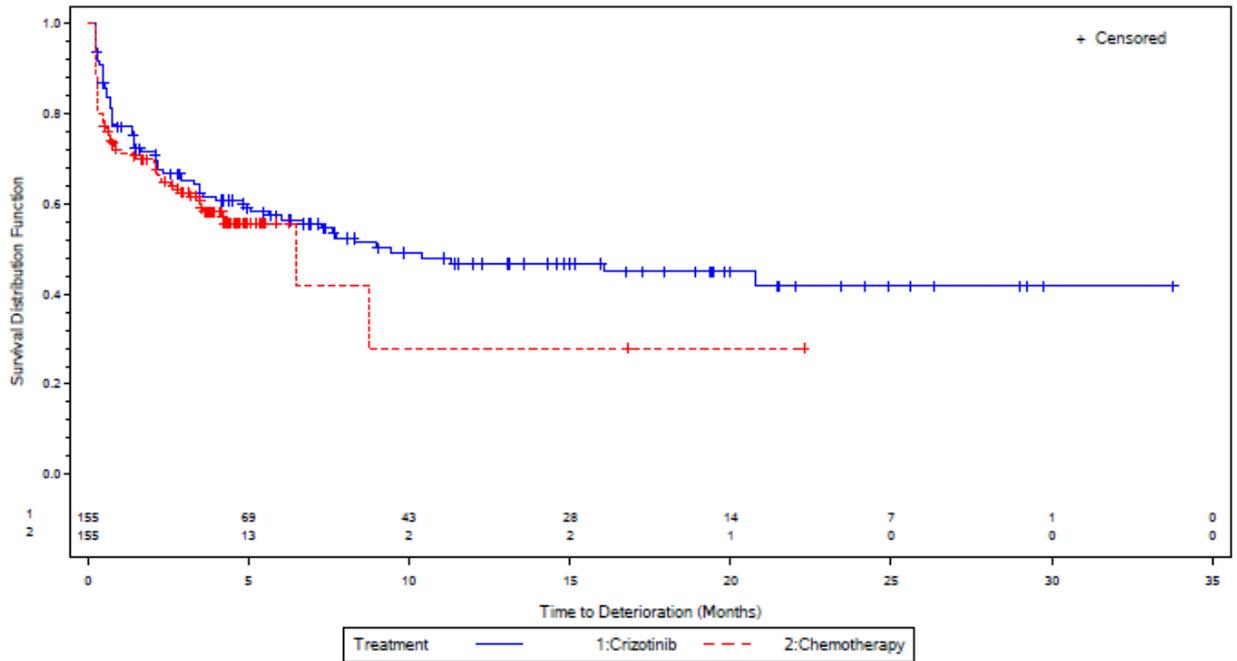
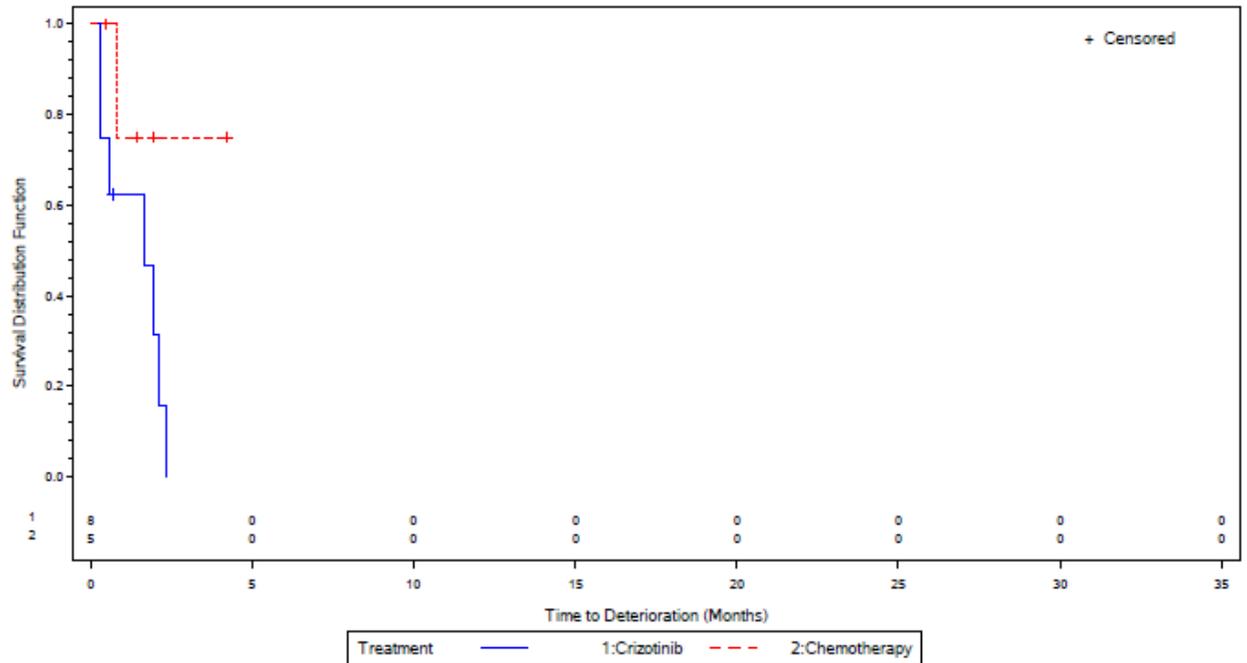


Abbildung 104: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (andere) – Time-to-Deterioration Analysen (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2)

QLQ LC13 Pain in other parts
ECOG Group: 0/1



QLQ LC13 Pain in other parts
ECOG Group: 2



Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-178: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen (Verbesserung)

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
	Responder/N	Anteil Responder	Responder/N	Anteil Responder		
Haarausfall						
Männlich	10/65	15,4%	4/61	6,6%	2,3 [0,8-7,1] 0,115	0,137
Weiblich	14/101	13,9%	16/102	15,7%	0,9 [0,5-1,7] 0,714	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus χ^2 -Test						
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, PRO = Patient Reported Outcome						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

Für die Subgruppen männlichen bzw. weiblichen Patienten liegt für Haarausfall ein Hinweis auf Effektmodifikation vor ($p=0,137$). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-179: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

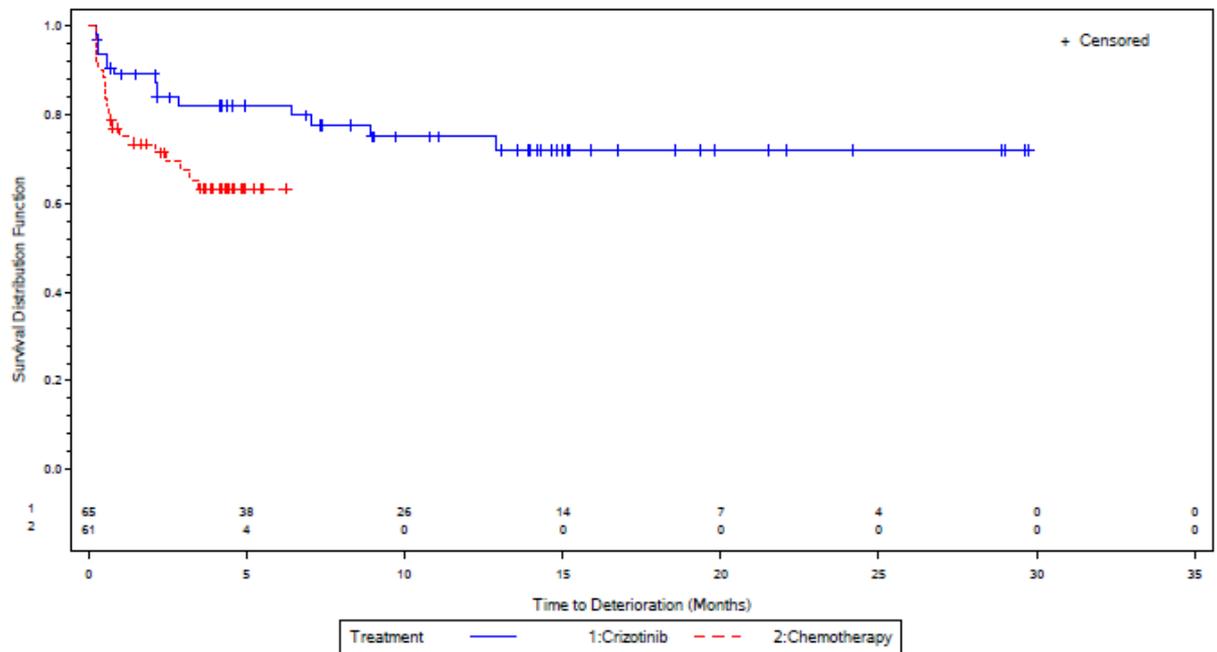
PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions-test
Subgruppe	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis/N (%)	Median¹ (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert²	p-Wert
Schmerzen (Thorax)						
Männlich	15/65 23,1%	NA [NA-NA]	21/61 34,4%	NA [NA-NA]	0,43 [0,21-0,90] 0,022	0,173
Weiblich	39/101 38,6%	NA [10,7-NA]	38/102 37,3%	6,5 [6,5-NA]	0,78 [0,49-1,26] 0,310	
Schmerzen (andere)						
Männlich	32/64 50,0%	7,6 [3,5-NA]	18/60 30,0%	NA [NA-NA]	1,42 [0,78-2,57] 0,250	0,070
Weiblich	50/100 50,0%	7,7 [3,4-NA]	48/100 48,0%	4,2 [2,6-8,7]	0,73 [0,48-1,10] 0,137	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte						
² zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population						

Für die Subgruppen der männlichen bzw. der weiblichen Patienten liegt für Schmerzen (Throax) und für Schmerzen (andere) jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation in den *Time-to-Deterioration* Analysen vor (p=0,173 bzw. p=0,070).

Für Schmerzen (Thorax) ist der Unterschied für die Subgruppe der Männer statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib (p=0,022), während der Unterschied im Falle von Schmerzen (andere) in keiner der beiden Subgruppen statistisch signifikant ist.

Abbildung 105: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Thorax) – Time-to-Deterioration Analysen (oben: männlich, unten: weiblich)

QLQ LC13 Pain in chest
Gender Group: Male



QLQ LC13 Pain in chest
Gender Group: Female

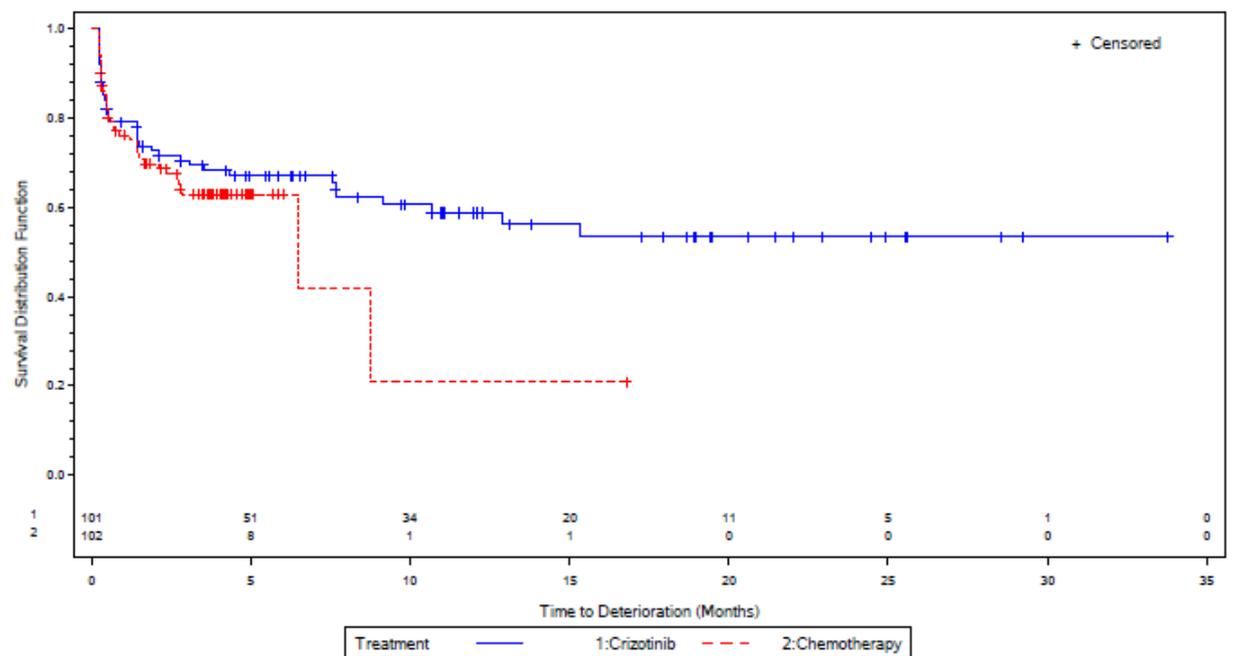
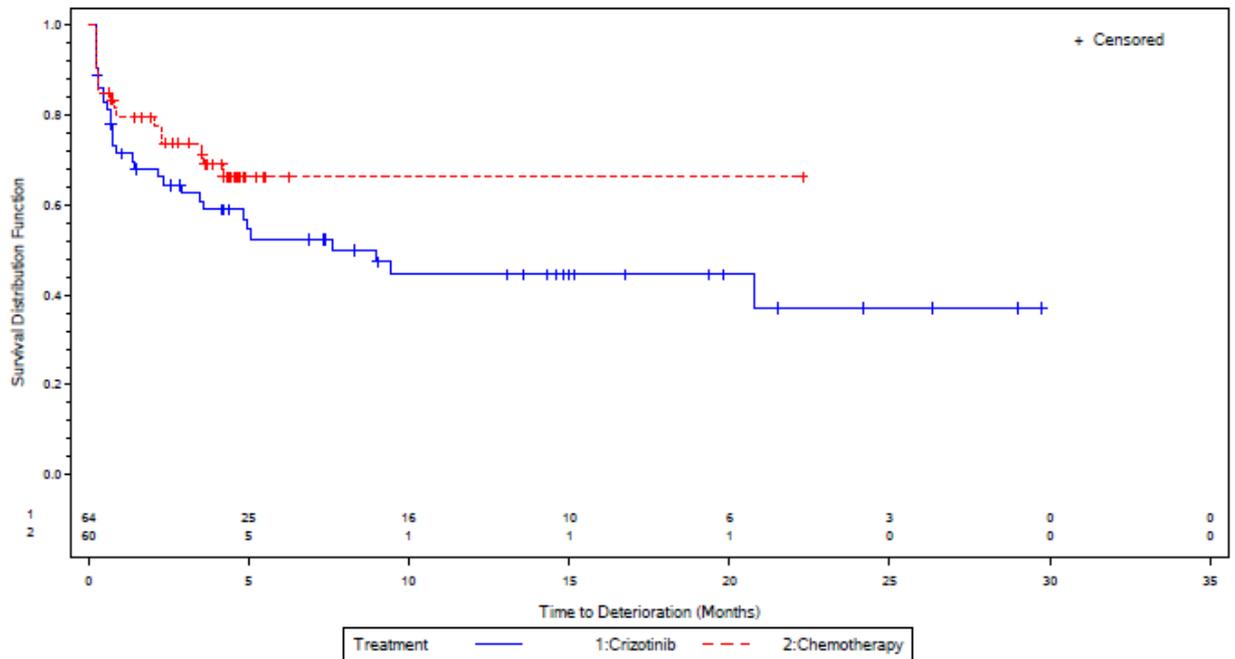
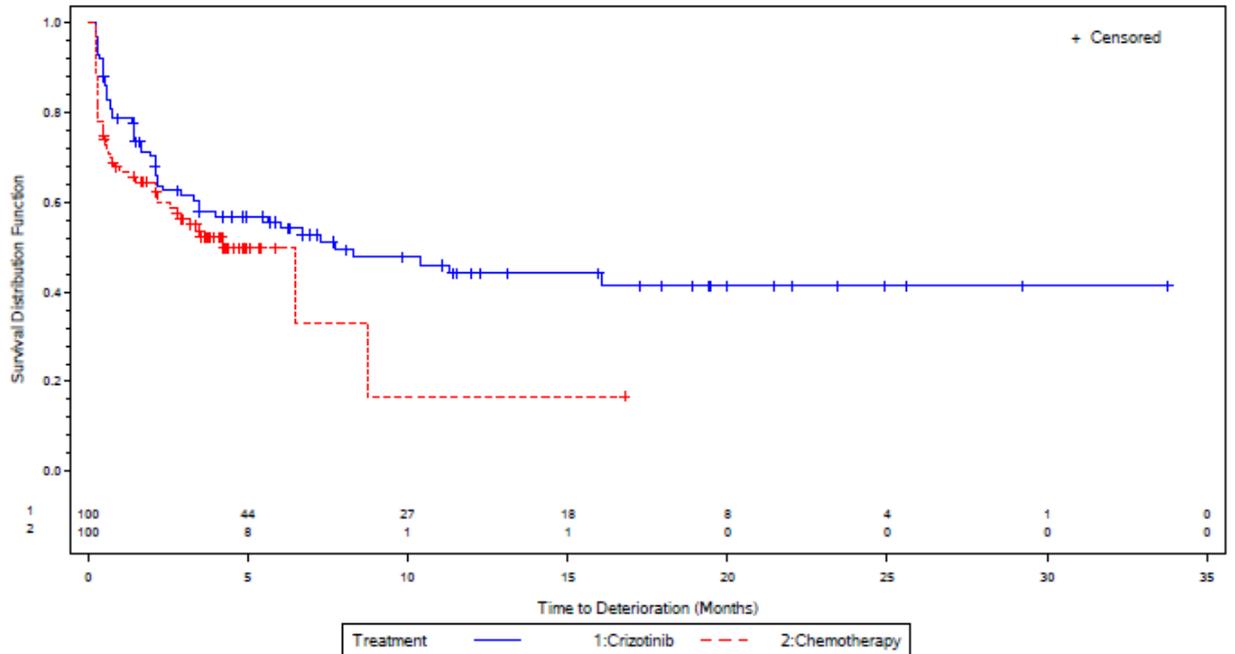


Abbildung 106: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (andere) – Time-to-Deterioration Analysen (oben: männlich, unten: weiblich)

QLQ LC13 Pain in other parts
Gender Group: Male



QLQ LC13 Pain in other parts
Gender Group: Female



4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität (PRO): Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-180: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität (PRO): Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,770
Hirnmetastasen	p = 0,753
Region	p = 0,347
Rasse	p = 0,219
ECOG-PS	p = 0,132
Geschlecht	p = 0,436

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

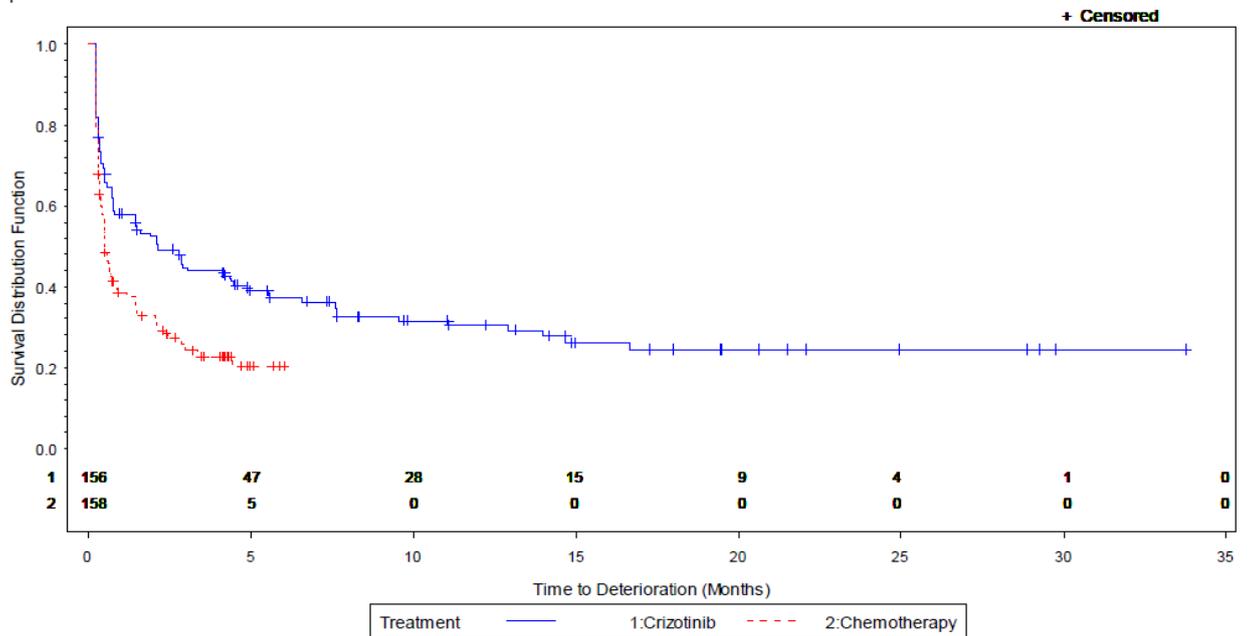
Tabelle 4-181: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für Morbidität (PRO): Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions -test
Subgruppe	Ereignis/ N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ¹	p-Wert
ECOG-PS=0-1	105/156 (67,3)	2,1 [1,4-4,3]	118/158 (74,7)	0,5 [0,5-0,7]	0,598 [0,454-0,787] <0,001	0,132
ECOG-PS=2	5/9 (55,6)	0,6 [0,3-NA]	5/5 (100,0)	0,3 [0,2-0,6]	0,329 [0,091-1,193] 0,123	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bzgl. mind. eines der folgenden EORTC QLQ-LC13 Symptome: Schmerz (Thorax), Husten, Atemnot						
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe (PRO Evaluable Population)						
p-Wert basiert auf einem zweiseitigen, unstratifizierten Log-Rank-Test						

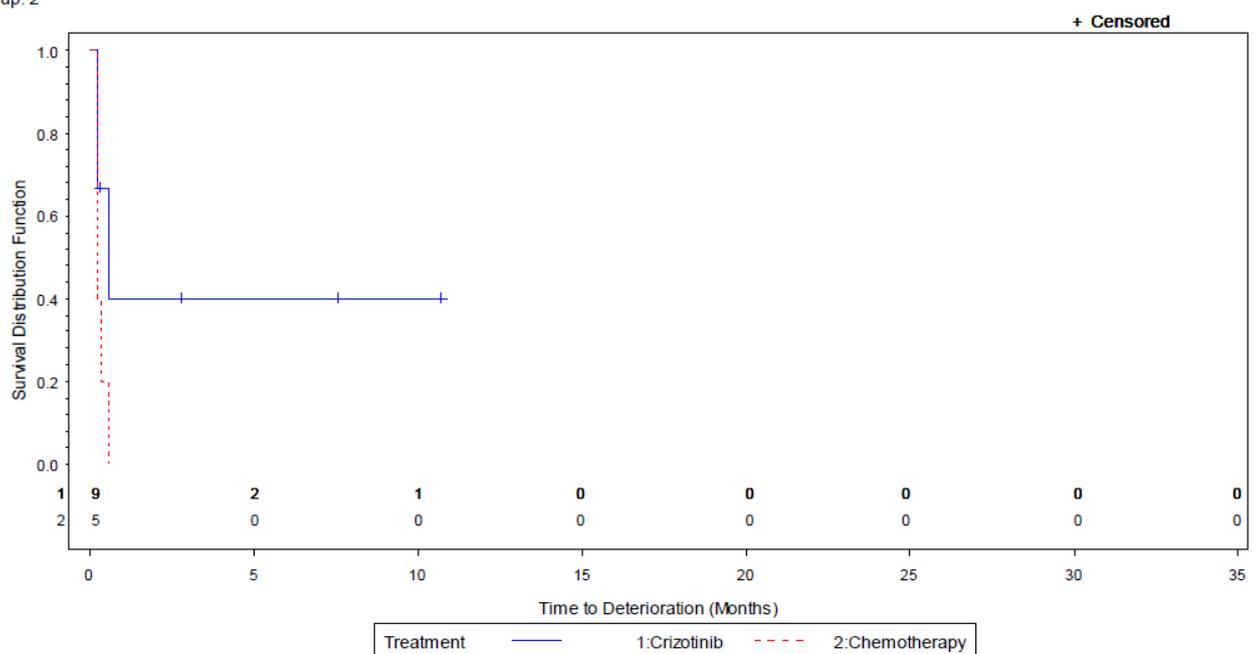
Es liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation für die „Zeit bis zur Verschlechterung“ hinsichtlich der Patienten mit ECOG-PS=0-1 bzw. ECOG-PS=2 vor ($p=0,132$). Bei den Patienten mit ECOG-PS=0-1 ist der Unterschied statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib ($p<0,001$), während bei den Patienten mit ECOG-PS=2 kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt.

Abbildung 107: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13 (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2)

ECOG Group: 0/1



ECOG Group: 2



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-182: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,062
Hirnmetastasen	p = 0,431
Region	p = 0,492
Rasse	p = 0,727
ECOG-PS	p = 0,503
Geschlecht	p = 0,505

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-183: Subgruppenergebnisse (Alter) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sub- gruppe	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test p-Wert
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ¹	
< 65 Jahre	86/149 (57,7)	208 [134-389]	65/138 (47,1)	144 [105-212]	0,785 [0,555-1,110] p=0,171	0,062
≥ 65 Jahre	11/22 (50,0)	285 [86-NA]	22/31 (71,0)	44 [21-88]	0,366 [0,162-0,829] p=0,016	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell

Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

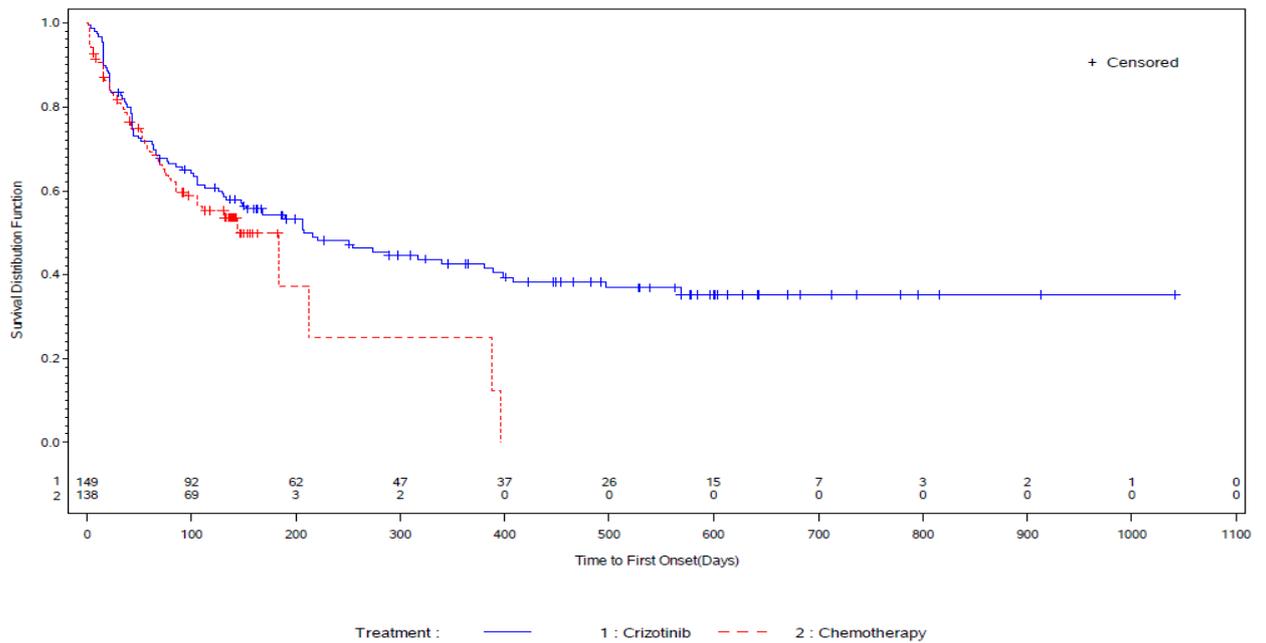
Ereignis = Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 3 oder 4

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

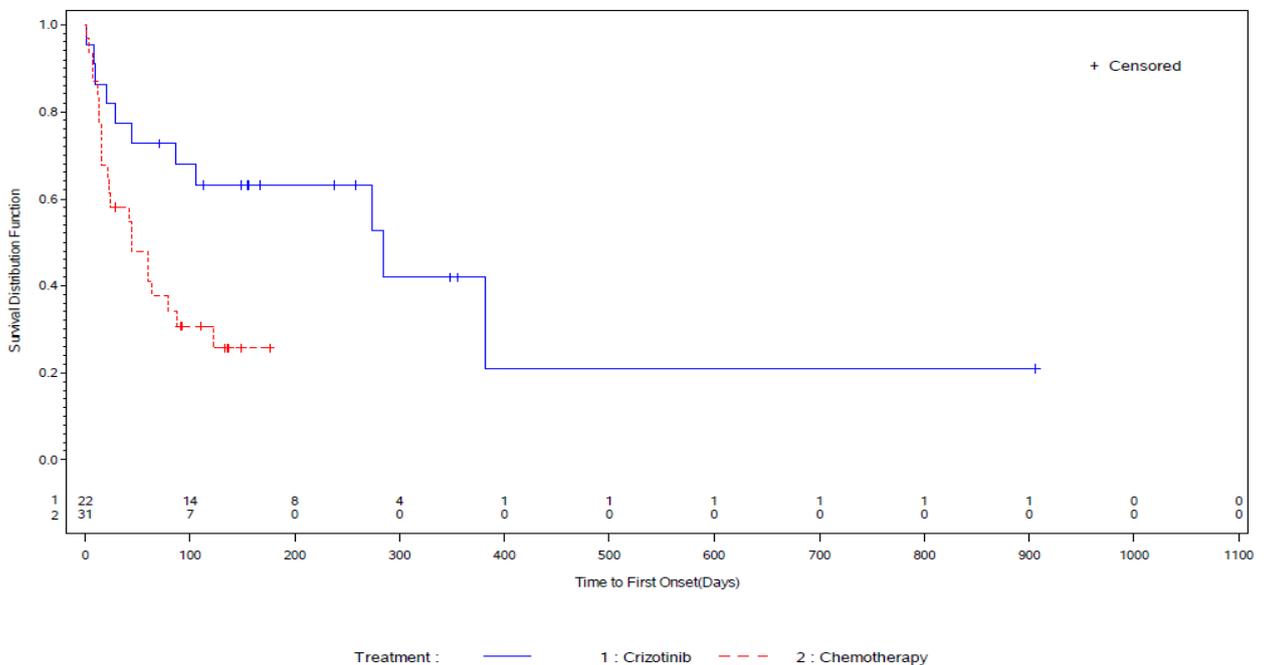
Für die Subgruppen der Patienten < 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor ($p=0,062$). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib in der Gruppe der ≥ 65 -Jährigen ($p=0,016$). Für die < 65 -Jährigen hingegen ist kein statistisch signifikanter Unterschied zu erkennen.

Abbildung 108: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre)

Age Group: <65



Age Group: ≥65



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen für Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-184: p-Werte der Interaktionstests für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,469
Hirnmetastasen	p = 0,545
Region	p = 0,725
Rasse	p = 0,670
ECOG-PS	p = 0,681
Geschlecht	p = 0,420

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-185: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,215
Hirnmetastasen	p = 0,567
Region	p = 0,170
Rasse	p = 0,641
ECOG-PS	p = 0,081
Geschlecht	p = 0,372

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

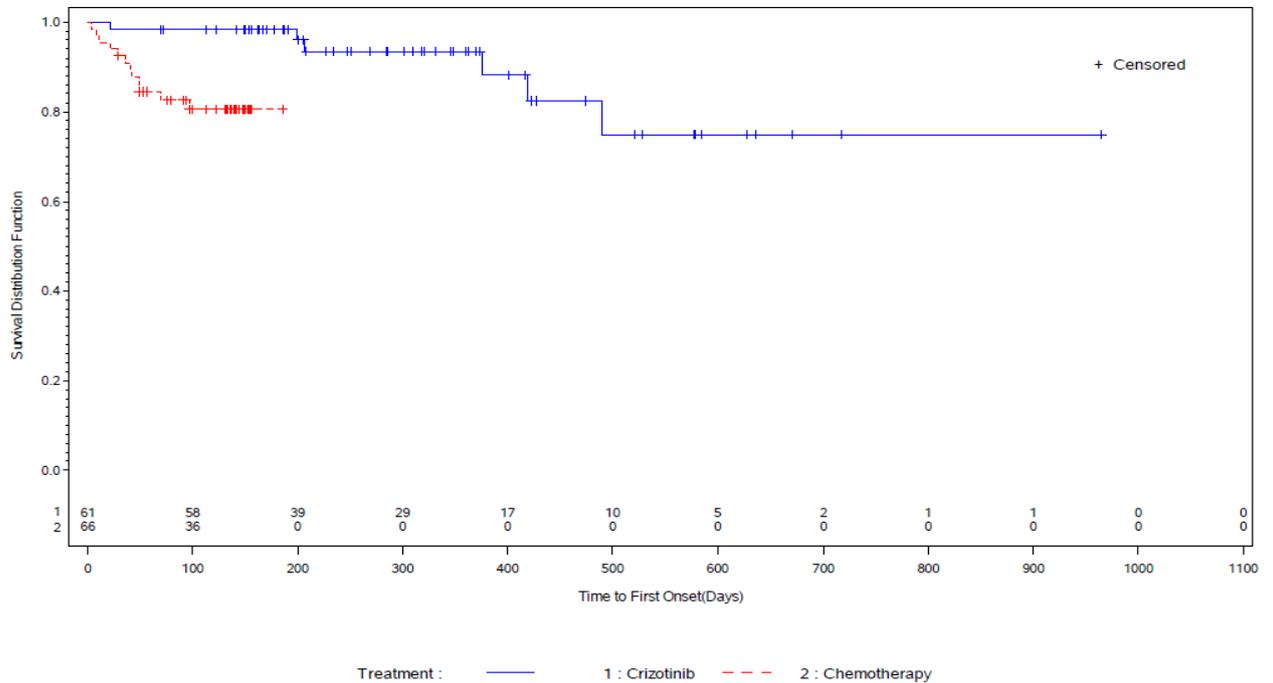
Tabelle 4-186: Subgruppenergebnisse (Region) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Sub- gruppe	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert¹	p-Wert
Europa	6/61 (9,8)	NA [NA-NA]	12/66 (18,2)	NA [NA-NA]	0,078 [0,010-0,599] p=0,014	0,170
Nordamerika	2/19 (10,5)	NA [NA-NA]	1/13 (7,7)	NA [NA-NA]	1,446 [0,131-15,960] p=0,763	
Asien	7/72 (9,7)	NA [NA-NA]	10/73 (13,7)	NA [NA-NA]	0,400 [0,132-1,217] p=0,107	
Andere	6/19 (31,6)	NA [383-NA]	1/17 (5,9)	NA [NA-NA]	3,788 [0,437-32,859] p=0,227	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Ereignis = Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch geführt hatten						
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe						

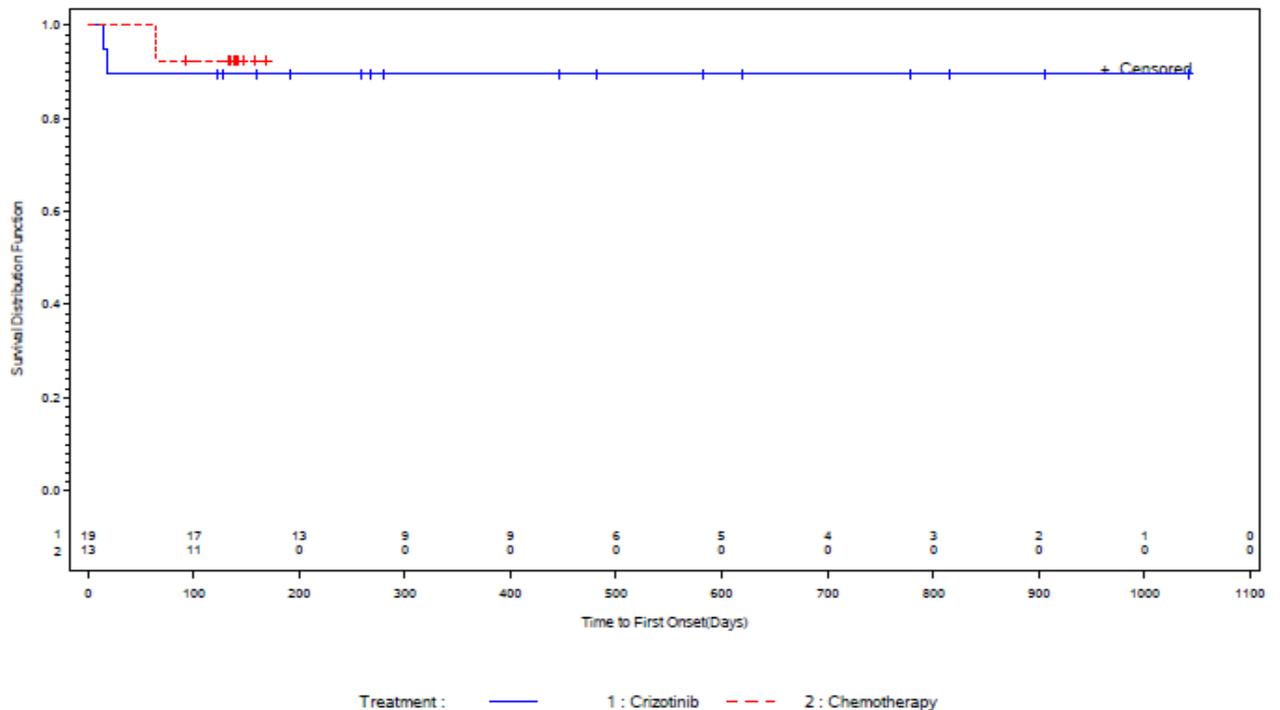
Für die Subgruppen der Patienten in den unterschiedlichen Regionen liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,170). Für Europa liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib vor (p=0,014). In den anderen Regionen sind die beobachteten Unterschiede zwischen den Studienarmen jeweils nicht statistisch signifikant.

Abbildung 109: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten (Reihenfolge: Europa, Nordamerika, Asien, Andere)

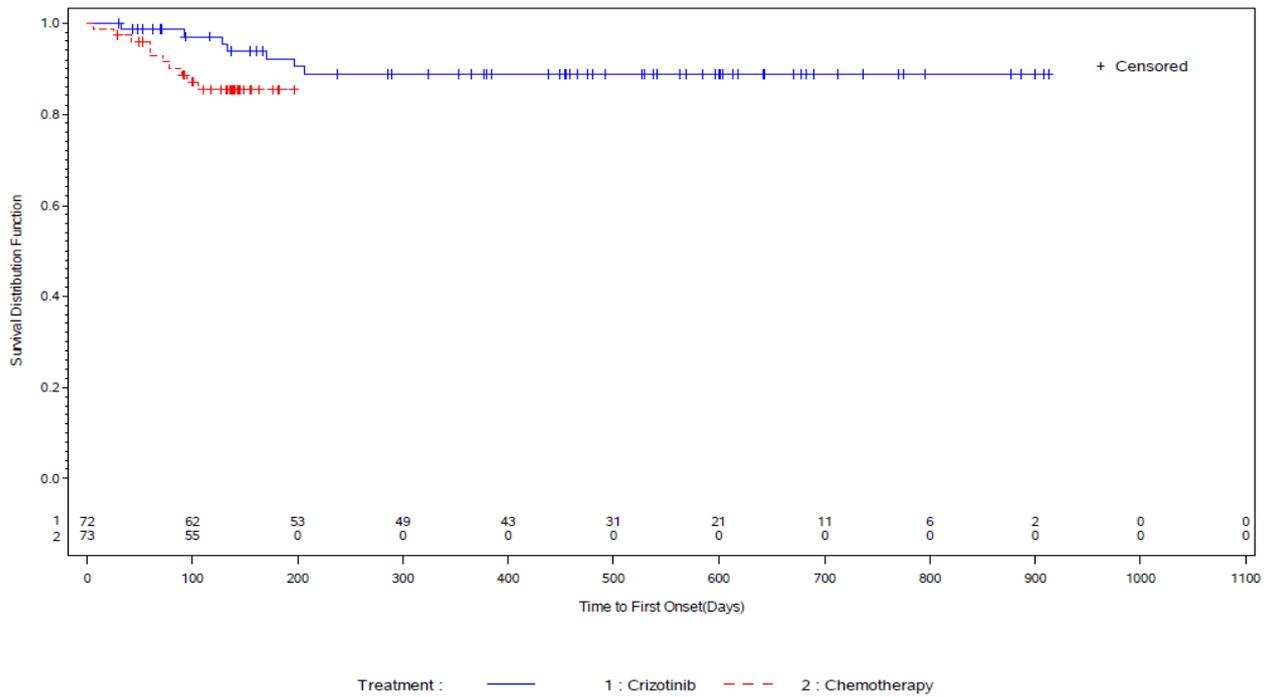
Geographic Region Group: Europe



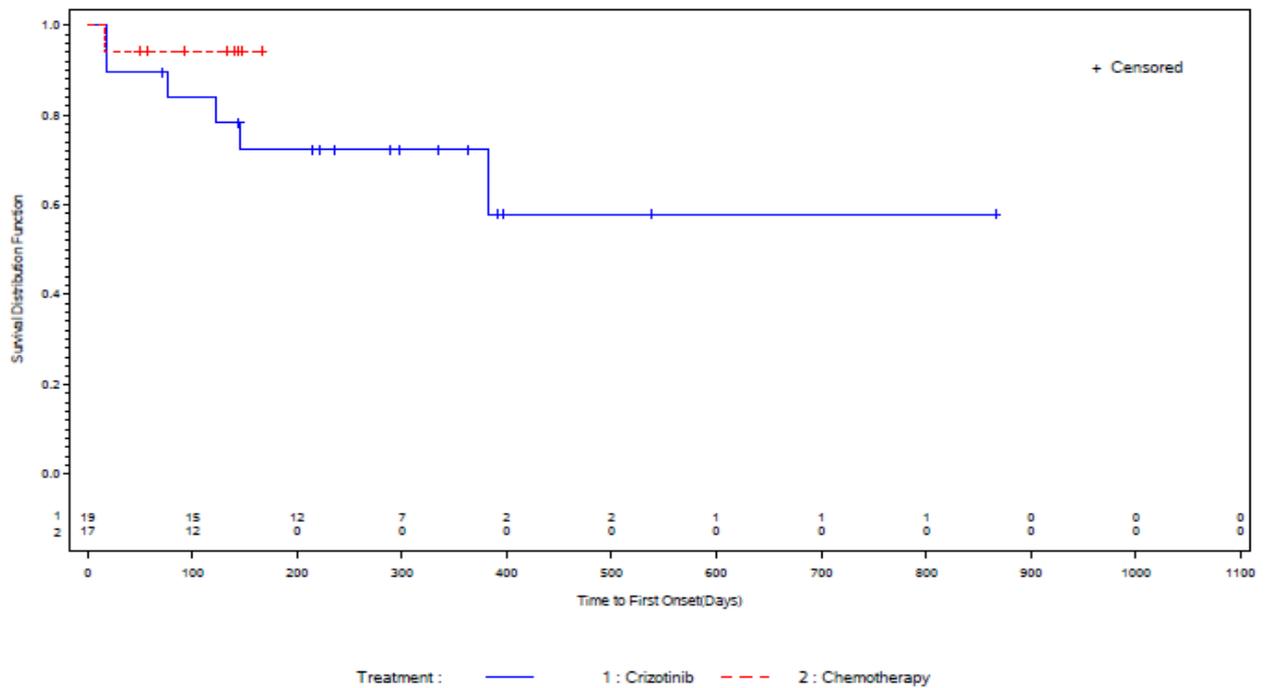
Geographic Region Group: North America



Geographic Region Group: Asia



Geographic Region Group: Other



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Tabelle 4-187: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014 Sub- gruppe	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test p-Wert
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ¹	
ECOG-PS=0-1	19/160 (11,9)	NA [NA-NA]	20/162 (12,3)	NA [NA-NA]	0,486 [0,232-1,015] p=0,055	0,081
ECOG-PS=2	2/10 (20,0)	419 [NA-NA]	4/7 (57,1)	49 [36-65]	0,087 [0,009-0,849] p=0,036	

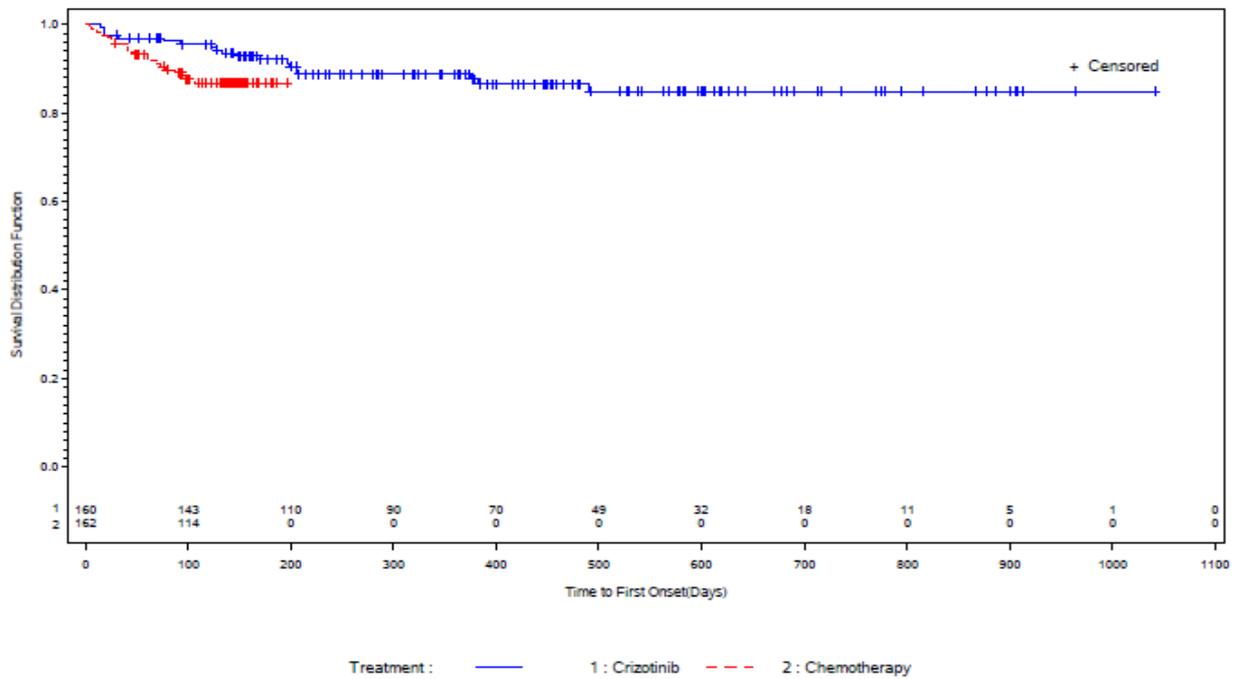
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)
¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell
 Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Ereignis = Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt hatten
 N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

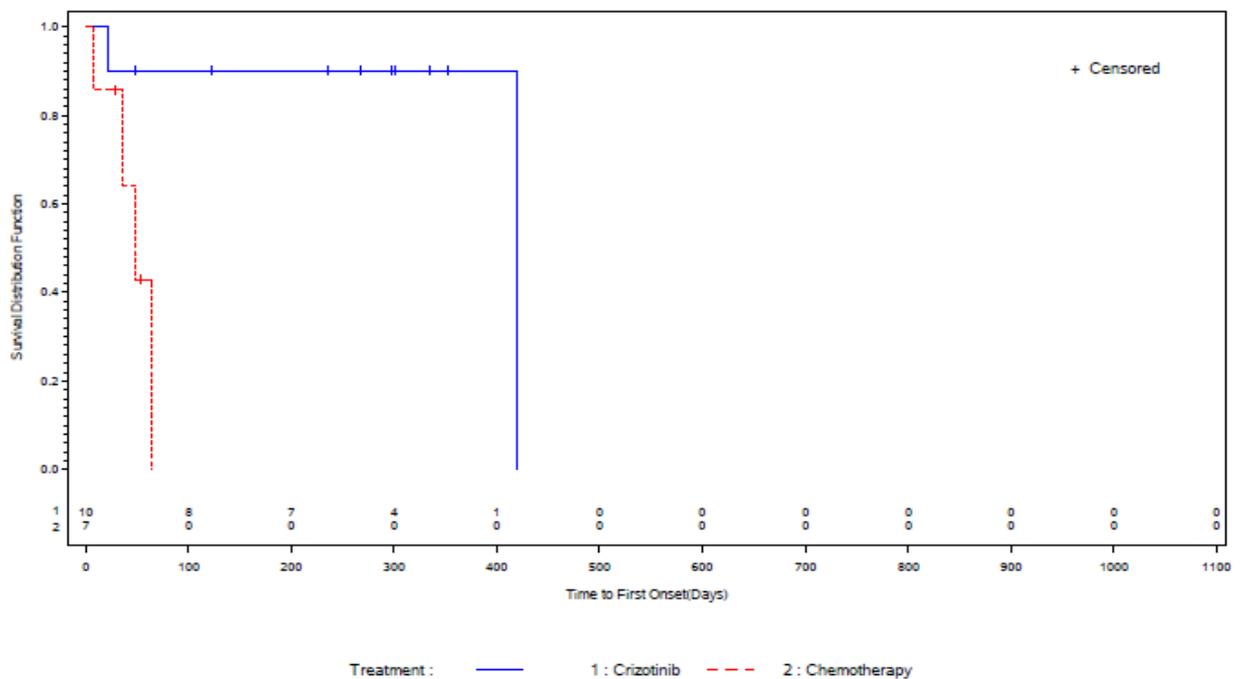
Für die Subgruppen der Patienten mit ECOG-PS 0-1 bzw. ECOG-PS 2 liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,081). Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib liegt für die Patienten mit ECOG-PS=2 vor (p=0,036), während für die Patienten mit ECOG-PS=0-1 zwar ein deutlicher Trend zugunsten von Crizotinib zu sehen ist, dieser jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Abbildung 110: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2)

ECOG Group: 0/1



ECOG Group: 2



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-188: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,585
Hirnmetastasen	p = 0,465
Region	p = 0,231
Rasse	p = 0,063
ECOG-PS	p = 1,000
Geschlecht	p = 0,895

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

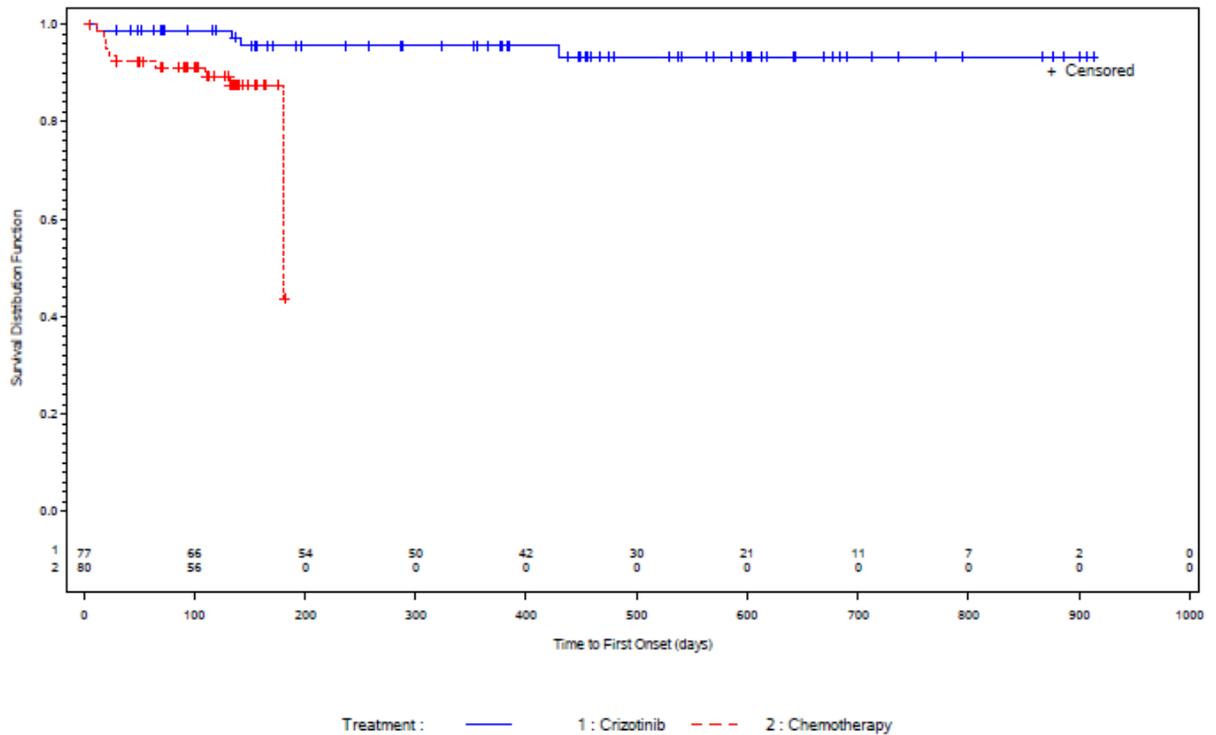
Tabelle 4-189: Subgruppenergebnisse (Rasse) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Sub- gruppe	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert¹	p-Wert
Asiaten	4/77 (5,2)	NA [NA-NA]	10/80 (12,5)	181 [181-NA]	0,168 [0,039-0,713] p=0,016	0,063
Nicht-Asiaten	8/94 (8,5)	NA [NA-NA]	7/89 (7,9)	324 [324-372]	0,230 [0,061-0,873] p=0,031	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis						
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe						

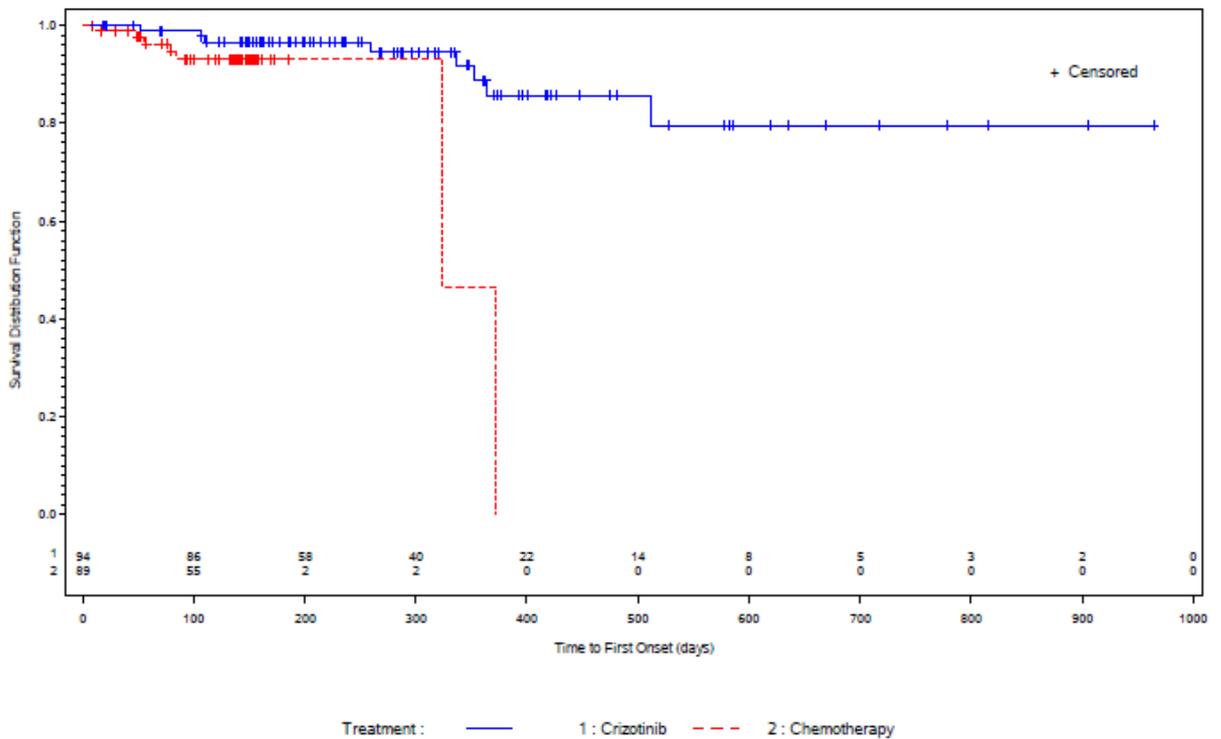
Für die Subgruppen der Asiaten bzw. der Nicht-Asiaten liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,063). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib (p=0,016 bzw. p=0,031).

Abbildung 111: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten)

Race Group: Asian



Race Group: Non-Asian



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie – RCT

Tabelle 4-190: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,096
Hirnmetastasen	p = 0,007
Region	p = 0,084
Rasse	p = 0,079
ECOG-PS	p = 0,151
Geschlecht	p = 0,173

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-191: Subgruppenergebnisse (Alter) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Sub- gruppe	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ¹	p-Wert
< 65 Jahre	14/149 (9,4)	NA [NA-NA]	37/138 (26,8)	NA [NA-NA]	0,216 [0,107-0,434] p<0,001	0,096
≥ 65 Jahre	1/22 (4,5)	NA [NA-NA]	17/31 (54,8)	86 [57-NA]	0,046 [0,006-0,352] p=0,003	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell

Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

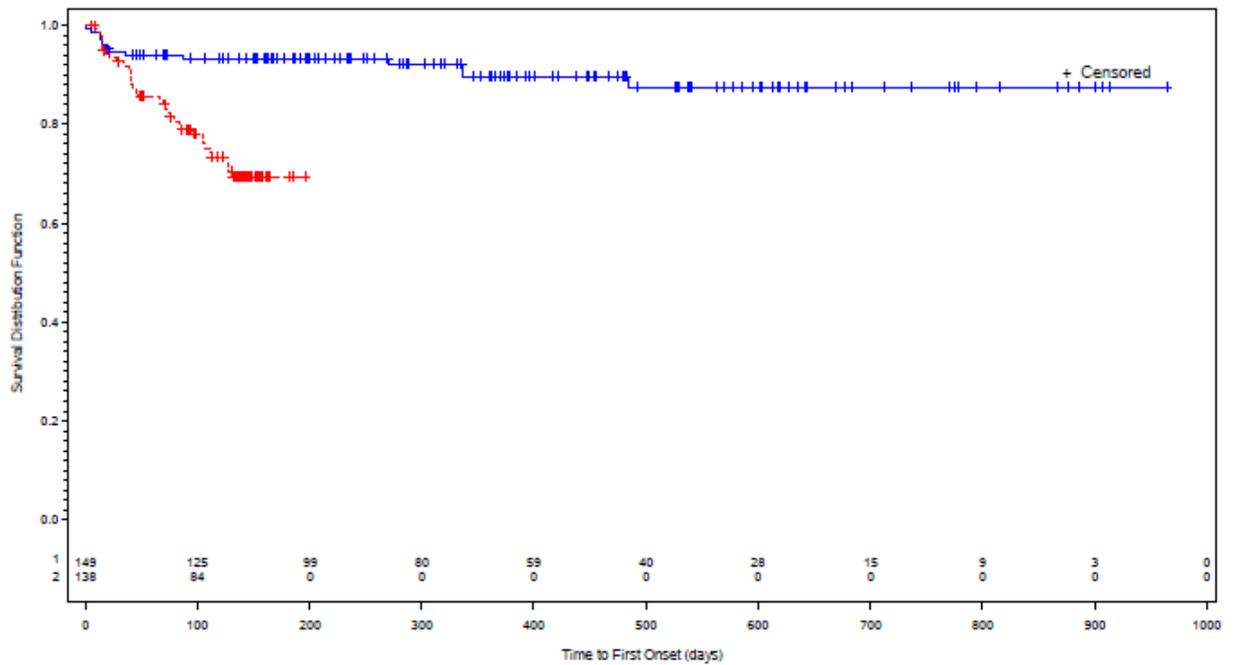
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

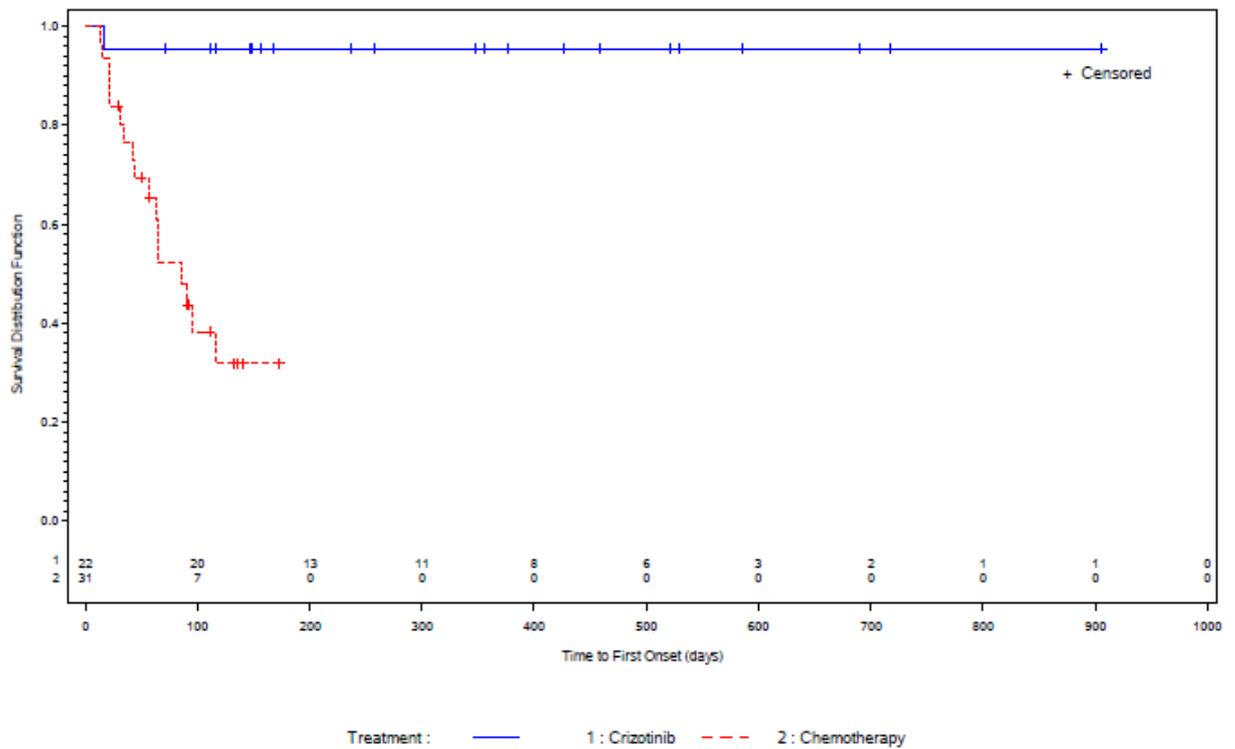
Für die Subgruppen der Patienten < 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,096). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib (p<0,001 bzw. p=0,003).

Abbildung 112: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre)

Age Group: <65



Age Group: ≥65



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Hirnmetastasen

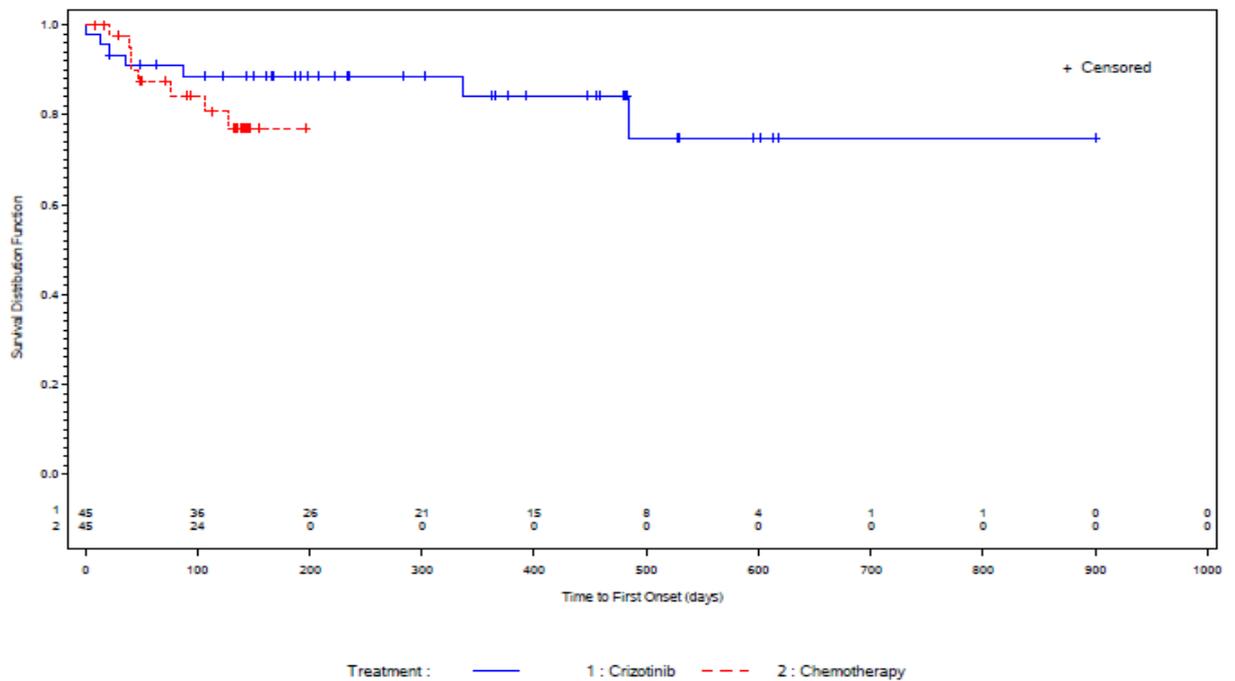
Tabelle 4-192: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Sub- gruppe	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert¹	p-Wert
Hirnmetastasen	7/45 (15,6)	NA [NA-NA]	8/45 (17,8)	NA [NA-NA]	0,538 [0,175-1,649] p=0,278	0,007
keine Hirnmetastasen	8/126 (6,3)	NA [NA-NA]	46/124 (37,1)	NA [132-NA]	0,103 [0,044-0,241] p<0,001	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis						
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe						

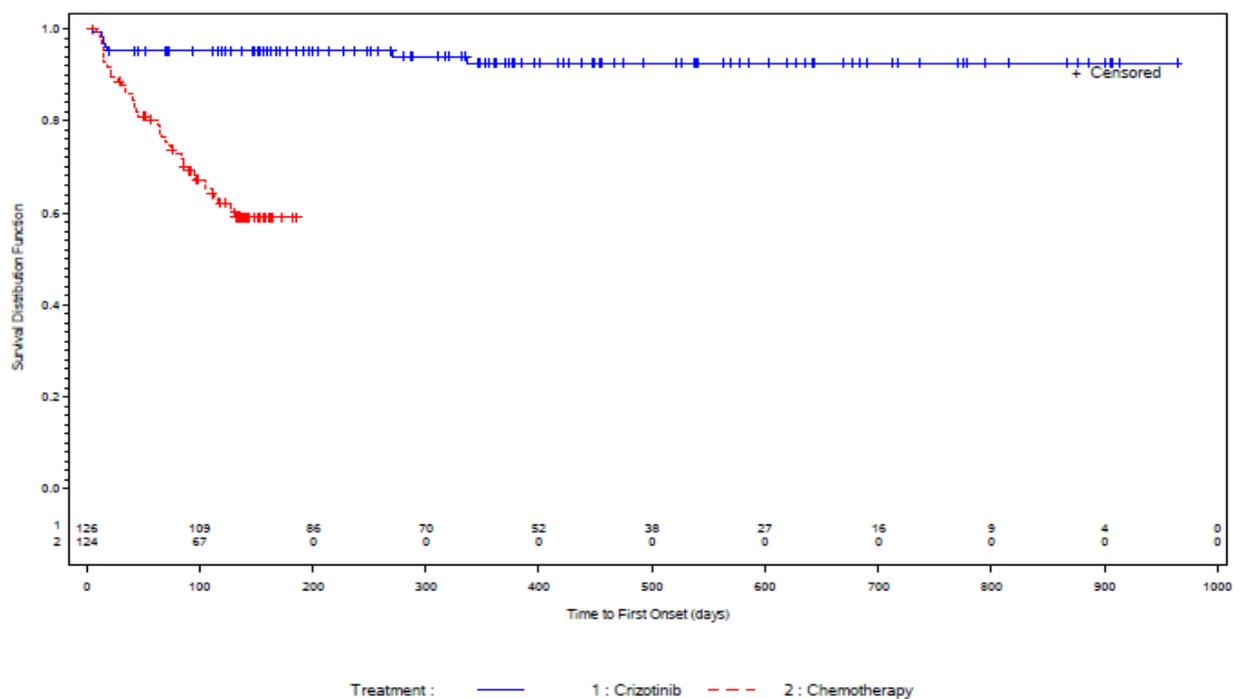
Für die Subgruppen der Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,007). Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib liegt für die Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen vor (p<0,001), während für die Patienten mit Hirnmetastasen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen zu sehen ist.

Abbildung 113: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie (oben: Hirnmetastasen, unten: keine Hirnmetastasen)

Brain Metastases Group: Present



Brain Metastases Group: Absent



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Region

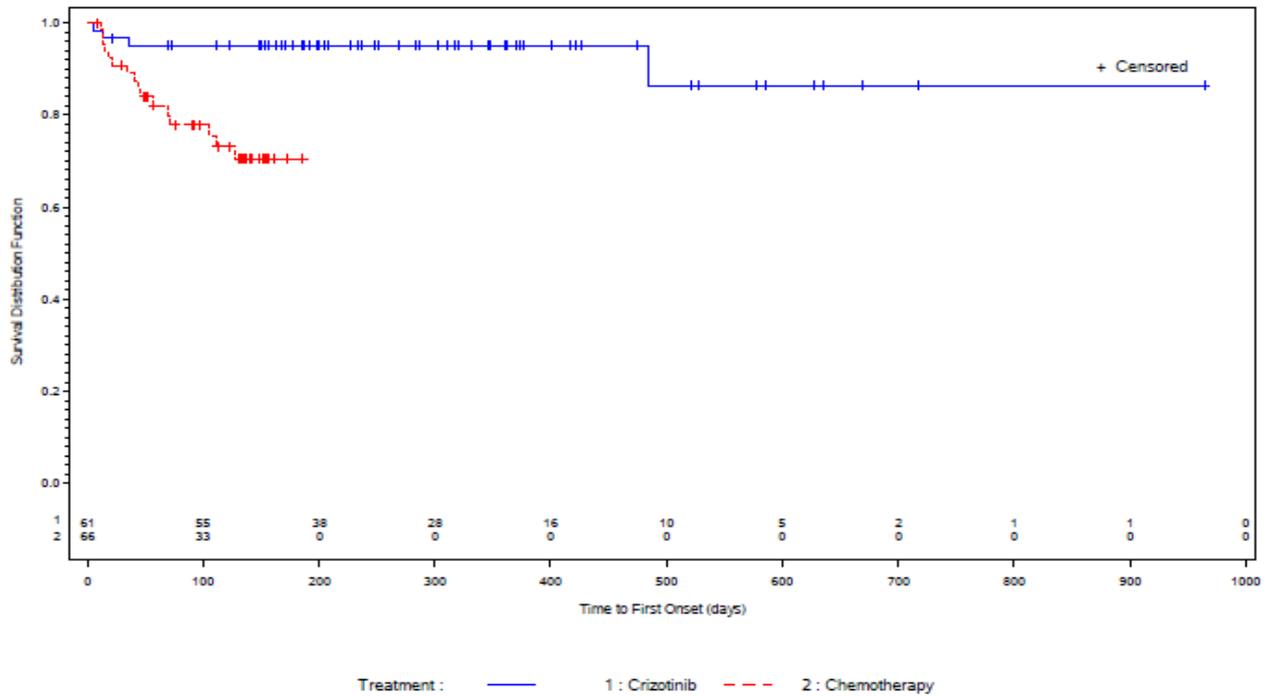
Tabelle 4-193: Subgruppenergebnisse (Region) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014 Sub- gruppe	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ¹	p-Wert
Europa	4/61 (6,6)	NA [NA-NA]	16/66 (24,2)	NA [NA-NA]	0,159 [0,046-0,549] p=0,004	0,084
Nordamerika	4/19 (21,1)	NA [NA-NA]	3/13 (23,1)	NA [NA-NA]	1,064 [0,238-4,761] p=0,936	
Asien	4/72 (5,6)	NA [NA-NA]	28/73 (38,4)	NA [113-NA]	0,086 [0,026-0,282] p<0,001	
Andere	3/19 (15,8)	NA [336-NA]	7/17 (41,2)	NA [105-NA]	0,108 [0,013-0,878] p=0,037	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis						
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe						

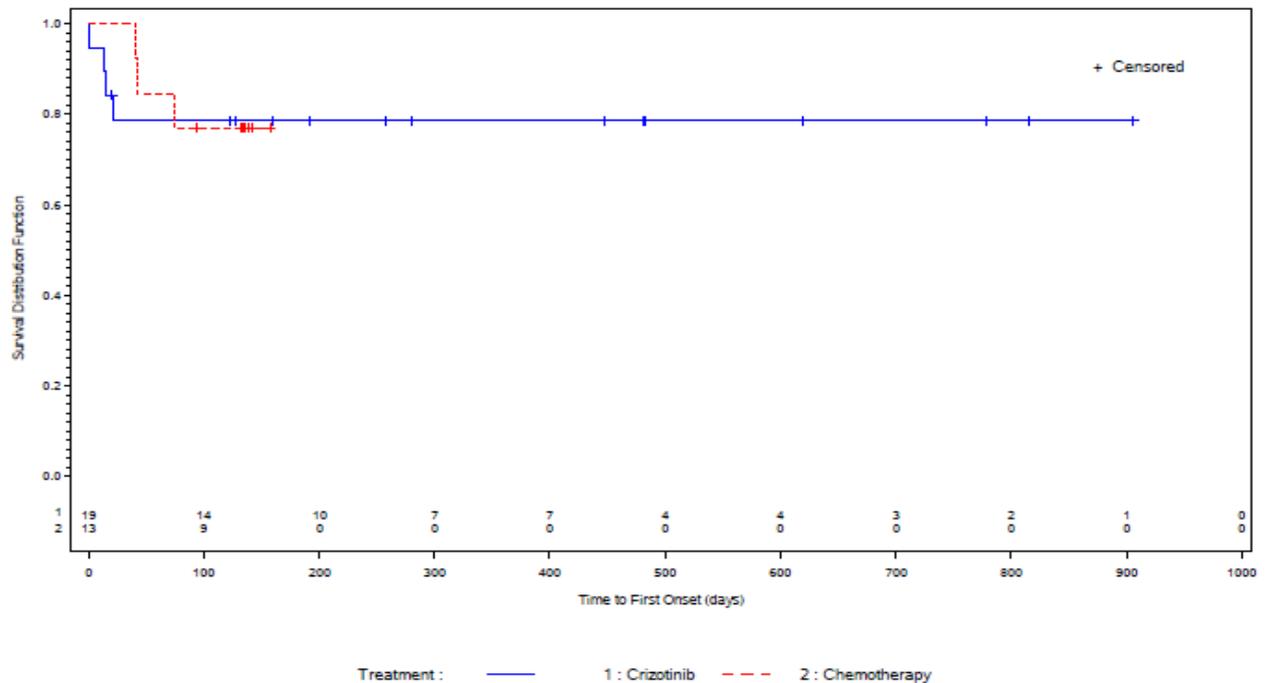
Für die Subgruppen der Patienten in den unterschiedlichen Regionen liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,084). Für Europa, Asien und andere Regionen sind die beobachteten Unterschiede zwischen den Studienarmen jeweils statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib (p=0,004, p<0,001 bzw. 0,037). Für Nordamerika liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen vor.

Abbildung 114: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie (Reihenfolge: Europa, Nordamerika, Asien, Andere)

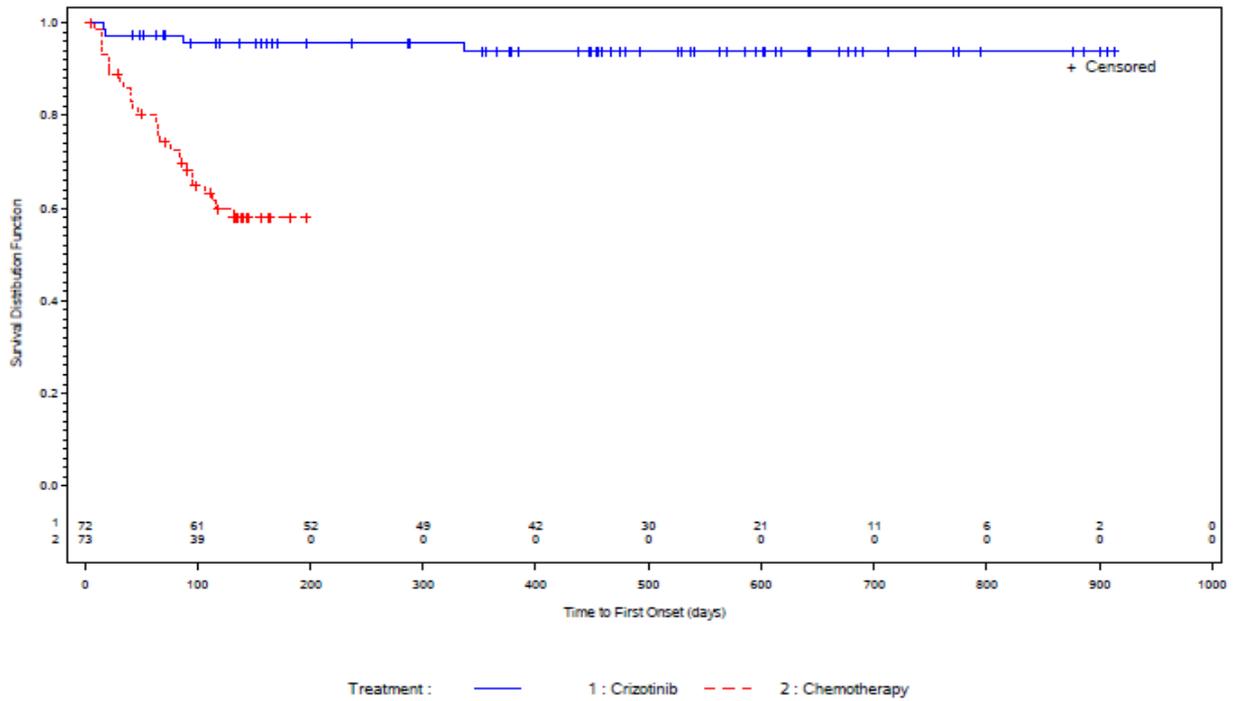
Geographic Region Group: Europe



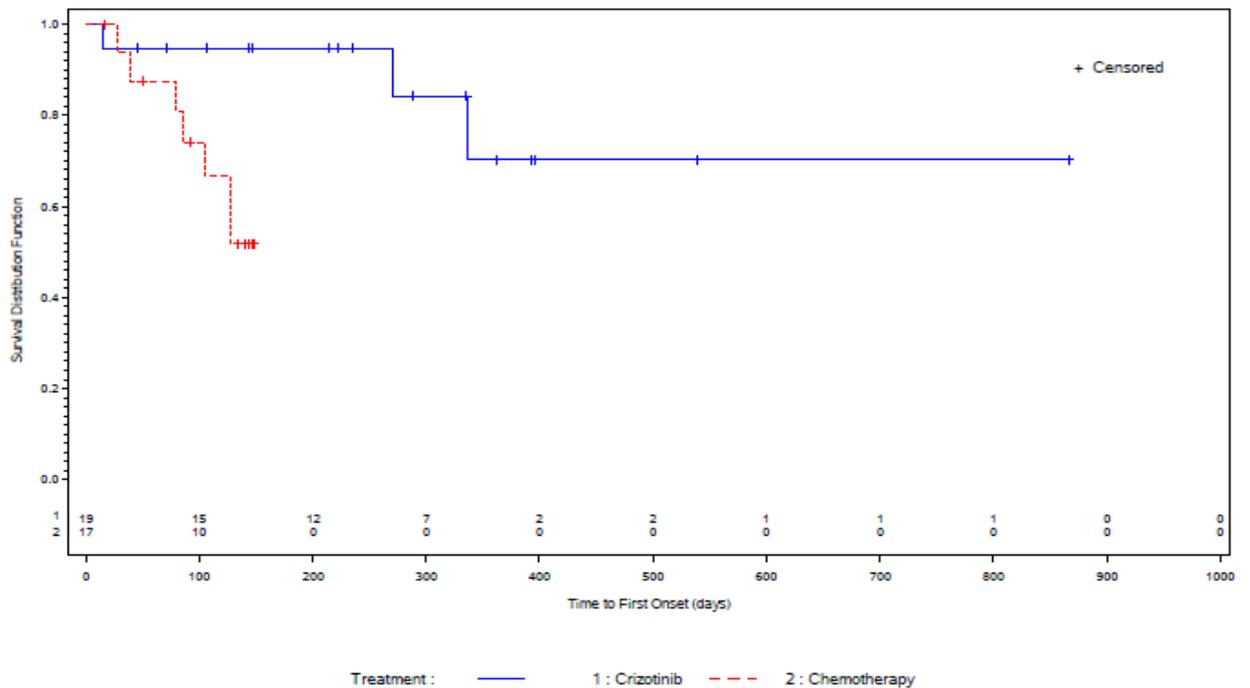
Geographic Region Group: North America



Geographic Region Group: Asia



Geographic Region Group: Other



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Rasse

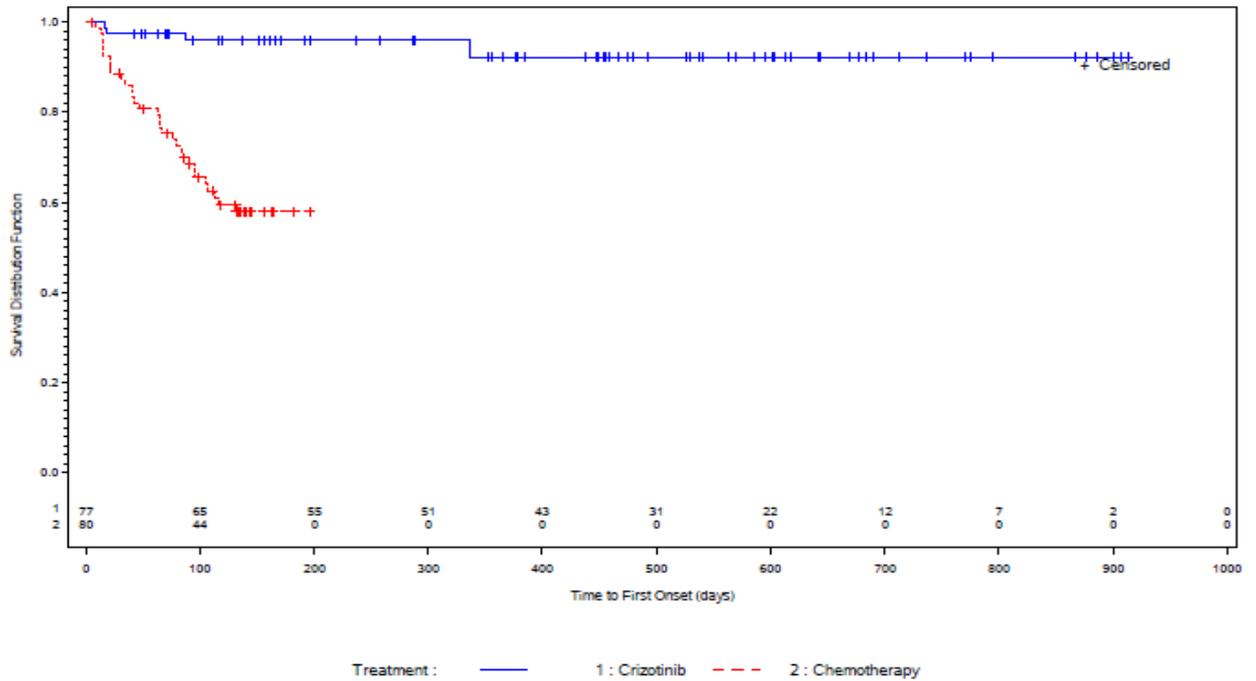
Tabelle 4-194: Subgruppenergebnisse (Rasse) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Sub- gruppe	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ¹	p-Wert
Asiaten	5/77 (6,5)	NA [NA-NA]	31/80 (38,8)	NA [113-NA]	0,080 [0,039-0,713] p=0,016	0,079
Nicht-Asiaten	8/94 (8,5)	NA [NA-NA]	7/89 (7,9)	324 [324-372]	0,230 [0,024-0,261] p<0,001	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis						
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe						

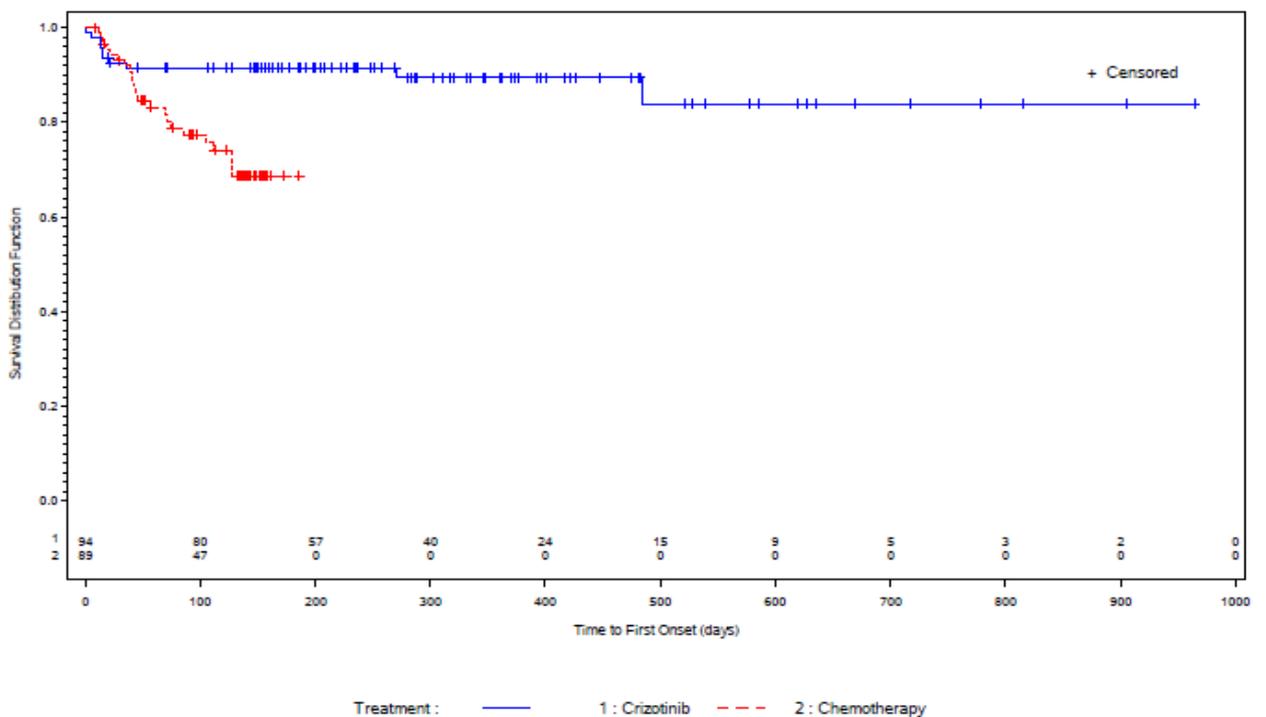
Für die Subgruppen der Asiaten bzw. der Nicht-Asiaten liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,079). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib (p=0,016 bzw. p<0,001).

Abbildung 115: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten)

Race Group: Asian



Race Group: Non-Asian



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: ECOG-PS

Tabelle 4-195: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Subgruppe	Ereignis/ N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert¹	p-Wert
ECOG-PS=0-1	12/160 (7,5)	NA [NA-NA]	52/162 (32,1)	NA [NA-NA]	0,142 [0,070-0,289] <0,001	0,151
ECOG-PS=2	3/10 (30,0)	NA [270-NA]	2/7 (28,6)	NA [47-NA]	0,600 [0,084-4,301] 0,611	

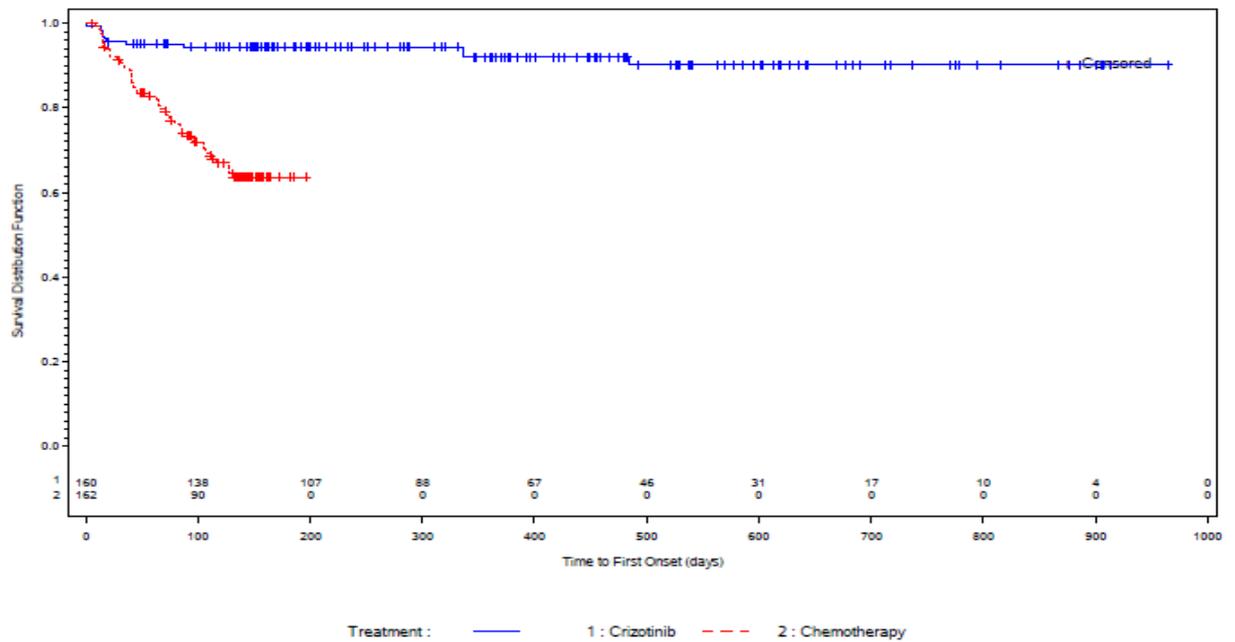
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)
¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

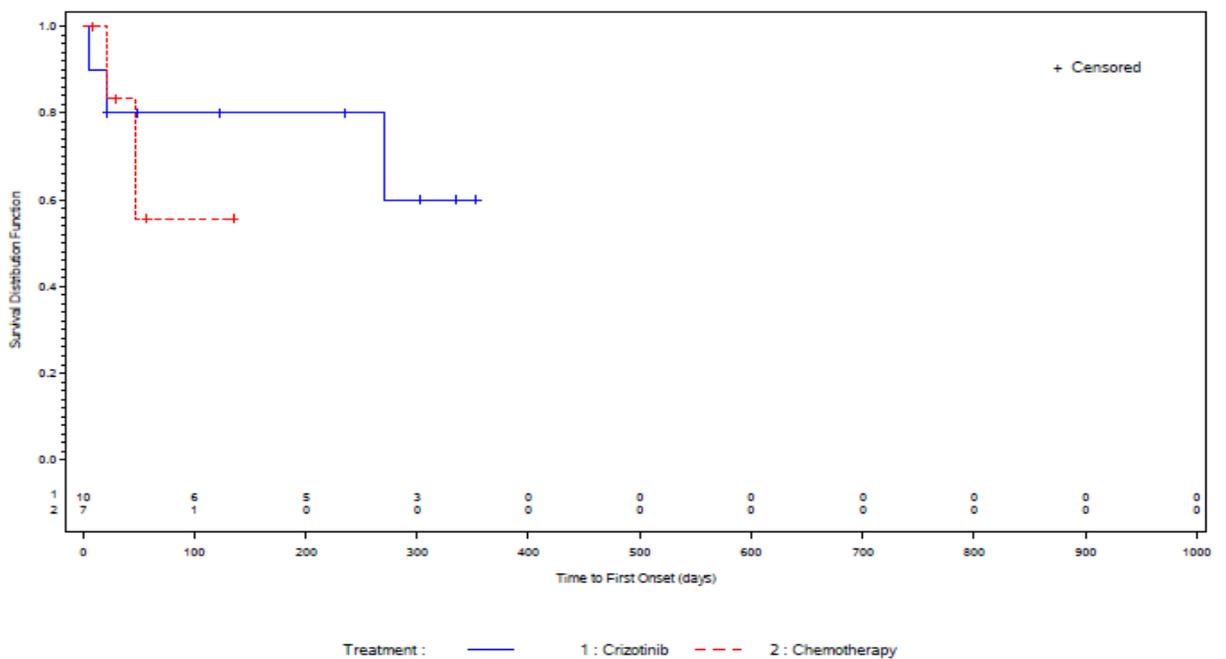
Es liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation hinsichtlich der Patienten mit ECOG-PS=0-1 bzw. ECOG-PS=2 vor ($p=0,151$). Bei den Patienten mit ECOG-PS=0-1 ist der Unterschied statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib ($p<0,001$), während bei den Patienten mit ECOG-PS=2 kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt.

Abbildung 116: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2)

ECOG Group: 0/1



ECOG Group: 2



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Geschlecht

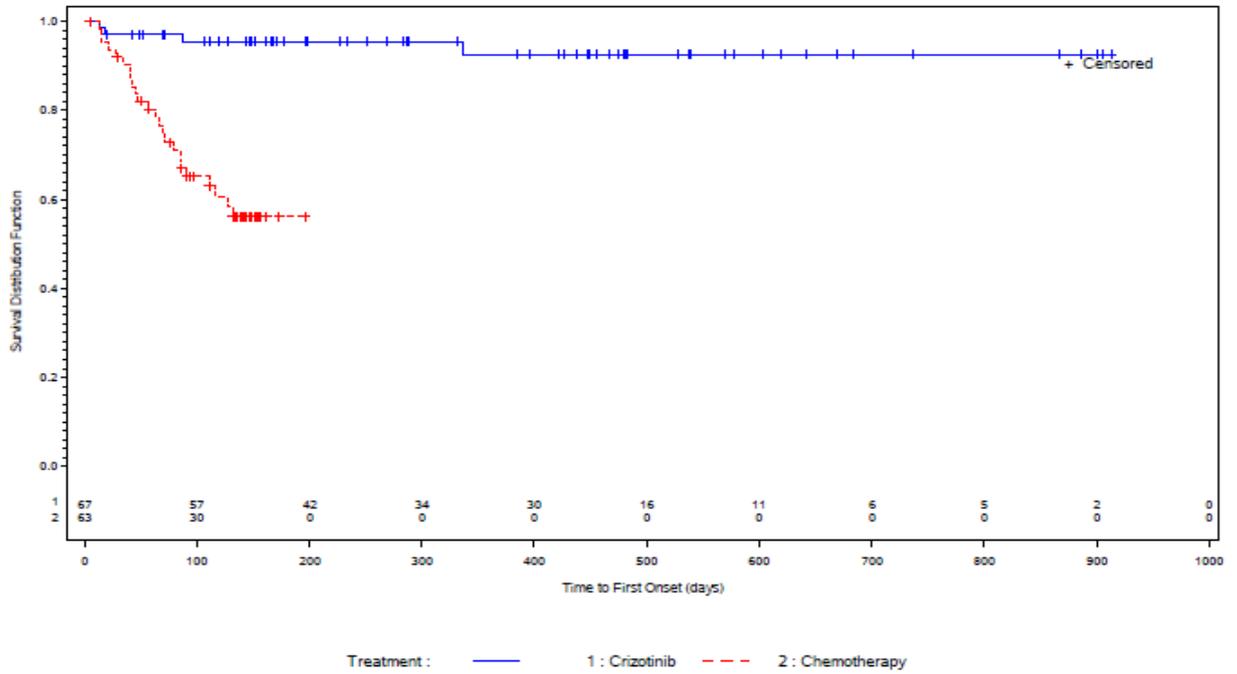
Tabelle 4-196: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Sub- gruppe	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert
männlich	4/67 (6,0)	NA [NA-NA]	24/63 (38,1)	NA [117-NA]	0,090 [0,027-0,299] p<0,001	0,173
weiblich	11/104 (10,6)	NA [NA-NA]	30/106 (28,3)	NA [NA-NA]	0,230 [0,105-0,503] p<0,001	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis						
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe						

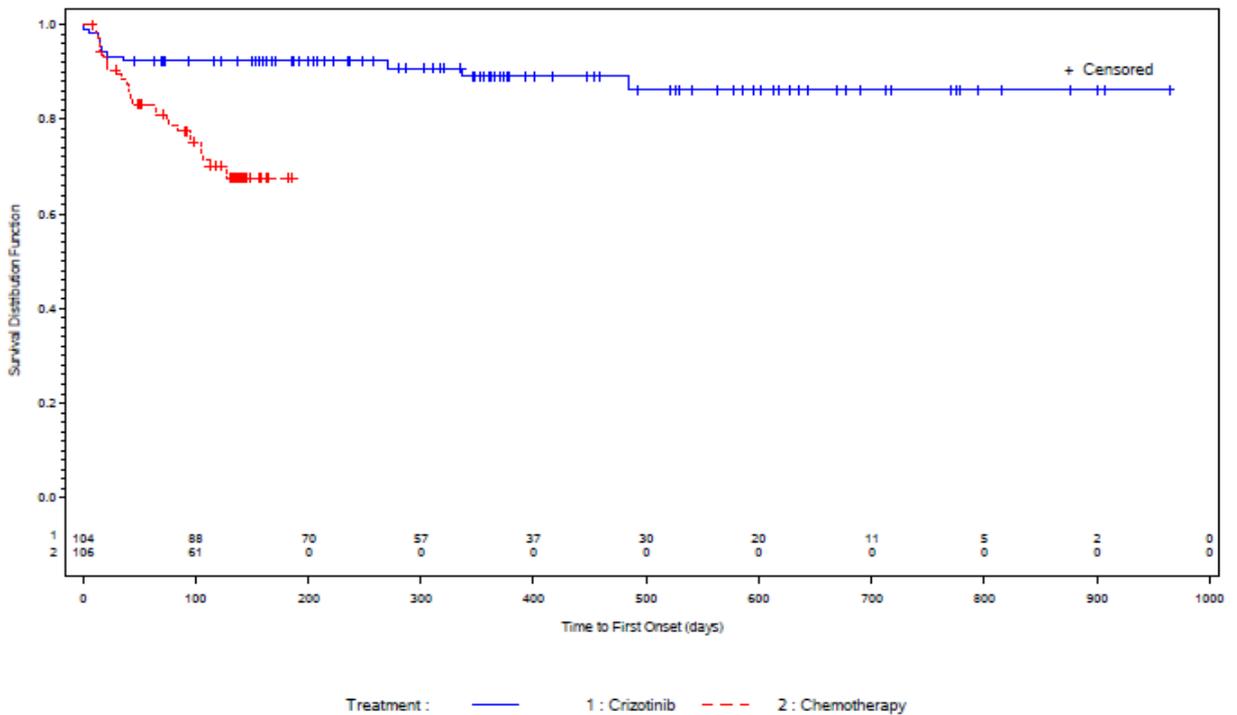
Für die Subgruppen männlichen bzw. der weiblichen Patienten liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,173). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib (jeweils p<0,001).

Abbildung 117: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie (oben: männlich, unten: weiblich)

Gender Group: Male



Gender Group: Female



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

4.3.1.3.2.11 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Asthenie – RCT

Tabelle 4-197: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Asthenie

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,682
Hirnmetastasen	p = 0,963
Region	p = 0,949
Rasse	p = 0,982
ECOG-PS	p = 0,494
Geschlecht	p = 0,979

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.12 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie – RCT

Tabelle 4-198: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,990
Hirnmetastasen	p = 0,992
Region	p = 1,000
Rasse	p = 0,990
ECOG-PS	p = 0,992
Geschlecht	p = 0,990

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.13 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung – RCT

Tabelle 4-199: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,753
Hirnmetastasen	p = 0,510
Region	p = 0,288
Rasse	p = 0,164
ECOG-PS	p = 0,626
Geschlecht	p = 0,692

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

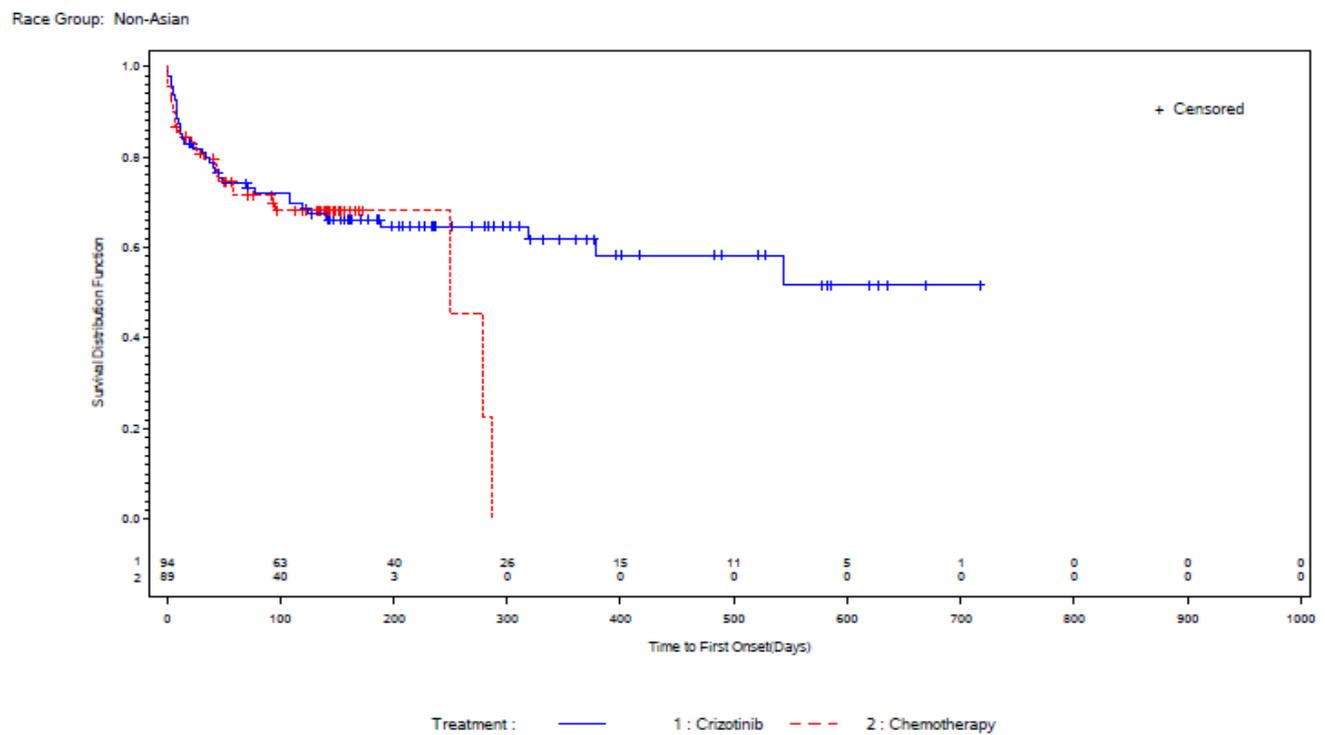
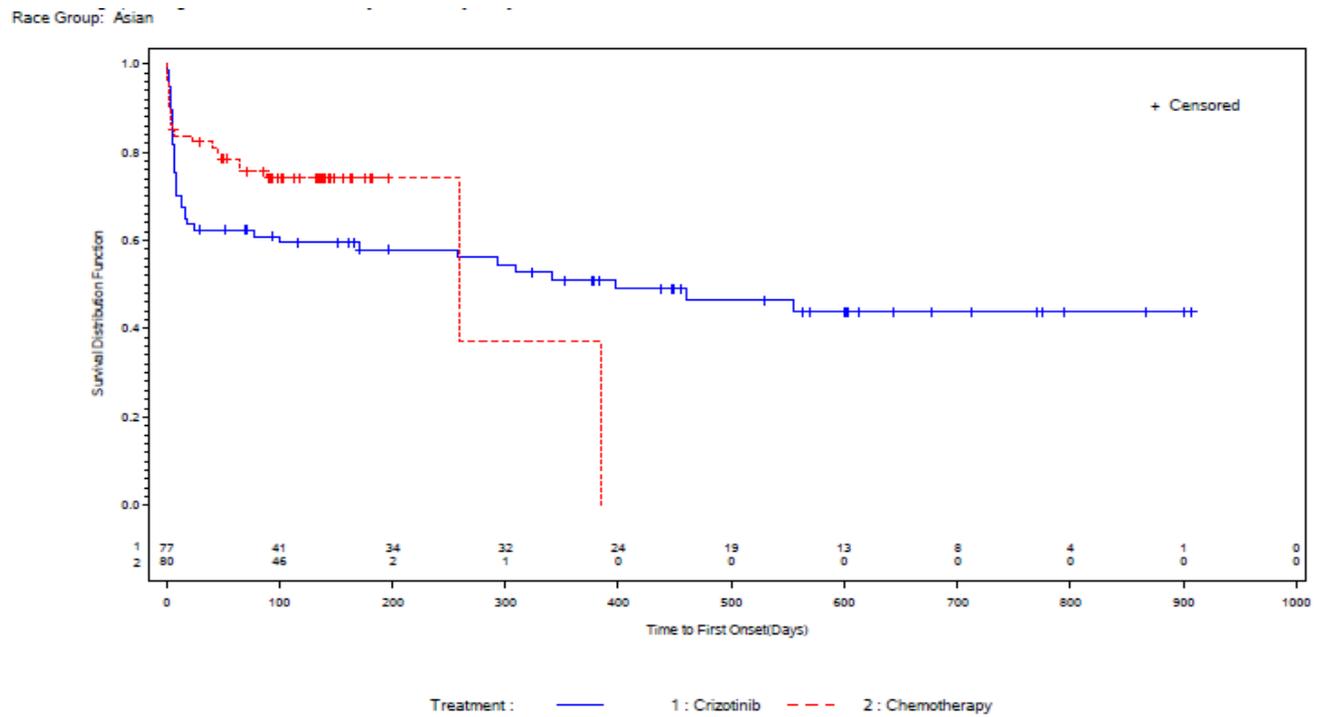
Subgruppen: Rasse

Tabelle 4-200: Subgruppenergebnisse (Rasse) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Sub- gruppe	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert¹	p-Wert
Asiaten	39/77 (50,6)	398 [77-NA]	22/80 (27,5)	260 [260-385]	1,484 [0,856-2,572] p=0,160	0,164
Nicht-Asiaten	35/94 (37,2)	NA [379-NA]	7/89 (7,9)	249 [249-287]	0,839 [0,501-1,406] p=0,506	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis						
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe						

Für die Subgruppen der Asiaten bzw. der Nicht-Asiaten liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,164). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Abbildung 118: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten)



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.14 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe – RCT

Tabelle 4-201: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,188
Hirnmetastasen	p = 0,302
Region	p = 0,339
Rasse	p = 0,536
ECOG-PS	p = 0,981
Geschlecht	p = 0,167

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-202: Subgruppenergebnisse (Alter) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Sub- gruppe	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ¹	p-Wert
< 65 Jahre	93/149 (62,4)	66 [24-164]	16/138 (11,6)	NA [NA-NA]	6,473 [3,788-11,061] p<0,001	0,188
≥ 65 Jahre	12/22 (54,5)	67 [18-NA]	6/31 (19,4)	NA [NA-NA]	3,486 [1,305-9,311] p=0,013	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell

Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

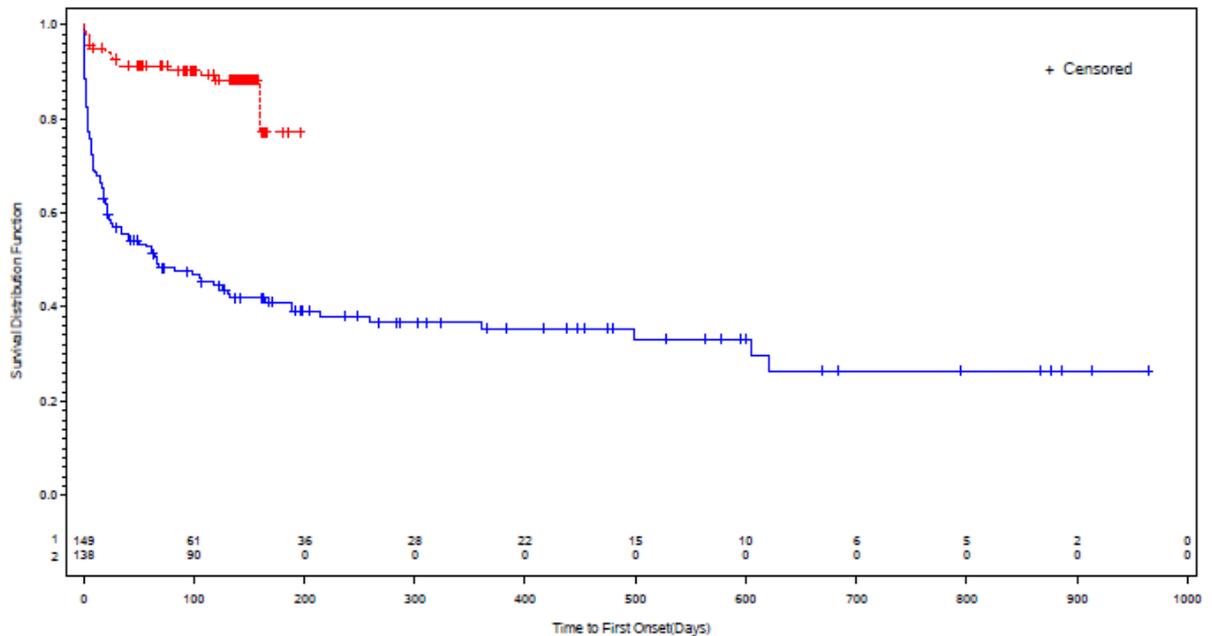
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

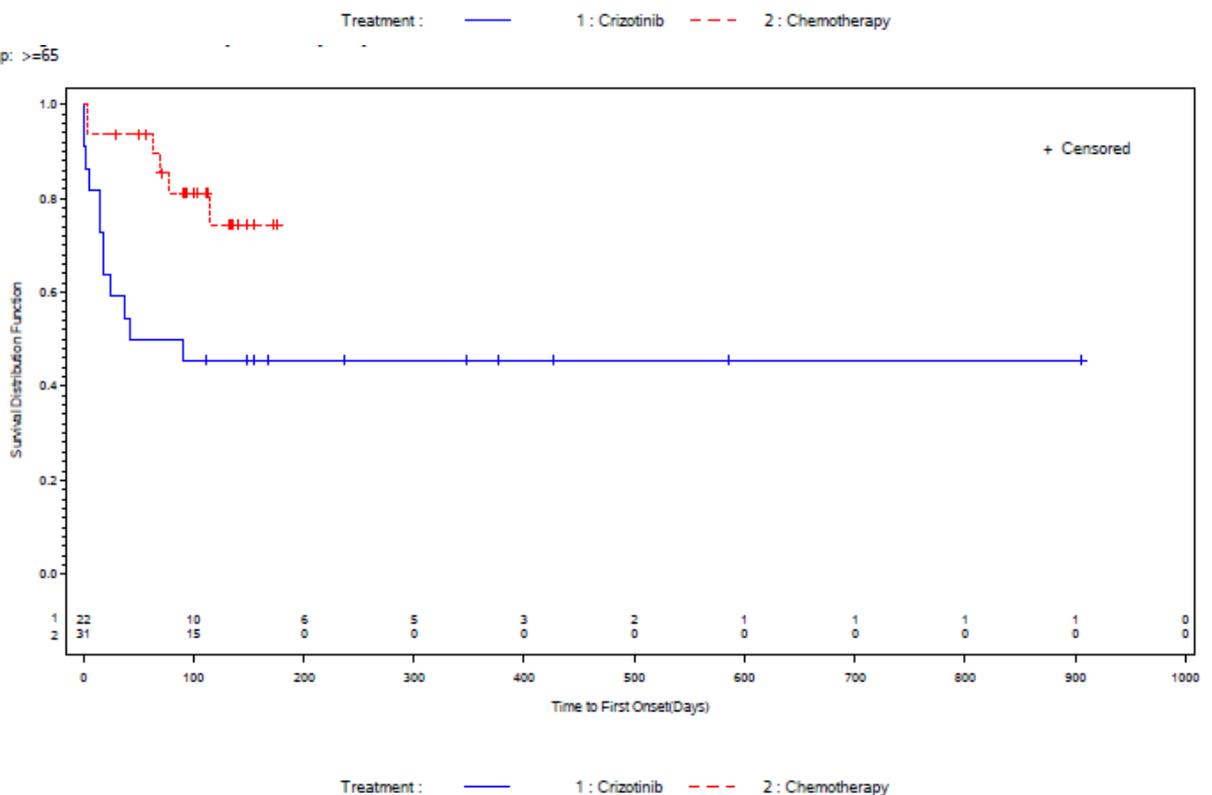
Für die Subgruppen der Patienten < 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,188). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils statistisch signifikant zugunsten der Chemotherapie (p<0,001 bzw. p=0,013).

Abbildung 119: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre)

Age Group: <65



Age Group: ≥65



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

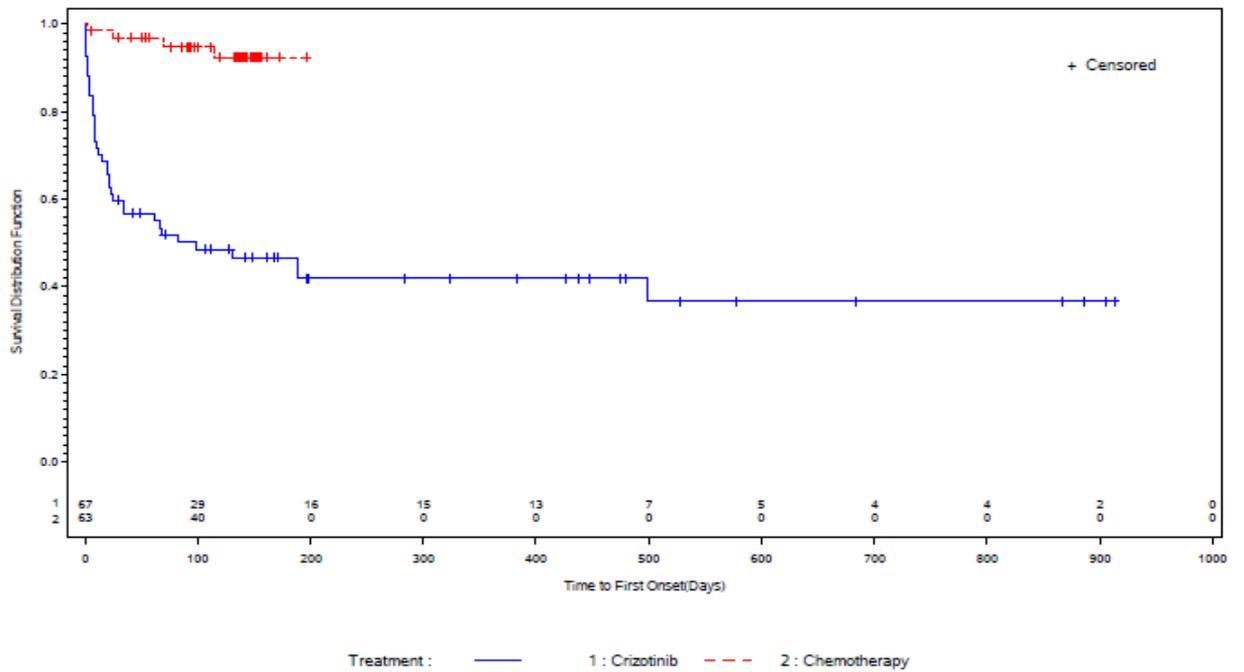
Tabelle 4-203: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Sub- gruppe	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert¹	p-Wert
männlich	38/67 (56,7)	98 [23-NA]	4/63 (6,3)	NA [NA-NA]	10,889 [3,867-30,664] p<0,001	0,167
weiblich	67/104 (64,4)	56 [22-132]	18/106 (17,0)	NA [160-NA]	4,573 [2,699-7,746] p<0,001	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis						
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe						

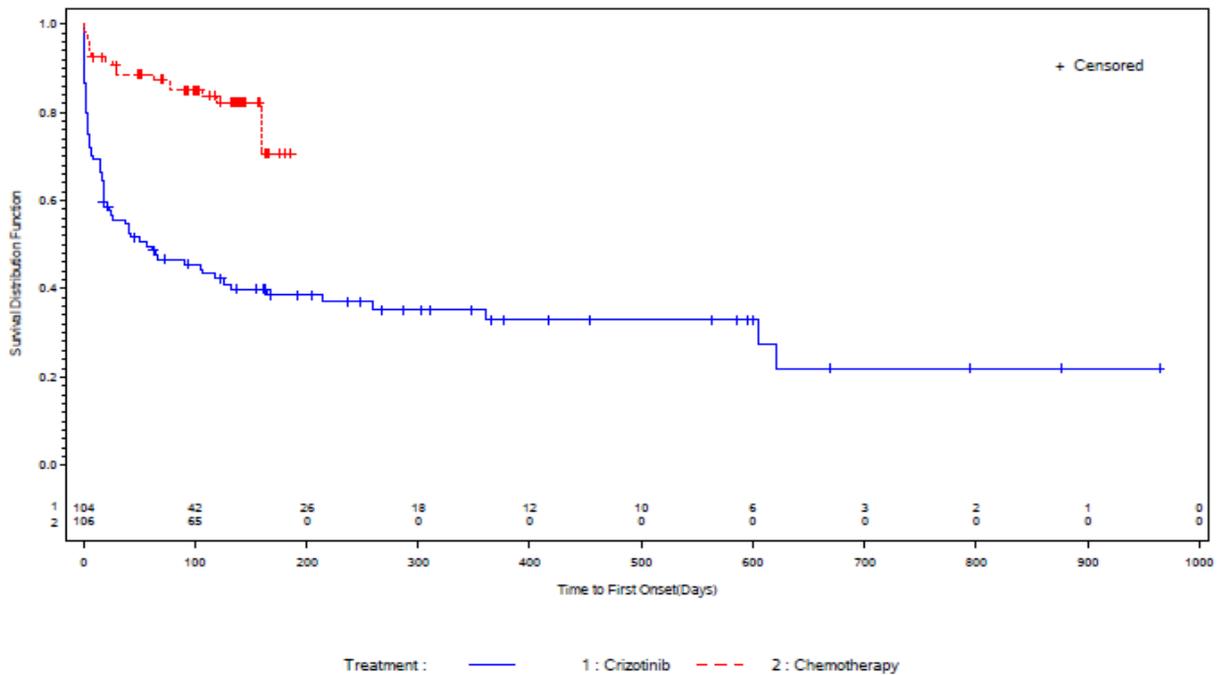
Für die Subgruppen der männlichen bzw. der weiblichen Patienten liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor ($p=0,167$). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils statistisch signifikant zugunsten der Chemotherapie (jeweils $p<0,001$).

Abbildung 120: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe (oben: männlich, unten: weiblich)

Gender Group: Male



Gender Group: Female



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

4.3.1.3.2.15 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit – RCT

Tabelle 4-204: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,219
Hirnmetastasen	p = 0,752
Region	p = 0,291
Rasse	p = 0,237
ECOG-PS	p = 0,009
Geschlecht	p = 0,827

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

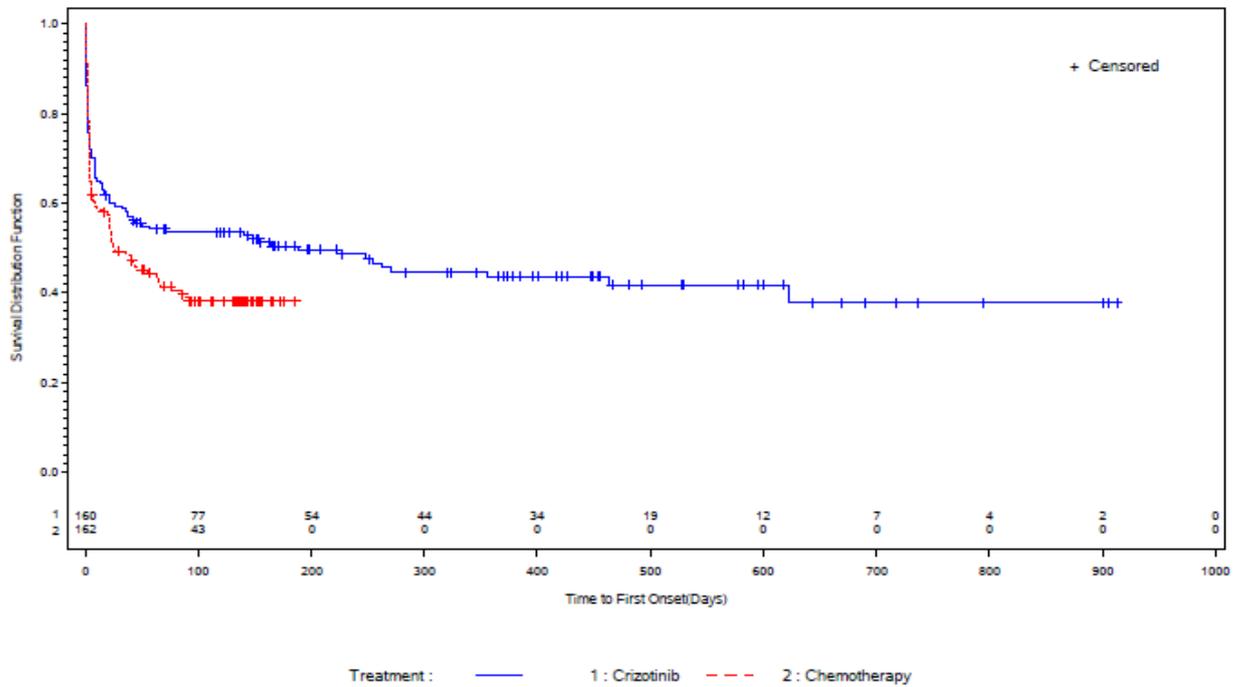
Tabelle 4-205: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Sub- gruppe	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert¹	p-Wert
ECOG-PS=0-1	87/160 (54,4)	189 [38-622]	97/162 (59,9)	25 [20-65]	0,736 [0,545-0,994] p=0,046	0,009
ECOG-PS=2	8/10 (80,0)	2 [1-15]	2/7 (28,6)	NA [17-NA]	4,964 [1,036-23,791] p=0,045	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis						
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe						

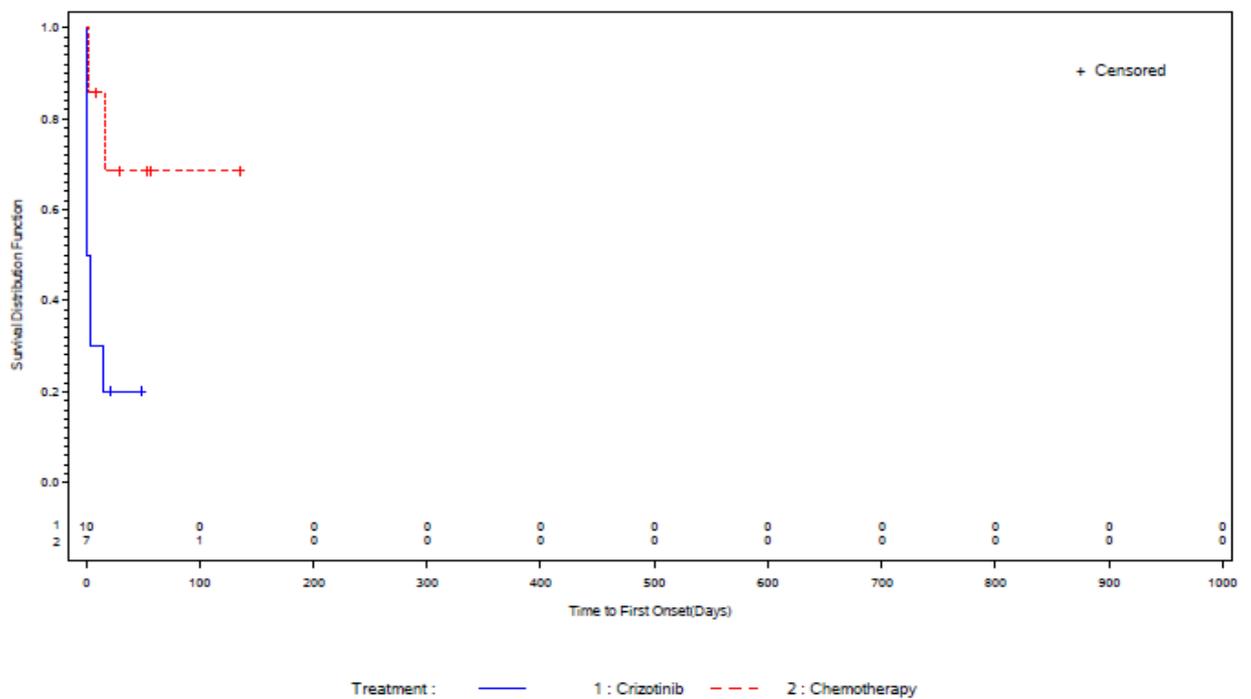
Für die Subgruppen der Patienten mit ECOG-PS=0-1 bzw. ECOG-PS=2 liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,009). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils statistisch signifikant: für ECOG-PS=0-1 zugunsten von Crizotinib (p=0,046) und für ECOG-PS=2 zugunsten der Chemotherapie (p=0,045).

Abbildung 121: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2)

ECOG Group: 0/1



ECOG Group: 2



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.16 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen – RCT

Tabelle 4-206: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,163
Hirnmetastasen	p = 0,559
Region	p = 0,648
Rasse	p = 0,572
ECOG-PS	p = 0,296
Geschlecht	p = 0,120

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-207: Subgruppenergebnisse (Alter) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Sub- gruppe	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ¹	p-Wert
< 65 Jahre	68/149 (45,6)	464 [212-NA]	54/138 (39,1)	249 [123-249]	1,002 [0,704-1,484] p=0,907	0,163
≥ 65 Jahre	10/22 (45,5)	NA [15-NA]	6/31 (19,4)	499 [NA-NA]	2,165 [0,767-6,113] p=0,145	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell

Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

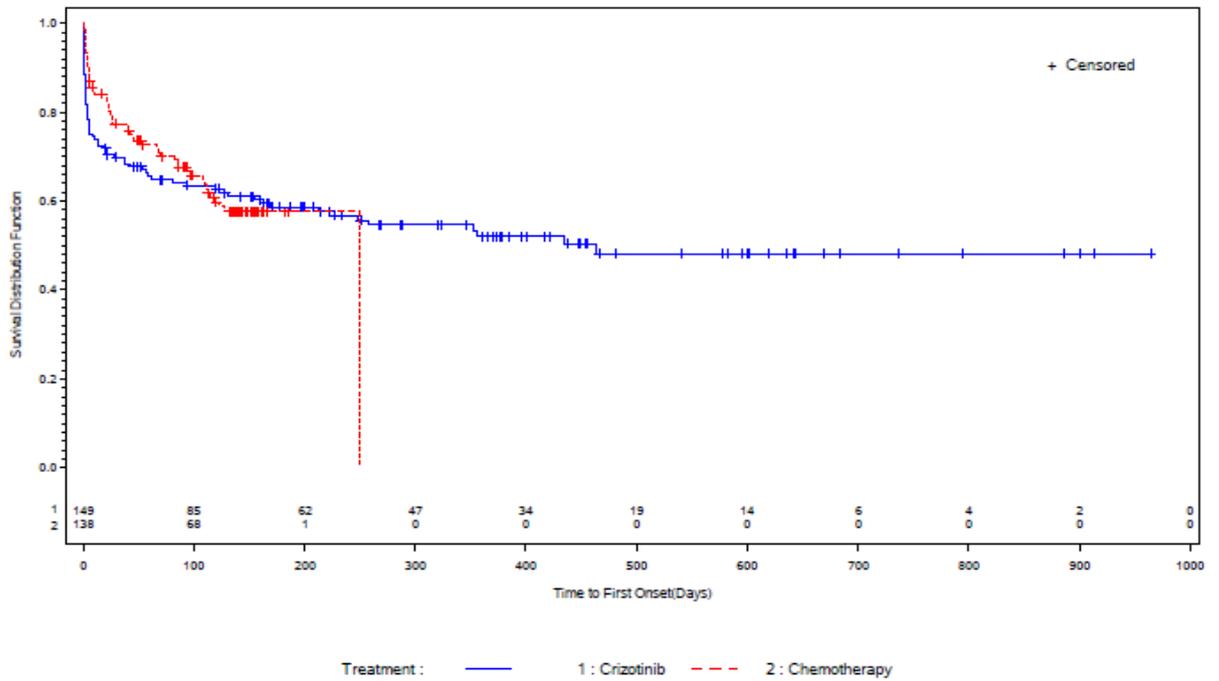
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

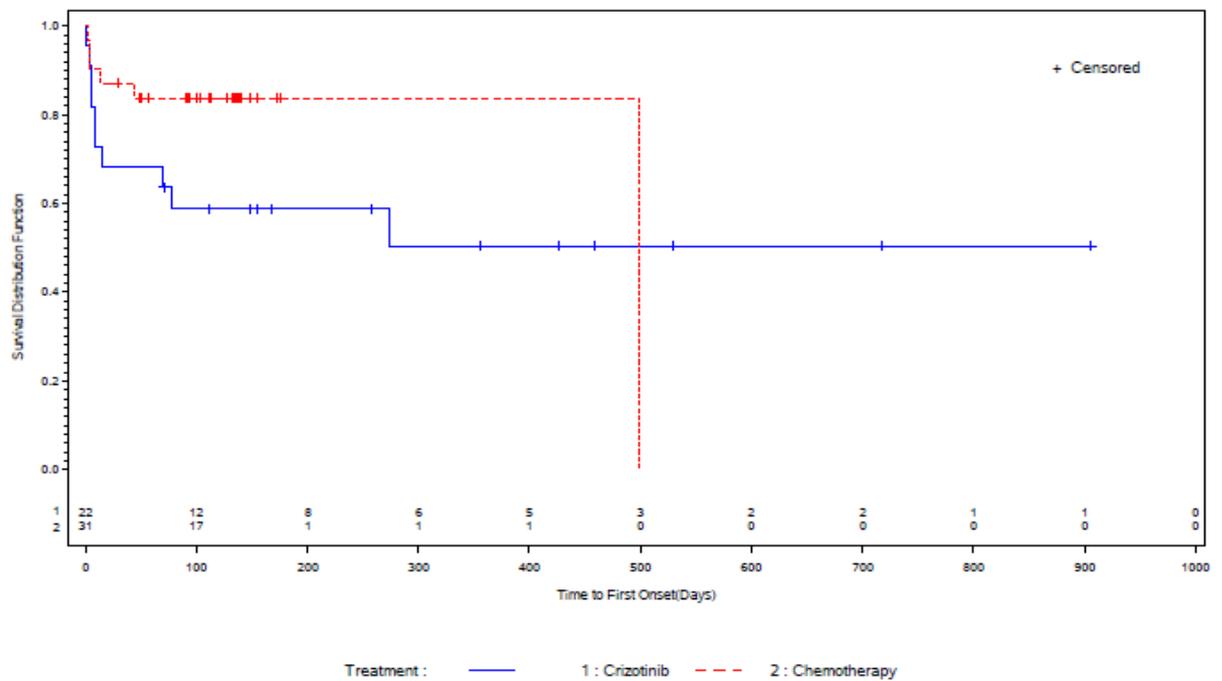
Für die Subgruppen der Patienten < 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,163). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Abbildung 122: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre)

Age Group: <65



Age Group: ≥65



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

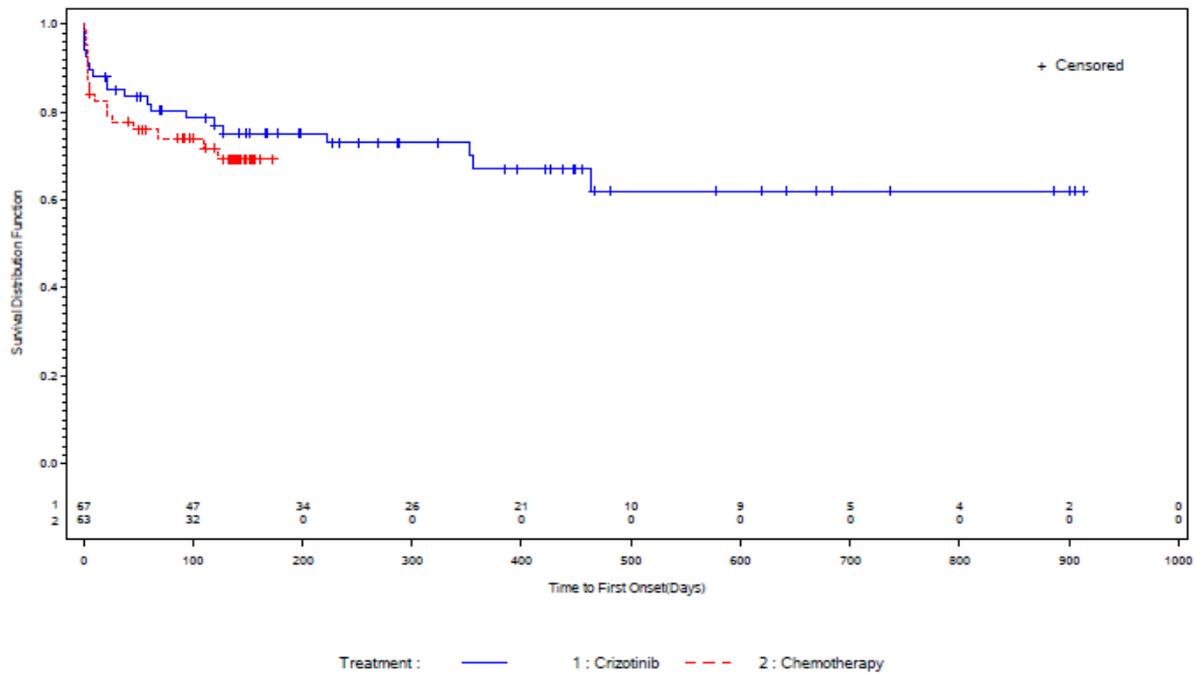
Tabelle 4-208: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Sub- gruppe	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert¹	p-Wert
männlich	20/67 (29,9)	NA [464-NA]	18/63 (28,6)	NA [NA-NA]	0,763 [0,388-1,498] p=0,432	0,120
weiblich	58/104 (55,8)	163 [37-NA]	42/106 (39,6)	249 [119-499]	1,419 [0,942-2,139] p=0,095	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis						
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe						

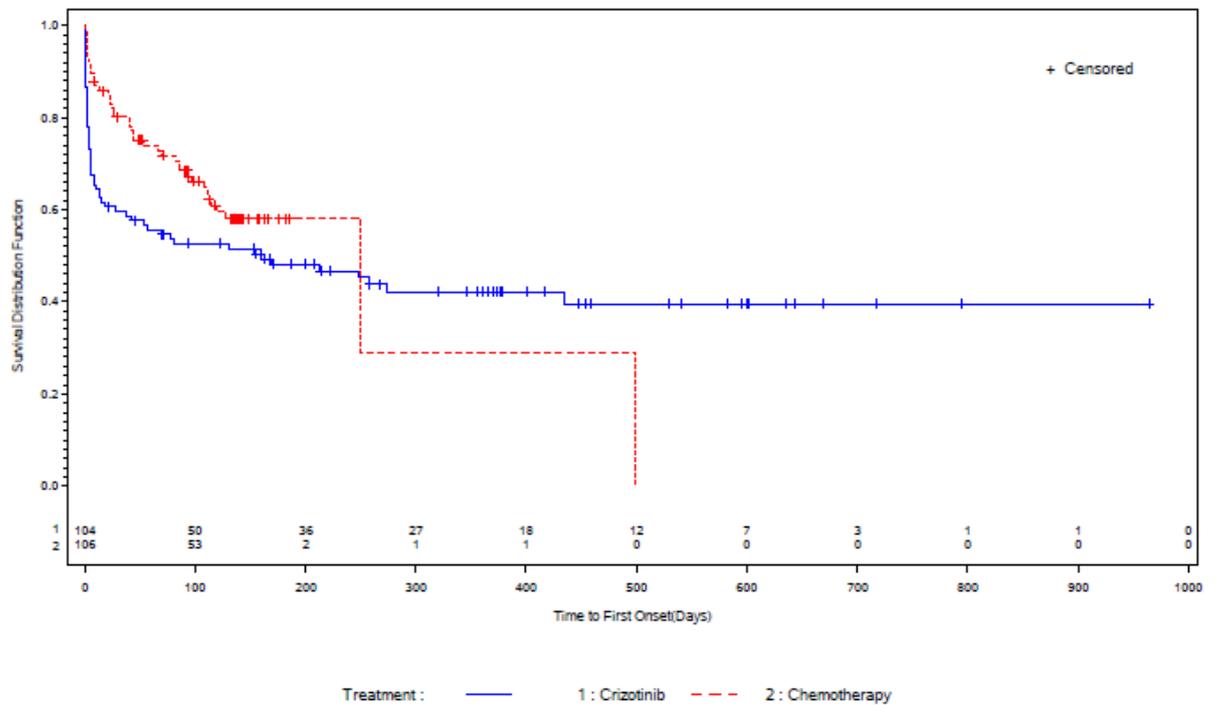
Für die Subgruppen der männlichen bzw. der weiblichen Patienten liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,120). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Abbildung 123: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen (oben: männlich, unten: weiblich)

Gender Group: Male



Gender Group: Female



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

4.3.1.3.2.17 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwindel – RCT

Tabelle 4-209: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwindel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,334
Hirnmetastasen	p = 0,659
Region	p = 0,246
Rasse	p = 0,175
ECOG-PS	p = 0,564
Geschlecht	p = 0,356

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

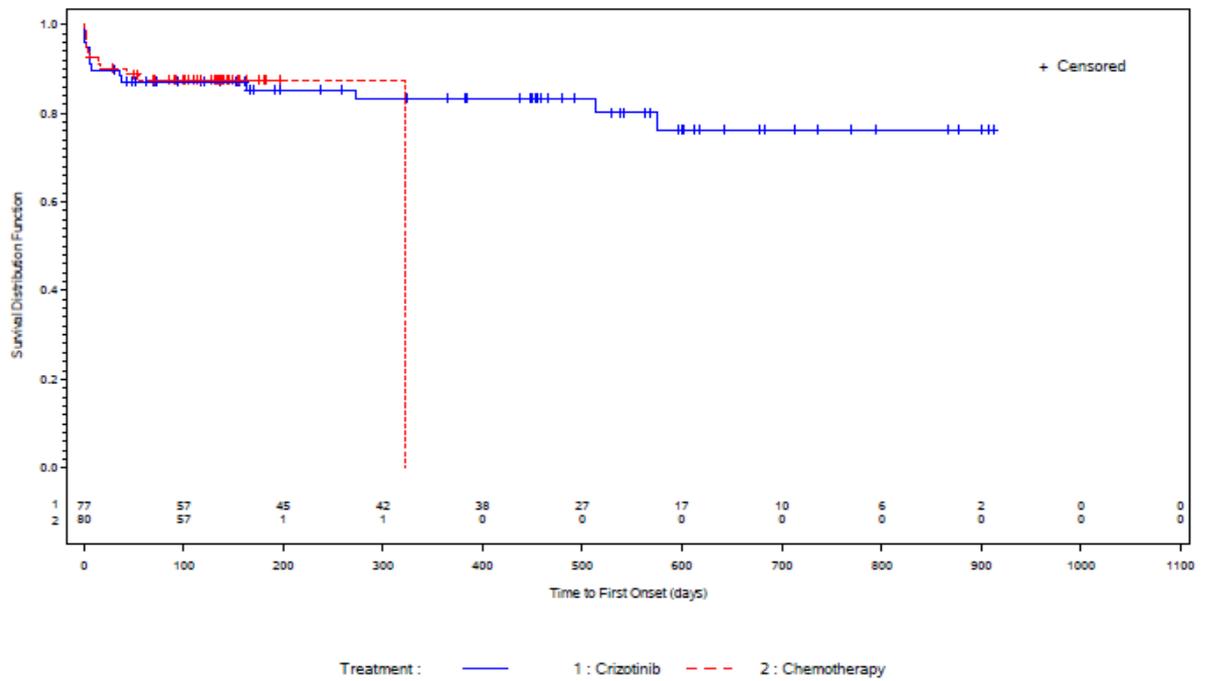
Tabelle 4-210: Subgruppenergebnisse (Rasse) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Sub- gruppe	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert¹	p-Wert
Asiaten	14/77 (18,2)	NA [NA-NA]	11/80 (13,8)	322 [NA-NA]	0,893 [0,376-2,120] p=0,797	0,175
Nicht-Asiaten	17/94 (18,1)	NA [NA-NA]	6/89 (6,7)	210 [NA-NA]	1,200 [0,424-3,398] p=0,731	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis						
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe						

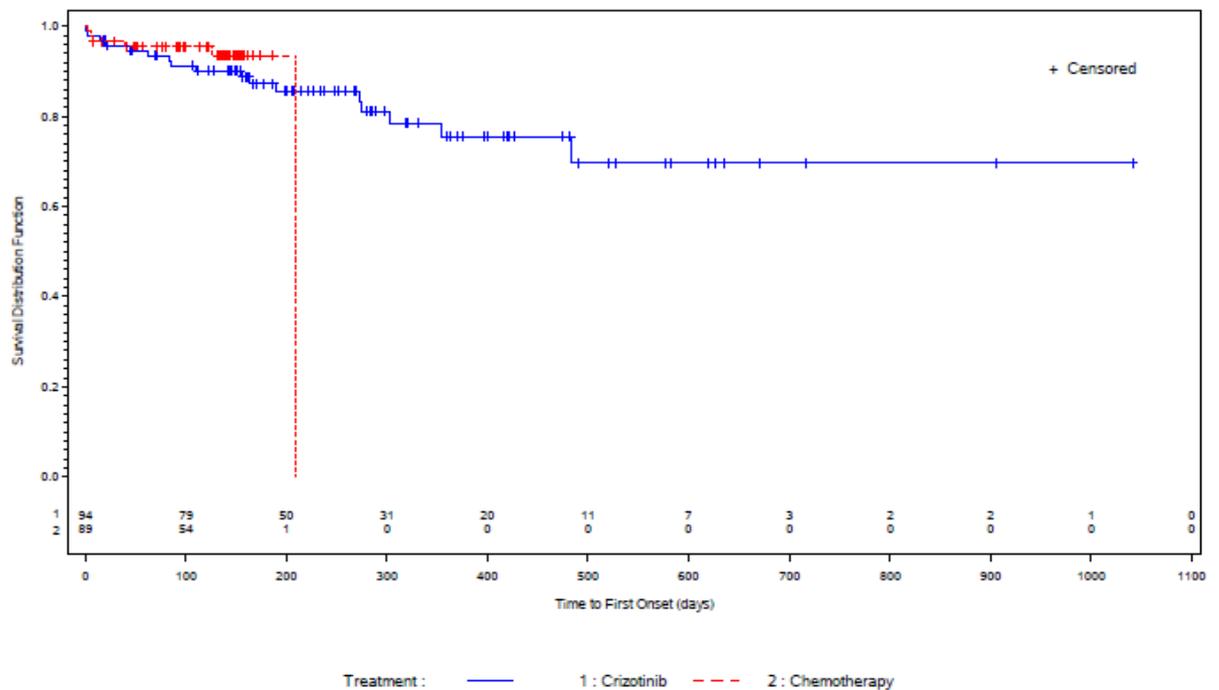
Für die Subgruppen der Asiaten bzw. der Nicht-Asiaten liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,175). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Abbildung 124: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwindel (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten)

Race Group: Asian



Race Group: Non-Asian



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.18 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schluckbeschwerden – RCT

Tabelle 4-211: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schluckbeschwerden

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,921
Hirnmetastasen	p = 0,447
Region	p = 0,272
Rasse	p = 0,242
ECOG-PS	p = 0,987
Geschlecht	p = 0,753

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.19 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Atemnot – RCT

Tabelle 4-212: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Atemnot

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,282
Hirnmetastasen	p = 0,330
Region	p = 0,333
Rasse	p = 0,212
ECOG-PS	p = 0,480
Geschlecht	p = 0,709

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.20 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem – RCT

Tabelle 4-213: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,043
Hirnmetastasen	p = 0,150
Region	p = 0,331
Rasse	p = 0,625
ECOG-PS	p = 0,505
Geschlecht	p = 0,802

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-214: Subgruppenergebnisse (Alter) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Sub- gruppe	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ¹	p-Wert
< 65 Jahre	69/149 (46,3)	406 [248-673]	20/138 (14,5)	204 [204-280]	2,182 [1,294-3,680] p=0,003	0,043
≥ 65 Jahre	14/22 (63,6)	117 [51-244]	1/31 (3,2)	NA [NA-NA]	17,418 [2,256-134,472] p=0,006	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell

Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

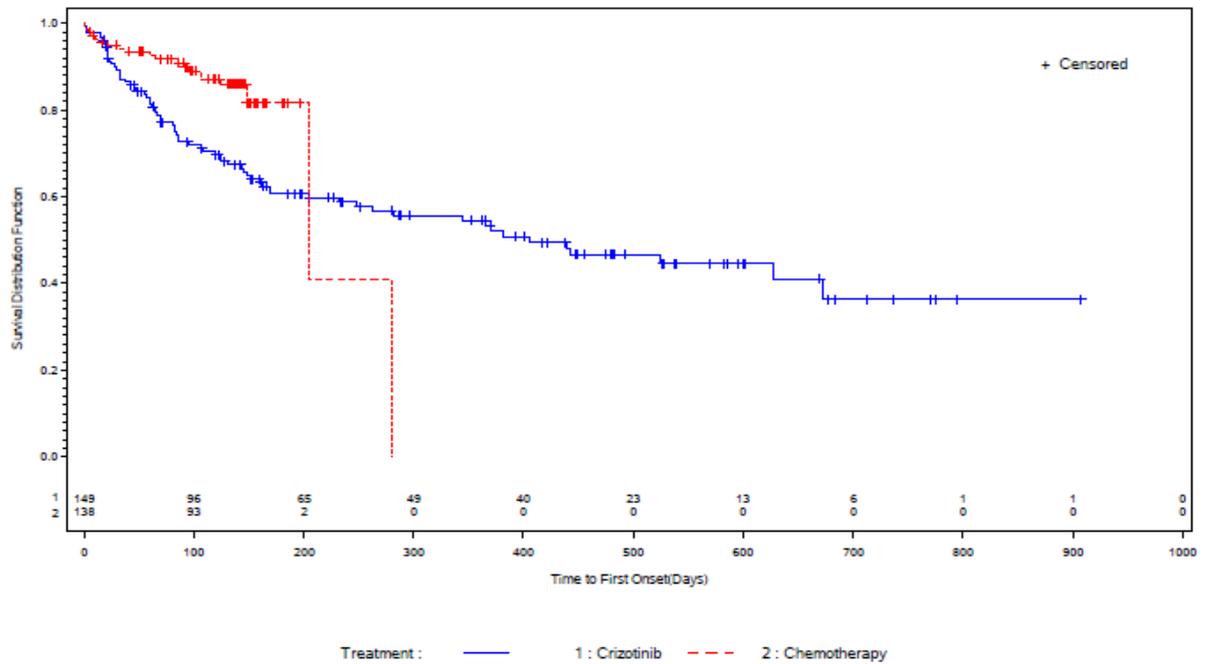
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

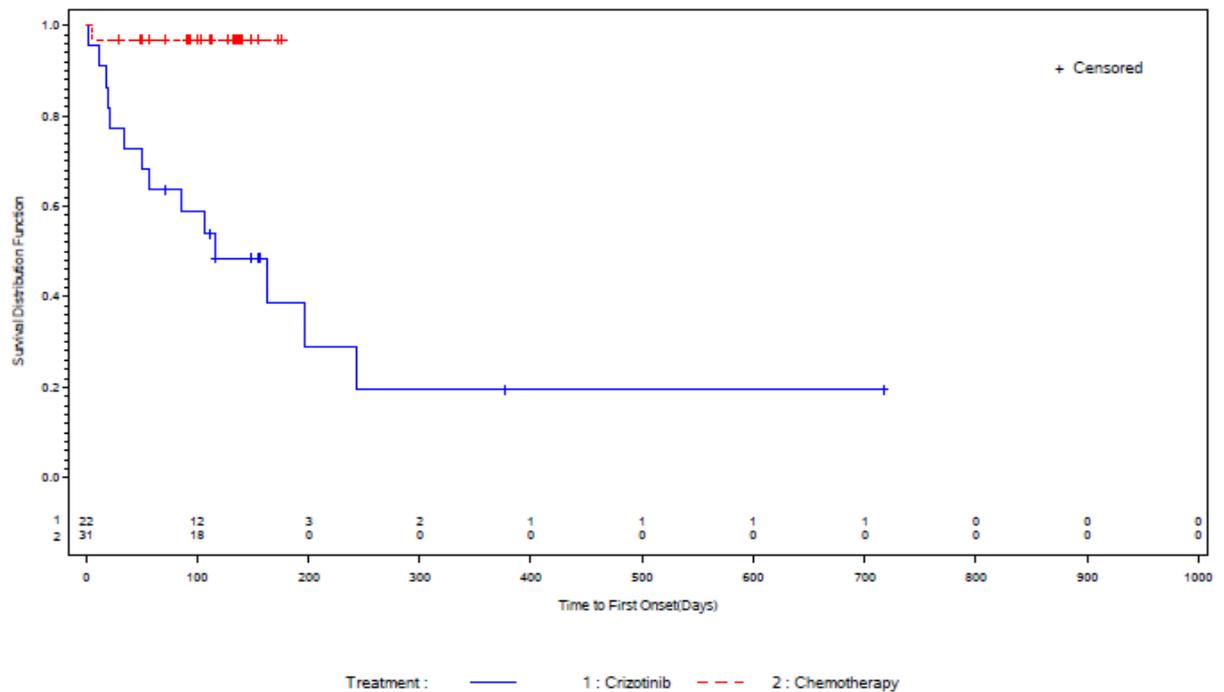
Für die Subgruppen der Patienten < 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,043). In beiden Subgruppen ist das Hazard Ratio jeweils statistisch signifikant zugunsten der Chemotherapie (p=0,003 bzw. 0,006).

Abbildung 125: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre)

Age Group: <65



Age Group: ≥65



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Hirnmetastasen

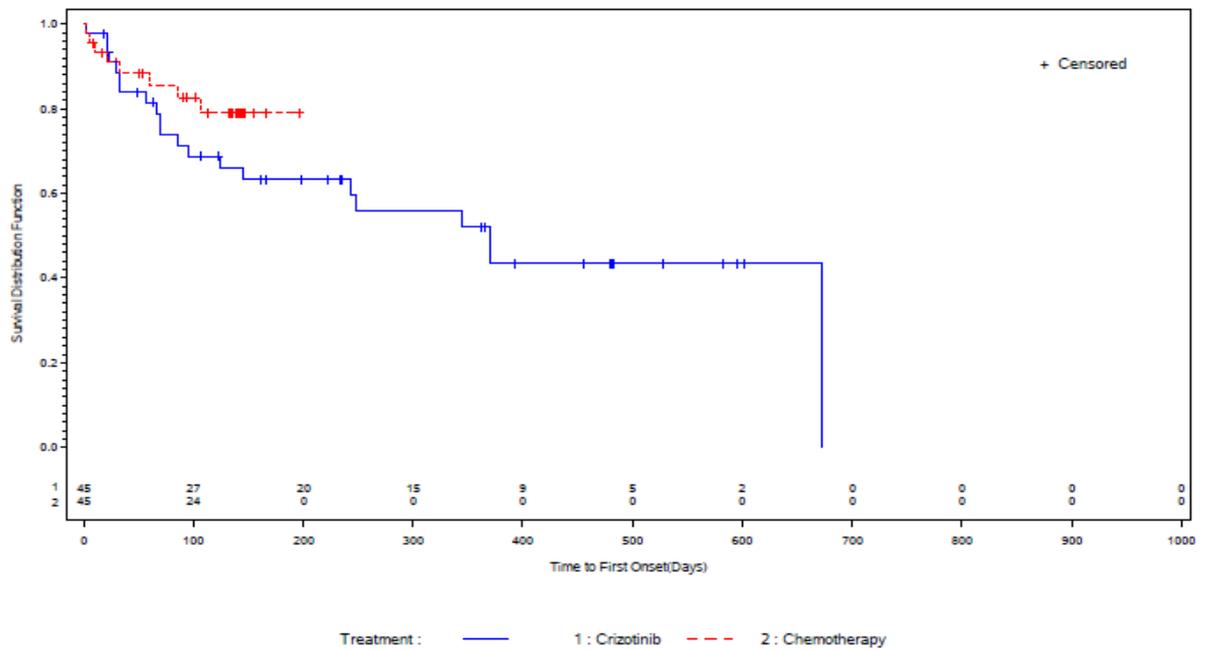
Tabelle 4-215: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014 Sub- gruppe	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ¹	p-Wert
Hirnmetastasen	21/45 (46,7)	370 [145-673]	8/45 (17,8)	NA [NA-NA]	1,675 [0,707-3,971] p=0,242	0,150
keine Hirnmetastasen	62/126 (49,2)	382 [163-627]	13/124 (10,5)	204 [204-280]	3,482 [1,876-6,460] p<0,001	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis						
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe						

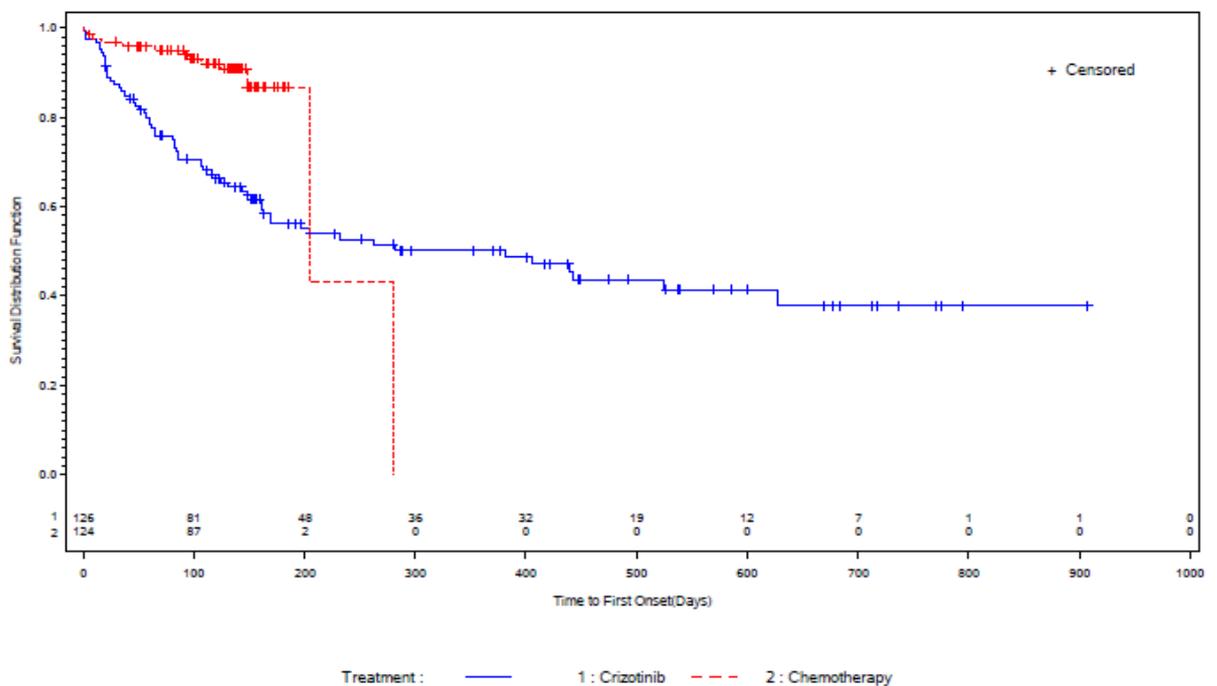
Für die Subgruppen der Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,150). Das Hazard Ratio für die Patienten ohne Hirnmetastasen ist statistisch signifikant zugunsten der Chemotherapie (p<0,001), für die Patienten mit Hirnmetastasen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapien vor.

Abbildung 126: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem (oben: Hirnmetastasen, unten: keine Hirnmetastasen)

Brain Metastases Group: Present



Brain Metastases Group: Absent



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.21 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung – RCT

Tabelle 4-216: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,829
Hirnmetastasen	p = 0,993
Region	p = 0,916
Rasse	p = 0,682
ECOG-PS	p = 1,000
Geschlecht	p = 0,991

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.22 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasenwerte – RCT

Tabelle 4-217: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasenwerte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,984
Hirnmetastasen	p = 0,903
Region	p = 0,929
Rasse	p = 0,903
ECOG-PS	p = 0,984
Geschlecht	p = 0,234

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.23 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit – RCT

Tabelle 4-218: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,821
Hirnmetastasen	p = 0,846
Region	p = 0,115
Rasse	p = 0,322
ECOG-PS	p = 0,380
Geschlecht	p = 0,493

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

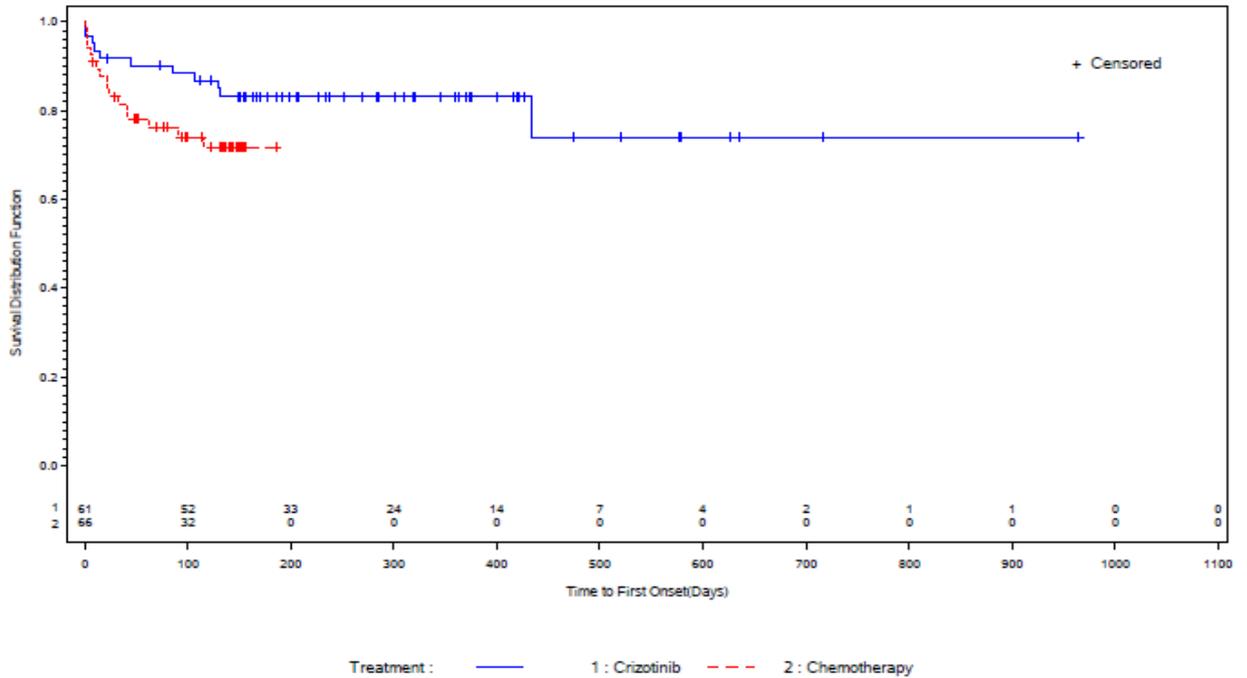
Tabelle 4-219: Subgruppenergebnisse (Region) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014 Sub- gruppe	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ¹	p-Wert
Europa	11/61 (18,0)	NA [NA-NA]	17/66 (25,8)	NA [NA-NA]	0,526 [0,240-1,153] p=0,109	0,115
Nordamerika	4/19 (21,1)	NA [NA-NA]	10/13 (76,9)	48 [4-107]	0,130 [0,035-0,478] p=0,002	
Asien	25/72 (34,7)	NA [518-NA]	28/73 (38,4)	237 [107-237]	0,691 [0,387-1,234] p=0,211	
Andere	9/19 (47,4)	352 [42-566]	10/17 (58,8)	86 [12-148]	0,480 [0,179-1,285] p=0,144	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis						
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe						

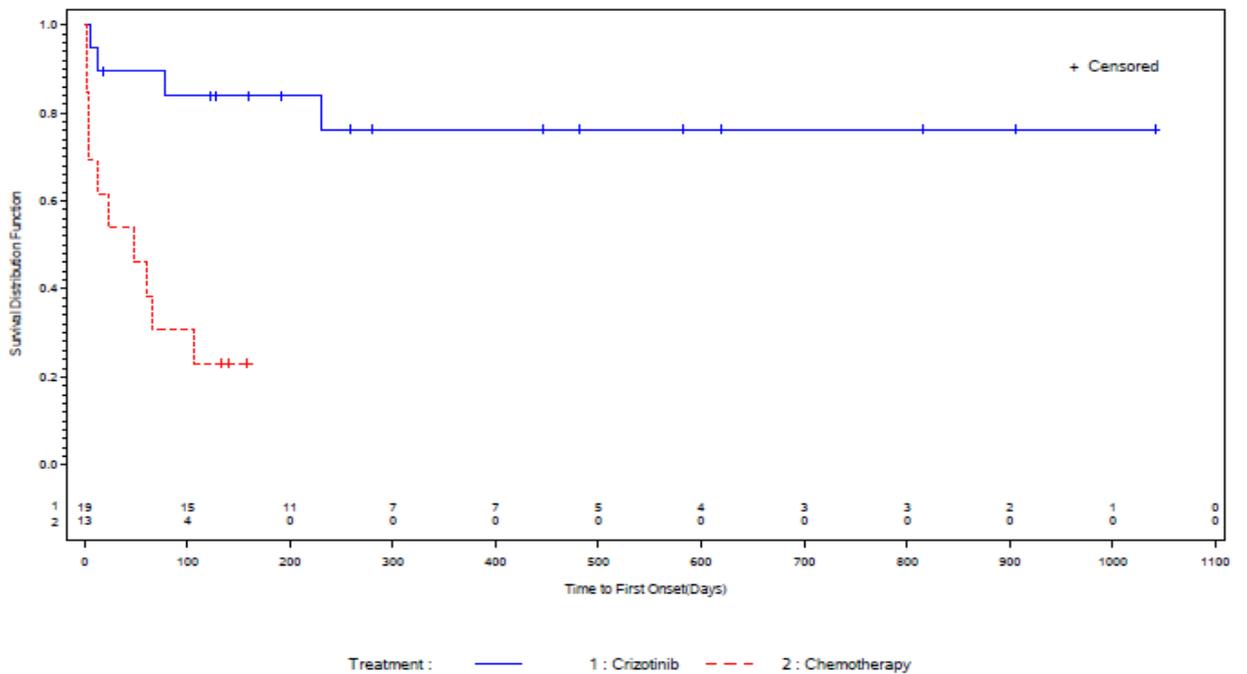
Für die Subgruppen der Patienten in den unterschiedlichen Regionen liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,115). Für Nordamerika liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib vor (p=0,002). In den anderen Regionen sind die beobachteten Unterschiede zwischen den Studienarmen jeweils nicht statistisch signifikant.

Abbildung 127: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit (Reihenfolge: Europa, Nordamerika, Asien, Andere)

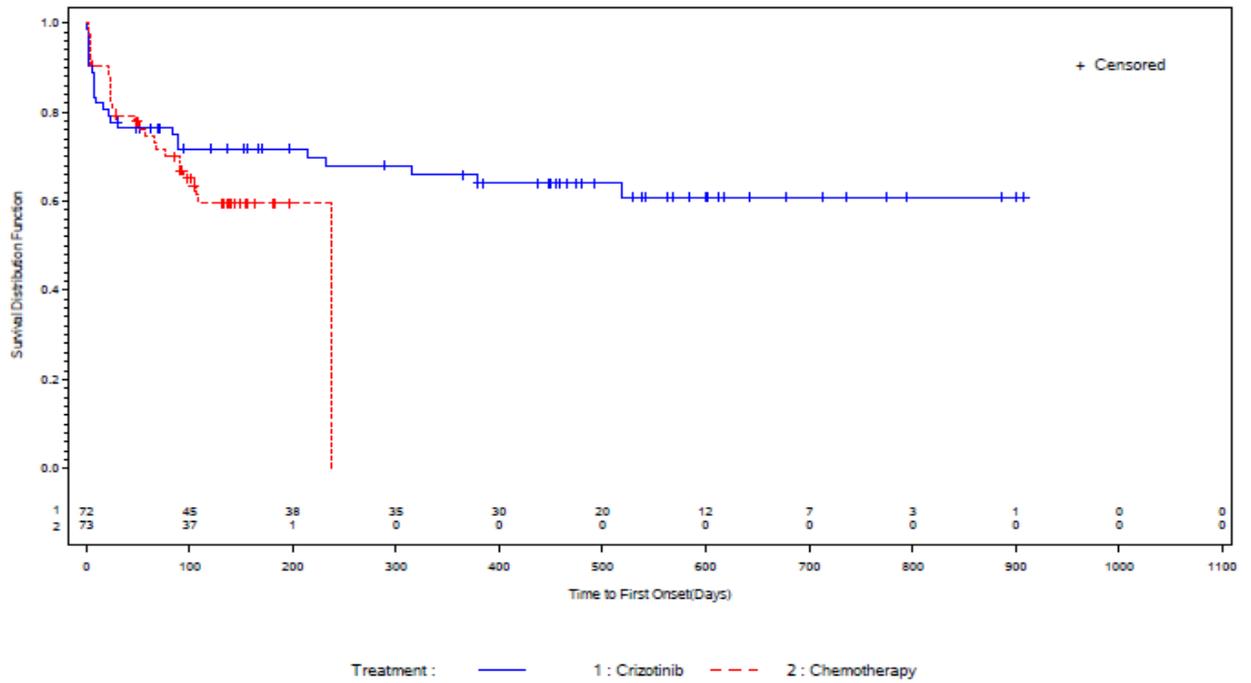
Geographic Region Group: Europe



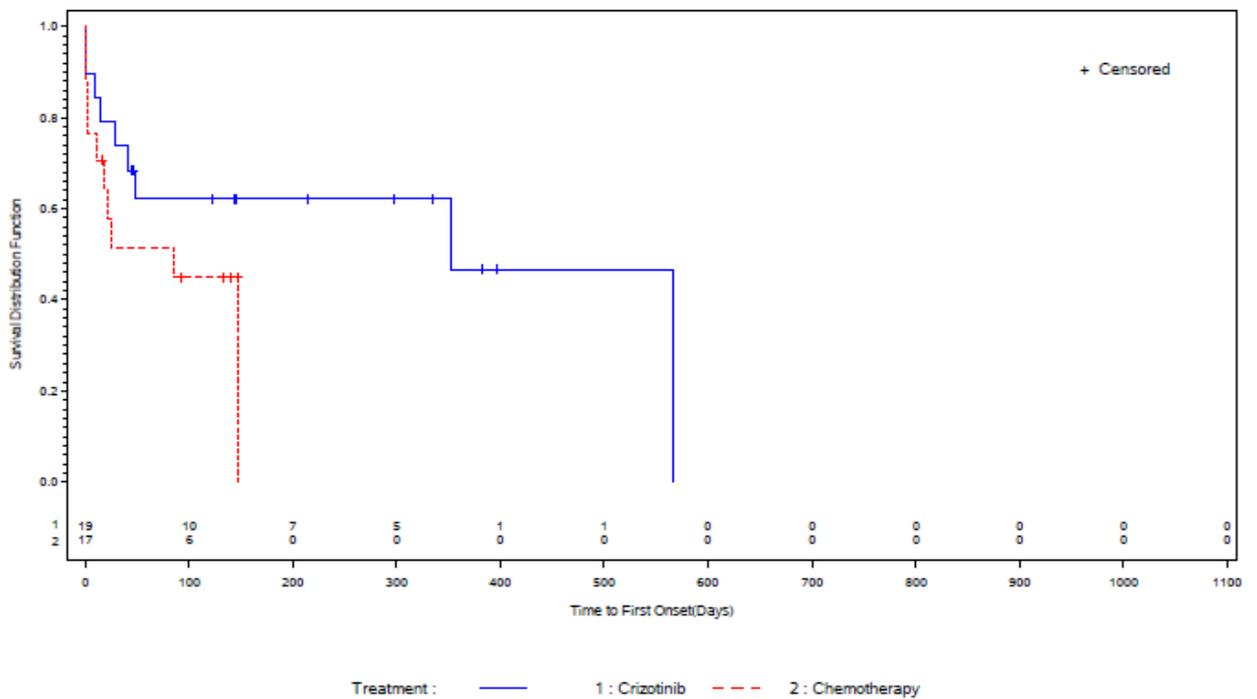
Geographic Region Group: North America



Geographic Region Group: Asia



Geographic Region Group: Other



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.24 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität – RCT

Tabelle 4-220: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,999
Hirnmetastasen	p = 1,000
Region	p = 1,000
Rasse	p = 1,000
ECOG-PS	p = 1,000
Geschlecht	p = 1,000

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.25 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie – RCT

Tabelle 4-221: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,991
Hirnmetastasen	p = 0,707
Region	p = 0,999
Rasse	p = 0,895
ECOG-PS	p = 0,464
Geschlecht	p = 0,383

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.26 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenkrankheit – RCT

Tabelle 4-222: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenkrankheit

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,996
Hirnmetastasen	p = 1,000
Region	p = 1,000
Rasse	p = 0,996
ECOG-PS	p = 1,000
Geschlecht	p = 1,000

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.27 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie – RCT

Tabelle 4-223: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,500
Hirnmetastasen	p = 0,643
Region	p = 0,271
Rasse	p = 0,095
ECOG-PS	p = 1,000
Geschlecht	p = 0,453

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

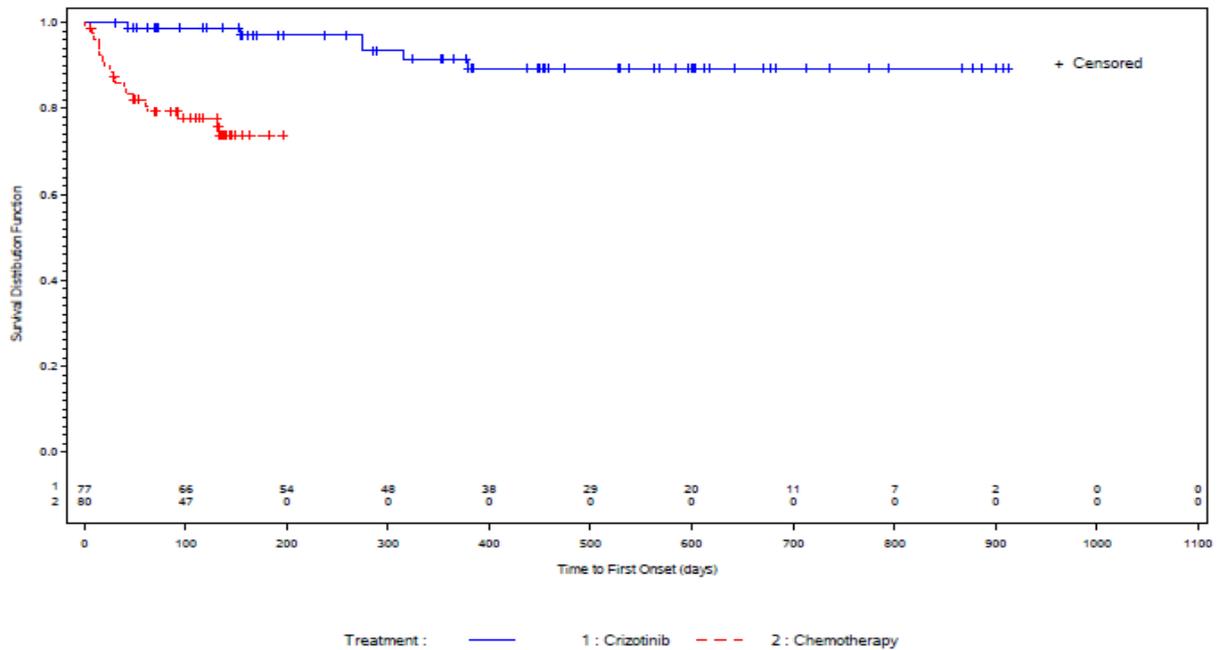
Tabelle 4-224: Subgruppenergebnisse (Rasse) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Sub- gruppe	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert¹	p-Wert
Asiaten	5/77 (7,8)	NA [NA-NA]	19/80 (23,8)	NA [NA-NA]	0,069 [0,015-0,321] p<0,001	0,095
Nicht-Asiaten	6/94 (6,4)	NA [NA-NA]	7/89 (7,9)	NA [NA-NA]	0,290 [0,075-1,129] p=0,074	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis						
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe						

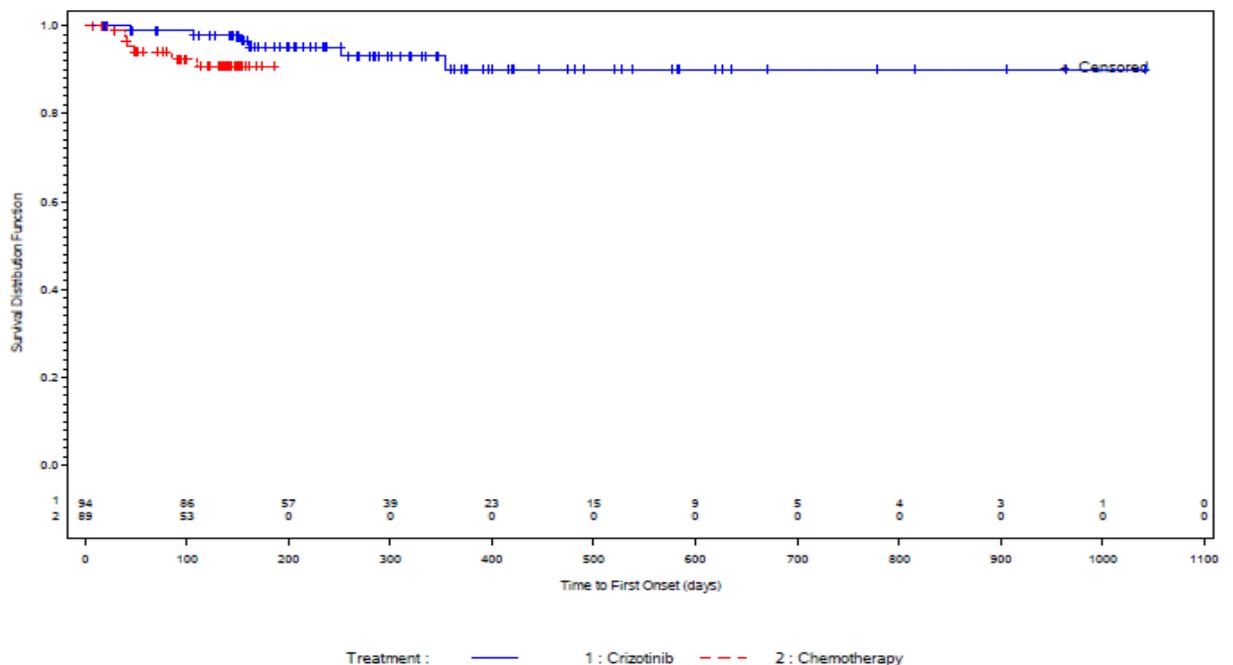
Für die Subgruppen der Asiaten bzw. der Nicht-Asiaten liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor ($p=0,095$). Das Hazard Ratio für die Asiaten ist statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib ($p<0,001$), während für die Nicht-Asiaten lediglich ein numerischer Trend zugunsten von Crizotinib zu erkennen ist, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Abbildung 128: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten)

Race Group: Asian



Race Group: Non-Asian



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.28 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie – RCT

Tabelle 4-225: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,683
Hirnmetastasen	p = 0,834
Region	p = 0,701
Rasse	p = 0,713
ECOG-PS	p = 0,270
Geschlecht	p = 0,041

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-226: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014 Sub- gruppe	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ¹	p-Wert
männlich	8/67 (11,9)	NA [NA-NA]	21/63 (33,3)	NA [132-NA]	0,195 [0,077-0,491] p<0,001	0,041
weiblich	28/104 (26,9)	NA [532-NA]	30/106 (28,3)	NA [NA-NA]	0,404 [0,218-0,749] p=0,004	

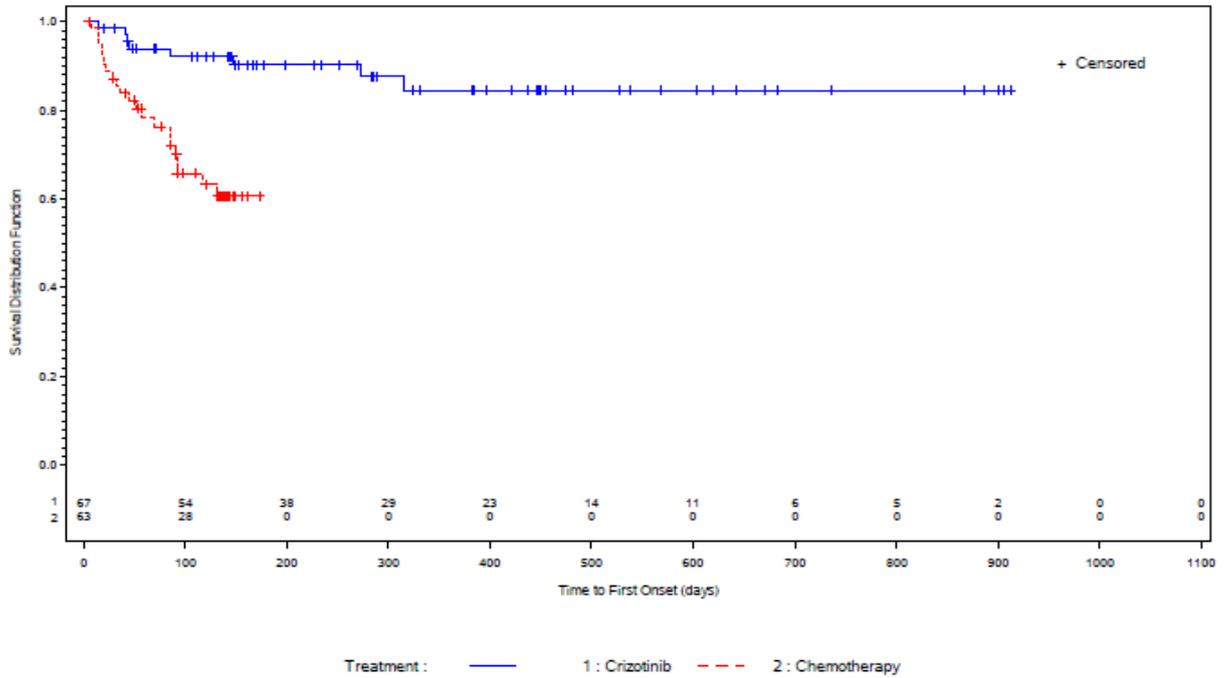
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)
¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell
 Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis
 N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

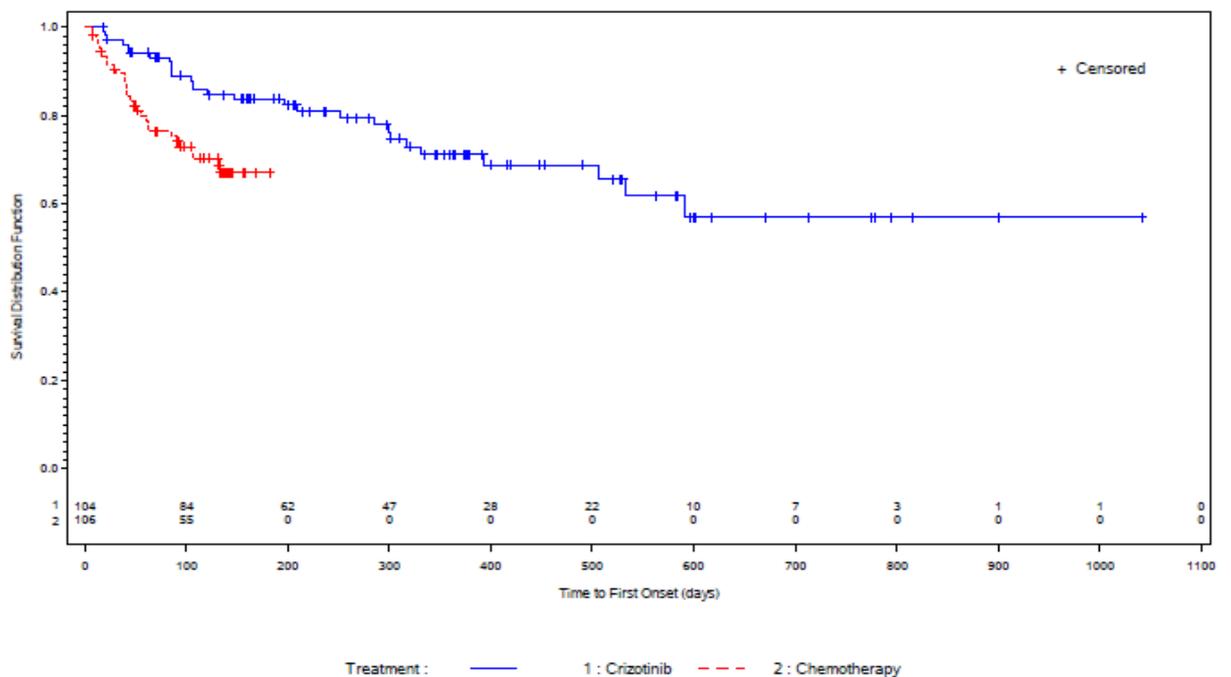
Für die Subgruppen der männlichen bzw. der weiblichen Patienten liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,041). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib (p<0,001 bzw. p=0,004).

Abbildung 129: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie (oben: männlich, unten: weiblich)

Gender Group: Male



Gender Group: Female



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

4.3.1.3.2.29 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie – RCT

Tabelle 4-227: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,294
Hirnmetastasen	p = 0,203
Region	p = 0,046
Rasse	p = 0,197
ECOG-PS	p = 0,381
Geschlecht	p = 0,676

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

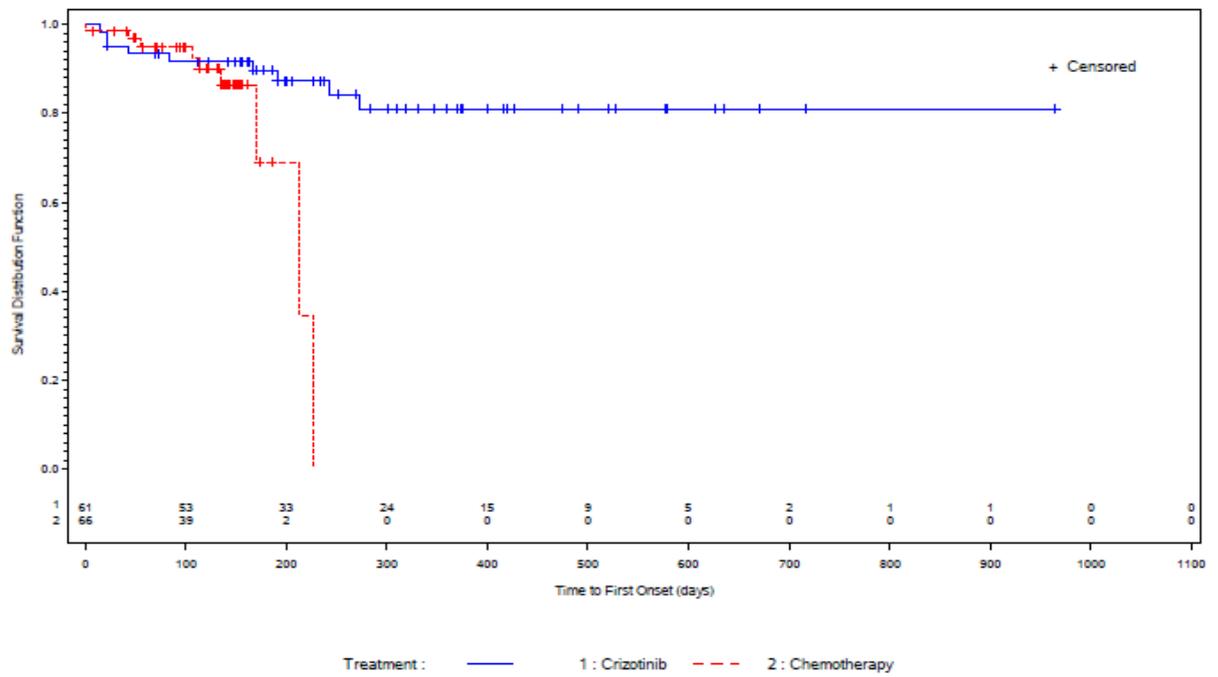
Tabelle 4-228: Subgruppenergebnisse (Region) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sub- gruppe	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ¹	p-Wert
Europa	9/61 (14,8)	NA [NA-NA]	9/66 (13,6)	213 [170-227]	0,317 [0,100-1,010] p=0,052	0,046
Nordamerika	7/19 (36,8)	NA [160-NA]	6/13 (46,2)	153 [113-170]	0,433 [0,131-1,429] p=0,170	
Asien	12/72 (16,7)	NA [NA-NA]	21/73 (28,8)	186 [160-187]	0,038 [0,009-0,151] p<0,001	
Andere	7/19 (36,8)	NA [105-NA]	2/17 (11,8)	NA [NA-NA]	2,373 [0,467-12,060] p=0,298	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis						
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe						

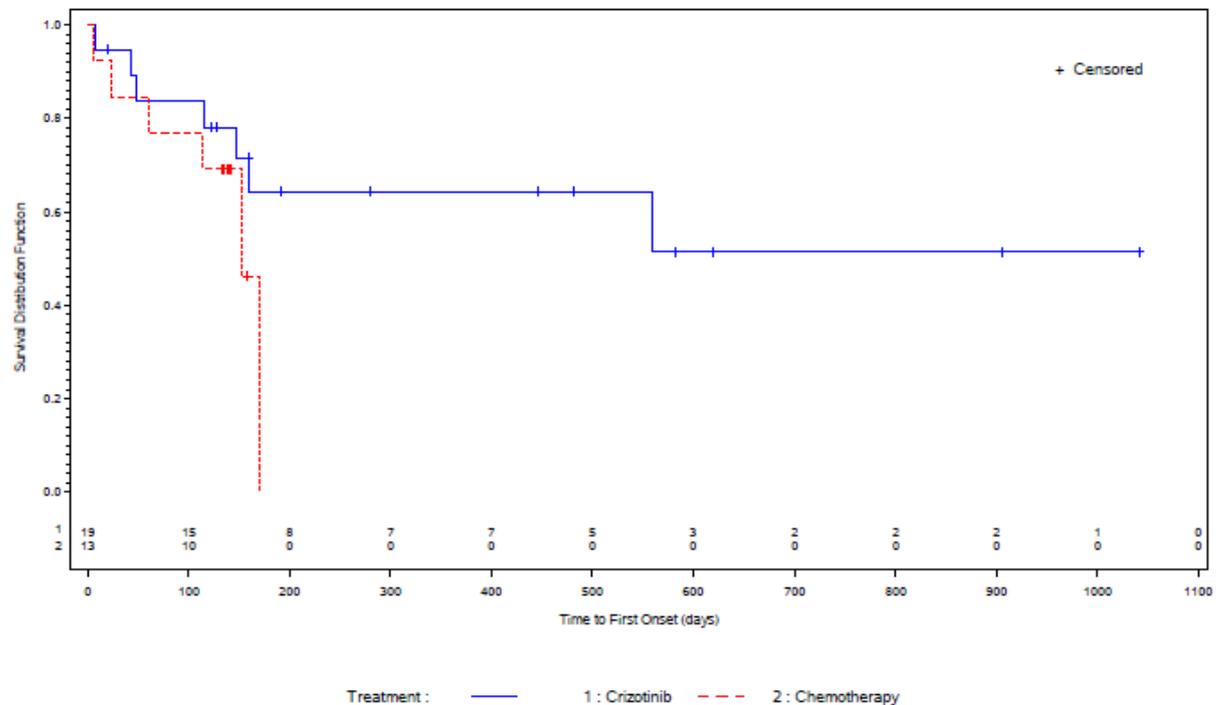
Für die Subgruppen der Patienten in den unterschiedlichen Regionen liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,046). Der Effekt für Asien ist statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib (p<0,001). Für Europa und Nordamerika sind jeweils deutliche numerische Trends zugunsten von Crizotinib zu erkennen, die jedoch nicht statistisch signifikant sind. Auch für die „anderen“ Regionen liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Abbildung 130: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie (Reihenfolge: Europa, Nordamerika, Asien, Andere)

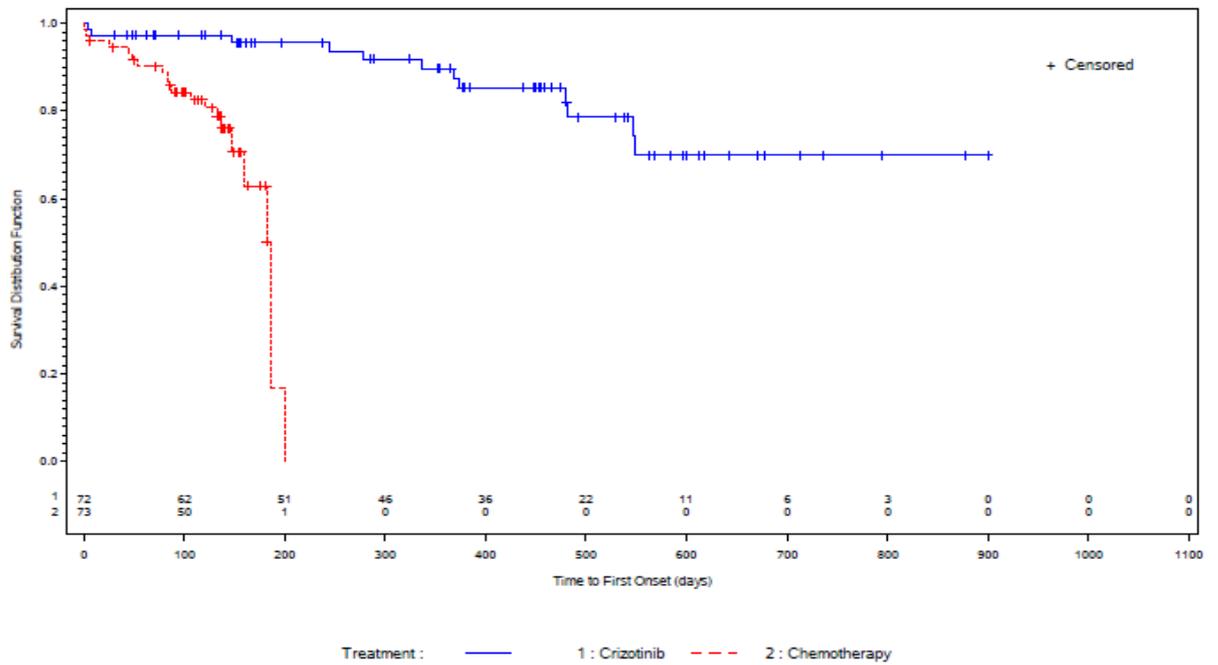
Geographic Region Group: Europe



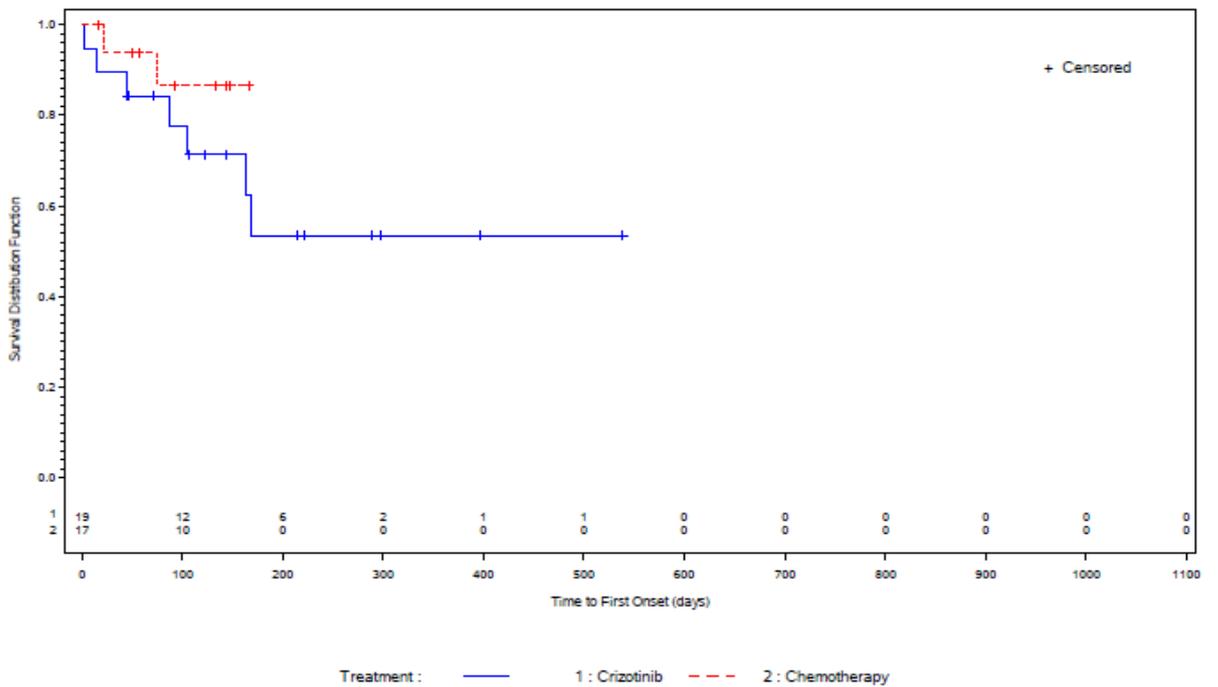
Geographic Region Group: North America



Geographic Region Group: Asia



Geographic Region Group: Other



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Rasse

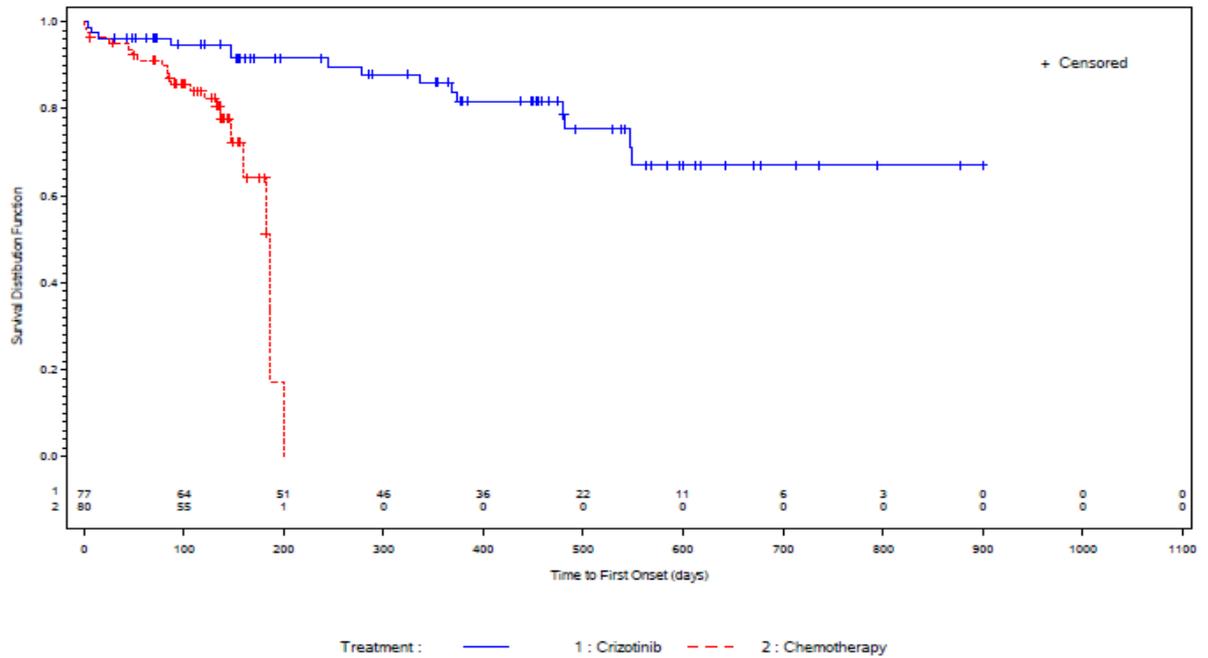
Tabelle 4-229: Subgruppenergebnisse (Rasse) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Sub- gruppe	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert¹	p-Wert
Asiaten	15/77 (19,5)	NA [NA-NA]	21/80 (26,3)	186 [160-187]	0,103 [0,036-0,298] p<0,001	0,197
Nicht-Asiaten	20/94 (21,3)	NA [NA-NA]	17/89 (19,1)	213 [170-227]	0,465 [0,219-0,984] p=0,045	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis						
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe						

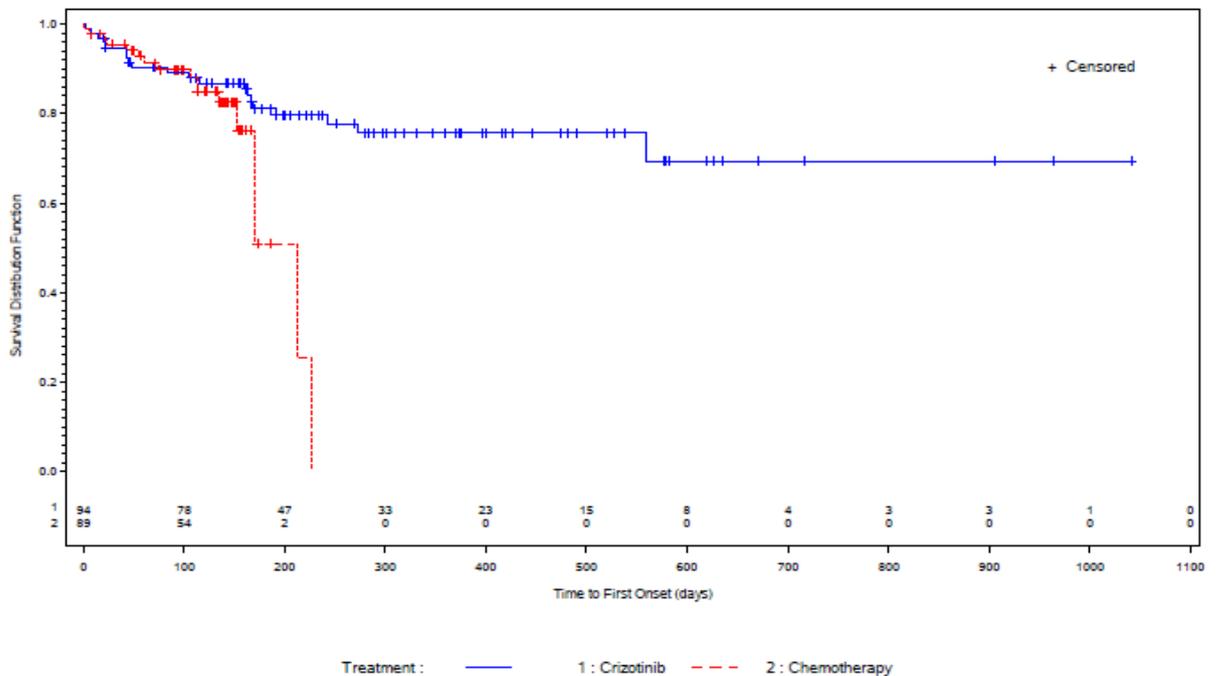
Für die Subgruppen der Asiaten bzw. der Nicht-Asiaten liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,046). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind für beide Subgruppen jeweils statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib (p<0,001 bzw. p=0,045).

Abbildung 131: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten)

Race Group: Asian



Race Group: Non-Asian



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.30 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenembolie – RCT

Tabelle 4-230: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenembolie

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,453
Hirnmetastasen	p = 0,998
Region	p = 0,659
Rasse	p = 0,973
ECOG-PS	p = 0,990
Geschlecht	p = 0,624

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.31 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag – RCT

Tabelle 4-231: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,320
Hirnmetastasen	p = 0,841
Region	p = 0,693
Rasse	p = 0,561
ECOG-PS	p = 1,000
Geschlecht	p = 0,537

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.32 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stomatitis – RCT

Tabelle 4-232: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stomatitis

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,986
Hirnmetastasen	p = 0,492
Region	p = 0,637
Rasse	p = 0,238
ECOG-PS	p = 0,987
Geschlecht	p = 0,119

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

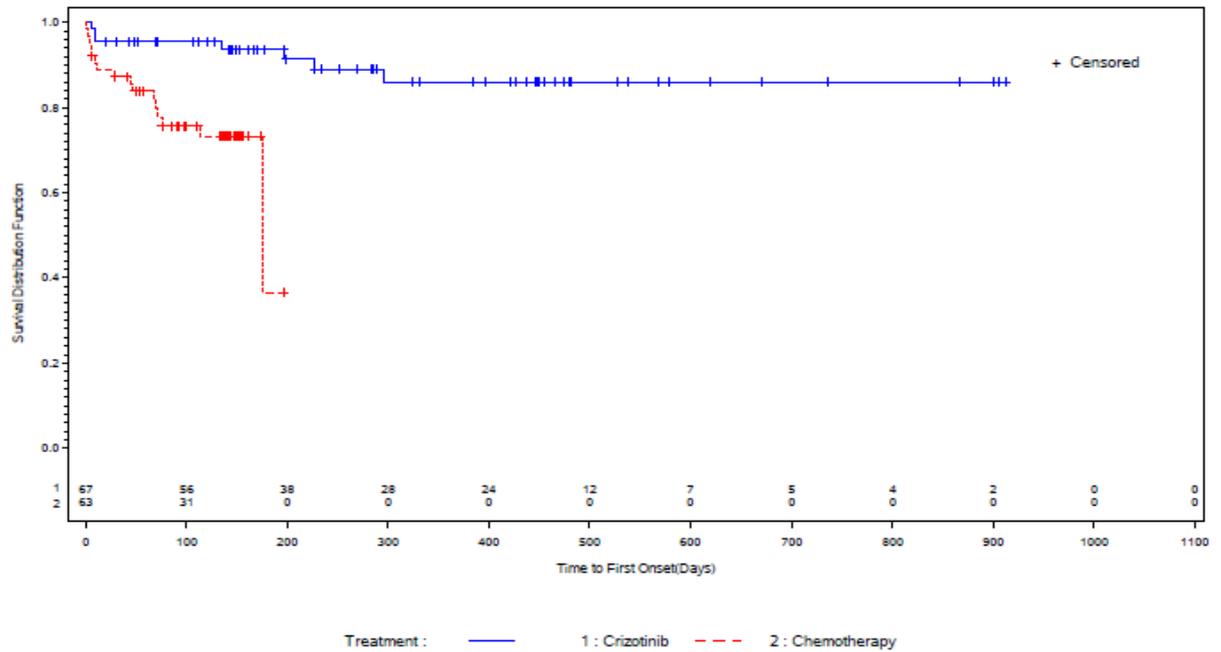
Tabelle 4-233: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stomatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
Sub- gruppe	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert¹	p-Wert
männlich	7/67 (10,4)	NA [NA-NA]	16/63 (25,4)	175 [175-NA]	0,160 [0,050-0,511] p=0,002	0,119
weiblich	17/104 (16,3)	NA [NA-NA]	18/106 (17,0)	280 [NA-NA]	0,559 [0,266-1,174] p=0,124	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis						
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe						

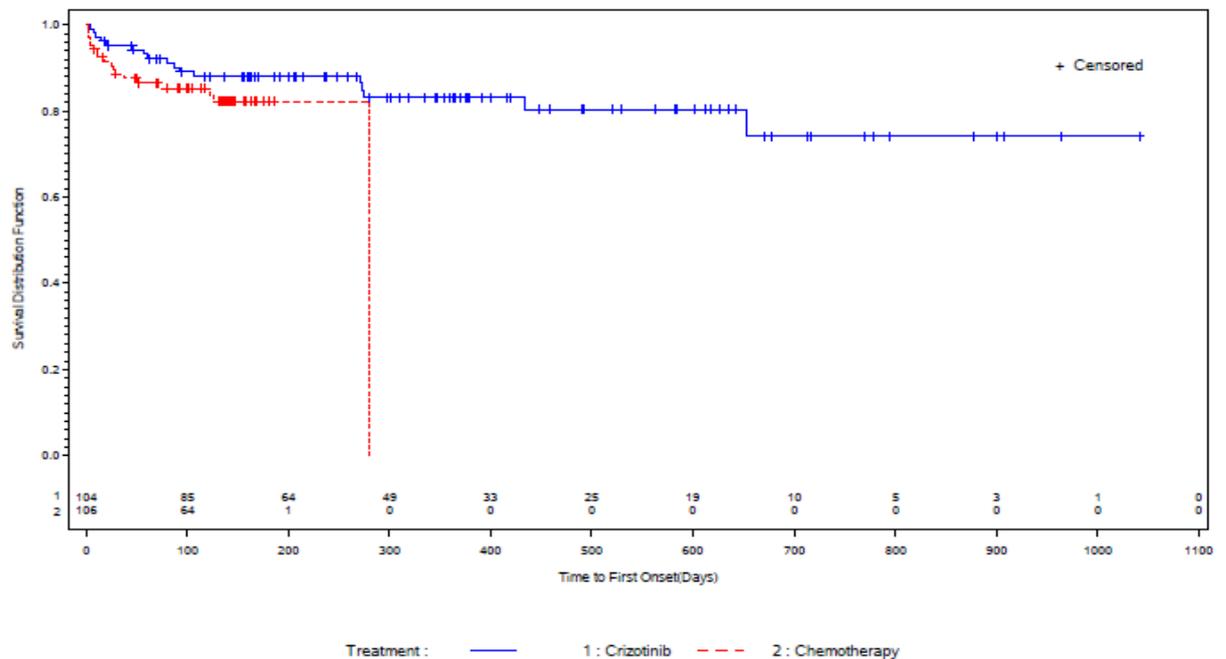
Für die Subgruppen der männlichen und weiblichen Patienten liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,119). Das Hazard Ratio für die männlichen Patienten ist statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib (p=0,002). Für die weiblichen Patienten ist der beobachtete Unterschied nicht statistisch signifikant.

Abbildung 132: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stomatitis (oben: männlich, unten: weiblich)

Gender Group: Male



Gender Group: Female



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

4.3.1.3.2.33 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope – RCT

Tabelle 4-234: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 1,000
Hirnmetastasen	p = 1,000
Region	p = 1,000
Rasse	p = 0,996
ECOG-PS	p = 1,000
Geschlecht	p = 1,000

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.34 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie – RCT

Tabelle 4-235: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,534
Hirnmetastasen	p = 0,995
Region	p = 0,716
Rasse	p = 0,602
ECOG-PS	p = 0,995
Geschlecht	p = 0,993

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.35 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektion der oberen Atemwege – RCT

Tabelle 4-236: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektion der oberen Atemwege

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,438
Hirnmetastasen	p = 0,916
Region	p = 0,231
Rasse	p = 0,105
ECOG-PS	p = 1,000
Geschlecht	p = 0,906

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

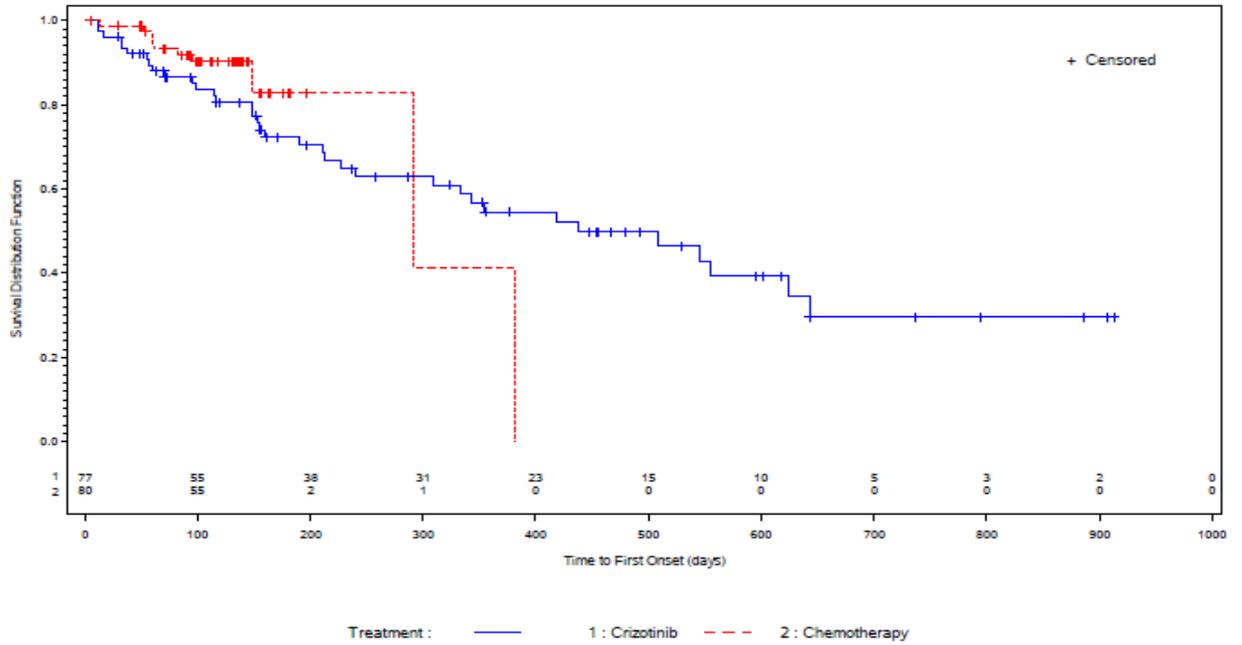
Tabelle 4-237: Subgruppenergebnisse (Rasse) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektion der oberen Atemwege aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014 Sub- gruppe	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test p-Wert
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ¹	
Asiaten	35/77 (45,5)	438 [309-643]	10/80 (12,5)	292 [292-381]	1,438 [0,653-3,166] p=0,367	0,105
Nicht-Asiaten	20/94 (21,3)	NA [552-NA]	11/89 (12,4)	204 [NA-NA]	0,631 [0,262-1,518] p=0,304	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis						
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe						

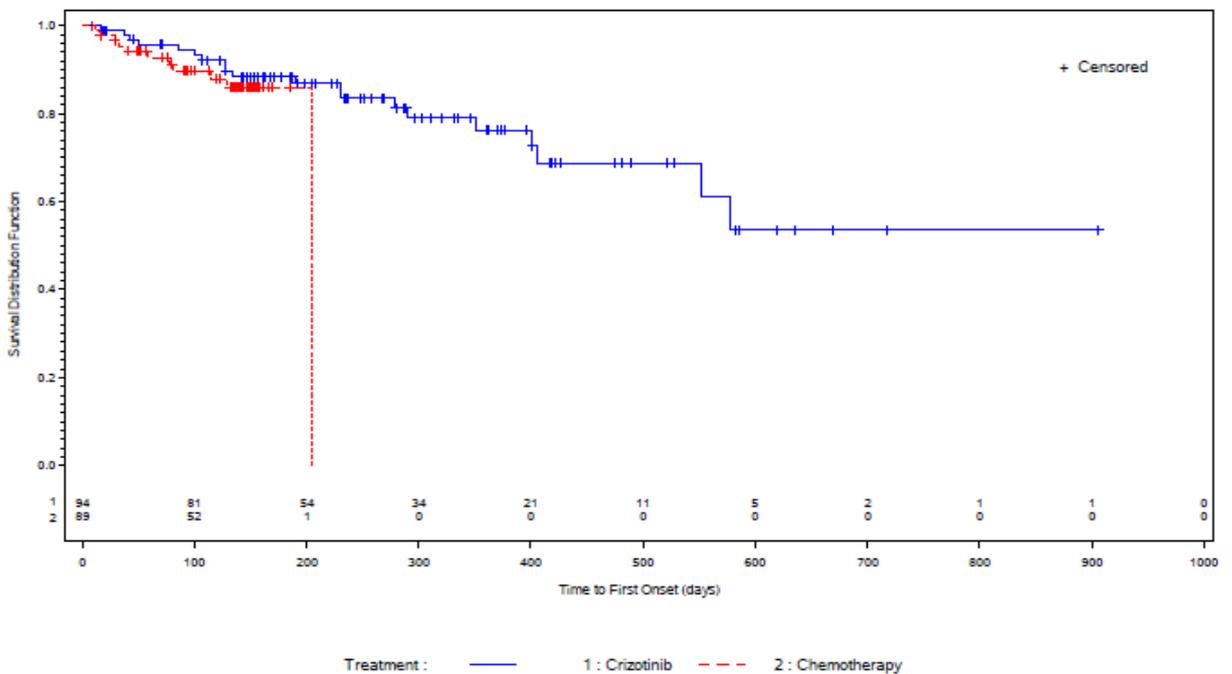
Für die Subgruppen der Asiaten bzw. der Nicht-Asiaten liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,105). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Abbildung 133: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektion der oberen Atemwege (oben: Asiaten, unten: Nicht-Asiaten)

Race Group: Asian



Race Group: Non-Asian



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.36 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörung – RCT

Tabelle 4-238: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörung

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,334
Hirnmetastasen	p = 0,500
Region	p = 0,298
Rasse	p = 0,912
ECOG-PS	p = 0,981
Geschlecht	p = 0,612

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.37 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste – RCT

Tabelle 4-239: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,995
Hirnmetastasen	p = 0,993
Region	p = 1,000
Rasse	p = 0,994
ECOG-PS	p = 1,000
Geschlecht	p = 0,993

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.38 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Appetitlosigkeit – RCT

Tabelle 4-240: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Appetitlosigkeit

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,989
Hirnmetastasen	p = 0,451
Region	p = 0,151
Rasse	p = 0,937
ECOG-PS	p = 0,462
Geschlecht	p = 0,651

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

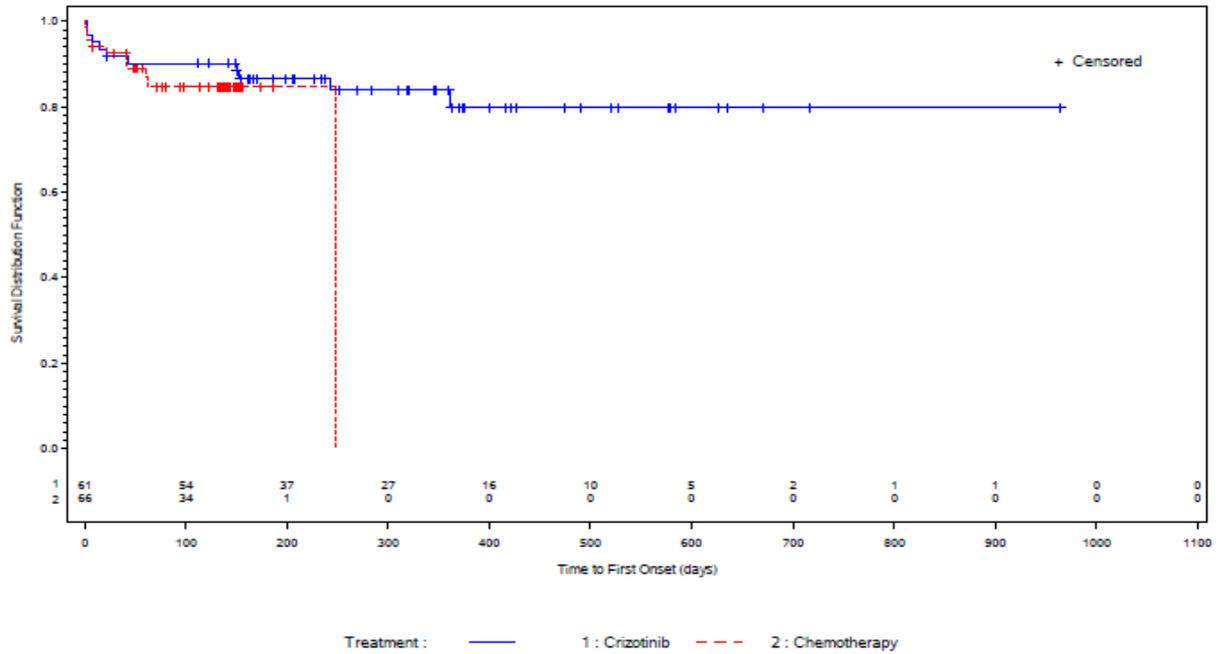
Tabelle 4-241: Subgruppenergebnisse (Region) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Appetitlosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1014 Sub- gruppe	Crizotinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions- test
	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ¹	p-Wert
Europa	10/61 (16,4)	NA [NA-NA]	10/66 (15,2)	249 [NA-NA]	0,576 [0,213-1,560] p=0,278	0,151
Nordamerika	5/19 (26,3)	NA [781-NA]	8/13 (61,5)	39 [3-NA]	0,273 [0,082-0,910] p=0,035	
Asien	29/72 (40,3)	NA [464-NA]	35/73 (47,9)	438 [58-438]	0,492 [0,285-0,849] p=0,011	
Andere	7/19 (36,8)	NA [71-NA]	4/17 (23,5)	NA [NA-NA]	1,565 [0,457-5,355] p=0,475	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)						
¹ aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell						
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend						
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis						
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe						

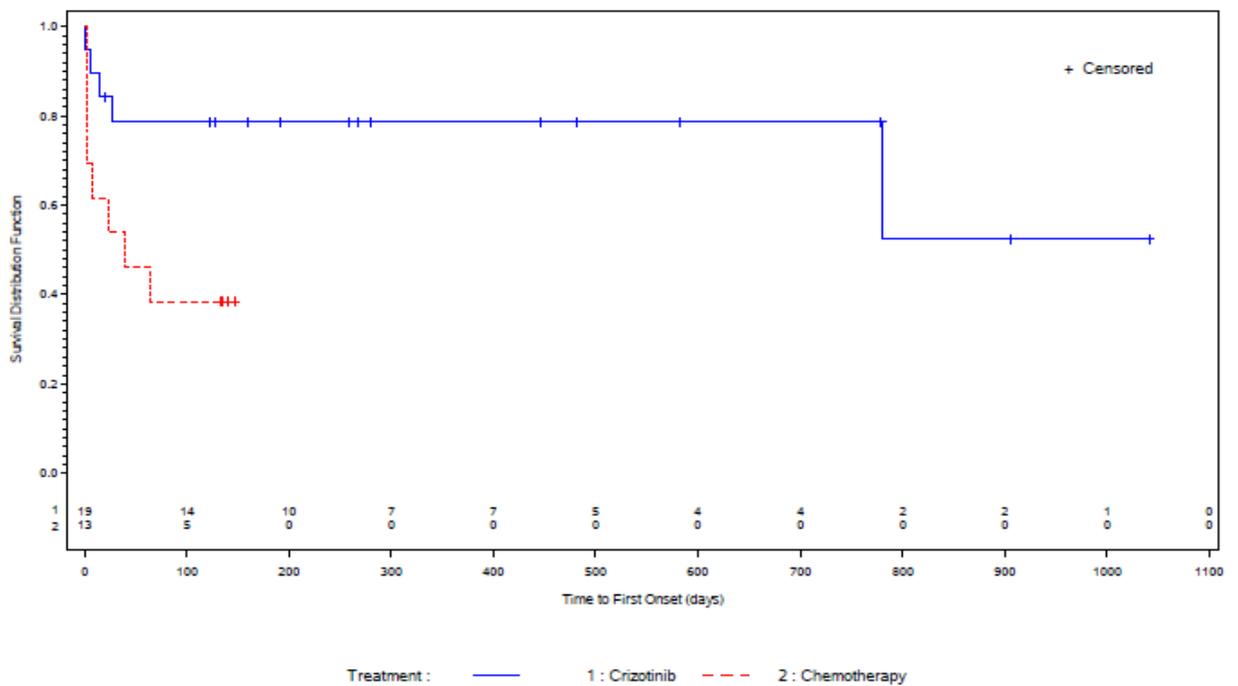
Für die Subgruppen der Patienten in den unterschiedlichen Regionen liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor ($p=0,151$). Für Nordamerika und Asien liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib vor ($p=0,035$ bzw. $p=0,011$). In den Europa und den „anderen Regionen“ sind die beobachteten Unterschiede zwischen den Studienarmen jeweils nicht statistisch signifikant.

Abbildung 134: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Appetitlosigkeit (Reihenfolge: Europa, Nordamerika, Asien, Andere)

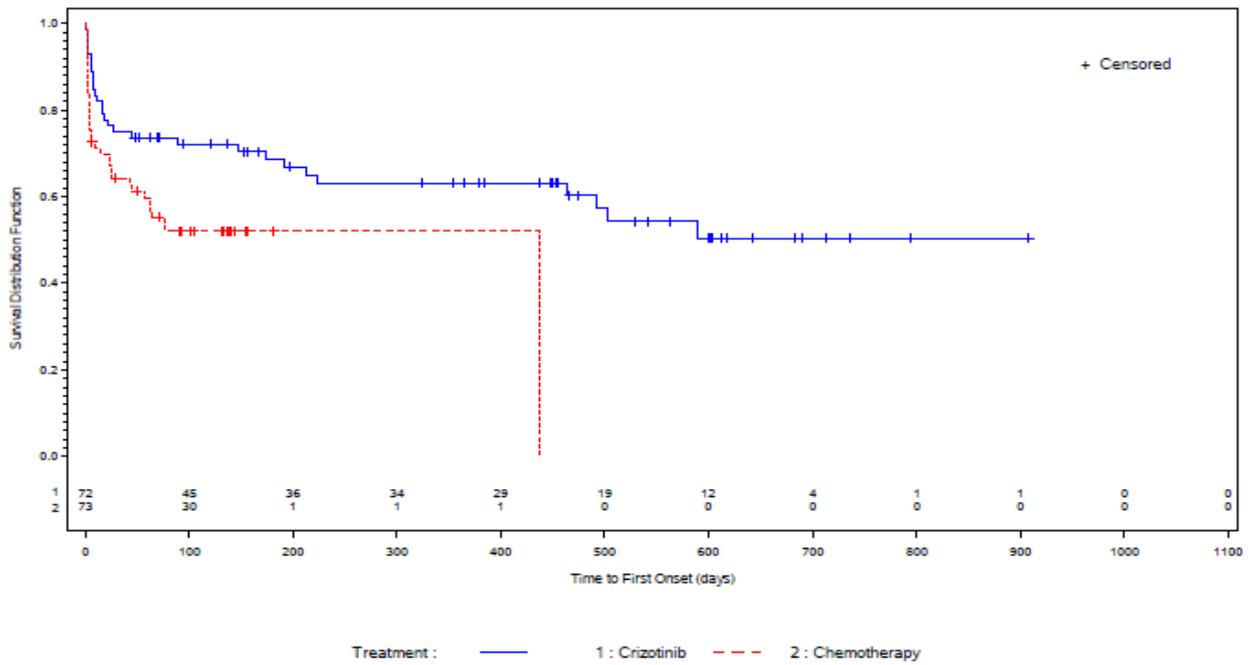
Geographic Region Group: Europe



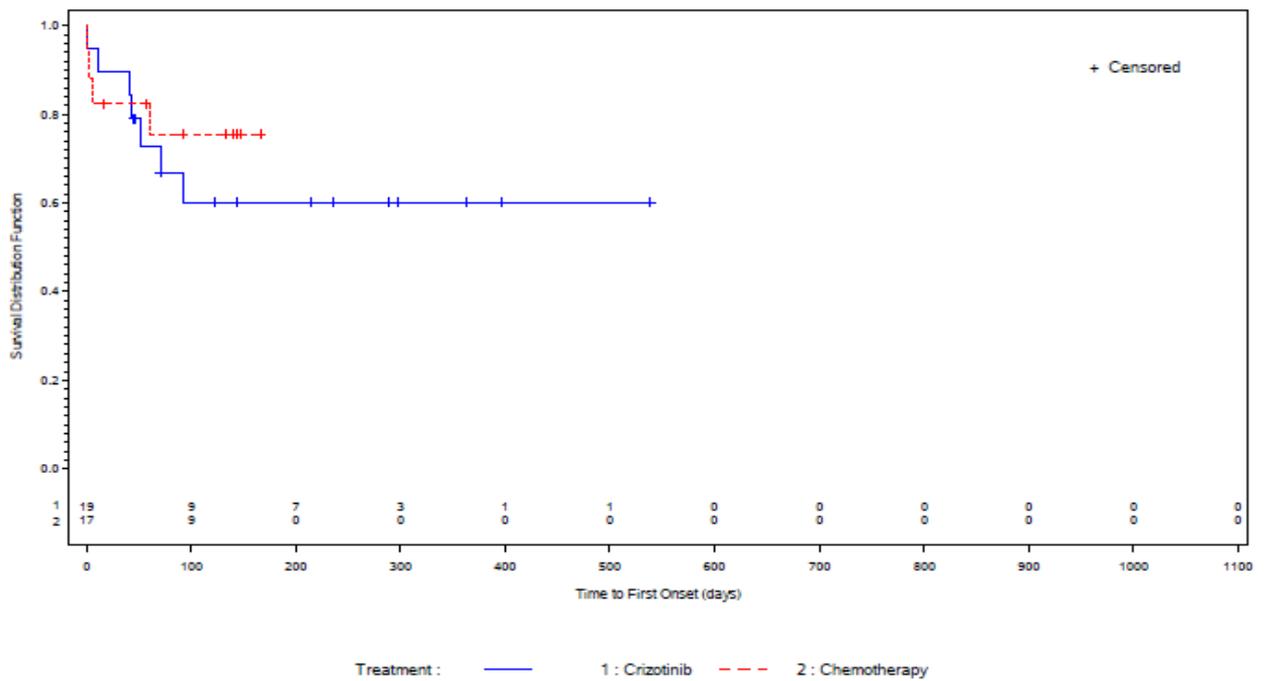
Geographic Region Group: North America



Geographic Region Group: Asia



Geographic Region Group: Other



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.39 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tinnitus – RCT

Tabelle 4-242: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tinnitus

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,327
Hirnmetastasen	p = 0,394
Region	p = 0,863
Rasse	p = 0,784
ECOG-PS	p = 0,993
Geschlecht	p = 0,991

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (41)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Rasse

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der in den obigen Abschnitten dargestellten Effekte der eingeschlossenen Studie PROFILE 1014 zusammengefasst. Die Darstellung erfolgt separat für die einzelnen Endpunkte. Die Interpretation der Ergebnisse bezüglich des Zusatznutzens erfolgt in den entsprechenden Abschnitten in 4.4.

Subgruppenergebnisse werden in der Tabelle jeweils aufgeführt, falls im konkreten Fall mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (d.h. Interaktions-p-Wert $< 0,20$). Eine Interpretation des Zusatznutzens auf Ebene der Subgruppen ist erforderlich und wird in Abschnitt 4.4 vorgenommen, wenn ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Interaktions-p-Wert $< 0,05$).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-243: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene

Studie: PROFILE 1014	RR, HR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert	Interaktions- test ^a p-Wert
Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR: 0,45 [0,35-0,60], p<0,001	
Mortalität: Gesamtüberleben (OS)	HR: 0,82 [0,54-1,26], p=0,180	
Alter:	< 65 Jahre HR: 1,20 [0,75-1,93], p=0,775	0,025
Hirnmetastasen:	≥ 65 Jahre HR: 0,31 [0,10-0,93], p=0,014 Hirnmetastasen HR: 1,38 [0,66-2,89], p=0,804 Keine Hirnmetastasen HR: 0,73 [0,44-1,20], p=0,106	0,135
gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 Responderanalysen (Verbesserung)		
- Globaler Gesundheitszustand	RR: 1,8 [1,3-2,7], p<0,001	
- Körperliche Funktion	RR: 2,0 [1,3-3,1], p<0,001	
Alter:	< 65 Jahre RR: 2,4 [1,5-3,9], p<0,001	0,114
ECOG-PS:	≥ 65 Jahre RR: 1,0 [0,4-2,7], p=0,959 ECOG-PS=0-1 RR: 2,3 [1,4-3,5], p<0,001 ECOG-PS=2 RR: 0,6 [0,2-1,8], p=0,334	0,072
- Rollenfunktion	RR: 1,5 [1,0-2,0], p=0,023	
Alter:	< 65 Jahre RR: 1,6 [1,1-2,3], p=0,009	0,111
Hirnmetastasen:	≥ 65 Jahre RR: 0,7 [0,2-2,0], p=0,473 Hirnmetastasen RR: 2,1 [1,1-4,1], p=0,020 Keine Hirnmetastasen RR: 1,3 [0,9-1,9], p=0,206	0,173
- Emotionale Funktion	RR: 1,5 [1,1-2,0], p=0,009	
- Kognitive Funktion	RR: 1,6 [1,0-2,7], p=0,048	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- Soziale Funktion		RR: 1,4 [1,0-1,9], p=0,059	
	Alter:	< 65 Jahre RR: 1,4 [1,0-2,0], p=0,029	0,153
		≥ 65 Jahre RR: 0,7 [0,2-2,0], p=0,473	
	Geschlecht:	männlich RR: 1,0 [0,6-1,7], p=0,889	0,192
		weiblich RR: 1,6 [1,1-2,4], p=0,022	
gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 Risiko zur Verschlechterung (Time-to-Deterioration)			
- Globaler Gesundheitszustand		HR: 0,48 [0,36-0,65], p<0,001	
	Hirnmetastasen:	Hirnmetastasen HR: 0,84 [0,46-1,52], p=0,577	0,025
		Keine Hirnmetastasen HR: 0,40 [0,28-0,57], p<0,001	
- Körperliche Funktion		HR: 0,46 [0,32-0,66], p<0,001	
	ECOG-PS:	ECOG-PS=0-1 HR: 0,44 [0,31-0,64], p<0,001	0,162
		ECOG-PS=2 HR: 2,11 [0,22-20,48], p=0,528	
- Rollenfunktion		HR: 0,56 [0,42-0,76], p<0,001	
	Alter:	< 65 Jahre HR: 0,52 [0,37-0,73], p<0,001	0,149
		≥ 65 Jahre HR: 0,84 [0,43-1,66], p=0,632	
- Emotionale Funktion		HR: 0,56 [0,39-0,79], p=0,001	
- Kognitive Funktion		HR: 0,71 [0,53-0,95], p=0,023	
	Region:	Europa HR: 0,72 [0,43-1,22], p=0,217	0,118
		Nordamerika HR: 2,79 [0,75-10,33], p=0,116	
		Asien HR: 0,60 [0,39-0,93], p=0,024	
		Andere HR: 0,52 [0,23-1,19], p=0,119	
	Rasse:	Asiaten HR: 0,58 [0,38-0,88], p=0,011	0,064
		Nicht-Asiaten HR: 0,86 [0,56-1,31], p=0,476	
	Geschlecht:	männlich HR: 0,43 [0,26-0,72], p=0,001	0,046
		weiblich HR: 0,94 [0,65-1,35], p=0,725	
- Soziale Funktion		HR: 0,71 [0,52-0,95], p=0,027	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 Responderanalysen (Verbesserung)			
- Müdigkeit	Alter:	RR: 1,5 [1,1-2,0], p=0,008 < 65 Jahre RR: 1,6 [1,2-2,3], p=0,003 ≥ 65 Jahre RR: 0,8 [0,3-1,9], p=0,640	0,114
- Übelkeit und Erbrechen	Geschlecht:	RR: 1,2 [0,8-2,0], p=0,353 männlich RR: 1,9 [0,9-4,1], p=0,100 weiblich RR: 1,0 [0,5-1,7], p=0,878	0,170
- Schmerzen		RR: 1,3 [1,0-1,6], p=0,096	
- Atemnot	Alter	RR: 1,4 [1,1-1,9], p=0,010 < 65 Jahre RR: 1,6 [1,1-2,1], p=0,004 ≥ 65 Jahre RR: 0,8 [0,3-1,9], p=0,640	0,128
	Hirnmetastasen:	Hirnmetastasen RR: 2,8 [1,5-5,2], p<0,001 Keine Hirnmetastasen RR: 1,2 [0,8-1,6], p=0,365	0,009
- Schlaflosigkeit		RR: 1,2 [0,9-1,5], p=0,276	
- Appetitlosigkeit	Alter:	RR: 1,3 [0,9-1,8], p=0,143 < 65 Jahre RR: 1,6 [1,1-2,4], p=0,017 ≥ 65 Jahre RR: 0,5 [0,2-1,3], p=0,123	0,019
- Verstopfung		RR: 0,9 [0,6-1,4], p=0,614	
- Diarrhoe	Alter:	RR: 0,7 [0,4-1,2], p=0,234 < 65 Jahre RR: 0,6 [0,3-1,1], p=0,072 ≥ 65 Jahre RR: 4,1 [0,5-36,7], p=0,168	0,085
	Hirnmetastasen:	Hirnmetastasen RR: 0,3 [0,1-1,0], p=0,034 Keine Hirnmetastasen RR: 1,0 [0,5-1,9], p=0,941	0,084
- Finanzielle Schwierigkeiten	ECOG-PS:	RR: 1,1 [0,7-1,7], p=0,560 ECOG-PS=0-1 RR: 1,2 [0,8-1,9], p=0,374 ECOG-PS=2 RR: 0,4 [0,1-1,5], p=0,158	0,127

Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 Risiko zur Verschlechterung (Time-to-Deterioration)				
- Müdigkeit	Hirnmetastasen:	Hirnmetastasen	HR: 0,58 [0,44-0,76], p<0,001	0,112
		Keine Hirnmetastasen	HR: 0,83 [0,49-1,40], p=0,490	
		Region:	Europa	
	Rasse:	Nordamerika	HR: 0,42 [0,17-1,01], p=0,052	0,106
		Asien	HR: 0,52 [0,34-0,79], p=0,003	
		Andere	HR: 1,38 [0,64-2,95], p=0,458	
	Rasse:	Asiaten	HR: 0,51 [0,34-0,77], p=0,002	0,133
		Nicht-Asiaten	HR: 0,66 [0,46-0,94], p=0,026	
- Übelkeit und Erbrechen	Geschlecht:		HR: 1,04 [0,80-1,34], p=0,825	0,136
		männlich	HR: 0,81 [0,52-1,26], p=0,375	
		weiblich	HR: 1,23 [0,90-1,68], p=0,243	
- Schmerzen	Rasse:		HR: 0,58 [0,42-0,80], p<0,001	0,121
		Asiaten	HR: 0,47 [0,29-0,77], p=0,003	
		Nicht-Asiaten	HR: 0,66 [0,43-1,02], p=0,065	
- Atemnot	Alter:		HR: 0,54 [0,36-0,80], p=0,002	0,084
		< 65 Jahre	HR: 0,47 [0,30-0,74], p=0,001	
		≥ 65 Jahre	HR: 0,99 [0,44-2,23], p=0,975	
	Hirnmetastasen:	Hirnmetastasen	HR: 0,31 [0,13-0,72], p=0,005	0,073
		Keine Hirnmetastasen	HR: 0,64 [0,41-1,01], p=0,053	
- Schlaflosigkeit	Hirnmetastasen:		HR: 0,60 [0,43-0,84], p=0,003	0,019
		Hirnmetastasen	HR: 1,19 [0,61-2,33], p=0,629	
		Keine Hirnmetastasen	HR: 0,49 [0,33-0,72], p<0,001	
- Appetitlosigkeit	Alter:		HR: 0,66 [0,49-0,89], p=0,009	0,194
		< 65 Jahre	HR: 0,61 [0,44-0,85], p=0,004	
		≥ 65 Jahre	HR: 1,05 [0,50-2,22], p=0,912	
	Hirnmetastasen:	Hirnmetastasen	HR: 1,08 [0,63-1,86], p=0,774	0,029
		Keine Hirnmetastasen	HR: 0,55 [0,38-0,79], p=0,002	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- Verstopfung		HR: 1,13 [0,86-1,48], p=0,376 < 65 Jahre HR: 1,01 [0,75-1,36], p=0,907 ≥ 65 Jahre HR: 2,07 [1,04-4,11], p=0,037	0,091
- Diarrhoe		HR: 2,23 [1,65-3,00], p<0,001	
- Finanzielle Schwierigkeiten		HR: 0,89 [0,60-1,32], p=0,570	
Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 Responderanalysen (Verbesserung)			
- Atemnot	Alter:	RR: 1,7 [1,2-2,4], p=0,001 < 65 Jahre RR: 1,8 [1,3-2,7], p<0,001 ≥ 65 Jahre RR: 0,8 [0,3-2,3], p=0,653	0,102
	Rasse:	Asiaten RR: 2,3 [1,4-4,0], p=0,001 Nicht-Asiaten RR: 1,3 [0,9-2,1], p=0,180	0,122
- Husten	ECOG-PS:	RR: 1,3 [1,1-1,6], p=0,013 ECOG-PS=0-1 RR: 1,2 [1,0-1,5], p=0,055 ECOG-PS=2 RR: 4,4 [0,8-26,0], p=0,010	0,052
- Bluthusten	Hirnmetastasen:	RR: 1,1 [0,6-2,1], p=0,760 Hirnmetastasen RR: 5,0 [1,2-21,4], p=0,012 Keine Hirnmetastasen RR: 0,6 [0,2-1,3], p=0,162	0,008
	Rasse:	Asiaten RR: 0,7 [0,3-1,8], p=0,500 Nicht-Asiaten RR: 1,9 [0,7-5,3], p=0,217	0,174
- Mundschmerzen	ECOG-PS:	RR: 1,3 [0,6-2,8], p=0,442 ECOG-PS=0-1 RR: 1,6 [0,7-3,5], p=0,265 ECOG-PS=2 RR: 0,3 [0,0-2,4], p=0,207	0,140
- Schluckbeschwerden		RR: 0,6 [0,4-1,1], p=0,125	
- Periphere Neuropathie	Hirnmetastasen:	RR: 0,6 [0,4-1,1], p=0,092 Hirnmetastasen RR: 1,1 [0,5-2,9], p=0,775 Keine Hirnmetastasen RR: 0,4 [0,2-0,9], p=0,025	0,126

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- Haarausfall	Geschlecht:	RR: 1,2 [0,7-2,0], p=0,560 Männlich RR: 2,3 [0,8-7,1], p=0,115 Weiblich RR: 0,9 [0,5-1,7], p=0,714	0,137
- Schmerzen (Thorax)	Region:	RR: 1,2 [0,9-1,7], p=0,276 Europa RR: 0,7 [0,4-1,3], p=0,250 Nordamerika RR: 2,5 [0,6-10,3], p=0,155 Asien RR: 1,5 [0,9-2,4], p=0,123 Andere RR: 1,6 [0,6-4,4], p=0,387	0,154
- Schmerzen (Arm oder Schulter)	Alter: ECOG-PS:	RR: 1,1 [0,8-1,5], p=0,553 < 65 Jahre RR: 1,2 [0,9-1,7], p=0,236 ≥ 65 Jahre RR: 0,4 [0,1-1,3], p=0,105 ECOG-PS=0-1 RR: 1,0 [0,7-1,4], p=0,940 ECOG-PS=2 RR: 1,9 [0,6-6,0], p=0,158	0,061 0,186
- Schmerzen (andere)	Rasse: ECOG-PS:	RR: 1,0 [0,7-1,3], p=0,814 Asiaten RR: 1,2 [0,8-1,9], p=0,426 Nicht-Asiaten RR: 0,8 [0,5-1,2], p=0,285 ECOG-PS=0-1 RR: 1,0 [0,7-1,4], p=0,935 ECOG-PS=2 RR: 0,4 [0,1-1,5], p=0,158	0,190 0,175
Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 Risiko zur Verschlechterung (Time-to-Deterioration)			
- Atemnot	Alter: ECOG-PS:	HR: 0,55 [0,40-0,74], p<0,001 < 65 Jahre HR: 0,52 [0,37-1,47], p<0,001 ≥ 65 Jahre HR: 0,74 [0,37-1,47], p=0,400 ECOG-PS=0-1 HR: 0,56 [0,41-0,76], p<0,001 ECOG-PS=2 HR: 0,32 [0,07-1,52], p=0,153	0,180 0,192

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- Husten	ECOG-PS:	HR: 0,57 [0,37-0,87], p=0,009 ECOG-PS=0-1 HR: 0,61 [0,40-0,94], p=0,024 ECOG-PS=2 HR: 0,11 [0,01-1,06], p=0,033	0,091
	Alter:	< 65 Jahre HR: 0,66 [0,42-1,05], p=0,080 ≥ 65 Jahre HR: 0,29 [0,10-0,91], p=0,026	0,096
- Bluthusten		HR: 0,56 [0,26-1,20], p=0,131	
- Mundschmerzen	Region:	HR: 0,63 [0,45-0,88], p=0,007 Europa HR: 0,71 [0,39-1,32], p=0,292 Nordamerika HR: 0,14 [0,03-0,68], p=0,005 Asien HR: 0,69 [0,42-1,11], p=0,115 Andere HR: 0,80 [0,30-2,14], p=0,667	0,154
- Schluckbeschwerden		HR: 1,19 [0,81-1,76], p=0,383	
- Periphere Neuropathie	Region:	HR: 0,98 [0,71-1,35], p=0,904 Europa HR: 1,85 [1,11-3,06], p=0,018 Nordamerika HR: 0,79 [0,24-2,58], p=0,685 Asien HR: 0,59 [0,37-0,97], p=0,034 Andere HR: 1,32 [0,42-4,15], p=0,639	0,010
	Rasse:	Asiaten HR: 0,61 [0,38-0,99], p=0,043 Nicht-Asiaten HR: 1,48 [0,95-2,30], p=0,084	0,004
- Haarausfall	Hirnmetastasen:	HR: 0,29 [0,19-0,42], p<0,001 Hirnmetastasen HR: 0,51 [0,23-1,12], p=0,087 Keine Hirnmetastasen HR: 0,24 [0,16-0,38], p<0,001	0,019

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- Schmerzen (Thorax)	Alter:	< 65 Jahre	HR: 0,65 [0,44-0,96], p=0,029	0,074
		≥ 65 Jahre	HR: 0,58 [0,37-0,90], p=0,015	
	Hirnmetastasen:	Hirnmetastasen	HR: 1,14 [0,47-2,74], p=0,784	0,189
		Keine Hirnmetastasen	HR: 0,85 [0,41-1,77], p=0,669	
	Rasse:	Asiaten	HR: 0,58 [0,36-0,93], p=0,023	0,156
		Nicht-Asiaten	HR: 0,55 [0,31-0,98], p=0,040	
	Geschlecht:	männlich	HR: 0,74 [0,43-1,28], p=0,278	0,173
weiblich		HR: 0,43 [0,21-0,90], p=0,022		
- Schmerzen (Arm oder Schulter)	Region:		HR: 0,88 [0,59-1,31], p=0,543	0,103
		Europa	HR: 1,28 [0,66-2,45], p=0,461	
Nordamerika		HR: 4,49 [0,54-37,37], p=0,130		
Asien		HR: 0,56 [0,30-1,05], p=0,069		
Rasse:	Andere	HR: 0,63 [0,21-1,87], p=0,404	0,010	
	Asiaten	HR: 0,51 [0,27-0,95], p=0,031		
	Nicht-Asiaten	HR: 1,35 [0,78-2,34], p=0,279		
- Schmerzen (andere)	Region:		HR: 0,91 [0,65-1,28], p=0,612	0,019
		Europa	HR: 1,24 [0,70-2,20], p=0,464	
		Nordamerika	HR: 9,92 [1,27-77,56], p=0,008	
		Asien	HR: 0,54 [0,32-0,90], p=0,017	
	Rasse:	Andere	HR: 0,86 [0,32-2,28], p=0,754	0,003
		Asiaten	HR: 0,52 [0,32-0,86], p=0,010	
		Nicht-Asiaten	HR: 1,56 [0,96-2,54], p=0,073	
	ECOG-PS:	ECOG-PS=0-1	HR: 0,83 [0,58-1,17], p=0,286	0,083
		ECOG-PS=2	HR: 4,92 [0,60-40,31], p=0,100	
	Geschlecht:	männlich	HR: 1,42 [0,78-2,57], p=0,250	0,070
weiblich		HR: 0,73 [0,48-1,10], p=0,137		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<p>Morbidität (PRO): Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) (TTD)</p> <p>ECOG-PS:</p>	<p>HR: 0,62 [0,47-0,80], p<0,001 ECOG-PS=0-1 HR: 0,60 [0,45-0,79], p<0,001 ECOG-PS=2 HR: 0,33 [0,09-1,19], p=0,123</p>	<p>0,132</p>
<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4</p> <p>Alter:</p>	<p>HR: 0,68 [0,50-0,93], p=0,015 < 65 Jahre HR: 0,79 [0,56-1,11], p=0,171 ≥ 65 Jahre HR: 0,37 [0,16-0,83], p=0,186</p>	<p>0,062</p>
<p>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)</p>	<p>HR: 0,70 [0,46-1,07], p=0,098</p>	<p></p>
<p>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten</p> <p>ECOG-PS:</p> <p>Region:</p>	<p>HR: 0,43 [0,21-0,86], p=0,017 ECOG-PS=0-1 HR: 0,49 [0,23-1,02], p=0,055 ECOG-PS=2 HR: 0,09 [0,01-0,85], p=0,036 Europa HR: 0,08 [0,01-0,60], p=0,014 Nordamerika HR: 1,45 [0,13-15,96], p=0,763 Asien HR: 0,40 [0,13-1,22], p=0,107 Andere HR: 3,79 [0,44-32,86], p=0,227</p>	<p>0,081 0,170</p>
<p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie</p> <p>Rasse:</p>	<p>HR: 0,18 [0,06-0,50], p=0,001 Asiaten HR: 0,17 [0,04-0,71], p=0,016 Nicht-Asiaten HR: 0,23 [0,06-0,87], p=0,031</p>	<p>0,063</p>
<p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie</p> <p>Alter:</p> <p>Hirnmetastasen:</p> <p>Region:</p> <p>Rasse:</p>	<p>HR: 0,16 [0,09-0,31], p<0,001 < 65 Jahre HR: 0,22 [0,11-0,43], p<0,001 ≥ 65 Jahre HR: 0,05 [0,01-0,35], p=0,003 Hirnmetastasen HR: 0,54 [0,18-1,65], p=0,278 Keine Hirnmetastasen HR: 0,10 [0,04-0,24], p<0,001 Europa HR: 0,16 [0,05-0,55], p=0,004 Nordamerika HR: 1,06 [0,24-4,76], p=0,936 Asien HR: 0,09 [0,03-0,28], p<0,001 Andere HR: 0,11 [0,01-0,88], p=0,037 Asiaten HR: 0,08 [0,04-0,71], p=0,016 Nicht-Asiaten HR: 0,23 [0,02-0,26], p<0,001</p>	<p>0,096 0,007 0,084 0,079</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ECOG-PS:	ECOG-PS=0-1	HR: 0,14 [0,07-0,29], p<0,001	0,151
	ECOG-PS=2	HR: 0,60 [0,08-4,30], p=0,611	
Geschlecht:	männlich	HR: 0,09 [0,03-0,30], p<0,001	0,173
	weiblich	HR: 0,23 [0,11-0,50], p<0,001	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Asthenie		HR: 0,31 [0,17-0,55], p<0,001	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie		HR: 18,57 [2,49-138,74], p=0,004	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung		HR: 1,11 [0,76-1,62], p=0,579	
Rasse:	Asiaten	HR: 1,48 [0,86-2,57], p=0,160	0,164
	Nicht-Asiaten	HR: 0,84 [0,50-1,41], p=0,506	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe		HR: 5,71 [3,59-9,08], p<0,001	
Alter:	< 65 Jahre	HR: 6,47 [3,79-11,06], p<0,001	0,188
	≥ 65 Jahre	HR: 3,49 [1,31-9,31], p=0,013	
Geschlecht:	männlich	HR: 10,89 [3,87-30,66], p<0,001	0,167
	weiblich	HR: 4,57 [2,70-7,75], p<0,001	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit		HR: 0,81 [0,60-1,08], p=0,147	
ECOG-PS:	ECOG-PS=0-1	HR: 0,74 [0,55-0,99], p=0,046	0,009
	ECOG-PS=2	HR: 4,96 [1,04-23,79], p=0,045	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen		HR: 1,14 [0,81-1,62], p=0,456	
Alter:	< 65 Jahre	HR: 1,00 [0,70-1,48], p=0,907	0,163
	≥ 65 Jahre	HR: 2,17 [0,77-6,11], p=0,145	
Geschlecht:	männlich	HR: 0,76 [0,39-1,50], p=0,432	0,120
	weiblich	HR: 1,42 [0,94-2,14], p=0,095	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwindel		HR: 1,01 [0,52-1,95], p=0,974	
Rasse:	Asiaten	HR: 0,89 [0,38-2,12], p=0,797	0,175
	Nicht-Asiaten	HR: 1,20 [0,42-3,40], p=0,731	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schluckbeschwerden		HR: 5,25 [2,56-10,77], p<0,001	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Atemnot		HR: 0,52 [0,28-0,97], p=0,040	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem	Alter:	< 65 Jahre	HR: 2,79 [1,69-4,59], p<0,001	0,043
		≥ 65 Jahre	HR: 2,18 [1,29-3,68], p=0,003	
	Hirnmetastasen:	Hirnmetastasen	HR: 17,42 [2,26-134,47], p=0,006	0,150
		Keine Hirnmetastasen	HR: 1,68 [0,71-3,97], p=0,242	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung			HR: 3,25 [0,90-11,82], p=0,073	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasenwerte			HR: 2,43 [1,48-4,01], p<0,001	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit	Region:	Europa	HR: 0,52 [0,35-0,78], p=0,001	0,115
		Nordamerika	HR: 0,53 [0,24-1,15], p=0,109	
		Asien	HR: 0,13 [0,04-0,48], p=0,002	
		Andere	HR: 0,69 [0,39-1,23], p=0,211	
		Andere	HR: 0,48 [0,18-1,29], p=0,144	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität			zu wenig Ereignisse	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie			HR: 0,27 [0,06-1,10], p=0,067	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenkrankheit			HR: 0,87 [0,06-13,55], p=0,919	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie	Rasse:	Asiaten	HR: 0,13 [0,05-0,35], p<0,001	0,095
		Nicht-Asiaten	HR: 0,07 [0,02-0,32], p<0,001	
		Nicht-Asiaten	HR: 0,29 [0,08-1,13], p=0,074	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie	Geschlecht:	männlich	HR: 0,31 [0,19-0,52], p<0,001	0,041
		männlich	HR: 0,20 [0,08-0,49], p<0,001	
		weiblich	HR: 0,40 [0,22-0,75], p=0,004	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie	Region:	Europa	HR: 0,26 [0,15-0,48], p<0,001	0,046
		Nordamerika	HR: 0,32 [0,10-1,01], p=0,052	
		Asien	HR: 0,43 [0,13-1,43], p=0,170	
	Rasse:	Andere	HR: 0,04 [0,01-0,15], p<0,001	
		Asiaten	HR: 2,37 [0,47-12,06], p=0,298	
		Nicht-Asiaten	HR: 0,10 [0,04-0,30], p<0,001	
			HR: 0,47 [0,22-0,98], p=0,045	0,197
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenembolie		HR: 0,42 [0,15-1,18], p=0,100		
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag		HR: 0,58 [0,28-1,18], p=0,135		
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stomatitis	Geschlecht:	männlich	HR: 0,36 [0,20-0,66], p=0,001	0,119
		weiblich	HR: 0,16 [0,05-0,51], p=0,002	
			HR: 0,56 [0,27-1,17], p=0,124	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope		HR: 0,01 [0,001-0,19], p=0,002		
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie		HR: <0,001 [<0,001 - >99,99], p=0,985		
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektion der oberen Atemwege	Rasse:	Asiaten	HR: 0,96 [0,54-1,72], p=0,898	0,105
		Nicht-Asiaten	HR: 1,44 [0,65-3,17], p=0,367	
			HR: 0,63 [0,26-1,52], p=0,304	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörung		HR: 12,65 [7,49-21,36], p<0,001		
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste		HR: 0,94 [0,08-11,82], p=0,962		
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Appetitlosigkeit	Region:	Europa	HR: 0,56 [0,37-0,85], p=0,006	0,151
		Nordamerika	HR: 0,58 [0,21-1,56], p=0,278	
		Asien	HR: 0,27 [0,08-0,91], p=0,035	
		Andere	HR: 0,49 [0,29-0,85], p=0,011	
			HR: 1,57 [0,46-5,36], p=0,475	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tinnitus		HR: 0,21 [0,05-0,83], p=0,026		

Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, PRO = Patient Reported Outcome

^a angegeben, wenn p<0,2 (d.h. mind. Hinweis auf Effektmodifikation)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wird kein indirekter Vergleich zum Nachweis des Zusatznutzens durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht relevant.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-244: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

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

Tabelle 4-245: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-246: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-247: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-248: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)
<Studie 1>	

Nicht relevant.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht relevant.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht relevant.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-249: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht relevant.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-250: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-251: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht relevant.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht relevant.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht relevant.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es werden keine weiteren Untersuchungen zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht relevant.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-252: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht relevant.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht relevant.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht relevant.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht relevant, da keine weiteren Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen werden.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Studienqualität:

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) von hoher Qualität herangezogen. Die Studie ermöglicht einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Crizotinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei der einbezogenen Studie handelt es sich um eine offene Studie. Auf Studienebene besteht damit prinzipiell für die Studie ein hohes Verzerrungspotenzial. Für die Bewertung einzelner Endpunkte wird eine separate Bewertung ihres Verzerrungspotenzials gegeben, da dies auch davon abhängt, ob es sich um subjektiv erhobene Endpunkte handelt oder nicht.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Nutzenbewertung von Crizotinib herangezogen wurden, sind unmittelbar patientenrelevant.

Im Rahmen der Studie war es den Patienten möglich, nach Erreichen einer Krankheitsprogression und vorheriger Behandlung mit Chemotherapie, zu einer Weiterbehandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Crizotinib zu wechseln. Diese Möglichkeit, häufig als *Switching* der Behandlungen bezeichnet, hat Auswirkungen auf das Verzerrungspotenzial des patientenrelevanten Endpunktes „Gesamtüberleben“, der dadurch nicht mehr unverzerrt ausgewertet werden konnte und deshalb als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden muss.

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde objektiviert durch die Bewertung eines bezüglich der aktuellen Studientherapie verblindeten Endpunkt-Komitees eingeschätzt. Dieser Endpunkt besitzt daher kein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

Außerdem handelt es sich bei dem zu bewertenden Arzneimittel Crizotinib um eine potenziell dauerhaft zu verabreichende Therapie, was im Unterschied zur Chemotherapie zu sehr unterschiedlichen Expositionsdauern mit den zu vergleichenden Medikamenten führt. Diese Tatsache – die besonders durch die deutliche Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit unter Behandlung mit Crizotinib ein bedeutsames Ausmaß angenommen hat – führt dazu, dass auch für die Analyse und Bewertung von Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkten geeignete Analysemethoden erforderlich wurden, um diese unterschiedliche Expositionsdauer adäquat handzuhaben. Daher wurden Modelle berechnet, die die Zeit bis zum Auftreten der Ereignisse berücksichtigen. Damit konnte prinzipiell eine

vergleichende Bewertbarkeit dieser Endpunkte erreicht werden. Nichts desto trotz besitzen die Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte aufgrund des unverblindeten Charakters der Studie hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

Die eingesetzten und analysierten Instrumente zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13) sind jeweils im vorliegenden Indikationsgebiet validierte und allgemein anerkannte Fragebögen. Die Dimensionen des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-LC13 ergeben patientenrelevante Aussagen zur Morbidität. Diese Analysen werden ebenfalls vorgelegt und bewertet.

Als anerkannte und validierte Schwellenwerte zur Definition relevanter Veränderungen auf individueller Patientenebene werden für die Dimensionen der Lebensqualität und der Morbidität einheitlich 10 Punkte herangezogen. Diese beschreiben vom Patienten erfahrbare „geringe“ bis „mäßige“ Veränderungen (9), insofern sind sie als validierte mittlere klinisch relevante Schwellenwerte einsetzbar und verkörpern sogar noch einen konservativen Ansatz, da bereits Änderungen um 5 Punkte als Schwellenwert für erfahrbare „geringe“ Veränderungen festgestellt wurden (9).

Wegen des prinzipiell subjektiven Charakters aller Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte und des Vorliegens von fehlenden Werten, besitzen diese prinzipiell ein hohes Verzerrungspotenzial für die vorliegende Nutzenbewertung.

Evidenzstufe:

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen einer randomisierten kontrollierten Studie und entspricht somit dem Evidenzgrad Ib.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: PROFILE 1014 Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30	Response Verbesserung RR [95% KI], p-Wert	Zeit bis zur Verschlechterung HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Gesamtschau aus Response und Zeit bis zur Verschlechterung
- Müdigkeit	RR: 1,5 [1,1-2,0], p=0,008	HR: 0,58 [0,44-0,76], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Übelkeit und Erbrechen	RR: 1,2 [0,8-2,0], p=0,353	HR: 1,04 [0,80-1,34], p=0,825	Kein Zusatznutzen belegt
- Schmerzen	RR: 1,3 [1,0-1,6], p=0,096	HR: 0,58 [0,42-0,80], p<0,001	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
- Atemnot gesamte Zielpopulation Pat. mit Hirnmetastasen	RR: 2,8 [1,5-5,2], p<0,001	HR: 0,54 [0,36-0,80], p=0,002	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Schlaflosigkeit gesamte Zielpopulation Pat. ohne Hirnmetastasen	RR: 1,2 [0,9-1,5], p=0,276	HR: 0,49 [0,33-0,72], p<0,001	Kein Zusatznutzen belegt Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Appetitlosigkeit gesamte Zielpopulation Pat. ohne Hirnmetastasen	RR: 1,3 [0,9-1,8], p=0,143	HR: 0,55 [0,38-0,79], p=0,002	Kein Zusatznutzen belegt Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Appetitlosigkeit	RR: 1,3 [0,9-1,8], p=0,143	HR: 0,66 [0,49-0,89], p=0,009	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
- Verstopfung	RR: 0,9 [0,6-1,4], p=0,614	HR: 1,13 [0,86-1,48], p=0,376	Kein Zusatznutzen belegt
- Diarrhoe	RR: 0,7 [0,4-1,2], p=0,234	HR: 2,23 [1,65-3,00], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
- Finanzielle Schwierigkeiten	RR: 1,1 [0,7-1,7], p=0,560	HR: 0,89 [0,6-1,32], p=0,57	Kein Zusatznutzen belegt
Studie: PROFILE 1014 Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13	Response Verbesserung RR [95% KI], p-Wert	Zeit bis zur Verschlechterung HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Gesamtschau aus Response und Zeit bis zur Verschlechterung
- Atemnot	RR: 1,7 [1,2-2,4], p=0,001	HR: 0,55 [0,40-0,74], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Husten	RR: 1,3 [1,1-1,6], p=0,013	HR: 0,57 [0,37-0,87], p=0,009	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
- Bluthusten gesamte Zielpopulation Pat. mit Hirnmetastasen	RR: 5,0 [1,2-21,4], p=0,012	HR: 0,56 [0,26-1,20], p=0,131	Kein Zusatznutzen belegt Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
- Mundschmerzen	RR: 1,3 [0,6-2,8], p=0,442	HR: 0,63 [0,45-0,88], p=0,007	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
- Schluckbeschwerden	RR: 0,6 [0,4-1,1], p=0,125	HR: 1,19 [0,81-1,76], p=0,383	Kein Zusatznutzen belegt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- Periphere Neuropathie	RR: 0,6 [0,4-1,1], p=0,092	HR: 0,98 [0,71-1,35], p=0,904	Kein Zusatznutzen belegt
- Haarausfall gesamte Zielpopulation Pat. ohne Hirnmetastasen	RR: 1,2 [0,7-2,0], p=0,560	HR: 0,24 [0,16-0,38], p<0,001	Kein Zusatznutzen belegt Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Schmerzen (Thorax)	RR: 1,2 [0,9-1,7], p=0,276	HR: 0,65 [0,44-0,96], p=0,029	Kein Zusatznutzen belegt
- Schmerzen (Arm oder Schulter)	RR: 1,1 [0,8-1,5], p=0,553	HR: 0,88 [0,59-1,31], p=0,543	Kein Zusatznutzen belegt
- Schmerzen (andere) gesamte Zielpopulation Nordamerika	RR: 1,0 [0,7-1,3], p=0,814	HR: 9,92 [1,27-77,56], p=0,008	Kein Zusatznutzen belegt Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Studie: PROFILE 1014	RR bzw. HR [95% KI], p-Wert		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität (PRO): Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) (TTD)	HR: 0,62 [0,47-0,80], p<0,001		Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4	HR: 0,68 [0,50-0,93], p=0,015		Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)	HR: 0,70 [0,46-1,07], p=0,098		Kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten	HR: 0,43 [0,21-0,86], p=0,017		Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie	HR: 0,18 [0,06-0,50], p=0,001		Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie Hirnmetastasen Keine Hirnmetastasen	HR: 0,16 [0,09-0,31], p<0,001 HR: 0,54 [0,18-1,65], p=0,278 HR: 0,10 [0,04-0,24], p<0,001		Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen ^a Kein Zusatznutzen belegt Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Asthenie	HR: 0,31 [0,17-0,55], p<0,001		Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie	HR: 18,57 [2,49-138,74], p=0,004		Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung	HR: 1,11 [0,76-1,62], p=0,579		Kein Zusatznutzen belegt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: PROFILE 1014	RR bzw. HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe	HR: 5,71 [3,59-9,08], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit ECOG-PS=0-1 ECOG-PS=2	HR: 0,81 [0,60-1,08], p=0,147 HR: 0,74 [0,55-0,99], p=0,046 HR: 4,96 [1,04-23,79], p=0,045	(Bewertung nur auf Subgruppenniveau) Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen	HR: 1,14 [0,81-1,62], p=0,456	Kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwindel	HR: 1,01 [0,52-1,95], p=0,974	Kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schluckbeschwerden	HR: 5,25 [2,56-10,77], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Atemnot	HR: 0,52 [0,28-0,97], p=0,040	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem < 65 Jahre ≥ 65 Jahre	HR: 2,79 [1,69-4,59], p<0,001 HR: 2,18 [1,29-3,68], p=0,003 HR: 17,42 [2,26-134,47], p=0,006	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen ^a (Anhaltspunkt für geringeren Nutzen) (Anhaltspunkt für geringeren Nutzen)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung	HR: 3,25 [0,90-11,82], p=0,073	Kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasenwerte	HR: 2,43 [1,48-4,01], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit	HR: 0,52 [0,35-0,78], p=0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität	zu wenig Ereignisse	Kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie	HR: 0,27 [0,06-1,10], p=0,067	Kein Zusatznutzen belegt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenkrankheit	HR: 0,87 [0,06-13,55], p=0,919	Kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie	HR: 0,13 [0,05-0,35], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie männlich weiblich	HR: 0,31 [0,19-0,52], p<0,001 HR: 0,20 [0,08-0,49], p<0,001 HR: 0,40 [0,22-0,75], p=0,004	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen (Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen) (Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie Europa Nordamerika Asien Andere	HR: 0,26 [0,15-0,48], p<0,001 HR: 0,32 [0,10-1,01], p=0,052 HR: 0,43 [0,13-1,430], p=0,170 HR: 0,04 [0,01-0,15], p<0,001 HR: 2,37 [0,47-12,06], p=0,298	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen ^a Kein Zusatznutzen belegt Kein Zusatznutzen belegt Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen Kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lungenembolie	HR: 0,42 [0,15-1,18], p=0,100	Kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag	HR: 0,58 [0,28-1,18], p=0,135	Kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stomatitis	HR: 0,36 [0,20-0,66], p=0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope	HR: 0,01 [0,001-0,19], p=0,002	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie	HR: <0,001 [<0,001 - >99,99], p=0,985	Kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektion der oberen Atemwege	HR: 0,96 [0,54-1,72], p=0,898	Kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörung	HR: 12,65 [7,49-21,36], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste	HR: 0,94 [0,08-11,82], p=0,962	Kein Zusatznutzen belegt

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Appetitlosigkeit	HR: 0,56 [0,37-0,85], p=0,006	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tinnitus	HR: 0,21 [0,05-0,83], p=0,026	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen

Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, PRO = Patient Reported Outcome

^a Bewertung erfolgt aufgrund der Gesamtschau für die Gesamtpopulation, trotz Bewertung auf Subgruppenniveau. Siehe Begründung im Text unter der Tabelle

Begründung für die Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens:

Im Folgenden werden die Endpunkte bzw. Dimensionen des Zusatznutzens aus der vorstehenden Tabelle 4-253 im Einzelnen diskutiert und ihre Wahrscheinlichkeit und ihr Ausmaß begründet. Der dargestellte Zusatznutzen gilt für die **Population mit Zusatznutzen**, d.h. für alle nicht-vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten ALK-positivem NCSLC in der Zielpopulation (Patienten mit einem ECOG-PS 0, 1 oder 2).

Die im Dossier herangezogene Auswertung zum **Gesamtüberleben** wurde zu einem Zeitpunkt durchgeführt, zu dem erst 26% der Todesfälle eingetreten waren, die für die finale OS-Analyse geplant waren. Auf Basis dieser vorläufigen Ergebnisse zum OS lässt sich kein Überlebensvorteil für einen der beiden Therapiearme ableiten. Für den Vergleich von Crizotinib vs. Chemotherapie ergibt sich ein HR von 0,821 (95%-KI: 0,536 - 1,255) mit dem zugehörigen (einseitigen) p-Wert von 0,18. Die 6-Monats- und 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit betragen 83,5% und 68,6% für Patienten im Crizotinibarm und 78,6% bzw. 67,3% für Patienten im Chemotherapiearm. Es ist zudem hervorzuheben, dass 120 Patienten (70,2% aller Patienten dieses Arms) aus dem Chemotherapiearm nach Progression der Erkrankung eine Behandlung mit Crizotinib erhielten (*Treatment Switching*). Diese Patienten bleiben gemäß dem ITT-Ansatz für die Analyse des OS der randomisierten Therapie, also dem Chemotherapiearm, zugeordnet. Im Falle eines tatsächlichen lebensverlängernden Effektes von Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie ist eine Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Crizotinib die Folge dieser Therapiewechsel, die per Studienprotokoll zulässig waren. Aus dem Crizotinib-Arm wechselten nur 21 (12,3%) der Patienten auf eine Therapie mit Pemetrexed.

Eine ausführliche Sensitivitätsanalyse mittels des *Rank-Preserving Structural Failure Time Modells* (RPSFTM), welches für den *Switching*-Effekt (in beide Richtungen) adjustiert, liefert einen weniger verzerrten Schätzer des Behandlungseffekts auf das Gesamtüberleben. Als adjustierten Schätzer für den Behandlungseffekt für den Vergleich Crizotinib versus Chemotherapie erhält man durch RPSFTM schließlich ein Hazard Ratio von 0,604 (95% KI: [0,265–1,420]) mittels der Wilcoxon- bzw. 0,674 [0,283-1,483] mittels Log-Rank-Statistik (44). Dieser Effekt unterstützt die Vermutung, dass der Schätzer des Behandlungseffektes gemäß der primären ITT-Analyse durch die unterschiedlichen *Switching*-Anteile in den beiden Behandlungsarmen verzerrt im Sinne einer Unterschätzung ist, obgleich der Effekt durch diese Modellierung nicht statistisch signifikant ist. Dennoch zeigt sich durch das adjustierte Hazard Ratio ein merklich deutlicherer numerischer Trend eines Vorteils von Crizotinib gegenüber Chemotherapie als bei der unadjustierten Analyse.

Bezüglich des Faktors Alter ergab sich für OS ein Beleg für eine Effektmodifikation. In der Gruppe der älteren Patienten (mindestens 65 Jahre alt), ergab sich ein statistisch signifikantes HR (95% Konfidenzintervall) von 0,312 (0,104 – 0,934). Da bisher die Anzahl der verstorbenen Patienten im Crizotinib-Arm zu gering ist, um einen Schätzer für die mediane Überlebenszeit erhalten zu können, kann sich die Interpretation außer auf das statistisch

signifikante Hazard-Ratio im Wesentlichen auf die Rate der Todesfälle stützen. Der Kaplan-Meier Schätzer veranschaulicht ebenfalls die Unterschiede. Es fällt hierbei auf, dass die Sterberate im Crizotinib-Arm für beide Altersstrata vergleichbar ist, während unter Chemotherapie im Stratum der älteren Patienten eine doppelt so hohe Sterberate beobachtet wird, wie bei den jüngeren Patienten. Insofern könnte der beobachtete differentielle Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie zwischen den Alters-Strata darauf zurückgeführt werden, dass die älteren Patienten unter Chemotherapie schneller und häufiger versterben. **Für die Subgruppe der älteren Patienten ist dies eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verlängerung der Überlebensdauer und damit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich der Mortalität.**

Es ist hier zusätzlich hervorzuheben, dass dieser Zusatznutzen trotz der bereits diskutierten hohen Rate an „Therapiewechsler“ von Chemotherapie auf Crizotinib statistische Signifikanz erreicht. Ebenfalls wird in diesem statistisch signifikanten Behandlungseffekt ein Hinweis (und nicht nur ein Anhaltspunkt) gesehen, da der objektive Endpunkt OS in der vorliegenden Einzelstudie wegen der Tatsache des differentiellen Therapiewechsels nach Progress zwar prinzipiell ein hohes Verzerrungspotenzial besitzt, aber diese Verzerrung allenfalls zu einer Verzerrung des Behandlungseffektschätzers zugunsten von Crizotinib führt (insofern ein positiver Behandlungseffekt von Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie angenommen wird). Wenn nun, wie vorliegend, sich ein so deutlicher Behandlungseffekt zugunsten von Crizotinib zeigt, kann davon ausgegangen werden, dass dieser bei Nicht-Vorhandensein des verzerrenden Einflusses der „Therapiewechsler“ nur noch stärker gewesen wäre. Deshalb ist die Wahrscheinlichkeit eines „Hinweises“ für den beträchtlichen Zusatznutzen hierbei im Sinne eines „deutlichen Effekts“ gerechtfertigt, da der positive Behandlungseffekt ja nachweislich (statistisch signifikant) die Verzerrung überschritten hat.

Hinsichtlich des **progressionsfreien Überlebens (PFS)** liegt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** vor, da für diesen Endpunkt der Morbidität mit einem statistisch signifikanten Hazard Ratio von 0,45 (95%-KI: [0,35-0,60]) eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens unter Crizotinib gezeigt werden konnte. Der deutliche nachgewiesene Zugewinn an progressionsfreier Überlebenszeit (mediane progressionsfreie Überlebenszeit unter Crizotinib 10,9 Monate gegenüber einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 7 Monaten unter Chemotherapie) veranschaulicht dies deutlich.

Da das PFS vollständig verblindet ausgewertet wurde, liegt für diesen Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, wodurch die Aussagesicherheit eines Hinweises gerechtfertigt ist.

Eine deutliche Verbesserung der progressionsfreien Überlebenszeit beziehungsweise der Dauer des Tumoransprechens bedeutet für Patienten mit *NSCLC* in der Regel auch eine Verbesserung des Gesundheitszustandes beziehungsweise die Verzögerung einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes. Es ist belegt, dass Patienten mit Lungenkarzinom im Vergleich zu anderen Krebspatienten die höchste Belastung durch Symptome erleiden und in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sind und die frühzeitige

Erfassung des Progresses vor Erreichen einer, die Lebensqualität kompromittierenden Symptomatik, ein wesentlicher Bestandteil des leitlinienkonformen Behandlungskonzeptes beim metastasierten Lungenkarzinom darstellt (6-8).

Zur Analyse der **krankheitsspezifischen Lebensqualität** und der **Morbidität (PRO)** stehen zahlreiche Einzelsymptome zur Bewertung zur Verfügung, die aus der Auswertung der beiden eingesetzten Patientenfragebögen **EORTC QLQ-C30** und **EORTC QLQ-LC13** ermittelt wurden.

Die dargestellten Lebensqualitäts- und Morbiditätsendpunkte sind jeweils direkt patientenrelevant, da der Patient seine Lebensqualität und Symptomatik selbst einschätzt und es sich insgesamt bei den beiden Fragebögen (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) um in der Indikation validierte Instrumente handelt.

Da für mittlere Veränderungen der Scores dieser beiden PRO-Werkzeuge auf Gruppenebene keine Relevanzschwellen bekannt sind, wurden zwei zusätzliche Auswertungen der Änderungen der Scores durchgeführt: einerseits Responderanalysen hinsichtlich individueller Verbesserungen im Vergleich zu Baseline im Studienverlauf, andererseits Analysen hinsichtlich der Zeit bis zu einer relevanten Verschlechterung. Als individuelle Schwelle bezüglich der „Response“ und der „Verschlechterung“ wurden jeweils 10 Punkte im jeweiligen Score verwendet, da diese für beide Fragebögen (EORTC QLQ-C30 und LC13) als individuelle minimale klinisch bedeutsame Unterschiede validiert wurden (siehe (9) und Kapitel 4.4.1.). Für die Definition der Response ist zu beachten, dass diese in der verwendeten Operationalisierung dann als vorhanden gewertet wird, wenn ein Patient sich im Mittel über dessen gesamten Behandlungszeitraum um (mindestens) 10 Punkte im jeweiligen Score gegenüber seinem Score bei Baseline verbessert hat. Damit handelt es sich um eine sehr weitgehende Anforderung an das Response-Kriterium, die deutlich über eine eventuell nur einmalige „punktuelle“ Verbesserung hinausgeht und somit bei dem bekannten Verlauf der Erkrankung einen sehr deutlichen, stabilen, patientenrelevanten Effekt repräsentiert.

Die Beurteilung des Zusatznutzens erfolgt hier als Gesamtschau aus diesen beiden patientenrelevanten Aspekten im Behandlungs- und Krankheitsverlauf: einer (möglichen) häufigeren relevanten Verbesserung unter Crizotinib im Vergleich zur zVT und/oder einer Verzögerung (bis hin zum Ausbleiben) einer relevanten Verschlechterung unter Crizotinib im Vergleich zur zVT. Dies wird in dem Sinne vorgenommen, dass beide Sichtweisen gleichermaßen zu einem patientenrelevanten Zusatznutzen (u.a. im Sinne des SGB V) beitragen (relevante Verbesserung bzw. relevante Vermeidung bzw. Verringerung der Lebensqualität bzw. von Symptomen). Deshalb wird die Bewertung für die Gesamtschau so vorgenommen, dass für jede Dimension der Lebensqualitäts- bzw. Morbiditäts-Scores der maximale Beitrag bezüglich des Zusatznutzens aus den beiden Auswertungsansätzen interpretiert wird. Dadurch erfolgt keine ungerechtfertigte „Doppelbewertung“ (im Falle, dass sowohl eine statistisch signifikant höhere Responserate, also häufigere Verbesserung im Behandlungsverlauf, und gleichzeitig auch eine statistisch signifikante Verzögerung bis zu einer Verschlechterung in ein und derselben Dimension auftritt). Im Falle qualitativ gegenläufiger Zusatznutzen-Tendenzen (also etwa Zusatznutzen in der Response versus

geringerem Nutzen in der Zeit bis zur Verschlechterung) erfolgt eine Diskontierung des beobachteten Zusatznutzens. Diese Situation liegt aber für die dargestellte Evidenz der Studie PROFILE 1014 für keine Dimension der Morbidität aus den PRO-Werkzeugen vor. Subgruppeneffekte werden in der Gesamtschau nur dann zusätzlich interpretiert, wenn es aufgrund von Belegen auf Effektmodifikation erforderlich ist.

Wegen des auf Studienebene vorliegenden hohen Verzerrungspotenzials besitzen auch diese Lebensqualitäts- und Morbiditätsendpunkte jeweils hohes Verzerrungspotenzial. Daraus ergibt sich insgesamt die **Aussagesicherheit** eines **Anhaltspunktes** für den Zusatznutzen aller Lebensqualitäts- und Morbiditätsendpunkte.

Zur Bewertung der **krankheitsspezifischen Lebensqualität** lagen Ergebnisse der dazugehörigen Dimensionen des eingesetzten Patientenfragebogens **EORTC QLQ-C30** zur Bewertung vor. Diese Lebensqualitätsendpunkte sind jeweils direkt patientenrelevant, da der Patient seine Lebensqualität selbst bewertet und es sich insgesamt bei diesem Fragebogen um ein in der Indikation bzw. generell validiertes Instrument handelt.

Bevor die einzelnen Dimensionen der Lebensqualität diskutiert werden, sei vorausgeschickt, dass für die gesamte Zielpopulation für jede einzelne Dimension des EORTC QLQ-C30 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegeben ist, wobei das Ausmaß von erheblich bis gering reicht. Diese Konsistenz unterstreicht die kohärente positive Beeinflussung der Lebensqualität für die gesamte Zielpopulation bei Behandlung mit Crizotinib im Vergleich zur zVT.

Unter Verwendung des **EORTC QLQ-C30** wurde für die gesamte Zielpopulation in der Gesamtschau eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung der Lebensqualität in der Dimension **Körperliche Funktion** gezeigt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird primär durch eine Verlängerung der Zeit bis zu einer Verschlechterung begründet, wobei auch die Responserate eine relevanten und statistisch signifikanten Zusatznutzen zugunsten von Crizotinib ausweist. Es liegen keine Belege für Effektmodifikation vor. Für die Dimension **Körperliche Funktion** liegt damit ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** vor.

Eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung der Lebensqualität wurde für die gesamte Zielpopulation in den Dimensionen **Globaler Gesundheitszustand**, **Rollenfunktion** und **Emotionale Funktion** gezeigt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird für die Dimension **Globaler Gesundheitszustand** primär durch die höhere Rate an Respondern begründet; für die Dimensionen **Rollenfunktion** und **Emotionale Funktion** primär durch eine Verlängerung der Zeit bis zu einer Verschlechterung. Für beide letztgenannten Dimensionen liegt aber jeweils zusätzlich auch eine statistisch signifikant häufigere Response, also Verbesserung unter Crizotinib im Vergleich zur zVT vor. Für diese drei genannten Dimensionen liegt damit jeweils ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor. Für die Dimensionen Rollenfunktion und Emotionale Funktion liegen keine Belege für Effektmodifikation vor. Für die Dimension Globaler Gesundheitszustand liegt ein Beleg für Effektmodifikation bezüglich des Vorhandenseins von Hirnmetastasen bei Baseline ausschließlich für die „Zeit bis zur

Verschlechterung“ vor. Daraus resultiert, dass für **Patienten ohne Hirnmetastasen** darüber hinaus eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachhaltige und bisher nicht erreichte erhebliche Verbesserung der Lebensqualität bezüglich der Dimension **Globaler Gesundheitszustand** vorliegt, die damit für Patienten ohne Hirnmetastasen einen zusätzlichen **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** rechtfertigt. Da bei der Gesamtschau des Zusatznutzens bezüglich der Subgruppenfaktoren kein einheitliches und biologisch plausibles Muster erkennbar wird, ist es jedoch hier fraglich, ob dieses Ergebnis nicht auch ein „falsch positives“ Ergebnis wegen der sehr hohen Multiplizität des Testens auf Effektmodifikation vorliegt (87 betrachtete Endpunkte (bzw. Operationalisierungen) mal 6 Subgruppenfaktoren ergibt insgesamt 522 statistische Tests auf Effektmodifikation).

Eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung der Lebensqualität wurde für die gesamte Zielpopulation in den Dimensionen **Kognitive Funktion** und **Soziale Funktion** gezeigt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird für die Dimension **Kognitive Funktion** primär durch die höhere Rate an Respondern begründet; für die Dimension **Soziale Funktion** primär durch eine Verlängerung der Zeit bis zu einer Verschlechterung. Für diese Dimensionen liegt damit jeweils ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** vor. Für die Dimension Kognitive Funktion liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich des Geschlechts ausschließlich für die „Zeit bis zur Verschlechterung“ vor. Daraus resultiert eine für Männer zusätzliche nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung der Lebensqualität in der Dimension **Kognitive Funktion**, die damit einen zusätzlichen **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für männliche Patienten** der Zielpopulation begründet. Auch für diesen Subgruppenfaktor fehlt in diesem Zusammenhang die biologische Plausibilität (bisher kein kohärenter Hinweis bezüglich geschlechtsspezifischer Effekte im Crizotinib-Studienprogramm, sowie nur einmaliges Auftreten des Faktors Geschlecht in einer von 6 Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) weshalb die Interpretation dieses Subgruppeneffektes in gewisser Weise fraglich bleibt.

Zur Bewertung der **Morbidität (PRO)** lagen Ergebnisse der dazugehörigen Dimensionen der eingesetzten Patientenfragebögen **EORTC QLQ-C30** und **EORTC QLQ-LC13** zur Bewertung vor.

Unter Verwendung des **EORTC QLQ-C30** wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung für die gesamte Zielpopulation hinsichtlich der Dimension **Müdigkeit** gezeigt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird für die Dimension **Müdigkeit** primär durch eine Verlängerung der Zeit bis zu einer Verschlechterung gezeigt. Für diese Dimension liegt kein Beleg für Effektmodifikation vor. Für die **Müdigkeit** liegt damit ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

Eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung der Lebensqualität wurde für die gesamte Zielpopulation in den Dimensionen **Schmerzen** und **Atemnot** gezeigt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird für diese Dimensionen primär durch eine Verlängerung der Zeit bis zu einer Verschlechterung

bestimmt, jedoch liegt zusätzlich eine statistisch signifikant häufigere Response (also Verbesserung) unter Crizotinib im Vergleich zur zVT bei Atemnot vor. Für diese beiden Dimensionen liegt damit jeweils ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** vor. Für die Dimension Schmerzen liegen keine Belege auf Effektmodifikation vor. Für die Dimension Atemnot liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich des Vorhandenseins von Hirnmetastasen bei Baseline für die „Responderrate“ vor. Daraus resultiert eine für Patienten mit Hirnmetastasen bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung der Lebensqualität in der Dimension **Atemnot**, die damit einen zusätzlichen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit Hirnmetastasen** begründet.

Die beiden Dimensionen **Müdigkeit** und **Atemnot** sind für Patienten mit NSCLC hochgradig relevant und die gezeigten kohärenten Verbesserungen unter Crizotinib (in beiden Operationalisierungen) sind deshalb von sehr hohem Stellenwert.

Für die Dimensionen **Schlaflosigkeit** und **Appetitlosigkeit** liegt bei einem fehlenden Beleg für einen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation jeweils ein Beleg für Effektmodifikation bezüglich des Vorhandenseins von Hirnmetastasen hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung vor. Für **Patienten ohne Hirnmetastasen** bei Baseline liegt damit in den Dimensionen **Schlaflosigkeit** und **Appetitlosigkeit** zusätzlich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung gegenüber der zVT vor, die damit in dieser Subgruppe jeweils einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ergibt.

Für beide zuvor diskutierten Subgruppenfaktoren fehlt in diesem Zusammenhang die biologische Plausibilität, weshalb die Interpretation dieses Subgruppeneffektes vor allem wegen der Multiplizität des statistischen Testens auf Effektmodifikationen in gewisser Weise fraglich bleibt.

Für die Dimension **Diarrhoe** liegt für die gesamte Zielpopulation ein **Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen** unter Crizotinib im Vergleich zur zVT vor, der sich, bei einem fehlenden statistischen signifikanten Effekt bezüglich der Response (Verbesserung), aus der im Mittel kürzeren Zeit bis zur Verschlechterung ergibt. Für diese Dimension liegt kein Beleg für Effektmodifikation vor.

Für alle anderen Dimensionen der Morbidität des EORTC QLQ-C30 ist kein Zusatznutzen belegt.

Unter Verwendung des **EORTC QLQ-LC13** wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung für die gesamte Zielpopulation hinsichtlich der Dimension **Atemnot** gezeigt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird für die Dimension **Atemnot** primär durch eine Verlängerung der Zeit bis zu einer Verschlechterung gezeigt, jedoch liegt zusätzlich eine statistisch signifikant häufigere Response (also Verbesserung) unter Crizotinib im Vergleich zur zVT vor. Für diese Dimension liegt kein Beleg für Effektmodifikation vor. Für die Dimension **Atemnot** liegt damit ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

Eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung der Lebensqualität wurde für die gesamte Zielpopulation in den Dimensionen **Husten** und **Mundschmerzen** gezeigt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird für diese Dimensionen primär durch eine Verlängerung der Zeit bis zu einer Verschlechterung bestimmt. Für diese Dimension liegen keine Belege auf Effektmodifikationen vor. Für die Dimensionen **Husten** und **Mundschmerzen** liegt damit jeweils ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** vor.

Für die Dimensionen **Bluthusten** und **Haarausfall** liegt bei einem fehlenden Beleg für einen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation ein Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich des Vorhandenseins von Hirnmetastasen hinsichtlich der Responderate (Bluthusten) bzw. hinsichtlich der Zeit bis zu einer Verschlechterung (Haarausfall) vor. Für **Patienten mit Hirnmetastasen** bei Baseline liegt in der Dimension **Bluthusten** eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung gegenüber der zVT vor, die damit in dieser Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** ergibt. Für **Patienten ohne Hirnmetastasen** bei Baseline liegt in der Dimension **Haarausfall** eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung gegenüber der zVT vor, die damit in dieser Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ergibt.

Für beide zuvor diskutierten Subgruppenfaktoren fehlen in diesem Zusammenhang Erkenntnisse zur biologischen Plausibilität, weshalb die Interpretation dieser Subgruppeneffekte vor allem wegen der Multiplizität des statistischen Testens auf Effektmodifikationen in gewisser Weise fraglich bleibt.

Für die Dimension **Schmerzen (andere)** liegt bei einem fehlenden Beleg für einen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation bei einem Beleg für Effektmodifikation bezüglich der Region für die Subgruppe der Patienten aus Nordamerika ein **Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen** unter Crizotinib im Vergleich zur zVT vor, der sich aus der Zeit bis zur Verschlechterung ergibt. Für die Response (Verbesserung) fehlen sowohl ein Beleg für einen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation als auch ein Beleg für irgendeine Effektmodifikation.

Aus dieser Inkohärenz der Ergebnisse innerhalb der Dimension „Schmerzen (andere)“ wird deutlich, dass eine kausale Interpretation dieser Effektmodifikation in nur einer Region (Nordamerika) fraglich ist. Dies auch, da gerade die Region „Nordamerika“ bezüglich des

Auftretens von Neuropathien als unerwünschten Ereignissen bei dem einzigen weiteren Beleg für Effektmodifikation hinsichtlich der Region, als einzige einen beträchtlichen Zusatznutzen aufweist, also in die entgegengesetzte Effektrichtung „anschlägt“. Ohne den Zusammenhang zwischen Neuropathien und der Dimension „Schmerzen (andere)“ aus dem EORTC-QLQ-LC13 überinterpretieren zu wollen, zeigt die Seltenheit des Auftretens von Subgruppeneffekten hinsichtlich der Region (nur zwei Mal von 87 daraufhin getesteten Endpunkten bzw. Operationalisierungen), dass auch hierbei die hohe Multiplizität des statistischen Testens und damit eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit für falsch positive Interpretation relativierend zu berücksichtigen ist (erwartete Anzahl von falsch positiven Testergebnissen ist damit hier konkret 4,35).

Für alle weiteren Dimensionen der Morbidität des EORTC QLQ-LC13 ist kein Zusatznutzen belegt.

Zur Würdigung der Schwere und Bedeutung der Morbiditätspunkte, sei noch einmal erläutert, dass vor allem die Symptome Atemnot und Husten, insbesondere auch Bluthusten tumorassoziierte Symptome sind. Die Behandlung mit Crizotinib führte im Vergleich zur Chemotherapie - wie gezeigt – überwiegend zu einer statistisch signifikanten Verzögerung bis zu einer Verschlechterung dieser Symptome, wie durch die konkreten Ergebnisse zum Zusatznutzen belegt wird (Anhaltspunkte für geringen bis beträchtlichem Zusatznutzen). Für Atemnot und Husten wird darüber hinaus sogar auch eine statistisch signifikant häufigere Verbesserung der vom Patienten berichteten Symptomatik unter Crizotinib im Vergleich zur zVT gezeigt. Damit ist eine merkliche Verbesserung des Gesamtzustandes der Patienten verbunden, da sich eine geringere tumorassoziierte Symptomatik positiv auf die körperliche Leistungsfähigkeit, das Gesamtbefinden, die Lebensqualität und den Gemütszustand (Angstzustände, Depression) auswirkt. Dies wird auch in Patientenpräferenzstudien immer wieder bestätigt, in deren Ergebnis den Patienten die tumorassoziierten Symptome (Atemnot, Husten, Schmerzen) gleich wichtig mit dem progressionsfreien Überleben für eine Therapieentscheidung sind (10).

Für den zusammengesetzten Endpunkt des **EORTC QLQ-LC13**, der die Symptom-Kategorien **Atemnot, Husten, Schmerzen (Thorax)** dahingehend subsummiert, dass die **Zeit bis zur Verschlechterung** in einem dieser drei Symptome analysiert wurde (welches Symptom zuerst eine Verschlechterung anzeigt). Der Zeitpunkt „Verschlechterung“ ist dabei definiert als das erstmalige Auftreten einer Verschlechterung in mindestens einem der drei Symptomscores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zu Baseline. Für die **Zeit bis zur Verschlechterung** wurde eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gezeigt. Der damit für die **Zeit bis zur Verschlechterung** vorliegende Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen wurde für die gesamte Population mit Zusatznutzen gezeigt.

Bezüglich der **Nebenwirkungen** wurden die Zeiten bis zum Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, von unerwünschten Ereignissen der CTCAE-Grade 3 oder 4, von unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Studientherapie führten sowie von 31

unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse dargestellt und werden hier bezüglich ihres Zusatznutzens bewertet.

Wegen der dargestellten Besonderheit der stark unterschiedlichen Expositionsdauer für das zu bewertende Arzneimittel Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde die Nutzenbewertung hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten der jeweils ersten Nebenwirkung der entsprechenden Definition für jeden Patienten betrachtet (sogenannte *Time-To-Event* Analysen). Daraus konnte dann jeweils ein Hazard Ratio geschätzt werden, das wiederum eine unverzerrte Beurteilung bezüglich des Risikos gestattet, unter Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein jeweiliges Nebenwirkungsereignis im nächsten Zeitintervall zu erleiden (wenn es bisher nicht aufgetreten war). Damit ist eine Bewertung der solchermaßen operationalisierten Nebenwirkungsanalysen im Sinne eines Zusatznutzens oder geringeren Nutzens unverzerrt möglich. Zusätzlich wurden weitere Sensitivitätsanalysen vorgelegt, die ihrerseits das mögliche Mehrfachauftreten einzelner Ereignisse bei einem Patienten mit berücksichtigt (*recurrent event analysis*). Diese sind im Sinne von Sensitivitätsanalysen dargestellt, werden jedoch über *Time-To-Event* Analysen hinaus hier nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Insgesamt traten für alle betrachteten Nebenwirkungskategorien sowohl Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf, als auch Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen unter Crizotinib.

Bezüglich des Auftretens **unerwünschter Ereignisse vom Grad 3 oder 4** zeigte sich unter Crizotinib ein statistisch signifikant erniedrigtes HR von 0,68 (95%-KI: [0,50-0,93]). Da es sich dabei um schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen handelt, ist damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens belegt. Wegen des offenen Charakters der Studie liegt insgesamt ein hohes Verzerrungspotenzial vor, so dass die Aussagesicherheit hier einem Anhaltspunkt entspricht. Insgesamt besteht für Crizotinib also ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen aufgrund der Verringerung des zeitbezogenen Risikos für das Auftreten von **unerwünschten Ereignissen vom Grad 3 oder 4**.

Bezüglich des Auftretens **unerwünschter Ereignisse die zum Therapieabbruch geführt hatten** zeigte sich unter Crizotinib ein statistisch signifikant erniedrigtes HR von 0,43 (95%-KI: [0,21-0,86]). Da es sich dabei um eher schwere Nebenwirkungen handeln sollte, dies aber nicht für jede einzelne Nebenwirkung im Rahmen dieser Nutzenbewertung nachgewiesen werden kann, ist damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens belegt. Wegen des offenen Charakters der Studie liegt insgesamt jedoch ein hohes Verzerrungspotenzial vor, so dass die Aussagesicherheit hier einem Anhaltspunkt entspricht. Insgesamt besteht für Crizotinib also ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen aufgrund der Verringerung des zeitbezogenen Risikos für das Auftreten von **unerwünschten Ereignissen die zum Therapieabbruch geführt haben**.

Hinsichtlich der Nebenwirkungskategorien von besonderem Interesse **Alopezie, Asthenie, Leukopenie, Neutropenie, Stomatits** und **Synkope** wurde gezeigt, dass unter Crizotinib das zeitbezogene Risiko für das Auftreten dieser sechs unterschiedlichen, jedoch nicht durchgängig als schwerwiegend bzw. schwer einzustufenden Ereigniskategorien eine statistisch signifikante, bedeutsame Vermeidung des Auftretens anzeigt. Damit liegt für die Nebenwirkungen **Alopezie, Asthenie, Leukopenie, Neutropenie, Stomatits** und **Synkope** jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor. Für diese Ereigniskategorien gab es keine Belege für Effektmodifikationen, so dass diese Zusatznutzenkategorie für die gesamte Population mit Zusatznutzen vorliegt.

Hinsichtlich der Nebenwirkungskategorien von besonderem Interesse **Atemnot, Appetitlosigkeit und Tinnitus** wurde gezeigt, dass unter Crizotinib das zeitbezogene Risiko für das Auftreten dieser drei unterschiedlichen, jedoch nicht durchgängig als schwerwiegend bzw. schwer einzustufenden Ereigniskategorien eine statistisch signifikante, relevante Vermeidung des Auftretens anzeigt. Damit liegt für die Nebenwirkungen **Atemnot, Appetitlosigkeit und Tinnitus** jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor. Für diese Ereigniskategorien gab es keine Belege für Effektmodifikationen, so dass diese Zusatznutzenkategorie für die gesamte Population mit Zusatznutzen vorliegt.

Für die Nebenwirkungskategorie **Anämie** ergibt sich ein statistisch signifikanter Schätzer für das zeitbezogene Auftretensrisiko zugunsten von Crizotinib (HR = 0,16). Die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls für das HR liegt bei 0,31, es handelt sich also um einen deutlichen Effekt der Vermeidung dieser Nebenwirkung. Zusätzlich gibt es einen Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich des Vorhandenseins von Hirnmetastasen bei Baseline. Im Detail ist das zeitbezogene Risiko in der Subgruppe der Patienten, die bei Baseline keine Hirnmetastasen hatten (HR = 0,10) statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib (obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls des HR ist 0,24). Auch in der Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen bei Baseline zeigt einen deutlichen Trend in die Richtung einer Verringerung des Auftretens von Anämien, aufgrund der kleinen Gruppengröße wird das HR mit 0,54 (95%-KI: [0,18-1,65]) allerdings nicht mehr statistisch signifikant.

Obwohl für diese Nebenwirkung von besonderem Interesse die Interpretation des Zusatznutzens streng genommen nur für die Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen erfolgen sollte, erscheint es bei Beachtung der Plausibilität und des gesamten Nebenwirkungsprofils von Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als wenig plausibel, weshalb dies bei Patienten mit Hirnmetastasen bei Baseline nicht ebenfalls diesen Effekt der Vermeidung der typischen Nebenwirkung einer Chemotherapie geben sollte. Zu beachten ist hierbei die gleiche Effektrichtung bei gleichzeitig stark unterschiedlichem Umfang der beiden Subgruppen (nur ca. ein Viertel aller Patienten sind in der Subgruppe mit Hirnmetastasen bei Baseline). Insofern wird das Ergebnis – auch angesichts des deutlichen Ausmaßes des Effektes in der gesamten Studienpopulation – hier auch auf der Ebene der gesamten Zielpopulation interpretiert. Es handelt sich bei der Verringerung des zeitbezogenen Risikos für das Auftreten einer **Anämie** mit einer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des

therapierelevanten Nutzens um eine bedeutsame Vermeidung der Nebenwirkung. Der daraus für die gesamte Population mit Zusatznutzen einzustufende beträchtliche Zusatznutzen erfüllt die Aussagesicherheit eines Anhaltspunktes.

Für die Nebenwirkungskategorie **Neuropathie** begründet der Schätzer für das zeitbezogene Auftretensrisiko für die gesamte Population mit Zusatznutzen eine relevante Vermeidung von nicht durchgängig als schwerwiegend oder schwer einzustufende Nebenwirkungen dieser Kategorie. Damit ist für das Auftreten von **Neuropathien** ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen begründet. Diese Interpretation ergibt sich angesichts eines statistisch signifikanten Ergebnisses für die Gesamtpopulation (HR = 0,26) bei gleichzeitigem Vorliegen eines Belegs für eine Effektmodifikation bezüglich des Faktors Region. Bei der Interpretation der zeitbezogenen Risiken für das Auftreten von **Neuropathien** in den drei Regionen Europa, Nordamerika und Asien, ergab sich streng genommen ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen wegen einer statistisch signifikanten, relevanten Vermeidung des Auftretens dieser Ereignisse in der Region Asien. Auch in den Regionen Europa und Nordamerika liegt gleiche Effektrichtung vor (HR = 0,43 bzw. 0,32), die Effekte erreichen jedoch keine statistische Signifikanz (die Region „Andere“ wurde lediglich gebildet, um Patienten, die keiner der drei Hauptregionen zuzuordnen waren nicht aus der Analyse auszuschließen, diese „Region“ enthält jedoch extrem wenige Patienten und ist deshalb nicht sinnvoll separat zu interpretieren). Es kann vermutet werden, dass der Beleg für Effektmodifikationen hier wesentlich durch das Einbeziehen der artifiziellen Region „Andere“ verursacht wurde, deren Interpretation aber nicht möglich ist. Insofern wird hier eine Interpretation des erreichten Zusatznutzens auf dem Niveau der gesamten Studienpopulation vorgenommen. Deshalb wird für die Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen zugunsten von Crizotinib bezüglich der **Neuropathien** für die gesamte Population mit Zusatznutzen eingestuft.

Für die Nebenwirkungskategorie **Übelkeit** ergibt sich für die Gesamtpopulation ein statistisch nicht signifikanter Schätzer für das zeitbezogene Auftretensrisiko mit einem Trend zugunsten von Crizotinib (HR = 0,81). Gleichzeitig ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich des ECOG-PS bei Baseline. In den beiden Subgruppen ergab sich ein deutlich entgegengesetzter Effekt: für Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 ist das HR=0,74 und statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib; für Patienten mit ECOG-PS 2 ist das HR=4,96 und statistisch signifikant zuungunsten von Crizotinib. Es ist dabei zu beachten, dass die Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS 2 mit ca. 5% (n=17 in beiden Behandlungsarmen) der Studienpopulation sehr klein ist und damit der Schätzwert mit besonderer Vorsicht zu interpretieren ist. Trotzdem ist die statistische Signifikanz zu beachten. Insgesamt ergibt sich daraus, dass Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 bei Baseline unter Crizotinib ein geringeres zeitbezogenes Risiko für das Auftreten von Übelkeit haben und bei einer relevanten Vermeidung dieser Nebenwirkung damit ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in dieser Subgruppe vorliegt. Für die Patienten mit einem ECOG-PS von 2 bei Baseline liegt hingegen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen unter Crizotinib als unter der Chemotherapie vor.

Hinsichtlich der Nebenwirkungskategorien **Bradykardie, Diarrhoe, Schluckbeschwerden, Ödem, erhöhte Transaminasen-Werte und Sehstörungen** wurde gezeigt, dass unter Crizotinib das zeitbezogene Risiko für das Auftreten dieser nicht durchgängig als schwerwiegend bzw. schwer einzustufenden Ereigniskategorien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie statistisch signifikant erhöht ist. Damit liegen für diese Nebenwirkungskategorien Anhaltspunkte für einen geringeren Zusatznutzen für Crizotinib vor. Bei der Nebenwirkungskategorie **Ödem** zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich des Alters bei einem statistisch signifikanten HR von 2,79 zuungunsten von Crizotinib. In beiden Subgruppen bezüglich des Alters ergab sich ebenfalls ein höheres zeitbezogenes Risiko für das Auftreten von Ödemen, welches auch statistische Signifikanz erreicht. Dabei ist das HR in der Subgruppe der Patienten, die mindestens 65 Jahre alt waren sehr viel größer, als bei den jüngeren Patienten. Jedoch ist die Schätzung (trotz bestehender Signifikanz) relativ unsicher (weites 95%-Konfidenzintervall des HR: [2,26-134,47]). In der Gesamtschau handelt es sich jedoch in beiden Altersstrata um gleichgerichtete Effekte und von daher besteht für Ödeme insgesamt der beschriebene geringere Nutzen für Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es sei darauf hingewiesen, dass es sich bei den berichteten Nebenwirkungskategorien, für die ein geringerer Nutzen von Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, pauschal nicht um schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen handelte. Es ist wichtig darauf hinzuweisen, dass das in der gesamten Zielpopulation häufigere Auftreten der genannten unerwünschten Ereignisse in 6 Kategorien von Nebenwirkungen von besonderem Interesse - bei gleichzeitig bestehenden Anhaltspunkten zur Senkung des Risikos für 11 Nebenwirkungskategorien von besonderem Interesse - insgesamt die Lebensqualität der Patienten im Crizotinib-Arm nicht relevant beeinträchtigt haben. Im Gegenteil gibt es eine eindeutige Dominanz von positiven Effekten bezüglich der Lebensqualität zugunsten von Crizotinib, die einen diesbezüglich vorhandenen (und weiter oben diskutierten) beträchtlichen oder geringen Zusatznutzen für Crizotinib begründen.

Weitere Einzelheiten zu den „Sehstörungen“ bezüglich des Schweregrades dieser Ereignisse und der im Zusammenhang gänzlich ausgebliebenen Implikationen bezüglich Reduktion der Crizotinib-Dosierung (oder gar eines Therapie-Abbruchs) sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.36 zur genaueren Beurteilung detailliert dargestellt. Wenngleich die reinen Anteilswerte und die Zeit bis zum ersten Auftreten dieser Ereignisse zuungunsten von Crizotinib ausfallen, handelt es sich durchweg um milde Sehstörungen, die zu über 90% vom CTC Grad 1 waren. Lediglich ein Patient im Crizotinib-Arm, hatte ein Ereignis von Grad 3, schwerere Sehstörungen (Grad 4 oder 5) wurden nicht berichtet.

Bezüglich aller anderen Nebenwirkungskategorien wurde jeweils kein höherer oder geringerer Zusatznutzen belegt.

Weitere Endpunkte

Alle weiteren dargestellten patientenrelevanten Endpunkte begründen keinen über die bisher genannten Aspekte hinausgehenden Zusatznutzen oder geringeren Nutzen.

In Tabelle 4-254 ist ein Überblick über den Zusatznutzen nach Zusatznutzen-Dimension und Endpunkt gegeben, wobei zwischen höherem und geringerem Zusatznutzen für Crizotinib unterschieden wird.

Tabelle 4-254: Übersicht über den Zusatznutzen auf Endpunktebene

Höherer Zusatznutzen für Crizotinib		
Zusatznutzen-Dimension	Endpunkt	Zusatznutzen
Morbidität	PFS	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Mortalität	OS	Hinweis für beträchtlichen Zusatznutzen in der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Globaler Gesundheitszustand	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen im Gesamtkollektiv Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen für Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen
	Körperliche Funktion	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
	Rollenfunktion	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Emotionale Funktion	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Kognitive Funktion	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen im Gesamtkollektiv Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen für Subgruppe der Männer
	Soziale Funktion	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Morbidität (EORTC QLQ-C30)	Müdigkeit	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Schmerzen	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
	Atemnot	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen im Gesamtkollektiv Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen in der Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen
	Schlaflosigkeit	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen in der Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen
	Appetitlosigkeit	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Morbidität (EORTC QLQ-LC13)	Atemnot	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Husten	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
	Bluthusten	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen in der Subgruppe von Patienten mit Hirnmetastasen
	Mundschmerzen	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
	Haarausfall	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen in der Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen
	TTD (Atemnot, Husten, Schmerzen (Thorax))	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Schwerwiegende bzw. schwere Symptome (Nebenwirkungen)	UE von Grad 3 oder 4	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome	UE Therapieabbruch	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
	Alopezie	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen

(Nebenwirkungen)	Anämie	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Asthenie	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Übelkeit	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen in der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS=0-1
	Atemnot	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
	Müdigkeit	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Leukopenie	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Neutropenie	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Neuropathie	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Stomatitis	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Synkope	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Appetitlosigkeit	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Tinnitus	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen	
Geringerer Nutzen für Crizotinib		
Zusatznutzen-Dimension	Endpunkt	Zusatznutzen
Morbidität (EORTC QLQ-C30)	Diarrhoe	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Morbidität (EORTC QLQ-LC13)	Schmerzen (andere)	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen in der Subgruppe der Patienten aus Nordamerika
Nicht-schwerwiegende Symptome (Unerwünschte Ereignisse)	Bradykardie	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
	Diarrhoe	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
	Übelkeit	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen in der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS=2
	Schluckbeschwerden	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
	Ödem	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
	Erhöhte Transaminasenwerte	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
	Sehstörung	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen

Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Die dargestellten und diskutierten Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen führen für mehrere patientenrelevante Endpunkte zu zwei Hinweisen und zu zahlreichen Anhaltspunkten vom Ausmaß eines erheblichen, beträchtlichen und geringen Zusatznutzens für Crizotinib. Es treten auch für wenige, in der Regel als nicht-schwerwiegend einzustufende Nebenwirkungs-Kategorien Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen unter Crizotinib auf.

Bezüglich des progressionsfreien Überlebens liegt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** vor.

Für die über 65-jährigen Patienten liegt aufgrund der Verbesserung hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

Für die **Gesamtschau aller weiteren patientenrelevanten Endpunkte ergibt sich für Crizotinib ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

Die dargestellten Ergebnisse sind wegen der Repräsentativität des Patientenkollektivs in der bewerteten Studie PROFILE 1014, wegen des bestimmungsgemäßen bzw.

verordnungsfähigen Gebrauchs von Crizotinib und der platin-basierten Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed in dieser Studie und wegen des Fehlens relevanter Effektmodifikationen bezüglich der Region sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zusammenfassend führen die Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen für mehrere patientenrelevante Endpunkte zu zwei Hinweisen und zu zahlreichen Anhaltspunkten für einen erheblichen, beträchtlichen und geringen Zusatznutzen. Vereinzelt aufgetretene Belege für Effektmodifikationen sind bei den betroffenen Endpunkten diskutiert worden. Die entdeckten Belege für Effektmodifikationen ergeben kein biologisch plausibles Gesamtbild, da sie bei dem gleichen Faktor (z.B. Hirnmetastasen bei Baseline) in entgegengesetzte Richtungen weisen und auch sonst Erkenntnisse zu diesen Faktoren aus dem Crizotinib-Studienprogramm fehlen und auch vom Wirkmechanismus her nicht ableitbar sind. Insofern gilt der ausgewiesene Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation bzw. Population mit Zusatznutzen.

Die Effektmodifikation bezüglich des Alters, die einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzens bezüglich der Mortalität (Gesamtüberleben) der Patienten über 65 Jahre ergab, kann aufgrund der Datenlage mit einer höheren Plausibilität interpretiert werden. Diese besteht darin, dass bei diesen älteren Patienten sehr viel mehr Patienten in der Chemotherapie-Gruppe bereits verstorben waren, bevor sie auf Crizotinib (nach Progress) hätten überwechseln können. Damit ist in dieser Subgruppe die Rate an Therapiewechslern geringer, als in dem alternativen Stratum der Patienten, die höchstens 65 Jahre alt waren (wobei diese Gruppe häufiger in der Studienpopulation vertreten war und daher das Gesamtstudienresultat stärker bestimmt). Insofern besteht hier die „Effektmodifikation“ augenscheinlich nicht in einem wirklich biologischen Effekt, sondern in der geringeren Chance zum Therapiewechsel auf Crizotinib nach Krankheitsfortschreiten, einem Effekt, der in der anderen Altersgruppe (und in der Gesamtstudie) positive Effekte auf das Gesamtüberleben höchstwahrscheinlich verzerrt, so dass in der Gesamtstudie kein Überlebensvorteil für Crizotinib gezeigt werden konnte.

Bezüglich der vereinzelt Belege auf Effektmodifikationen ist das Problem der - durch die hohe Multiplizität statistischen Testens nicht mehr gegebenen Kontrolle der Wahrscheinlichkeit falsch positiver Testergebnisse. Zur Illustration: 522 Testungen auf Effektmodifikation (Interaktionstests) wurden insgesamt durchgeführt, womit die erwartete Anzahl falsch positiver Belege auf Effektmodifikation bereits 26 beträgt). Insofern führen die diskutierten Subgruppen-Resultate nicht zu einer Beeinflussung der generellen Einstufung des Zusatznutzens für Crizotinib in der Gesamtschau.

Insgesamt ist damit für Crizotinib für nicht-vorbehandelte Patienten mit einem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC in der Zielpopulation (ECOG PS 0, 1 oder 2) wegen der moderaten Verlängerung der Überlebensdauer bei Patienten, die mindestens 65 Jahre alt sind, wegen der bedeutsamen Vermeidung und Linderung tumorassoziierter Symptome, der bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitigem Vorliegen eines - auch vor dem Hintergrund der Erkrankungsschwere - der zweckmäßigen

Vergleichstherapie insgesamt überlegenem Verträglichkeitsprofils ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben.

Diese Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens beruht auf der Annahme, dass PFS in dieser spezifischen Therapiesituation und in Kontext mit den weiteren Daten zu Symptomen und Lebensqualität als patientenrelevant betrachtet wird. Sollte der objektiv und durch eine unabhängige, verblindete, radiologische Beurteilung erfasste Endpunkt PFS nicht in die Wertung miteinfließen, leitet Pfizer in der Gesamtschau einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ab. **Für die über 65-jährigen Patienten** liegt aufgrund der Verbesserung hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-255: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (ECOG-PS 0,1, und 2)	erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht relevant, da kein indirekter Vergleich vorgelegt wurde.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen vorgelegt werden.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Bei den in diesem Modul 4 dargestellten Daten der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studie handelt es sich um valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den

interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht relevant, da keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten in diesem Dossier dargestellt werden.

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Für die Nutzenbewertung wurden folgende Quellen der Studie PROFILE 1014 verwendet:

- Studienbericht (46)
- Zusatzanalysen für die Nutzenbewertung (41)
- Publikation (49)
- Studienregistereinträge (47, 48)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-129. 2015.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). 2012. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) Leitlinie. Wörmann B; Abrufbar unter: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc.pdf> [Zugriff am: 21.10.2014].
3. Pfizer. Übersichtstabelle zur Äquivalenz von cisplatin- und carboplatinbasierter Vergleichstherapie in der Studie A8081014. 2015.
4. Pfizer. Reanalyses of Study A8081014: Crizotinib vs. Cisplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed. 2015.
5. de Castria, T, da Silva, E, Gois, A, Riera, R. Cisplatin versus carboplatin in combination with thirdgeneration drugs for advanced non-small cell lung cancer (Cochrane Review). 2013.
6. Degner, LF, Sloan, JA. Symptom distress in newly diagnosed ambulatory cancer patients and as a predictor of survival in lung cancer. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10(6):423-31.
7. Goeckenjan, G, Sitter, H, Thomas, M, Branscheid, D, Flentje, M, Griesinger, F, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie*. 2010;64 (Suppl 2):e1-164.
8. McCannon, J, Temel, J. Comprehensive Management of Respiratory Symptoms in Patients with Advanced Lung Cancer. *J Support Oncol*. 2012;10(1):1-9.
9. Osoba, D, Rodrigues, G, Myles, J, Zee, B, Pater, J. Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-44.
10. Mühlbacher, AC, Bethge, S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ*. 2014.
11. Wong, SS, Wilczynski, NL, Haynes, RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*. 2006;94(4):451-5.
12. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). 2006. ECOG Performance Status; Abrufbar unter: http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_stat.html [Zugriff am: 21.08.2015].
13. Pazdur, R. Endpoints for Assessing Drug Activity in Clinical Trials. *Oncologist*. 2008;13(Suppl. 2):19-21.
14. Pilz, LR, Manegold, C, Schmid-Bindert, G. Statistical considerations and endpoints for clinical lung cancer studies: Can progression free survival (PFS) substitute overall survival (OS) as a valid endpoint in clinical trials for advanced non-small cell lung cancer? *Transl Lung Cancer Res*. 2012;1(1):26-35.
15. Food and Drug Administration (FDA), U.S. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). 2011. Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics. Draft Guidance; Abrufbar

unter: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM259421.pdf> [Zugriff am: 21.08.2015].

16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2011. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report. Auftrag A10-05. Version 1.1 vom 21.11.2011; Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf [Zugriff am: 21.08.2015].

17. European Medicines Agency (EMA). 2012. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Version vom 13.12.2012; Abrufbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf [Zugriff am: 21.08.2015].

18. Fukuoka, M, Wu, Y, Thongprasert, S, Sunpaweravong, P, Leong, SS, Sriuranpong, V, et al. Biomarker Analyses and Final Overall Survival Results From a Phase III, Randomized, Open-Label, First-Line Study of Gefitinib Versus Carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol.* 2011;29(21):2866-74.

19. Rosell, R, Carcereny, E, Gervais, R, Vergnenegre, A, Massuti, B, Felip, E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239-46.

20. Maemondo, M, Inoue, A, Kobayashi, K, Sugawara, S, Oizumi, S, Isobe, H, et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2380-8.

21. Mitsudomi, T, Morita, S, Yatabe, Y, Negoro, S, Okamoto, I, Tsurutani, J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):121-8.

22. Hotta, K, Suzuki, E, Di Maio, M, Chiodini, P, Fujiwara, Y, Takigawa, N, et al. Progression-free survival and overall survival in phase III trials of molecular-targeted agents in advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2013;79(1):20-6.

23. Garon, EB. Issues surrounding clinical trial endpoints in solid malignancies with a focus on metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2012;77(3):475-81.

24. Plunkett, TA, Chrystal, KF, Harper, PG. Quality of Life and the Treatment of Advanced Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2003;5(1):28-32.

25. Cella, D. Quality of Life Considerations in Patients With Advanced Lung Cancer. *Semin Oncol.* 2004;31(6 Suppl 11):16-20.

26. Stone, P, Richardson, A, Ream, E, Smith, AG, Kerr, DJ, Kearney, N. Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Cancer Fatigue Forum. Ann Oncol.* 2000;11(8):971-5.

27. Spiro, SG, Gould, MK, Colice, GL. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes: ACCP Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):149S-60S.

28. Coleman, RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer.* 1997;80(8 Suppl):1588-94.

29. Saad, F, Lipton, A, Cook, R, Chen, YM, Smith, M, Coleman, R. Pathologic Fractures Correlate With Reduced Survival in Patients With Malignant Bone Disease. *Cancer.* 2007;110(8):1860-7.

30. Weinfurt, KP, Li, Y, Castel, LD, Saad, F, Timbie, JW, Glendenning, GA, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol.* 2005;16(4):579-84.
31. Neragi-Miandoab, S. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management. *Lung Cancer.* 2006;54(1):1-9.
32. Morgensztern, D, Waqar, S, Subramanian, J, Trinkaus, K, Govindan, R. Prognostic Impact of Malignant Pleural Effusion at Presentation in Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7(10):1485-9.
33. Lassman, AB, DeAngelis, LM. Brain metastases. *Neurol Clin.* 2003;21(1):1-23, vii.
34. Taimur, S, Edelman, MJ. Treatment Options for Brain Metastases in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2003;4(1):89-95.
35. Bridges, JF, Mohamed, AF, Finnern, HW, Woehl, A, Hauber, AB. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: A conjoint analysis. *Lung Cancer.* 2012;77(1):224-31.
36. Cherny, NI, Sullivan, R, Dafni, U, Kerst, JM, Sobrero, A, Zielinski, C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol.* 2015;26(8):1547-73.
37. Schnipper, LE, Davidson, NE, Wollins, DS, Tyne, C, Blayney, DW, Blum, D, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options. *J Clin Oncol.* 2015;33(23):2563-77.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2015. Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015; Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf [Zugriff am: 21.08.2015].
39. Braun, DP, Gupta, D, Staren, ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2011;11:353.
40. Teckle, P, Peacock, S, McTaggart-Cowan, H, van der Hoek, K, Chia, S, Melosky, B, et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes.* 2011;9:106.
41. Pfizer. Reanalyses of Study A8081014: Crizotinib vs. Chemotherapy. 2015.
42. Andersen, PK, Gill, RD. Cox's regression model for counting processes: a large sample study. *The Annals of Statistics.* 1982;10(4):1100-20.
43. Fine, JP, Gray, RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association.* 1999;94(446):496-509.
44. Pfizer. Technical Report for Evaluation the Impact of Crossover on Overall Survival in Study A8081014. Version: Final 1.0. 2014 July 28. 2014.
45. Robins, JM, Tsiatis, AA. Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. *Communications in Statistics - Theory and Methods.* 1991;20:2609-31.
46. Pfizer. Clinical Study Report A8081014. Phase 3, Randomized, Open-Label Study of the Efficacy and Safety of Crizotinib versus Pemetrexed/Cisplatin or Pemetrexed/Carboplatin in Previously Untreated Patients with Non-Squamous Carcinoma of the Lung Harboring a Translocation or Inversion Event Involving the Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus. Version: 2014 July 21. 2014.
47. ClinicalTrials.gov. 2014. A Clinical Trial Testing The Efficacy Of Crizotinib Versus Standard Chemotherapy Pemetrexed Plus Cisplatin Or Carboplatin In Patients With ALK

Positive Non Squamous Cancer Of The Lung; Abrufbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154140> [Zugriff am: 03.02.2015].

48. EU Clinical Trials Register. 2010. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF CRIZOTINIB VERSUS PEMETREXED/CISPLATIN OR PEMETREXED/CARBOPLATIN IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH NON-SQUAMOUS CARCINOMA OF THE LUNG HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS; Abrufbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021336-33 [Zugriff am: 03.02.2015].

49. Solomon, BJ, Mok, T. First-line crizotinib in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2014;371(23):2167-77.

50. iOMEDICO. Tumorregister Lungenkarzinom Sonderauswertung (Datenstand 31.01.2015). 2015.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE Alert EMBASE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	03.02.2015	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung: ab 2008 (EMBASE Alert) bzw. 1974 (EMBASE)	
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EA08; EM74	25556357
2	CT=CRIZOTINIB?	2509
3	CRIZOTINIB?	2460
4	PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR XALKORI OR 877399-52-5	595
5	TE=(CRIZOTINIB? OR PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR XALKORI OR 877399-52-5)	1723
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	2654
7	CT D LUNG NON SMALL CELL CANCER	63354
8	CT D LUNG CANCER#	220828
9	NON-SMALL-CELL , ? CARCINOMA#. OR NON-SMALL-CELL, ? CANCER#. OR NONSMALL-CELL, ? CARCINOMA#. OR NONSMALL-CELL, ? CANCER#. OR NON SMALL CELL, ? CARCINOMA#. OR NON SMALL CELL, ? CANCER#.	71741
10	NSCLC	36268
11	ADENOCARCINOMA#, ? LUNG#. OR ADENOCARCINOMA#, ? PULMONARY. OR NONSQUAMOUS, ? LUNG#. OR NONSQUAMOUS, ? PULMONARY. OR NON-SQUAMOUS, ? LUNG#. OR NON-SQUAMOUS, ? PULMONARY.	29219
12	(LUNG OR PULMONARY)/TI OR (LUNG OR PULMONARY)/AB	889374
13	7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	948953
14	CT D ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE	2670
15	ANAPLASTIC LYMPHOMA ## KINASE?	3218
16	ALK OR CD246 OR NBLST3	7828
17	TE=(ALK OR CD246 OR ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE? OR NBLST3)	2069
18	14 OR 15 OR 16 OR 17	8668
19	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	949258

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

20	PLACEBO?	341354
21	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	154257
22	19 OR 20 OR 21	1163494
23	6 AND 13 AND 18 AND 22	166
24	check duplicates: unique in s=23; state=update	145

Datenbankname	EMBASE Alert EMBASE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	02.11.2015 (Update-Recherche)	
Zeitsegment	03.02.2015 bis 02.11.2015	
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EA08; EM74	26971059
2	CT=CRIZOTINIB?	3282
3	CRIZOTINIB?	3286
4	PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR XALKORI OR 877399-52-5	677
5	TE=(CRIZOTINIB? OR PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR XALKORI OR 877399-52-5)	2234
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	3482
7	CT D LUNG NON SMALL CELL CANCER	87779
8	CT D LUNG CANCER#	240103
9	NON-SMALL-CELL , ? CARCINOMA#. OR NON-SMALL-CELL, ? CANCER#. OR NONSMALL-CELL, ? CARCINOMA#. OR NONSMALL-CELL, ? CANCER#. OR NON SMALL CELL, ? CARCINOMA#. OR NON SMALL CELL, ? CANCER#.	80058
10	NSCLC	41872
11	ADENOCARCINOMA#, ? LUNG#. OR ADENOCARCINOMA#, ? PULMONARY. OR NONSQUAMOUS, ? LUNG#. OR NONSQUAMOUS, ? PULMONARY. OR NON-SQUAMOUS, ? LUNG#. OR NON-SQUAMOUS, ? PULMONARY. OR NON SQUAMOUS, ? LUNG#. OR NON SQUAMOUS, ? PULMONARY.	32648
12	(LUNG OR PULMONARY)/TI OR (LUNG OR PULMONARY)/AB	963470
13	7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	1027185
14	CT D ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE	3340
15	ANAPLASTIC LYMPHOMA ## KINASE?	4007

16	ALK OR CD246 OR NBLST3	9327
17	TE=(ALK OR CD246 OR ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE? OR NBLST3)	2498
18	14 OR 15 OR 16 OR 17	10343
19	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	1029868
20	PLACEBO?	359333
21	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	162832
22	19 OR 20 OR 21	1251737
23	6 AND 13 AND 18 AND 22	204
24	23 AND RD=03.02.2015 TO 02.11.2015	41
25	check duplicates: unique in s=23; state=update	30

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	03.02.2015	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung: ab 1960	
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	24577307
2	CT=CRIZOTINIB?	0
3	CRIZOTINIB?	668
4	PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR XALKORI OR 877399-52-5	67
5	TE=(CRIZOTINIB? OR PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR XALKORI OR 877399-52-5)	322
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	675
7	CT D "CARCINOMA, NON-SMALL-CELL LUNG"	32917
8	CT D LUNG CANCER#	176428
9	NON-SMALL-CELL , ? CARCINOMA#. OR NON-SMALL-CELL, ? CANCER#. OR NONSMALL-CELL, ? CARCINOMA#. OR NONSMALL-CELL, ? CANCER#. OR NON SMALL CELL, ? CARCINOMA#. OR NON SMALL CELL, ? CANCER#.	44151
10	NSCLC	21662
11	ADENOCARCINOMA#, ? LUNG#. OR ADENOCARCINOMA#, ? PULMONARY. OR NONSQUAMOUS, ? LUNG#. OR NONSQUAMOUS, ? PULMONARY. OR NON-SQUAMOUS, ? LUNG#. OR NON-SQUAMOUS, ? PULMONARY. OR NON SQUAMOUS, ? LUNG#. OR NON SQUAMOUS, ? PULMONARY.	16213
12	(LUNG OR PULMONARY)/TI OR (LUNG OR PULMONARY)/AB	731558

13	7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	779785
14	ANAPLASTIC LYMPHOMA ## KINASE?	2076
15	ALK OR CD246 OR NBLST3	4440
16	TE=(ALK OR CD246 OR ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE? OR NBLST3)	1320
17	14 OR 15 OR 16	4785
18	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	380877
19	RANDOMIZED OR RANDOMISED	609907
20	CT=RANDOMIZED?	170193
21	PLACEBO	164282
22	CT=PLACEBO?	35106
23	18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22	742872
24	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3969916
25	23 NOT 24	710610
26	6 AND 13 AND 17 AND 25	28
27	check duplicates: unique in s=26; state=update	27

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	02.11.2015 (Update-Recherche)	
Zeitsegment	03.02.2015 bis 02.11.2015	
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	25442209
2	CT=CRIZOTINIB?	0
3	CRIZOTINIB?	904
4	PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR XALKORI OR 877399-52-5	74
5	TE=(CRIZOTINIB? OR PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR XALKORI OR 877399-52-5)	424
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	912
7	CT D “CARCINOMA, NON-SMALL-CELL LUNG”	35294
8	CT D LUNG CANCER#	183265
9	NON-SMALL-CELL , ? CARCINOMA#. OR NON-SMALL-CELL, ? CANCER#. OR NONSMALL-CELL, ? CARCINOMA#. OR NONSMALL-CELL, ? CANCER#. OR NON SMALL CELL, ? CARCINOMA#. OR NON SMALL CELL, ? CANCER#.	48041
10	NSCLC	24232
11	ADENOCARCINOMA#, ? LUNG#. OR ADENOCARCINOMA#, ? PULMONARY. OR NONSQUAMOUS, ? LUNG#. OR NONSQUAMOUS, ? PULMONARY. OR NON-SQUAMOUS, ? LUNG#. OR NON-SQUAMOUS, ? PULMONARY. OR NON SQUAMOUS, ? LUNG#. OR NON SQUAMOUS, ? PULMONARY.	17576
12	(LUNG OR PULMONARY)/TI OR (LUNG OR PULMONARY)/AB	761943
13	7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	811333
14	ANAPLASTIC LYMPHOMA # # KINASE?	2468
15	ALK OR CD246 OR NBLST3	5058
16	TE=(ALK OR CD246 OR ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE? OR NBLST3)	1537
17	14 OR 15 OR 16	5457
18	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	398183
19	RANDOMIZED OR RANDOMISED	645503
20	CT=RANDOMIZED?	177263
21	PLACEBO	171273
22	CT=PLACEBO?	35676
23	18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22	782571

24	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	4056418
25	23 NOT 24	748758
26	(6 AND 13 AND 17 AND 25) AND RD=03.02.2015 TO 02.11.2015	18
27	check duplicates: unique in s=26; state=update	16

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	02.11.2015	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung: ab 1993	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	876742
2	CT=CRIZOTINIB?	9
3	CRIZOTINIB?	10
4	PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR XALKORI OR 877399-52-5	1
5	2 OR 3 OR 4	10
6	check duplicates: unique in s=5	10

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in die Ergebnisdarstellung dieses Dossiers einbezogen wurden.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt wurden.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie	Advanced Search ("nonsmall cell lung cancer" OR "nonsmall cell lung carcinoma" OR "non-small-cell" OR "non small cell" OR lung OR pulmonary OR nscle) [Feld condition] AND (crizotinib OR "PF-02341066" OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR xalkori) [Feld intervention]
Treffer	40

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie	crizotinib OR "PF-02341066" OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR xalkori
Treffer	34

Studienregister	WHO – ICTRP-Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie	Advanced Search: (lung OR pulmonary OR non-small-cell OR nscLc OR non small cell OR nonsmall cell) [Feld condition] AND (crizotinib OR PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR xalkori) [Feld intervention]
Treffer	31

Studienregister	PharmnetBund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie	Crizotinib? [Active substance] ODER PF-02341066 [Active substance] ODER PF02341066 [Active substance] ODER PF 02341066 [Active substance] ODER xalkori [Active substance] ODER Crizotinib? [Textfelder] ODER PF-02341066 [Textfelder] ODER PF02341066 [Textfelder] ODER PF 02341066 [Textfelder] ODER xalkori [Textfelder]
Treffer	18

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in die Ergebnisdarstellung dieses Dossiers einbezogen wurden.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt wurden.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Referenz	Ausschlusskriterium
1	Felip E, Blackhall FH, Mok T, Cappuzzo F, Wilner KD, Reisman A, et al. Impact of crizotinib on patient-reported general health status compared with chemotherapy in patients with no prior systemic treatment for advanced non-squamous ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol. 2015;33(15).	A6
2	Mok T, Kim DW, Wu YL, Solomon BJ, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus pemetrexed-cisplatin or pemetrexed-carboplatin in patients (pts) with advanced ALK-positive non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a phase III study (PROFILE 1014). J Clin Oncol. 2014;32(15).	A6
3	Nakagawa K, Kim DW, Wu YL, Solomon BJ, Mekhail T, Felip E, et al. First-line crizotinib Vs pemetrexed + cisplatin/carboplatin in Asian patients with advanced ALK+ NSCLC in profile 1014. Ann Oncol. 2014;25 (Supplement 5):2.	A6
4	Qian H, Gao F, Wang H, Ma F, Qian H, Gao F, et al. The efficacy and safety of crizotinib in the treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: A meta-analysis of clinical trials. BMC Cancer. 2014;14(1).	A6

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in die Ergebnisdarstellung dieses Dossiers einbezogen wurden.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt wurden.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Registereintrag	Ausschlusskriterium
1	ClinicalTrials.gov. 2013. A Clinical Study Testing The Safety And Efficacy Of Crizotinib In East Asian Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500824 [Zugriff am: 03.02.2015].	A3
2	ClinicalTrials.gov. 2014. A Clinical Study Testing The Safety and Efficacy of CH5424802/RO5424802 in Patients With ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588028 [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
3	ClinicalTrials.gov. 2014. Crizotinib Efficacy In Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase Translocation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01637597 [Zugriff am: 03.02.2015].	A5
4	ClinicalTrials.gov. 2014. Crizotinib in Treating Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer That Has Been Removed by Surgery and ALK Fusion Mutations (An ALCHEMIST Treatment Trial); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02201992 [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
5	ClinicalTrials.gov. 2015. A Master Protocol Study of Nivolumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 370); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02574078 [Zugriff am: 02.11.2015].	A1
6	ClinicalTrials.gov. 2015. A Phase 2, Multicenter, Randomized Study of AP26113; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094573 [Zugriff am: 03.02.2015].	A1
7	ClinicalTrials.gov. 2015. A Randomized Phase II Study Assessing the Efficacy of Local Consolidative Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Oligometastatic Disease; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01725165 [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
8	ClinicalTrials.gov. 2015. A Study of AT13387 in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Alone and in Combination With Crizotinib; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712217 [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
9	ClinicalTrials.gov. 2015. A Study of CH5424802/RO5424802 in Patients With ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871805 [Zugriff am: 03.02.2015].	A1
10	ClinicalTrials.gov. 2015. A Study Of Combined C- MET Inhibitor And PAN-HER Inhibitor (PF-02341066 And PF-00299804) In Patients With Non- Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121575 [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
11	ClinicalTrials.gov. 2015. A Study Of Crizotinib Versus Chemotherapy In Previously Untreated ALK Positive East Asian Non-Small Cell Lung Cancer Patients; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639001 [Zugriff am: 03.02.2015].	A7
12	ClinicalTrials.gov. 2015. A Study Of Oral PF-02341066, A c-Met/Hepatocyte Growth Factor Tyrosine Kinase Inhibitor, In Patients With Advanced Cancer; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00585195 [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
13	ClinicalTrials.gov. 2015. A Study Of PF-06463922 An ALK/ROS1 Inhibitor In Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer With Specific Molecular Alterations; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970865	A5

	[Zugriff am: 02.11.2015].	
14	ClinicalTrials.gov. 2015. A Study of RO5424802 in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Who Have ALK Mutation and Failed Crizotinib Treatment; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01801111 [Zugriff am: 03.02.2015].	A1
15	ClinicalTrials.gov. 2015. ALEX Study: A Randomized, Phase III Study Comparing Alectinib With Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Participants; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075840 [Zugriff am: 03.02.2015].	A3
16	ClinicalTrials.gov. 2015. An Investigational Drug, Crizotinib (PF-02341066), Is Being Studied In Tumors, Except Non-Small Cell Lung Cancer, That Are Positive For Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121588 [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
17	ClinicalTrials.gov. 2015. An Investigational Drug, PF-02341066 Is Being Studied Versus Standard Of Care In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With A Specific Gene Profile Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932893 [Zugriff am: 03.02.2015].	A1
18	ClinicalTrials.gov. 2015. An Investigational Drug, PF-02341066, Is Being Studied In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With A Specific Gene Profile Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932451 [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
19	ClinicalTrials.gov. 2015. Basket Study of Entrectinib (RXDX-101) for the Treatment of Patients With Solid Tumors Harboring NTRK1/2/3, ROS1, or ALK Gene Rearrangements (Fusions); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568267 [Zugriff am: 02.11.2015].	A2
20	ClinicalTrials.gov. 2015. Crizotinib and Ganetespib (STA-9090) in ALK Positive Lung Cancers; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579994 [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
21	ClinicalTrials.gov. 2015. Crizotinib in Pretreated Metastatic Non-small-cell Lung Cancer With MET Amplification or ROS1 Translocation (METROS); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499614 [Zugriff am: 02.11.2015].	A1
22	ClinicalTrials.gov. 2015. Crizotinib Plus Pembrolizumab In Alk-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511184 [Zugriff am: 02.11.2015].	A2
23	ClinicalTrials.gov. 2015. Erlotinib Hydrochloride or Crizotinib and Chemoradiation Therapy in Treating Patients With Stage III Non-small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822496 [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
24	ClinicalTrials.gov. 2015. Erlotinib Is Being Studied With Or Without An Investigational Drug, PF-02341066, In Patients With Lung Cancer; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00965731 [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
25	ClinicalTrials.gov. 2015. EUCROSS: European Trial on Crizotinib in ROS1 Translocated Lung Cancer; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02183870 [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
26	ClinicalTrials.gov. 2015. Ipilimumab Plus Targeted Inhibitor (Erlotinib or Crizotinib) for EGFR or ALK Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer: Phase Ib With Expansion Cohorts; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998126 [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
27	ClinicalTrials.gov. 2015. LDK378 in Adult Chinese Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously	A1

	Treated With Crizotinib; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02040870 [Zugriff am: 03.02.2015].	
28	ClinicalTrials.gov. 2015. LDK378 in Adult Patients With ALK-activated NSCLC Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685060 [Zugriff am: 03.02.2015].	A1
29	ClinicalTrials.gov. 2015. LDK378 in Crizotinib naive Adult Patients With ALK-activated Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685138 [Zugriff am: 03.02.2015].	A3
30	ClinicalTrials.gov. 2015. LDK378 Versus Chemotherapy in ALK Rearranged (ALK Positive) Patients Previously Treated With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828112 [Zugriff am: 03.02.2015].	A1
31	ClinicalTrials.gov. 2015. Molecular Determinants of Acquired Clinical Resistance to Crizotinib in Non-small Cell Lung Cancer Harboring a Translocation or Inversion Event Involving the ALK Gene Locus; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01300429 [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
32	ClinicalTrials.gov. 2015. Personalized Adaptive Radiation Therapy With Individualized Systemic Targeted Therapy (PARTIST) for Locally Advanced, Non-small Cell Lung Cancer With Genomic Driver Mutations; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277457 [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
33	ClinicalTrials.gov. 2015. PF-02341066 and PF-00299804 for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441128 [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
34	ClinicalTrials.gov. 2015. Phase II Safety and Efficacy Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1 Positive, ALK Negative Advanced NSCLC; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945021 [Zugriff am: 03.02.2015].	A1
35	ClinicalTrials.gov. 2015. S1300: Pemetrexed Disodium With or Without Crizotinib in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer That Has Progressed After Crizotinib; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02134912 [Zugriff am: 03.02.2015].	A1
36	ClinicalTrials.gov. 2015. Safety And Efficacy Of Crizotinib (Regulatory Post Marketing Commitment Plan); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597258 [Zugriff am: 03.02.2015].	A5
37	ClinicalTrials.gov. 2015. Study to Evaluate Real-world Pharmacoeconomics of Crizotinib in NSCLC Patients; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228421 [Zugriff am: 03.02.2015].	A5
38	ClinicalTrials.gov. 2015. Study to Evaluate Resistance Mechanisms and Real-world Pharmacoeconomics of Crizotinib in NSCLC Patients; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041468 [Zugriff am: 03.02.2015].	A1
39	ClinicalTrials.gov. 2015. Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Avelumab In Combination With Either Crizotinib Or PF-06463922 In Patients With NSCLC. (Javelin Lung 101); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584634 [Zugriff am: 02.11.2015].	A2
40	EU Clinical Trials Register. 2010. PHASE 2, OPEN-LABEL SINGLE ARM STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012504-13 [Zugriff am: 03.02.2015].	A2

41	EU Clinical Trials Register. 2010. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 VERSUS STANDARD OF CARE CHEMOTHERAPY (PEMETREXED OR DOCETAXEL) IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012595-27 [Zugriff am: 03.02.2015].	A1
42	EU Clinical Trials Register. 2011. A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral E7080 in Addition to Best Supportive Care (BSC) versus BSC Alone in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed at Least Two Systemic Anticancer Regimens; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002347-10 [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
43	EU Clinical Trials Register. 2011. PHASE 1B OPEN-LABEL STUDY OF THE SAFETY AND CLINICAL ACTIVITY OF CRIZOTINIB (PF-02341066) IN TUMORS WITH GENETIC EVENTS INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022978-14 [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
44	EU Clinical Trials Register. 2012. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003432-24 [Zugriff am: 03.02.2015].	A1
45	EU Clinical Trials Register. 2012. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003474-36 [Zugriff am: 03.02.2015].	A3
46	EU Clinical Trials Register. 2012. Cross-tumoral Phase 2 clinical trial exploring Crizotinib (PF-02341066) in patients with advanced tumours induced by causal alterations of either ALK or MET; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001988-52 [Zugriff am: 03.02.2015].	A5
47	EU Clinical Trials Register. 2013. A PHASE II TRIAL ON NON-SMALL-CELL LUNG CANCER STEM CELLS SENSITIVITY ASSAY (LUCAS); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001440-22 [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
48	EU Clinical Trials Register. 2013. A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Squamous Histology Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19 [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
49	EU Clinical Trials Register. 2013. A phase III multicenter, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, non-squamous non-small cell lung cancer; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000319-26 [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
50	EU Clinical Trials Register. 2013. A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000319-26	A1

	search/search?query=eudract_number:2012-005637-36 [Zugriff am: 03.02.2015].	
51	EU Clinical Trials Register. 2013. AN OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE I/II TRIAL OF RO5424802 GIVEN ORALLY TO NON - SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WHO HAVE ALK MUTATION AND FAILED CRIZOTINIB TREATMENT; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004455-36 [Zugriff am: 03.02.2015].	A1
52	EU Clinical Trials Register. 2013. Phase III study comparing the efficacy of paclitaxel-bevacizumab with docetaxel in 2nd or 3rd line of treatment of non squamous Non Small Cells Lung Cancer; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004524-38 [Zugriff am: 03.02.2015].	A1
53	EU Clinical Trials Register. 2013. Secured access to crizotinib for patients with tumors harboring a genomic alteration on one of the biological targets of the drug; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000885-13 [Zugriff am: 02.11.2015].	A1
54	EU Clinical Trials Register. 2014. A Phase 1/2a, Multicenter, Open-Label Study of Oral RXDX-101 in Adult Patients with Locally Advanced or Metastatic Cancer Confirmed to be Positive for TrkA, TrkB, TrkC, ROS1, or ALK Molecular Alterations; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001326-15 [Zugriff am: 03.02.2015].	A1
55	EU Clinical Trials Register. 2014. A Phase 2 Study of Neratinib and Neratinib Plus Temezirolimus in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Carrying Known HER2 Activating Mutations; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004743-68 [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
56	EU Clinical Trials Register. 2014. A phase II trial to evaluate efficacy and safety of crizotinib treatment in advanced adenocarcinoma of the lung harbouring ROS1 translocations; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002737-38 [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
57	EU Clinical Trials Register. 2014. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH HER2 IHC-POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE RECEIVED AT LEAST ONE PRIOR CHEMOTHERAPY REGIMEN; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001237-83 [Zugriff am: 03.02.2015].	A1
58	EU Clinical Trials Register. 2014. A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients with ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated with Crizotinib; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002134-21 [Zugriff am: 03.02.2015].	A1
59	EU Clinical Trials Register. 2014. A Randomized Phase 2, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study Comparing Pemetrexed in Combination with TH-302 vs. Pemetrexed in Combination with Placebo as Second-line Chemotherapy for Advanced Non-Squamous, Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004698-29 [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
60	EU Clinical Trials Register. 2014. A Study of HSP90 Inhibitor AT13387 Alone and in Combination with Crizotinib in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001575-37 [Zugriff am: 03.02.2015].	A2

61	EU Clinical Trials Register. 2014. Crizotinib in pretreated metastatic non-small-cell lung cancer with MET amplification or ROS1 translocation (METROS); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001263-12 [Zugriff am: 02.11.2015].	A1
62	EU Clinical Trials Register. 2014. Phase 1/2 study of PF-06463922 (an ALK/ROS1 tyrosine kinase inhibitor) in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring specific molecular alterations; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002620-17 [Zugriff am: 02.11.2015].	A5
63	EU Clinical Trials Register. 2014. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS CRIZOTINIB IN TREATMENT NAIVE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004133-33 [Zugriff am: 03.02.2015].	A3
64	EU Clinical Trials Register. 2015. A phase II, multi-center, open-label, five-arm study to evaluate the efficacy and safety of oral ceritinib treatment for patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) metastatic to the brain and/or to leptomeninges; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000578-20 [Zugriff am: 02.11.2015].	A1
65	EU Clinical Trials Register. 2015. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - NAB-PACLITAXEL FOR CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003206-32 [Zugriff am: 02.11.2015].	A2
66	EU Clinical Trials Register. 2015. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - PACLITAXEL OR MPDL3280A IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN- NAB PACLITAXEL VERSUS CARBOPLATIN - NAB-PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003208-59 [Zugriff am: 02.11.2015].	A1
67	EU Clinical Trials Register. 2015. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN-PACLITAXEL-BEVACIZUMAB IN CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003207-30 [Zugriff am: 02.11.2015].	A2
68	EU Clinical Trials Register. 2015. A prospective phase II, randomized multi-center trial of a biomodulatory treatment with metronomic low-dose treosulfan, pioglitazone and clarithromycin versus nivolumab or docetaxel plus nintedanib in patients with squamous cell lung cancer and non- squamous cell lung cancer, respectively, after platin failure (ModuLung); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004095-31 [Zugriff am: 02.11.2015].	A1
69	EU Clinical Trials Register. 2015. Kidney Cancer Integrated Therapy (KIT) - Personalized integrated therapy for patients with advanced kidney cancer; Abrufbar	A1

	unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004830-25 [Zugriff am: 02.11.2015].	
70	EU Clinical Trials Register. 2015. Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44 [Zugriff am: 02.11.2015].	A1
71	EU Clinical Trials Register. 2015. MPDL3280A treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung, bladder and triple negative breast cancer after investigational imaging; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000907-19 [Zugriff am: 02.11.2015].	A2
72	EU Clinical Trials Register. 2015. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000634-29 [Zugriff am: 02.11.2015].	A1
73	ICTRP. 2015. A Master Protocol of Phase 1/2 Studies of Nivolumab in Advanced NSCLC Using Nivolumab as Maintenance After Induction Chemotherapy or as First-line Treatment Alone or in Combination With Standard of Care Therapies (CheckMate 370: CHECKpoint Pathway and nivoluMAB Clinical Trial Evaluation 370); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 02.11.2015].	A1
74	ICTRP. 2015. A phase 1 study of cisplatin/pemetrexed/crizotinib followed by maintenance crizotinib in patients with stage 3B or 4 EML4-ALK positive non-small-cell lung cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
75	ICTRP. 2015. A Phase 1, Open-label, Dose Escalation Study To Evaluate Safety, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Combined Oral C-met/Alk Inhibitor (Pf-02341066) And Pan-her Inhibitor (Pf-00299804) In Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
76	ICTRP. 2015. A Phase 1, Open-Label, Dose Escalation Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Combined Oral C-Met/ALK Inhibitor (PF-02341066) and Pan-Her Inhibitor (PF-0299804) in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
77	ICTRP. 2015. A Phase 1b Study Of Crizotinib In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) In Patients With Untreated Advanced Alk-Translocated Non Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 02.11.2015].	A2
78	ICTRP. 2015. A Phase 1b/2, Open-Label, Dose-finding Study To Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Avelumab (MSB0010718C) In Combination With Either Crizotinib Or PF-06463922 In Patients With Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 02.11.2015].	A2
79	ICTRP. 2015. A Phase I Study of Crizotinib and Ganetespib (STA-9090) in ALK Positive Lung Cancers; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
80	ICTRP. 2015. A phase II trial to evaluate efficacy and safety of crizotinib treatment in advanced adenocarcinoma of the lung harbouring ROS1 translocations - EUCROSS; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	A2

	03.02.2015].	
81	ICTRP. 2015. A Phase III Double-Blind Trial for Surgically Resected Early Stage Non-small Cell Lung Cancer: Crizotinib Versus Placebo for Patients With Tumors Harboring the Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Fusion Protein; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 03.02.2015].	A1
82	ICTRP. 2015. A Randomized Phase II Study of Individualized Combined Modality Therapy for Stage III Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
83	ICTRP. 2015. A Study of HSP90 Inhibitor AT13387 Alone and in Combination With Crizotinib in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 03.02.2015].	A5
84	ICTRP. 2015. Crizotinib in pretreated metastatic non-small-cell lung cancer with MET amplification or ROS1 translocation (METROS) - METROS; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 03.02.2015].	A1
85	ICTRP. 2015. Crizotinib in Pretreated Metastatic Non-small-cell Lung Cancer With MET Amplification or ROS1 Translocation (METROS); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 02.11.2015].	A1
86	ICTRP. 2015. Efficacy of crizotinib in alectinib-refractory patients with NSCLC harboring EML4-ALK; phase II trial (OLCSG1405); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
87	ICTRP. 2015. Ipilimumab Plus Targeted Inhibitor (Erlotinib or Crizotinib) for EGFR or ALK Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer: Phase Ib With Expansion Cohorts; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
88	ICTRP. 2015. Multicenter study on the Pharmacokinetics and pharmacogenetics of crizotinib in patients with ALK fusion gene positive NSCLC; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 03.02.2015].	A5
89	ICTRP. 2015. National lung matrix trial: multi-drug, genetic marker-directed, non-comparative, multi-centre, multi-arm phase II trial in non-small cell lung cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 02.11.2015].	A2
90	ICTRP. 2015. Personalized Adaptive Radiation Therapy With Individualized Systemic Targeted Therapy (PARTIST) for Locally Advanced, Non-small Cell Lung Cancer With Genomic Driver Mutations; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
91	ICTRP. 2015. Pharmacokinetic study of crizotinib in Japanese patients with ALK fusion gene positive Non-small cell carcinoma; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 03.02.2015].	A5
92	ICTRP. 2015. Phase 1 Safety, Pharmacokinetic And Pharmacodynamic Study Of Pf-02341066, A C-met/Hgfr Selective Tyrosine Kinase Inhibitor, Administered Orally To Patients With Advanced Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
93	ICTRP. 2015. Phase 1/2 Study Of Pf 06463922 (an Alk/ros1 Tyrosine Kinase Inhibitor) In Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer Harboring Specific Molecular Alterations; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 02.11.2015].	A5
94	ICTRP. 2015. Phase 1/2, Open Label, Randomized Study Of The Safety, Efficacy, And Pharmacokinetics Of Erlotinib With Or Without Pf 02341066 In Patients With	A2

	Advanced Non Small Cell Adenocarcinoma Of The Lung; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 03.02.2015].	
95	ICTRP. 2015. Phase 2 Open-label Single Arm Study Of The Efficacy And Safety Of Crizotinib In East Asian Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring A Translocation Or Inversion Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 03.02.2015].	A3
96	ICTRP. 2015. Phase 2, Open-label Single Arm Study Of The Efficacy And Safety Of Pf-02341066 In Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (Nslc) Harboring A Translocation Or Inversion Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (Alk) Gene Locus; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
97	ICTRP. 2015. Phase 3, Randomized, Open-label Study Of The Efficacy And Safety Of Crizotinib Versus Pemetrexed/Cisplatin Or Pemetrexed/Carboplatin In Previously Untreated East Asian Patients With Non-squamous Carcinoma Of The Lung Harboring A Translocation Or Inversion Event Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 03.02.2015].	A7
98	ICTRP. 2015. Phase 3, Randomized, Open-label Study Of The Efficacy And Safety Of Pf-02341066 Versus Standard Of Care Chemotherapy (Pemetrexed Or Docetaxel) In Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (Nslc) Harboring A Translocation Or Inversion Event Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 03.02.2015].	A1
99	ICTRP. 2015. Phase I study of Erlotinib and Crizotinib after ALK inhibitor failure in ALK positive advanced Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 03.02.2015].	A1
100	ICTRP. 2015. Phase II, Open Label, Single Arm Study of the Efficacy and Safety of Crizotinib in East Asian Patients With Advanced ALK-Negative NSCLC Harboring a Translocation or Inversion Involving the c-ROS Oncogene (ROS1) Locus; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 03.02.2015].	A1
101	ICTRP. 2015. Randomized, Multicenter, Phase III, Open-Label Study of Alectinib Versus Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 03.02.2015].	A3
102	ICTRP. 2015. S1300: A Randomized, Phase II Trial of Crizotinib Plus Pemetrexed Versus Pemetrexed Monotherapy in ALK-Positive Non-squamous NSCLC Patients Who Have Progressed Systemically After Previous Clinical Benefit From Crizotinib Monotherapy; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 03.02.2015].	A1
103	ICTRP. 2015. Special Investigation Of Xalkori For Nslc (Regulatory Post Marketing Commitment Plan); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 03.02.2015].	A5
104	PharmNet Bund. 2009. PHASE 2, OPEN-LABEL SINGLE ARM STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS; [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
105	PharmNet Bund. 2009. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 VERSUS STANDARD OF CARE CHEMOTHERAPY (PEMETREXED OR DOCETAXEL) IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC)	A1

	HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS; [Zugriff am: 03.02.2015].	
106	PharmNet Bund. 2011. Cross-tumoral Phase 2 clinical trial exploring Crizotinib (PF-02341066) in patients with advanced tumours induced by causal alterations of either ALK or MET; [Zugriff am: 03.02.2015].	A5
107	PharmNet Bund. 2012. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer; [Zugriff am: 03.02.2015].	A3
108	PharmNet Bund. 2012. A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib; [Zugriff am: 03.02.2015].	A1
109	PharmNet Bund. 2012. AN OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE I/II TRIAL OF RO5424802 GIVEN ORALLY TO NON - SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WHO HAVE ALK MUTATION AND FAILED CRIZOTINIB TREATMENT; [Zugriff am: 03.02.2015].	A1
110	PharmNet Bund. 2013. A phase II trial to evaluate efficacy and safety of crizotinib treatment in advanced adenocarcinoma of the lung harbouring ROS1 translocations; [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
111	PharmNet Bund. 2013. A phase III multicenter, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, non-squamous non-small cell lung cancer; [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
112	PharmNet Bund. 2013. A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients with ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated with Crizotinib; [Zugriff am: 03.02.2015].	A1
113	PharmNet Bund. 2013. A Randomized Phase 2, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study Comparing Pemetrexed in Combination with TH-302 vs. Pemetrexed in Combination with Placebo as Second-line Chemotherapy for Advanced Non-Squamous, Non-Small Cell Lung Cancer; [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
114	PharmNet Bund. 2013. Phase 1/2 study of PF-06463922 (an ALK/ROS1 tyrosine kinase inhibitor) in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring specific molecular alterations; [Zugriff am: 02.11.2015].	A5
115	PharmNet Bund. 2013. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS CRIZOTINIB IN TREATMENT NAÏVE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER; [Zugriff am: 02.11.2015].	A3
116	PharmNet Bund. 2014. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH HER2 IHC-POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE RECEIVED AT LEAST ONE PRIOR CHEMOTHERAPY REGIMEN; [Zugriff am: 03.02.2015].	A1
117	PharmNet Bund. 2014. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - NAB-PACLITAXEL FOR CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER; [Zugriff am: 02.11.2015].	A2

118	PharmNet Bund. 2014. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - PACLITAXEL OR MPDL3280A IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN- NAB PACLITAXEL VERSUS CARBOPLATIN - NAB-PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER; [Zugriff am: 02.11.2015].	A1
119	PharmNet Bund. 2014. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN -PACLITAXEL - BEVACIZUMAB IN CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER; [Zugriff am: 02.11.2015].	A2
120	PharmNet Bund. 2014. A prospective phase II, randomized multi-center trial of a biomodulatory treatment with metronomic low-dose treosulfan, pioglitazone and clarithromycin versus nivolumab or docetaxel plus nintedanib in patients with squamous cell lung cancer and non- squamous cell lung cancer, respectively, after platin failure (ModuLung); [Zugriff am: 02.11.2015].	A1
121	PharmNet Bund. 2015. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB; [Zugriff am: 02.11.2015].	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in die Ergebnisdarstellung dieses Dossiers einbezogen wurden.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt wurden.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-256 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-256 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-256 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie A8081014

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel: Überlegenheit von Crizotinib gegenüber der Erstlinienkombinationschemotherapie von Pemetrexed/Cisplatin oder Pemetrexed/Carboplatin bezüglich Progressionsfreies Überleben (PFS) bei Patienten mit fortgeschrittenen nicht-plattenepithelialen NSCLC und einer Translokation oder Inversion des ALK-Genlocus</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der klinischen Wirksamkeit bezüglich <ul style="list-style-type: none"> - Objektiver Ansprechrate (ORR), Gesamtüberleben (OS) und Krankheits-Kontrollrate (DCR) nach 12 Wochen, - Zeit bis zur Tumorprogression (TTP), - Zeit bis zur intrakraniellen Tumorprogression (IC-TTP) und - Zeit bis zur extrakraniellen Tumorprogression (EC-TTP). - Auswertung des Gesamtüberlebens (OS) nach 12 und 18 Monaten, - Dauer des Tumoransprechens (DR) und - Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR). • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie. • Bewertung der Pharmakokinetik (PK) von Crizotinib in dieser Patientengruppe mittels Populationspharmakokinetischer Analyse (PopPK) und Untersuchung der Beziehungen zwischen PK, Ansprechrate und/oder relevanter Sicherheitsdaten • Untersuchung der Beziehung zwischen ALK-Genfusionsvarianten und Zielparametern • Vergleich der Patientenberichteten Endpunkte (PRO) <ul style="list-style-type: none"> - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL), - Krankheits/Behandlungsbedingte Symptome von Lungenkrebs und - allgemeiner Gesundheitszustand in beiden Studienarmen - Bewertung der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen (HCRU)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene, multinationale, multizentrische, aktiv-kontrollierte, parallele, randomisierte Phase-3-Studie bezüglich Klinischer Wirksamkeit und Sicherheit von Crizotinib im Vergleich zur Erstlinienchemotherapie von Pemetrexed/Cisplatin oder Pemetrexed/Carboplatin mit einem 1:1 Zuteilungsverhältnis [Arm A: Crizotinib; Arm B: Chemotherapie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Pemetrexed/Cisplatin und Pemetrexed/Carboplatin)]
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 des Protokolls A8081014 vom 03.08.2010 <i>Wesentliche Änderungen:</i> Zusätzliche Safety Monitoring Sprachfassung für Pneumonitis; Präzisierung der ergänzenden Vitamingabe im Crizotinib-Arm; Update der Ausschlusskriterien.</p> <p>Amendment 2 des Protokolls A8081014 vom 20.12.2010 <i>Wesentliche Änderungen:</i> Entfernung der Kapsel mit der Wirkstärke 150mg; Weitere Präzisierung der Dosismodifikation für arzneimittelbedingte Toxizität; Einführung von SUE Berichtspflichten für arzneimittelinduzierte Leberschädigungen; Präzisierung der Carboplatindosierung bei Anwendung der IDMS-Methode zur Serum-Kreatinin-Abschätzung; Die Einleitung wurde aktualisiert.</p> <p>Amendment 3 (UK- und Frankreich-spezifisch) des Protokolls A8081014 vom 21.02.2011 <i>Wesentliche Änderungen:</i> Präzisierung geeigneter Verhütungsmaßnahmen aufgrund einer Anforderung der MHRA; Einführung einer Medikamentenliste, die das QT-Intervall verlängern und Empfehlungen zur Vermeidung dieser Problematik aufgrund einer Anforderung der AFSSAPS; Erhöhung der Anzahl augenärztlicher Untersuchungen für in Frankreich eingeschlossene Patienten aufgrund einer Anforderung der AFSSAPS.</p> <p>Amendment 4 des Protokolls A8081014 vom 10.06.2011 <i>Wesentliche Änderungen:</i> Erklärung des Sponsors über Gliederung und Aufgaben des Internal Oncology Business Unit – Safety Data Monitoring Committee (IOBU-SDMC) ; Weitere Präzisierung zur Durchführung von Leberfunktionstests bei Verdacht auf Hy's Law cases; Einführung einer Urinanalyse mittels Teststreifen und Mikroskopie zu Beginn und während der Studie aufgrund einer Anforderung der Koreanischen Gesundheitsbehörde; Einführung einer Urinanalyse mittels Teststreifen zu Beginn der Studie für alle Patienten; Einführung von Safety Monitoring der unter Crizotinib-Therapie sehr selten auftretenden Nierenzyste; Präzisierung zur Einnahme von Crizotinib-Kapseln, die ausschließlich oral einzunehmen sind;</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Präzisierung bezüglich des Ausschlusses der interstitiellen Lungenerkrankung;</p> <p>Präzisierung bezüglich der pharmakogenomischen Analyse;</p> <p>Präzisierung der augenärztlichen Untersuchungen die einschließlich einer Spiegelung des Augenhintergrunds zu erfolgen haben</p> <p>Präzisierung, dass EKG-Daten per Handmessung von einem Kardiologen erhoben werden;</p> <p>Hinzufügen von Nierenerkrankung im Endstadium unter Hämodialyse zum Ausschlusskriterium 17;</p> <p>Andere typografische Berichtigungen.</p> <p>Amendment 5 des Protokolls A8081014 vom 22.05.2012 <i>Wesentliche Änderungen:</i></p> <p>Festlegung der oberen Altersgrenze auf 65 Jahre und augenärztliche Untersuchungen in jedem Behandlungszyklus auf Anforderung der Indischen Gesundheitsbehörde;</p> <p>Anforderung der Französischen Gesundheitsbehörde an den Sponsor, das Patientenmanagement im Einzelfall mit dem Prüfer zu diskutieren, bei einer behandlungsbedingten Grad 2 ALT-Erhöhung und normalen Bilirubin-Werten, die Crizotinib Therapie bei Patienten mit behandlungsbedingten Grad 3 oder 4 ALT Erhöhungen abubrechen, und den FibroTest bei Patienten mit Baseline ALT/AST zwischen 3-<5 x ULN anzuwenden;</p> <p>Verringerung des Zeitplans zur Erhebung der Tumorbewertung (alle 12 Wochen statt alle 6 Wochen) bei Patienten mit zentralem radiologischen Review bei fortschreitender Erkrankung und fortgesetzter Crizotinib Therapie bei Crossover Patienten oder bei Beobachtung eines klinischen Gesamtnutzens unter Crizotinib;</p> <p>Entfernung der zweiten Interim-Analyse bezüglich klinischer Wirksamkeit als Reaktion auf eine Rückmeldung der Gesundheitsbehörde und Änderung der ersten Interim-Analyse zur Sicherheit und zur Vergeblichkeit (Futility-Analyse) bei Auftreten von PFS-Ereignissen bei 45 % statt bei 35 %;</p> <p>Bewilligung für Neuschätzung der Stichprobengröße in der Interim-Analyse;</p> <p>DCR in der 12. Woche und TTR wurden als sekundäre Endpunkte hinzugefügt;</p> <p>Präzisierung hinsichtlich Überwachung von Nierenzysten während der Studie;</p> <p>Aktualisierung zum Monitoring von medikamenteninduzierten Leberschäden;</p> <p>SUE Berichterstattungszeitraum wurde aktualisiert, um der europäischen Richtlinie ENTR/CT3 und den endgültigen FDA-Bestimmungen zu entsprechen;</p> <p>Präzisierung der Chemotherapie-Verabreichung und der Dosis-Anpassung. GFR-Messungen waren entsprechend den lokalen institutionellen Gepflogenheiten durchzuführen;</p> <p>Fußnote 21 der Tabelle 1 wurde mit dem Protokolltext in Einklang gebracht;</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Korrekturen typografischer Fehler und anderer administrativer Unstimmigkeiten, Ergänzung oder Ersetzung von neuem Text um Konsistenz mit der aktualisierten Protokollvorlage des Sponsors sprachlich zu gewährleisten, insbesondere in Bezug auf Medikationsfehler und dem Berichten von SAE's;</p> <p>Amendment 6 des Protokolls A8081014 vom 06.09.2012 <i>Wesentliche Änderungen:</i> Ergänzung von EKG und PK Beobachtungszeitpunkten um den erwarteten Zeitpunkt der maximalen Wirksamkeit (T_{max}); Eine Einführung eines zentralisierten verblindeten Manual Reviews von EKG-Untersuchungen bei allen Patienten die nachträglich in die Crizotinib-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, erfolgte auf Anforderung der europäischen CHMP nach Review des Crizotinib-Zulassungsantrages; Präzisierung für das zusammengefasste Berichten durch lokale Kardiologen für die Handmessung von EKG's; Für männliche Patienten, Einführung einer zukünftigen Hypogonadismus-Laboruntersuchung und Beurteilung von Knochenmineraldichte und Muskelmasse durch DXA-Scan als Reaktion auf Beobachtungen von Weikhardt et al 2012; Typografische oder administrative Änderungen soweit notwendig.</p> <p>Amendment 7 des Protokolls A8081014 vom 17.05.2013 <i>Wesentliche Änderungen:</i> Aufgrund einer Nachfrage einer australischen Ethikkommission, Ergänzung der TTR-Analyse als definierter sekundärer klinischer Wirksamkeitsendpunkt; Korrigierte/präzisierte Fußnoten 1 und 20 der Ereignisliste (schedule of events); Neuer Abschnitt für Sponsor hinzugefügt Qualifiziertes Medizinisches Personal Abschnitt 4.5; Korrektur von Unstimmigkeit in der Verwendung von Antiemetika im Abschnitt 5.4.1 und Angleichung mit den Abschnitten 5.5.1 und 5.6.4 des Protokolls; Protokoll Abschnitt 5.4.4 Formulierung korrigiert und präzisiert; Aktualisierte Formulierung bezüglich des AE-Berichtzeitraums in Abschnitt 8 (Adverse Event Reporting) und Abschnitt 15 (Communication of Results by Pfizer) basierend auf der überarbeiteten Protokollvorlagensprache; Soweit erforderlich wurde der Begriff „Subject“ für interne Schlüssigkeit durch den Begriff „Patient“ ersetzt; Typografische oder administrative Änderungen soweit notwendig.</p> <p>Amendment 8 des Protokolls A8081014 vom 19.12.2013 <i>Wesentliche Änderungen:</i> Ergänzung der Sekundären Ziele, Endpunkte und statistischer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analysen bezüglich der Beurteilung der intrakraniellen tumorhemmenden Wirkung;</p> <p>Korrektur/Präzisierung der Fußnoten 1 und 11 der Maßnahmenplan-Tabelle zum Angleichen mit anderen Abschnitten des Protokolls;</p> <p>Modifizierung des Bradykardie- und Pneumonitis-Managements in Übereinstimmung mit dem kürzlich aktualisierten Kerndatenblatt (Core Data Sheet);</p> <p>Präzisierung für den Maßnahmenplan nach Erreichen des primären Endpunkts hinzugefügt;</p> <p>Änderung der Formulierung bezüglich des Internal Oncology Business Unit – Safety Data Monitoring Committees (IOBU-SDMC) des Sponsors, weil die Studie von deren Review per 23. Juli 2013 ausgeschlossen wurde;</p> <p>Änderung der Formulierung für die Veröffentlichung, basierend auf der Revision der Protokollvorlage;</p> <p>Typografische Änderungen wenn erforderlich.</p>
4	Probanden / Patienten	verifiziert
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Geeignete Patienten wurden durch entsprechend qualifiziertes Personal des Studienteams überprüft und dokumentiert, bevor sie in die Studie eingeschlossen wurden. Die Patienten müssen dabei alle der folgenden Einschlusskriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen werden zu können:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Histologisch oder zytologisch gesicherte Diagnose eines lokal fortgeschrittenen, nicht zur lokalen Behandlung geeigneten, rezidivierenden oder metastasierenden Nicht-Plattenepithel NSCLC. 2. Positives Testergebnis für eine Translokation oder Inversion des ALK-Genlocus (z. B. EML4-ALK-Fusion) mittels FISH-Test und definiert durch eine Zunahme der Distanz zwischen 5' und 3' ALK Sonden oder dem Verlust der 5'-Sonde. 3. Keine vorherige systemische Behandlung einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Erkrankung (außer nachstehende Ausnahme) <ul style="list-style-type: none"> - Eine vorherige adjuvante Chemotherapie im Stadium I-III oder eine kombinierte Strahlen-Chemotherapie bei lokal fortgeschrittener Erkrankung war jedoch erlaubt, wenn diese mindestens 12 Monate vor dokumentierter Krankheitsprogression abgeschlossen wurde 4. Patienten mit Hirnmetastasen waren nur dann geeignet, wenn diese behandelt und neurologisch stabil und ohne anhaltenden Bedarf an Kortikosteroiden z. B. Dexamethason für mindestens zwei Wochen waren und keine kontraindizierten Medikamente der Ausschlusskriterien 12-14 einnahmen. 5. Jegliche größere Operationen müssen mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn abgeschlossen sein. Vorhergehende Bestrahlung (außer palliative) oder kleinere chirurgische Eingriffe / Verfahren müssen mindestens 2 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung abgeschlossen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sein.</p> <p>Palliative Bestrahlung (≤ 10 Fraktionen) muss 48 Stunden vor Crizotinib Therapiebeginn abgeschlossen sein. Jede akute Toxizität muss mindestens \leq Grad 1 erreicht haben (außer Haarausfall).</p> <p>6. Die Tumore müssen entsprechend den RECIST-Kriterien (Version 1.1) messbar sein</p> <p>7. Weibliche oder männliche Patienten, 18 Jahre oder älter (in Japan war die Zustimmung eines gesetzlichen Vertreters für alle eingeschlossenen Patienten unter 20 Jahren erforderlich; für in Indien eingeschlossene Patienten war die obere Altersgrenze 65 Jahre).</p> <p>8. ECOG PS 0-2</p> <p>9. Ausreichende Organfunktion, definiert nach den folgenden Kriterien:</p> <p><i>Leberfunktion:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Serum-Aspartat-Transaminase (AST) und Serum-Alanin-Transaminase (ALT) $\leq 2,5$ x Obergrenze des Normbereichs (ULN) oder AST und ALT ≤ 5 x ULN bei Leberfunktionsstörungen infolge zugrundeliegender Tumorerkrankung. - Für in Frankreich eingeschlossene Patienten mit ALT ≥ 3 und ≤ 5 muss kein Nachweis einer fortgeschrittener Fibrose mittels FibroTest $> 0,48$ erbracht sein (Protokoll Appendix 1, Section 16.1.1). - Total Serum Bilirubin $\leq 1,5$ x ULN. <p><i>Knochenmarkfunktion:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1500/\mu\text{L}$ - Thrombozyten $\geq 100,000/\mu\text{L}$. - Hämoglobin ≥ 9.0 g/dL. <p><i>Nierenfunktion:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kreatinin-Clearance (CLcr; basierend auf modifizierter Cockcroft-Gault Formel) ≥ 60 mL/min. <p>10. Nachweis einer persönlich unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung, aus der hervorgeht dass der Patient (oder ein gesetzlicher Vertreter) über alle einschlägigen Punkte der Studie vor der Aufnahme in die Studie informiert wurde.</p> <p>11. Die Bereitschaft und die Fähigkeit die geplanten Kontrolltermine, Behandlungspläne, Laboruntersuchungen und andere studienbedingte Maßnahmen einschließlich der Beendigung der PRO-Maßnahmen zu befolgen</p> <p>12. Männliche und weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen zugestimmt haben, eine sehr wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anzuwenden und zwar während der gesamten Studie und 90 Tage nach der letzten Dosis der zugewiesenen Behandlung. Männliche Patienten die im Chemotherapie-Arm randomisiert wurden, mussten eine sehr wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden und zwar bis insgesamt 180 Tage nach der letzten Dosis der Chemotherapie. Ein Patient wurde als im gebärfähigen Alter angesehen, wenn er/sie, nach Meinung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>des Studienarztes biologisch in der Lage war, Kinder zu haben und sexuell aktiv zu sein (siehe Abschnitt 9.4.8.1).</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Patienten die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Derzeitige Behandlung in einer anderen therapeutischen klinischen Studie. Patienten, die gleichzeitig Mitarbeiter oder verwandt mit Mitarbeitern der Studienzentren oder Patienten die gleichzeitig Pfizer Mitarbeiter, die unmittelbar an der Durchführung der Studie beteiligt waren. 2. Eine vorherige Therapie die direkt ALK betrifft 3. Rückenmarkskompression, es sei denn Patienten erreichen unter Behandlung eine gute Schmerzkontrolle und eine stabile oder wiederhergestellte neurologische Funktion. 4. Meningeosis carcinomatosa oder Erkrankungen der weichen Hirnhaut (Leptomeningeal disease) 5. Jede der folgenden Erkrankungen drei Monate vor Behandlungsbeginn in der Studie: Herzinfarkt, schwere/instabile Angina pectoris, koronarer/peripherer arterieller Bypass oder Schlaganfall einschließlich transitorische ischämische Attacke. Eine angemessene Behandlung mit Antikoagulantien war erlaubt. 6. Andauernde Herzinsuffizienz 7. Andauernde Herzrhythmusstörungen nach den Common Toxicity Criteria (CTCAE Version 4.0) des National Cancer Institute (NCI) Grad ≥ 2, unkontrolliertes Herzflimmern jeglichen Schweregrades oder maschinell gelesenes EKG mit korrigierten QT-Intervall (QTc)> 470 msec. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine QT-Verlängerung verursachen, wurde nicht empfohlen und war zu vermeiden. Eine Liste dieser Medikamente ist in Protokoll Anhang 9, Abschnitt 16.1.1. zu finden. 8. Periphere Neuropathie mit Grad ≥ 1 (CTCAE Version 4.0). 9. In der Vorgeschichte bekannte umfassende gestreute/bilaterale oder vorhandene Grad 3 oder 4 interstitielle Fibrose oder eine interstitielle Lungenerkrankung, einschließlich Lungenentzündung, allergische Alveolitis, interstitielle Pneumonie oder Lungenerkrankung, Bronchiolitis obliterans und Lungenfibrose in der Vorgeschichte, jedoch keine vorherige Strahlenpneumonitis in der Vorgeschichte. 10. Vorherige Behandlung mit Crizotinib. 11. Schwangerschaft oder Stillzeit. 12. Die Verwendung von Medikamenten oder Lebensmitteln, die nachweislich starke Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP)3A4 sind, innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis von Crizotinib, einschließlich, jedoch nicht nur begrenzt auf Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Troleandomycin, Voriconazole und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Grapefruit oder Grapefruitsaft. Die Verwendung von Amprenavir, Delavirdin, Diltiazem, Erythromycin, Miconazol und Verapamil wurde ebenso ausgeschlossen entsprechend Protocol-Amendment 5. Eine äußere Anwendung dieser Medikamente (falls erforderlich), wie z. B. 2%ige Ketoconazol-Creme ist entsprechend Protocol Amendment 5 zugelassen.</p> <p>13. Die Verwendung von Medikamenten, die starke CYP3A4-Induktoren sind, innerhalb von 12 Tagen vor der ersten Dosis von Crizotinib, einschließlich, jedoch nicht nur begrenzt auf Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampin, und Johanniskraut. Die Verwendung von Rifapentin, Tipranavir und Ritonavir wurde entsprechend Protocol Amendment 5 ausgeschlossen.</p> <p>14. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die CYP3A4-Substrate mit eingeschränkter therapeutischer Breite sind, einschließlich, jedoch nicht nur beschränkt auf Dihydroergotamin (entsprechend Protocol Amendment 5), Ergotamin, Pimozid, Astemizol*, Cisaprid* und Terfenadin* (*in den USA vom Markt genommen). Die Verwendung von Aripiprazol, Halofantrin und Triazolam wurde schon vor Protocol Amendment 5 ausgeschlossen.</p> <p>15. Vorherige Krebserkrankung (andere als aktuelles NSCLC): Patienten waren nicht zugelassen, wenn Hinweise einer aktiven Krebserkrankung (ausgenommen Nicht-Melanom-Hautkrebs oder lokal begrenzter Gebärmutterhalskrebs oder lokalisierter und mutmaßlich geheilter Prostatakrebs) innerhalb der letzten 3 Jahren bestanden.</p> <p>16. Bekannte HIV-Infektion.</p> <p>17. Sonstige schwere akute oder chronische Erkrankungen (einschließlich schwerer Magen-Darm-Erkrankungen wie Durchfall oder Darmgeschwür) oder psychiatrische Erkrankungen oder eine Nierenerkrankung im Endstadium unter Hämodialyse oder Laboranomalien, die nach Meinung des Prüfarztes und/oder des Sponsors mit einem erhöhten Risiko einer Studienteilnahme oder einer Verabreichung der Studienmedikation verbunden und daher ungeeignet sind an dieser Studie teilzunehmen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische und multinationale Studie [169 Zentren in 31 Ländern: Australien (8); Belgien (8); Brasilien (5); Chile (3); China (8); Deutschland (7); Finnland (3); Frankreich (9); Großbritannien (5); Hong Kong (2); Indien (2); Irland (1); Italien (15); Japan (15); Kanada (5); Luxemburg (1); Mexiko (1); Niederlande (3); Norwegen (1); Österreich (1); Peru (1); Portugal (4); Russland (4); Schweiz (3); Singapur (4); Spanien (9); Südafrika (2); Südkorea (3); Taiwan (4); Ukraine (3); USA (28)]</p> <p>Principal/Coordinating Investigator: Fiona Blackhall, MD Sponsor: Pfizer, Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, United States</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und	<p>Studienarm A:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Crizotinib (250mg) oral, zweimal täglich unabhängig von Mahlzeiten,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	zur Administration etc.	<p>maximale Einnahmedauer 6 Zyklen (ein Zyklus entspricht einem Zeitraum von 21 Tagen)</p> <p><i>Zusätzlich:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Folsäure (0,35-1mg) oral, täglich, 7 Tage vor Beginn der Einnahme von Crizotinib bis 3 Wochen nach Ersteinnahme - Vitamin B12 (1mg) intramuskuläre Injektion, einmalig, ungefähr 7 Tage vor Ersteinnahme von Crizotinib <p>Studienarm B:</p> <p><i>Kombination 1) Pemetrexed/Cisplatin Kombination 2) Pemetrexed/Carboplatin</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pemetrexed (500mg/m²) intravenöse Infusion, über eine Dauer von 10 Minuten oder entsprechend eines institutionellen Applikationszeitpunkts, einmalige Anwendung am Tag 1 eines 21 tägigen Zyklus, maximal über 6 Zyklen - Cisplatin (75mg/m²) intravenöse Infusion, Beginn 30 Minuten nach Ende der Pemetrexed-Infusion, einmalige Anwendung am Tag 1 eines 21 tägigen Zyklus, maximal über 6 Zyklen - Carboplatin (AUC 5 oder 6mg x min/ml) intravenöse Infusion, Beginn 30 Minuten nach Ende der Pemetrexed-Infusion, einmalige Anwendung am Tag 1 eines 21 tägigen Zyklus, maximal über 6 Zyklen <p><i>Zusätzlich (beide Kombinationen):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Folsäure (0,35-1mg) oral, täglich, Beginn 7 Tage vor erster Pemetrexed-Dosis bis 3 Wochen nach letzter Pemetrexed-Dosis - Vitamin B12 (1mg) intramuskuläre Injektion, erstmalig ungefähr 7 Tage vor erster Pemetrexed-Dosis, danach Wiederholung alle 9 Wochen bis zum Ende der Chemotherapie
	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS) entsprechend den RECIST-Kriterien (Version 1.1), durch ein Unabhängiges Radiologisches Labor bestimmt</p> <p>PFS war definiert als die Zeitspanne zwischen Randomisierung und erstem dokumentierten Zeitpunkt einer objektiven Tumorprogression (bestimmt durch IRR) oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat.</p> <p>Die Tumorbewertung (Kopf, Brust, Abdomen, Becken) erfolgte mittels CT und MRT und bei Knochenmetastasen mittels Szintigrafie/Knochenscan (Röntgen nur dann, wenn außerhalb des bildgebenden Bereichs von Brust-Abdomen-Becken).</p> <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <p>Screening-Zeitpunkt (mindestens 28 Tage vor erster</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dosierung), danach alle 6 (+1) Wochen nach Randomisierung für Brust, Abdomen, Becken.</p> <p>Hirnmetastasen wurden nur dann alle 6 (+1) Wochen bewertet, wenn diese schon Baseline vorhanden waren, sonst alle 12 (+1) Wochen.</p> <p>Knochenmetastasen wurden bei allen Patienten alle 12 (+1) Wochen nach Randomisierung bewertet.</p> <p>Zusätzlich wurde ein CT oder MRT bei Symptomverschlechterung oder bei erwarteter Progression durchgeführt.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (dokumentiert durch ein unabhängiges Radiologie-Labor), OS und DCR nach 12 Wochen, TTP, IC-TTP, EC-TTP, OS nach 12 und 18 Monaten, DR und TTR • Zusammenhang zwischen Art, Häufigkeit, Ausprägung, Schweregrad von unerwünschten Ereignissen (AE) und Studienmedikation und alle Laborwertveränderungen (beurteilt nach den Kriterien NCI-CTCAE Version 4.0) <p>Erhebungszeitpunkte: Tag ≤ 28 vor erster Dosierung, Tag 1 jedes Zyklus, Tag 15 im ersten Zyklus, Ende der Behandlung oder bei Abbruch.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasmakonzentrationen von Crizotinib (falls erforderlich einschließlich der wirksamen Bestandteile). <p>Erhebungszeitpunkte: Tag 1 (3 und 5 Stunden nach Dosierung) von Zyklus 1,2,3 und 5</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteile der Patienten, mit jedem Anteil der 8 ALK-Fusionsvarianten der EML4-ALK-Fusionsgene. • TTD bezüglich Schmerzen im Brustkorb, Atemnot oder Husten und Patienten berichteter Krankheitssymptome. • Patienten berichtete Lebensqualität Krankheits- und Behandlungsbedingte Symptome und allgemeiner Gesundheitszustand mittels Fragebogen EORTC QLQ-C30, QLQ-C30, VSAQ-ALK (Validierungsstudie Salgia 2012*) und EQ-5D <p>Erhebungszeitpunkte: Tag 1 jedes Zyklus (alle Fragebögen), Tag 7 und 15 im ersten Zyklus (nur EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13), Ende der Behandlung oder bei Abbruch (alle Fragebögen).</p> <ul style="list-style-type: none"> • HCRU hinsichtlich Krankenhauseinweisungen und Begleitmedikation für ausgewählte AEs (z. B. hämatologische Ereignisse). <p><small>* Salgia R, Solomon BJ, Shaw AT, Camidge DR, Evans TL, Kim DW, et al. Visual effects in anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with crizotinib. ASCO Meeting Abstracts. 2012;30(15_suppl):7596.</small></p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Protocol Amendment 5 (vom 22.05.2012)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	Sekundäre Zielkriterien: DCR nach 12 Wochen und TTR wurden als sekundäre Zielkriterien hinzugefügt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Grundlage der Fallzahlberechnung basierte auf der Annahme eines 6-monatigen PFS in der Chemotherapie-Gruppe (Studienarm B) und einer Verbesserung des PFS um 50 % (bis 9 Monate) in der Crizotinib-Gruppe (Studienarm A). Mittels 1-seitigem Log-Rank-Test, einem Signifikanzniveau von 0,025 und einer Power von 85 % waren 229 PFS-Ereignisse in beiden Studienarmen notwendig um einen Unterschied zwischen beiden Gruppen zu erkennen. Unter der weiteren Annahme einer ungleichmäßigen Patienten-Rekrutierung über eine ungefähre Dauer von 25 Monaten und einem Follow-up von mindestens 8 Monaten nach Randomisierung des letzten Patienten, wurde eine Gesamtpatientenzahl von 294 Patienten benötigt. Unter Berücksichtigung zensierter Ereignisse, z. B. durch mögliche Unstimmigkeiten zwischen Prüfarzt und dem IRR, wurden 40 Patienten zusätzlich eingeschlossen. Insgesamt wurden 334 Patienten für die Randomisierung eingeplant (167 pro Studienarm).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimsanalyse war nach 103 (45%) PFS-Ereignissen geplant (PD-Ereignisse, Bewertung durch IRR und Todesfälle). Zweck der Interimsanalyse war eine vorzeitige Beendigung der Studie aufgrund von Vergeblichkeit, eine Bewertung der Sicherheit und eine mögliche Neuberechnung der Stichprobengröße. Die Grenze der „Überprüfung auf Vergeblichkeit“ (Futility) lag bei 0,9303 (basierend auf HR) und unter der Nullhypothesenannahme (kein Unterschied zwischen den Gruppen) lag die Wahrscheinlichkeit einer Beendigung der Studie aufgrund Futility zum Zeitpunkt der Interimsanalyse bei ca. 64 %. Wenn die Ergebnisse der Interimsanalyse auf schwerwiegende Sicherheitsbedenken hinweisen, sollte der Sponsor mit den Gesundheitsbehörden über eine Beendigung der Studie beraten. Eine Beendigung der Studie aufgrund von Wirksamkeit war nicht zulässig. Weitere Kriterien zum Studienabbruch existierten nicht.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung mittels Interactive Voice Response System (IVRS)/Website
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Permutierte Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1, Randomisierung stratifiziert nach ECOG PS (0-1 oder 2), Hirnmetastasen (Vorhanden oder Nicht-vorhanden) und Herkunft (Asiatisch oder Nicht-asiatisch).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation)	Zentrale Randomisierung mittels Interactive Voice Response

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	System (IVRS)/Website; Open-Label-Studie.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte zentral, die Rekrutierung und Zuteilung der Patienten erfolgte durch das jeweilige Studienzentrum. Die Patienten im Studienarm B (Standardchemotherapie) wurden per „investigators choice“ zu den Behandlungsgruppen Pemetrexed/Cisplatin oder Pemetrexed/Carboplatin zugeteilt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelte sich um eine Open-Label-Studie, Patienten und Untersucher waren nicht verblindet. Die radiologischen Auswertungen zur Tumor-Ansprechrates und zur Tumorprogression wurden von einem unabhängigen radiologischen Labor verblindet durchgeführt, das heißt Daten zu Patienten und erfolgter Behandlung wurden nicht mitgeteilt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Crizotinib (Studienarm A) wurde oral als Kapsel verabreicht. Pemetrexed/Cisplatin oder Carboplatin (Studienarm B) wurde jeweils als intravenöse Injektion verabreicht; jeweils an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus, maximal 6 Zyklen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäres Zielkriterium: <i>PFS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • einseitiger Log-Rank-Test* • Kaplan-Meier-Methode einschließlich grafischer Darstellung • Cox-Regression mit HR einschließlich des zweiseitigen 95 % CI* • Mediane Ereigniszeit (und Quartile) einschließlich des zweiseitigen 95 % CI • zusätzlich die mediane Ereigniszeit (und Quartile) einschließlich des zweiseitigen 95 % CI für jeden Stratifizierungslevel <p>*Stratifizierte Auswertung nach Baseline ECOG PS (0-1 oder 2), Hirnmetastasen (Vorhanden oder Nicht-vorhanden) und Herkunft (Asiatisch oder Nicht-asiatisch).</p> <p>Sekundäre Zielkriterien: <i>ORR</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (auf IRR basierend) für jeden Behandlungsarm mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>entsprechenden zweiseitigen 95 % CI unter Anwendung eines F-Verteilung-Verfahrens;</p> <p>Zwischengruppenunterschiede: zweiseitiger Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test*;</p> <p>zweiseitiger nicht stratifizierter Test (z.B. Pearson).</p> <p><i>DCR</i></p> <ul style="list-style-type: none"> wird wie ORR analysiert; <p>Anwendung eines nicht stratifizierten Tests (z.B. Pearson) für Zwischengruppenunterschiede.</p> <p><i>DR</i></p> <ul style="list-style-type: none"> grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Methode; mediane Ereigniszeit und das entsprechende zweiseitige 95 % CI für jeden Behandlungsarm; <p><i>TTR</i></p> <ul style="list-style-type: none"> deskriptive Darstellung <p><i>TTP, IC-TTP und EC-TTP</i></p> <ul style="list-style-type: none"> nicht stratifizierter Log Rank Test; Kaplan-Meier-Methode und entsprechende grafische Darstellung; mediane Ereigniszeit (und Quartile) und das entsprechend zweiseitige 95 % CI für jeden Behandlungsarm; HR mit zweiseitigem 95 % CI; Keine Adjustierung der p-Werte für Multiples Testen. <p><i>OS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> einseitiger Log-Rank-Test*; <p>Kaplan-Meier-Methode einschließlich grafischer Darstellung;</p> <p>Cox-Regression mit HR einschließlich des zweiseitigen 95 % CI*;</p> <p>Mediane Ereigniszeit (und Quartile) einschließlich des zweiseitigen 95 % CI für jeden Behandlungsarm;</p> <p>Schätzung der Ein-Jahres-Überlebens-wahrscheinlichkeit mittels Kaplan-Meier-Methode und Berechnung eines zweiseitigen 95 % CI für $\log [-\log(\text{Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit})]$ unter Verwendung der Normal-Approximation und anschließende Rücktransformation zur Angabe des CI für die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit;</p> <p>gleiches Verfahren für OS 18 Monate;</p> <p>Rank-Preserving Structural Failure Time Model (vorgeschlagen von Robin und Tsiatis) und geeignete Erweiterungen (z.B. White at al) für die Crossover-Behandlungsgruppe (gesondert berichtet).</p>

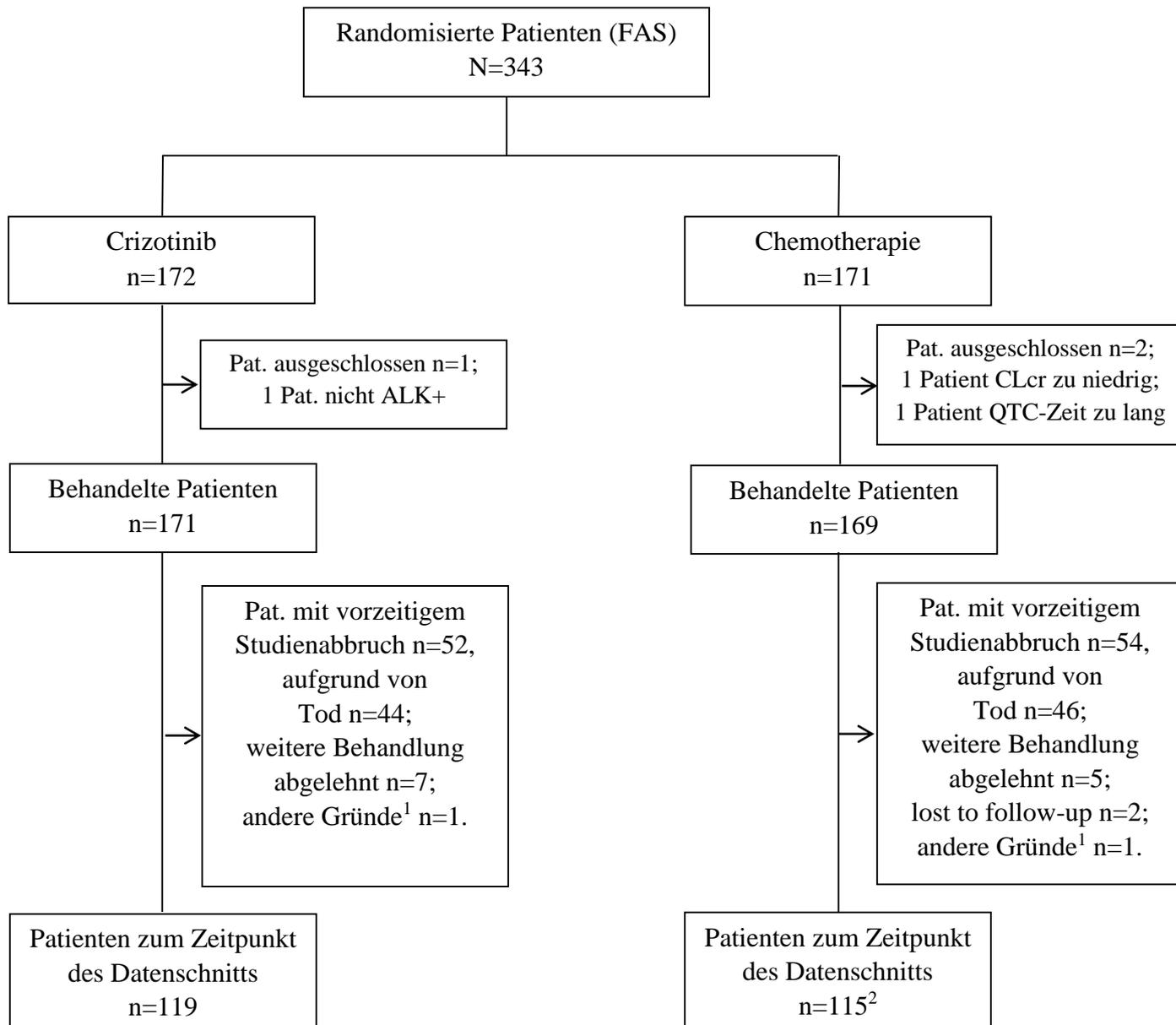
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>PRO</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • deskriptive Darstellung für Change from Baseline Scores von QLQ-C30, QLQ-LC13 und EQ-5D VAS; zweiseitiger verbundener t-Test für Unterschiede innerhalb der Behandlungsgruppen; keine Adjustierung für multiples Testen; zweiseitiger Pearson Chi-Quadrat-Test für Zwischengruppenunterschiede Mixed Model for repeated measures für Zwischengruppenunterschiede bezüglich aktueller und Change from Baseline-Scores für EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 (Domain und Single-Item-Score) und zweiseitiger Test für EQ-5D VAS. Restricted Maximum-Likelihood-Schätzung für alle Parameterschätzer; Sandwich Estimator für Varianzschätzung von Fixed Effects Terms inklusive Restricted Maximum-Likelihood-Schätzung (alle Tests wurden zweiseitig ausgeführt) • deskriptive Statistik für jedes Item und Zeitpunkt der VSAQ-ALK • TTD aus QLQ-LC13 (zusammengesetzter Endpunkt aus Schmerz, Kurzatmigkeit und Husten) mittels Kaplan-Meier-Methode; nicht stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test; Mediane Zeit und entsprechendes zweiseitiges 95 % CI basierend auf Brookmeyer Crowley Methode; Adjustierung für Multiples Testen mittels Hochberg Prozedur. <p><i>Pharmakokinetik</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Darstellung <p><i>Pharmakodynamik</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für jede ALK-Variante: ORR für jeden Behandlungsarm mit entsprechenden zweiseitigen 95 % CI unter Anwendung eines F-Verteilung-Verfahrens; Mediane PFS (und Quartile) mit entsprechendem zweiseitigen 95 % CI für beide Behandlungsgruppen; HR innerhalb der Behandlungsgruppe und entsprechendes zweiseitiges 95 % CI (wurde nur dann berechnet, wenn mindestens ein Ereignis in Subgruppe); PFS-Schätzungen mittels Kaplan-Meier-Methode einschließlich grafischer Darstellung • <i>Protein Biomarker</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
		Separat berichtet <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pharmakogenomik</i> Ident. Analysen Studie A8081005; Separat berichtet • <i>HCRU</i> Deskriptive Darstellung *Stratifizierte Auswertung nach Baseline ECOG PS (0-1 oder 2), Hirnmetastasen (Vorhanden oder Nicht-vorhanden) und Herkunft (Asiatisch oder Nicht-asiatisch).												
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<i>PFS</i> Sekundäranalysen: <ul style="list-style-type: none"> • Einfluss der Stratifizierungsfaktoren und anderer Baseline Patientenmerkmale • Nicht stratifizierter Log-Rank-Test und Cox-Regression Modell als sekundäre Analyse für PFS. Ein stratifizierter Log-Rank-Test (im SAP enthalten), der nur die Baseline-Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt, die keine großen Ungleichgewichte in ihrer Verteilung zeigen (z. B. 90 % oder mehr Patienten aus einem Strata level); wurde nicht durchgeführt • Nichtübereinstimmungsrate bezüglich PFS zwischen Prüfarzt und IRR Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> • mit Zensierung einem Intent-to-treat ähnlichen Ansatz folgend, in welchem Krankheitsprogression oder Tod als PFS betrachtet werden, unabhängig davon wann diese dokumentiert wurden (d. h. keine Zensierung für lange zeitliche Lücken oder Krebstherapie) 												
Resultate														
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)													
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Crizotinib</th> <th>Chemotherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a)</td> <td>172</td> <td>171</td> </tr> <tr> <td>b)</td> <td>171</td> <td>169</td> </tr> <tr> <td>c)</td> <td>172</td> <td>171</td> </tr> </tbody> </table>		Crizotinib	Chemotherapie	a)	172	171	b)	171	169	c)	172	171
	Crizotinib	Chemotherapie												
a)	172	171												
b)	171	169												
c)	172	171												
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von	Siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle												

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
	verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen		Crizotinib	Chemo- therapie
		vor Behandlung ausgeschlossen	1	2
		Tod	44	46
		weitere Behandlung abgelehnt	7	5
		lost to follow-up	0	2
		andere Gründe	1	1
14	Aufnahme / Rekrutierung			
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Randomisierungsbeginn (erster Patient) 13.01.2011 Zeitpunkt des Daten-Cutoffs 30.11.2013		
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie wurde noch nicht beendet.		
a: nach CONSORT 2010.				

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 135 (Anhang): Flowchart der Phase III-Studie A8081014



¹ Entscheidung des Prüfarztes

² Von den 115 Patienten im Chemotherapie-Arm wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Patient mehr mit Chemotherapie behandelt.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-257 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie A8081014

Studie: PROFILE 1014 (A8081014)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie A8081014	A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine zentral randomisierte Studie, bei der die Zuteilung mittels validierter Software erfolgte.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, d.h. weder Patient noch Behandler waren verblindet.
Die Beurteilung der Tumorprogression wurde unabhängig (IRR) durchgeführt, die radiologischen Befunde wurden demnach verblindet begutachtet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, d.h. weder Patient noch Behandler waren verblindet.
Die Beurteilung der Tumorprogression wurde unabhängig (IRR) durchgeführt, die radiologischen Befunde wurden demnach verblindet begutachtet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der offenen Studiendurchführung wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingestuft.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Tumorprogression wurde objektiv durch eine unabhängige, verblindete, radiologische Beurteilung (IRR) vorgenommen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der primäre Studienendpunkt PFS ist definiert als die Dauer von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer objektiven Krankheitsprogression bzw. bis zum Tod. Die Tumorprogression wird objektiv durch eine unabhängige, verblindete, radiologische Beurteilung (IRR) festgestellt. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, denn es werden alle randomisierten Patienten (FA-Population) berücksichtigt. Die Auswertung dieses primären

Endpunktes erfolgte gemäß des vorab erstellten statistischen Analyseplans. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte existieren nicht und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Durch die unabhängige, verblindete, radiologische Beurteilung der Tumorprogression ist für den Endpunkt PFS von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen, da folglich die offene Studiendurchführung keinen verzerrenden Einfluss auf die Ergebnisse hat.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch die offene Studiendurchführung war der Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Den Patienten war es möglich, nach Tumor-Progression auf Crizotinib zu wechseln. Dieses *Switching* von Patienten im Chemotherapiearm nach Erreichen des Endpunkts PFS stellt sich wie folgt dar: Zum Zeitpunkt des aktuell verfügbaren und hier dargestellten Datenschnitts haben 120 (70%) auf eine Therapie mit Crizotinib gewechselt. Dadurch wird möglicherweise das OS für den Chemotherapiearm deutlich überschätzt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch das oben beschriebene *Switching* der Patienten im Chemotherapiearm zu Crizotinib (nach Tumorprogression) ist dieser Endpunkt potenziell zuungunsten von Crizotinib verzerrt. Es ist daher von einem hohen Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben auszugehen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkte: EORTC QLQ-C30 (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualitäts-Dimensionen)
EORTC QLQ-LC13 (Morbidität)
Zeit bis zur Verschlechterung (TTD; Morbidität)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Lebensqualität und Tumor-spezifische Symptome sowie die gesundheitsbezogene Funktion werden von den Patienten berichtet, die Kenntnis über ihre Therapiezuweisung haben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Durch die geringere Zahl der Patienten, für die zum Zeitpunkt EOT (*end of treatment*) Angaben zu diesem Endpunkt vorliegen, ist eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nicht auszuschließen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Lebensqualität und Tumor-spezifische Symptome sowie die gesundheitsbezogene Funktion werden von den Patienten berichtet, die Kenntnis über ihre Therapiezuweisung haben. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor.

Durch die geringere Zahl der Patienten, für die zum Zeitpunkt EOT (*end of treatment*) Angaben zu diesem Endpunkt vorliegen, ist eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nicht auszuschließen. Aus diesem Grund und der offenen Studiendurchführung, welches zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene führt, ist insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt auszugehen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkte: Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:

- Alopezie
- Anämie
- Asthenie
- Bradykardie
- Verstopfung
- Diarrhoe
- Übelkeit
- Erbrechen
- Schwindel
- Schluckbeschwerden
- Atemnot
- Ödem
- QT-Intervallverlängerung
- Erhöhte Transaminasen-Werte
- Müdigkeit
- Hepatotoxizität
- Hyokaliämie
- Interstitielle Lungenkrankheit
- Leukopenie
- Neutropenie
- Neropathie
- Lungenembolie
- Hautausschlag
- Stomatitis
- Synkope
- Thrombozytopenie
- Infektion der oberen Atemwege
- Sehstörung
- Renale Zyste
- Appetitlosigkeit
- Tinnitus

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch die offene Studiendurchführung war der Endpunkterheber nicht verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Patienten im Crizotinibarm kann die Wahrscheinlichkeit, dass UE berichtet werden, aus folgenden Gründen höher sein als im Chemotherapiearm:

- Durch die im Median um ca. viereinhalb Monate längere Behandlungszeit mit Crizotinib (47,4 Wochen) als mit Pemetrexed oder Docetaxel (18 Wochen) besteht für die Patienten in der Crizotinib-Behandlungsgruppe ein längerer Beobachtungszeitraum
- Das Studienprotokoll sieht vor, dass Patienten auch nach Erreichen des Endpunkts PFS (basierend auf IRR anhand der RECIST-Kriterien) weiter im Rahmen der Studie behandelt werden konnten. Die in diesem Zeitraum beobachteten UE werden im Rahmen der Studie PROFILE 1014 berichtet.
- Für Patienten im Chemotherapiearm sieht das Studienprotokoll vor, dass sie nach Erreichen des Endpunkts PFS mit Crizotinib behandelt werden können. Die bei diesen Patienten auftretenden UE werden jeweils bis zum Zeitpunkt des Switch unter der Chemotherapie dokumentiert und berichtet. Ereignisse der Switch-Patienten unter Crizotinib auftreten, werden separat im Studienbericht dargestellt.

Ein quantitativer Vergleich der beiden Behandlungsgruppen auf der Basis eines rohen relativen Risikos, welches als Verhältnis des prozentualen Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie berechnet wird, wäre dadurch deutlich zuungunsten von Crizotinib verzerrt und somit für den Nachweis und die Beurteilung des Ausmaßes eines Zusatznutzens ungeeignet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon

auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretens-Häufigkeiten von UE angestellt wird.

Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie. Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zu Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
