Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Crizotinib (XALKORI®)

Pfizer Pharma GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Limited

Modul 4 A

Behandlung des vorbehandelten Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.06.2016

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **6**
Abbildungsverzeichnis **18**
Abkürzungsverzeichnis **25**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **28**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 29
4.2 Methodik 50
4.2.1 Fragestellung 50
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 53
4.2.3 Informationsbeschaffung 55
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 55
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 56
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 57
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 58
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 59
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 60
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 60
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 61
4.2.5.3 Meta-Analysen 72
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 73
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 75
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 77
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 79
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 79
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 81
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 83
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 85
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 94
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 95
4.3.1.3.1 Ergebnisse auf Gesamtstudienebene - RCT 95
4.3.1.3.1.1 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT 97
4.3.1.3.1.2 Gesamtüberleben (OS) – RCT 101
4.3.1.3.1.3 Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 – RCT 107
4.3.1.3.1.4 Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 – RCT 126

4.3.1.3.1.5 Morbidität (PRO): Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13 – RCT 138
4.3.1.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 – RCT 141
4.3.1.3.1.7 Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse – RCT 148
4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT 155
4.3.1.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität – RCT 159
4.3.1.3.1.10 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte – RCT 162
4.3.1.3.1.11 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis – RCT 166
4.3.1.3.1.12 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung – RCT 170
4.3.1.3.1.13 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie – RCT 173
4.3.1.3.1.14 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörungen – RCT 176
4.3.1.3.1.15 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit – RCT 180
4.3.1.3.1.16 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen – RCT 183
4.3.1.3.1.17 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe – RCT 186
4.3.1.3.1.18 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung – RCT 189
4.3.1.3.1.19 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen – RCT 192
4.3.1.3.1.20 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie – RCT 195
4.3.1.3.1.21 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie – RCT 199
4.3.1.3.1.22 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie – RCT 202
4.3.1.3.1.23 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste – RCT 205
4.3.1.3.1.24 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem – RCT 208
4.3.1.3.1.25 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope – RCT 212
4.3.1.3.1.26 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie – RCT 215
4.3.1.3.1.27 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie – RCT 218
4.3.1.3.1.28 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag – RCT 221
4.3.1.3.1.29 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit – RCT 224

4.3.1.3.1.30 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatinin-Blutwerte – RCT ... 227
4.3.1.3.1.31 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation– RCT ... 231
4.3.1.3.1.32 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen– RCT ... 234
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 237
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT ... 239
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – RCT ... 243
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 – RCT ... 245
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 – RCT ... 292
4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität (PRO): Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13 - RCT ... 323
4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 – RCT ... 327
4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen für Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) – RCT ... 335
4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT ... 339
4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität – RCT ... 343
4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte – RCT ... 345
4.3.1.3.2.11 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis – RCT ... 347
4.3.1.3.2.12 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung – RCT ... 349
4.3.1.3.2.13 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie – RCT ... 351
4.3.1.3.2.14 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörungen – RCT ... 353
4.3.1.3.2.15 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit – RCT ... 357
4.3.1.3.2.16 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen – RCT ... 361
4.3.1.3.2.17 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe – RCT ... 365
4.3.1.3.2.18 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung – RCT ... 369

4.3.1.3.2.19 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen – RCT 376
4.3.1.3.2.20 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie – RCT 383
4.3.1.3.2.21 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie – RCT 387
4.3.1.3.2.22 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie – RCT 396
4.3.1.3.2.23 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste – RCT 404
4.3.1.3.2.24 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem – RCT 406
4.3.1.3.2.25 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope – RCT 411
4.3.1.3.2.26 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie – RCT 413
4.3.1.3.2.27 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie – RCT 415
4.3.1.3.2.28 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag – RCT 422
4.3.1.3.2.29 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit – RCT 424
4.3.1.3.2.30 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatinin-Blutwerte – RCT .. 431
4.3.1.3.2.31 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation – RCT .. 433
4.3.1.3.2.32 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen – RCT 433
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 434
4.3.2 Weitere Unterlagen 446
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 446
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 446
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 446
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 447
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 447
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 449
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 450
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 450
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 450
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 451
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 451
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 452
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 452
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 453

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 453
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 453
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 453
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 454
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 454
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 455
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 455
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 456
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 473
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 474
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 474
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 474
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 474
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 474
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 476
4.7 Referenzliste ... 477
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 482
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 489
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 491
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 494
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 512
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 525

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien..... 32
Tabelle 4-2: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene 34
Tabelle 4-3: Übersicht über den Zusatznutzen auf Endpunktebene..... 46
Tabelle 4-4: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 49
Tabelle 4-5: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien..... 55
Tabelle 4-6: Überblick über die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien..... 62
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers 80
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden 80
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 84
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 87
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 87
Tabelle 4-14: Charakteristika der Patienten in der Studie PROFILE 1007 (Full Analysis Population) 88
Tabelle 4-15: Mittlere Studiendauer pro Behandlungsarm in der Studie PROFILE 1007 (Safety Analysis Population)..... 90
Tabelle 4-16: NSCLC Vorbehandlungen der Patienten in der Studie PROFILE 1007 (Full Analysis Population) 91
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 94
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (PFS) 98
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FA Population..... 99
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) 101
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FA Population 102

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel -Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten und 1 Jahr – FA Population . 102

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 107

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108

Tabelle 4-28: Completion Rates für EORTC-Fragebogen im Studienverlauf QLQ-C30..... 109

Tabelle 4-29: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen – PRO-Evaluable Population..... 111

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen – PRO-Evaluable Population..... 112

Tabelle 4-31: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen – PRO-Evaluable-Population 114

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen – PRO-Evaluable-Population..... 118

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 126

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen – PRO-Evaluable Population..... 128

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen – PRO-Evaluable-Population..... 130

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Morbidität (PRO): Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13..... 138

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 139

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Morbidität (PRO): Zeit bis zur Verschlechterung (Atenmot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 139

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4..... 141

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population 144

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse..... 148

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 149

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population 150

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten 155

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population 156

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität 159

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population 160

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte..... 162

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 162

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population..... 164

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis..... 166

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population 168

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung 170

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 170

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population..... 171

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie ... 173
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 173
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population ... 174
Tabelle 4-64: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörungen ... 176
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 176
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population ... 177
Tabelle 4-67: Verteilung der Art und des Schweregrades der im Studienverlauf aufgetretenen Sehstörungen ... 178
Tabelle 4-68: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit ... 180
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 180
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population ... 181
Tabelle 4-71: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen ... 183
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 183
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population ... 184
Tabelle 4-74: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe ... 186
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 186
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population ... 187
Tabelle 4-77: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung ... 189
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 189
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population ... 190
Tabelle 4-80: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen ... 192

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 192

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population . 193

Tabelle 4-83: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie ... 195

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 196

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population ... 197

Tabelle 4-86: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie ... 199

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 199

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population ... 200

Tabelle 4-89: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie ... 202

Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 202

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population ... 203

Tabelle 4-92: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste ... 205

Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 205

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population ... 206

Tabelle 4-95: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem ... 208

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 208

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population ... 209

Tabelle 4-98: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope ... 212

Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 212

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population ... 213

Tabelle 4-101: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie 215
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population 216
Tabelle 4-104: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie 218
Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 218
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population 219
Tabelle 4-107: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag 221
Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 221
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population 222
Tabelle 4-110: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit 224
Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 224
Tabelle 4-112: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population 225
Tabelle 4-113: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatinin-Blutwerte 227
Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatinin-Blutwerte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 227
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatinin-Blutwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population 229
Tabelle 4-116: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation 231
Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 232
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population 233
Tabelle 4-119: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen 234

Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 234

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population 236

Tabelle 4-122: Diskrepanzen der Patientenzahlen zwischen den beiden Datenschnitten für einzelne Subgruppenmerkmale 238

Tabelle 4-123: p-Werte der Interaktionstests für Progressionsfreies Überleben (PFS) 239

Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 240

Tabelle 4-125: p-Werte der Interaktionstests für Gesamtüberleben (OS) 243

Tabelle 4-126: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 246

Tabelle 4-127: Subgruppenergebnisse (Alter) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen 247

Tabelle 4-128: Subgruppenergebnisse (Alter) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen 249

Tabelle 4-129: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen 251

Tabelle 4-130: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen 252

Tabelle 4-131: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen 254

Tabelle 4-132: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen 255

Tabelle 4-133: Subgruppenergebnisse (Region) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen 263

Tabelle 4-134: Subgruppenergebnisse (Region) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen 269

Tabelle 4-135: Subgruppenergebnisse (Region) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen 270

Tabelle 4-136: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen 278

Tabelle 4-137: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen 279

Tabelle 4-138: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen 283

Tabelle 4-139: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen ... 284

Tabelle 4-140: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen ... 286

Tabelle 4-141: Subgruppenergebnisse (EGFR-Vortherapie) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen ... 288

Tabelle 4-142: Subgruppenergebnisse (EGFR-Vortherapie) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen ... 289

Tabelle 4-143: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 ... 292

Tabelle 4-144: Subgruppenergebnisse (Alter) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen ... 293

Tabelle 4-145: Subgruppenergebnisse (Alter) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen ... 294

Tabelle 4-146: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen ... 297

Tabelle 4-147: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen ... 298

Tabelle 4-148: Subgruppenergebnisse (Region) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen ... 304

Tabelle 4-149: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen ... 312

Tabelle 4-150: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen ... 314

Tabelle 4-151: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen ... 316

Tabelle 4-152: Subgruppenergebnisse (EGFR-Vortherapie) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen ... 320

Tabelle 4-153: p-Werte der Interaktionstests für Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13 ... 323

Tabelle 4-154: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Morbidität (PRO): Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 324

Tabelle 4-155: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 ... 327

Tabelle 4-156: Subgruppenergebnisse (Alter) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 327

Tabelle 4-157: Subgruppenergebnisse (Region) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 331

Tabelle 4-158: p-Werte der Interaktionstests für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) 335

Tabelle 4-159: Subgruppenergebnisse (EGFR-Vortherapie) für Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 337

Tabelle 4-160: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten 339

Tabelle 4-161: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 340

Tabelle 4-162: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität 343

Tabelle 4-163: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte 345

Tabelle 4-164: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis 347

Tabelle 4-165: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung 349

Tabelle 4-166: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie 351

Tabelle 4-167: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörungen 353

Tabelle 4-168: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 354

Tabelle 4-169: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit 357

Tabelle 4-170: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 358

Tabelle 4-171: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen 361

Tabelle 4-172: Subgruppenergebnisse (Alter) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interessse: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 362

Tabelle 4-173: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe 365

Tabelle 4-174: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 366

Tabelle 4-175: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung ... 369

Tabelle 4-176: Subgruppenergebnisse (Alter) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 370

Tabelle 4-177: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 373

Tabelle 4-178: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen ... 376

Tabelle 4-179: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 377

Tabelle 4-180: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 380

Tabelle 4-181: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie ... 383

Tabelle 4-182: Subgruppenergebnisse (Alter) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 384

Tabelle 4-183: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie ... 387

Tabelle 4-184: Subgruppenergebnisse (Alter) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 388

Tabelle 4-185: Subgruppenergebnisse (Region) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 390

Tabelle 4-186: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 393

Tabelle 4-187: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie ... 396

Tabelle 4-188: Subgruppenergebnisse (Region) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 397

Tabelle 4-189: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 401

Tabelle 4-190: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste ... 404

Tabelle 4-191: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem ... 406

Tabelle 4-192: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 408

Tabelle 4-193: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope ... 411
Tabelle 4-194: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie ... 413
Tabelle 4-195: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie ... 415
Tabelle 4-196: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 416
Tabelle 4-197: Subgruppenergebnisse (Region) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 418
Tabelle 4-198: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag ... 422
Tabelle 4-199: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit ... 424
Tabelle 4-200: Subgruppenergebnisse (Region) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 425
Tabelle 4-201: Subgruppenergebnisse (EGFR-Vortherapie) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 429
Tabelle 4-202: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatinin-Blutwerte ... 431
Tabelle 4-203: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene ... 435
Tabelle 4-204: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 447
Tabelle 4-205: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 447
Tabelle 4-206: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 448
Tabelle 4-207: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 448
Tabelle 4-208: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 449
Tabelle 4-209: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 451
Tabelle 4-210: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 451
Tabelle 4-211: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 452
Tabelle 4-212: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen ... 453
Tabelle 4-213: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene ... 458
Tabelle 4-214: Übersicht über den Zusatznutzen auf Endpunktebene ... 471

Tabelle 4-215: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 473
Tabelle 4-216 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROFILE 1007 513
Tabelle 4-217 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROFILE 1007 526

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Auswirkungen von *Switching* auf Mortalitätsbezogene Endpunkte. 65
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS)..... 100
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) 103
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – RPSFTM-adjustierte Analyse für Therapiewechsel..... 105
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – RPSFTM-adjustierte Analyse für Therapiewechsel..... 106
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitszustand..... 115
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion 115
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion..... 116
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion 116
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion 117
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion 117
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Müdigkeit.. 120
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen 120
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Schmerzen. 121
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Atemnot 121
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit..... 122
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit 122
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Verstopfung..... 123
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Diarrhoe 123
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten..... 124
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Atemnot.. 132

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Husten..... 132
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Bluthusten..... 133
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Mundschmerzen 133
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schluckbeschwerden 134
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Periphere Neuropathie 134
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Haarausfall 135
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Thorax)..... 135
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Arm oder Schulter)..... 136
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (andere)..... 136
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13..... 140
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4..... 145
Abbildung 4-34: Mean Cumulative Function Plot für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 146
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse 152
Abbildung 4-36: Mean Cumulative Function Plot für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse 153
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten..... 157
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität..... 161
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte 165
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis 169
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung..... 172
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie 175
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörungen 179

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit 182
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen 185
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe 188
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung 191
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen 194
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie 198
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie 201
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie 204
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste 207
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem 210
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope 214
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie 217
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie 220
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag 223
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit 226
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatinin-Blutwerte 230
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt PFS (oben: mit Hirnmetastasen, unten: keine Hirnmetastasen) 241
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Alter < 65 Jahre, unten: Alter ≥ 65 Jahre) 248
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit– Time-to-Deterioration Analysen (oben: Alter < 65 Jahre, unten: Alter ≥ 65 Jahre) 250

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen) ... 253

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen) ... 257

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Schmerzen – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen) ... 258

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Atemnot – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen) ... 259

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen) ... 260

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen) ... 261

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen) ... 262

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitszustand – Time-to-Deterioration Analysen (Reihenfolge: 1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: Andere) ... 265

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion – Time-to-Deterioration Analysen (Reihenfolge: 1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: Andere) ... 267

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen – Time-to-Deterioration Analysen (Reihenfolge: 1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: Andere) ... 272

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit – Time-to-Deterioration Analysen (Reihenfolge: 1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: Andere) ... 274

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten – Time-to-Deterioration Analysen (Reihenfolge: 1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: Andere) ... 276

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Müdigkeit – Time-to-Deterioration Analysen (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2) ... 280

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen – Time-to-Deterioration Analysen (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2) ... 281

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten – Time-to-Deterioration Analysen (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2) ... 282

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion – Time-to-Deterioration Analysen (oben: männlich, unten: weiblich) 285

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Verstopfung – Time-to-Deterioration Analysen (oben: männlich, unten: weiblich) 287

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion – Time-to-Deterioration Analysen (oben: EGFR-Vortherapie, unten: keine EGFR-Vortherapie) 290

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion – Time-to-Deterioration Analysen (oben: EGFR-Vortherapie, unten: keine EGFR-Vortherapie) 291

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Mundschmerzen – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Alter < 65 Jahre, unten: Alter ≥ 65 Jahre) 295

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Haarausfall – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Alter < 65 Jahre, unten: Alter ≥ 65 Jahre) 296

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Atemnot – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen) 300

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Haarausfall – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen) 301

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Thorax) – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen) 302

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Arm oder Schulter) – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen) 303

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Husten – Time-to-Deterioration Analysen (Reihenfolge: 1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: Andere) 306

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Periphere Neuropathie – Time-to-Deterioration Analysen (Reihenfolge: 1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: Andere) 308

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Haarausfall – Time-to-Deterioration Analysen (Reihenfolge: 1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: Andere) 310

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Arm oder Schulter) – Time-to-Deterioration Analysen (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2) 313

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Mundschmerzen – Time-to-Deterioration Analysen (oben: männlich, unten: weiblich) 317

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schluckbeschwerden – Time-to-Deterioration Analysen (oben: männlich, unten: weiblich) ... 318

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Haarausfall – Time-to-Deterioration Analysen (oben: männlich, unten: weiblich) ... 319

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Bluthusten – Time-to-Deterioration Analysen (oben: EGFR-Vortherapie, unten: keine EGFR-Vortherapie) ... 321

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schluckbeschwerden – Time-to-Deterioration Analysen (oben: EGFR-Vortherapie, unten: keine EGFR-Vortherapie) ... 322

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13 (oben: Hirnmetastasen, unten: keine Hirnmetastasen) ... 325

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre) ... 329

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 (Reihenfolge: Europa, Nordamerika, Asien, Andere) ... 332

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) (oben: EGFR-Vortherapie, unten: keine EGFR-Vortherapie) ... 338

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2) ... 341

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörungen (oben: männlich, unten: weiblich) ... 355

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit (oben: männlich, unten: weiblich) ... 359

Abbildung 4-104: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interessse: Erbrechen (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre) ... 363

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe (oben: Hirnmetastasen, unten: keine Hirnmetastasen) ... 367

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre) ... 371

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung (oben: männlich, unten: weiblich) ... 374

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen (oben: Hirnmetastasen, unten: keine Hirnmetastasen) ... 378

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen (oben: männlich, unten: weiblich) ... 381

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre) ... 385

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre) 389

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie (Reihenfolge: Europa, Nordamerika, Asien, Andere) .. 391

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2) 394

Abbildung 4-114: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie (Reihenfolge: Europa, Nordamerika, Asien, andere) 398

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie (oben: männlich, unten: weiblich) 402

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2) 409

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie (oben: Hirnmetastasen, unten: keine Hirnmetastasen) 417

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie (Reihenfolge: Europa, Nordamerika, Asien, Andere) 419

Abbildung 4-119: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit (Reihenfolge: Europa, Nordamerika, Asien, Andere) 426

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit (oben: EGFR-Vortherapie, unten: keine EGFR-Vortherapie) 430

Abbildung 4-121: Flowchart zum Patientenfluss der Studie PROFILE 1007 524

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BID	Zweimal täglich (bis in die)
BSC	Best Supportive Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
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)
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
FACT-L	Standardisiertes Instrument zur Messung von Funktion und Symptomen bei Lungenkrebserkrankung (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung)
FA Population	Full-Analysis Population
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)

Abkürzung	Bedeutung
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
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
MDZ	Midazolam
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)
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/LC-13	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire C-30/LC-13)

Abkürzung	Bedeutung
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
QTc	Frequenzorientierte 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
TLS	Top-Line-Summary
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 Fragegestellung für das vorliegende Nutzendossier zu Crizotinib in der o.g. Indikation für vorbehandelte Patienten ist die Aktualisierung des von Pfizer per 15.11.2012 eingereichten Nutzendossiers, in dem die verfügbare aktuellste Daten- und Erkenntnislage zur erneuten Nutzenbewertung von Crizotinib vorgelegt wird. Dementsprechend wird die folgende Fragestellung im hier vorliegenden Modul 4 behandelt:

Welcher Zusatznutzen besteht für die Behandlung mit Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Behandlung mit Pemetrexed/Docetaxel) bei für eine Chemotherapie in Frage kommenden erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom *(NSCLC*)?

Patientenpopulation

Es wird die Population erwachsener Patienten mit 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 und gegebenenfalls 2).

Im Rahmen der Indikationsstellung gibt es darüber hinaus Patienten mit vorbehandeltem Anaplastischem-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom *(NSCLC*), die aufgrund ihres reduzierten körperlichen Allgemeinzustandes nicht für eine Chemotherapie in Frage kommen. Für diese Patienten steht lediglich *Best Supportive Care* (*BSC*) als Therapieoption zur Verfügung. Da für diese Patienten eine Behandlung mit Crizotinib in der Regel ebenfalls nicht intendiert ist, sind diese Patienten nicht Bestandteil der Zielpopulation und werden für das hier vorliegende Modul 4 deshalb nicht berücksichtigt.

Intervention

Im vorliegenden Nutzendossier wird ausschließlich die Indikation der Crizotinib-Erstzulassung (erfolgt am 23.10.2012) für vorbehandelte Patienten adressiert.

Die Intervention besteht aus der Gabe von Crizotinib für vorbehandelte Patienten entsprechend der Fachinformation.

Vergleichstherapie

Als Vergleichstherapie wurde Pemetrexed oder Docetaxel betrachtet. Vorzugsweise erfolgte die Gabe von Pemetrexed. Hatten die Patienten bereits in der Erstlinientherapie Pemetrexed

erhalten oder entsprach die Tumorhistologie einem Plattenepithelkarzinom, erhielten sie Docetaxel als Vergleichstherapie.

Endpunkte

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Mortalität (Gesamtüberleben, OS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Lebensqualitäts-Dimensionen des EORTC QLQ-C30)
- Morbidität: Symptomatik (Symptome entsprechend der Dimensionen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13)
- Sicherheit/Verträglichkeit:
  - Unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:
    - Hepatotoxizität
    - Erhöhte Transaminasen-Werte
    - Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis
    - QT-Intervallverlängerung
    - Bradykardie
    - Sehstörungen
    - Übelkeit
    - Erbrechen
    - Diarrhoe
    - Verstopfung
    - Abdominale Schmerzen
    - Neuropathie
    - Neutropenie
    - Leukopenie
    - Renale Zyste
    - Ödeme
    - Synkope
    - Anämie
    - Alopezie
    - Hautausschlag
    - Müdigkeit
    - Erhöhte Kreatinin-Blutwerte
    - Gastrointestinale Perforation
    - Herzversagen

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:

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) enthalten.

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: A8081007 (PROFILE 1007).

Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion:

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

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (non small cell lung cancer, NSCLC)	1	Erwachsene Patienten ohne NSCLC oder ohne vorbehandeltem NSCLC oder ohne ALK-positivem NSCLC oder ohne fortgeschrittenem NSCLC	1
Intervention	Crizotinib	2	Andere Interventionen	2
Vergleichstherapie	Docetaxel oder Pemetrexed	3	Andere Vergleichstherapien	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Mortalität • Morbidität (PFS, Symptomatik) • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet.	4	Ergebnisse zu keinem Endpunkt bzgl. • 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

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

Studienqualität:

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer randomisierten klinischen 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 trotzdem ein niedriges 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 aus Sicht von Pfizer patientenrelevante 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 besondere Analysenmethoden erforderlich wurden, um diese unterschiedliche Expositionsdauer geeignet handzuhaben. 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 prinzipiell hohes Verzerrungspotenzial für die vorliegende Nutzenbewertung.

Evidenzstufe:

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen:

Tabelle 4-2: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene

Studie: PROFILE 1007	**RR bzw. HR [95% KI], p-Wert**		**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR: 0,49 [0,37-0,64], p<0,001		Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Mortalität: Gesamtüberleben (OS)	HR: 0,85 [0,66-1,10], p=0,228		kein Zusatznutzen belegt
Studie: PROFILE 1007 **gesundheitsbezogene Lebensqualität (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**
- Globaler Gesundheitszustand	RR: 2,1 [1,4-3,0], p<0,001	HR: 0,59 [0,43-0,81], p<0,001	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
- Körperliche Funktion gesamte Zielpopulation	RR: 2,3 [1,4-3,8], p<0,001		Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
Hirnmetastasen		HR: 0,95 [0,53-1,71], p=0,856	kein Zusatznutzen belegt
Keine Hirnmetastasen		HR: 0,31 [0,19-0,49], p<0,001	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
- Rollenfunktion	RR: 2,1 [1,4-3,3], p<0,001	HR: 0,57 [0,42-0,77], p<0,001	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
- Emotionale Funktion	RR: 1,5 [1,1-2,2], p=0,013	HR: 0,61 [0,41-0,91], p=0,015	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
- Kognitive Funktion	RR: 1,0 [0,6-1,6], p=0,916	HR: 0,84 [0,61-1,16], p=0,281	kein Zusatznutzen belegt
- Soziale Funktion gesamte Zielpopulation	RR: 1,6 [1,1-2,1], p=0,006	HR: 0,54 [0,39-0,76], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
EGFR-Vortherapie	RR: 3,1 [1,3-7,7], p=0,003	HR: 0,11 [0,02-0,49], p<0,001	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
Keine EGFR-Vortherapie		HR: 0,63 [0,44-0,89], p=0,008	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen

Studie: PROFILE 1007 **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: 2,3 [1,6-3,2], p<0,001	HR: 0,48 [0,36-0,64], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Übelkeit und Erbrechen gesamte Zielpopulation	RR: 0,8 [0,5-1,4], p=0,463		kein Zusatznutzen belegt
Hirnmetastasen		HR: 1,79 [1,07-2,98], p=0,022	Anhaltspunkt für geringerer Nutzen
keine Hirnmetastasen		HR: 0,98 [0,68-1,41], p=0,897	kein Zusatznutzen belegt
- Schmerzen	RR: 2,1 [1,5-3,1], p<0,001	HR: 0,57 [0,41-0,78], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Atemnot	RR: 2,0 [1,4-2,9], p<0,001	HR: 0,41 [0,28-0,60], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Schlaflosigkeit	RR: 1,3 [0,9-1,8], p=0,170	HR: 0,62 [0,43-0,89], p=0,009	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
- Appetitlosigkeit	RR: 1,6 [1,1-2,3], p=0,015	HR: 0,65 [0,46-0,91], p=0,010	kein Zusatznutzen belegt
- Verstopfung	RR: 0,7 [0,4-1,1], p=0,101	HR: 1,88 [1,36-2,61], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
- Diarrhoe	RR: 0,9 [0,5-1,5], p=0,660	HR: 2,22 [1,59-3,09], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
- Finanzielle Schwierigkeiten	RR: 1,6 [1,1-2,3], p=0,023	HR: 0,59 [0,37-0,95], p=0,028	kein Zusatznutzen belegt
Studie: PROFILE 1007 **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: 2,3 [1,5-3,4], p<0,001	HR: 0,51 [0,37-0,70], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Husten	RR: 1,7 [1,3-2,2], p<0,001	HR: 0,64 [0,43-0,96], p=0,031	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Europa		HR: 0,21 [0,09-0,49], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Nordamerika		HR: 0,39 [0,14-1,12], p=0,069	kein Zusatznutzen belegt
Asien		HR: 1,30 [0,72-2,34], p=0,387	kein Zusatznutzen belegt
Andere		HR: Ereigniszahl zu gering	kein Zusatznutzen belegt
- Bluthusten	RR: 0,9 [0,4-2,3], p=0,877	HR: 0,26 [0,13-0,53], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Mundschmerzen	RR: 1,0 [0,5-2,2], p=0,968		kein Zusatznutzen belegt

< 65 Jahre		HR: 0,57 [0,38-0,86], p=0,007	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
≥ 65 Jahre		HR: 1,96 [0,70-5,50], p=0,189	kein Zusatznutzen belegt
- Schluckbeschwerden	RR: 1,7 [0,9-3,3], p=0,110	HR: 0,77 [0,52-1,14], p=0,182	kein Zusatznutzen belegt
- Periphere Neuropathie	RR: 1,0 [0,6-1,6], p=0,909	HR: 0,79 [0,56-1,11], p=0,166	kein Zusatznutzen belegt
- Haarausfall gesamte Zielpopulation	RR: 1,5 [1,0-2,2], p=0,070	HR: 0,31 [0,21-0,46], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
< 65 Jahre		HR: 0,18 [0,11-0,30], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
≥ 65 Jahre		HR: 1,07 [0,38-2,98], p=0,900	kein Zusatznutzen belegt
Hirnmetastasen		HR: 0,54 [0,29-1,01], p=0,046	kein Zusatznutzen belegt
Keine Hirnmetastasen		HR: 0,21 [0,12-0,36], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Männlich		HR: 0,14 [0,06-0,29], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Weiblich		HR: 0,48 [0,30-0,77], p=0,002	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Schmerzen (Thorax)			
Hirnmetastasen	RR: 1,0 [0,6-1,7], p=0,926	HR: 0,77 [0,37-1,61], p=0,486	kein Zusatznutzen belegt
Keine Hirnmetastasen	RR: 2,7 [1,6-4,4], p<0,001	HR: 0,20 [0,11-0,34], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Schmerzen (Arm oder Schulter)	RR: 1,7 [1,2-2,6], p=0,005	HR: 0,53 [0,36-0,77], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Schmerzen (andere) gesamte Zielpopulation		HR: 0,75 [0,52-1,07], p=0,105	kein Zusatznutzen belegt
Männlich	RR: 0,7 [0,5-1,1], p=0,162		kein Zusatznutzen belegt
Weiblich	RR: 1,9 [1,2-3,0], p=0,003		Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen

Studie: PROFILE 1007	**HR [95% KI], p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz)		
	HR: 0,50 [0,37-0,66], p<0,001	kein Zusatznutzen belegt
Hirnmetastasen	HR: 0,90 [0,55-1,47], p=0,661	kein Zusatznutzen belegt
Keine Hirnmetastasen	HR: 0,37 [0,26-0,53], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4	HR: 0,92 [0,69-1,23], p=0,580	kein Zusatznutzen belegt
< 65 Jahre	HR: 0,82 [0,60-1,13], p=0,219	kein Zusatznutzen belegt
≥ 65 Jahre	HR: 1,72 [0,76-3,91], p=0,195	kein Zusatznutzen belegt
Europa	HR: 0,76 [0,46-1,27], p=0,300	kein Zusatznutzen belegt

Nordamerika	HR: 0,47 [0,24-0,95], p=0,035	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Asien	HR: 1,23 [0,79-1,92], p=0,352	kein Zusatznutzen belegt
Andere	HR: 6,92 [0,62-77,91], p=0,117	kein Zusatznutzen belegt
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)	HR: 1,11 [0,75-1,64], p=0,600	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten	HR: 0,54 [0,33-0,89], p=0,015	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität	HR: 5,14 [0,63-42,24], p=0,128	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte	HR: 2,28 [1,44-3,59], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis	HR: 4,12 [0,49-34,65], p=0,192	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung	HR: Ereigniszahl zu gering	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie	HR: Ereigniszahl zu gering	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörungen	HR: 10,17 [5,92-17,50], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit	HR: 1,75 [1,27-2,42], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Männlich	HR: 1,12 [0,67-1,86], p=0,672	kein Zusatznutzen belegt
Weiblich	HR: 2,43 [1,59-3,69], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen	HR: 2,84 [1,88-4,29], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe	HR: 3,59 [2,44-5,29], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung	HR: 1,72 [1,17-2,54], p=0,006	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen	HR: 0,94 [0,55-1,61], p=0,826	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie	HR: 0,80 [0,49-1,30], p=0,361	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie	HR: 0,91 [0,60-1,39], p=0,668	kein Zusatznutzen belegt
Europa	HR: 0,93 [0,40-2,16], p=0,873	kein Zusatznutzen belegt
Nordamerika	HR: 0,29 [0,10-0,88], p=0,029	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Asien	HR: 1,15 [0,66-2,02], p=0,619	kein Zusatznutzen belegt
Andere	HR: 11,49 [0,72-183,79], p=0,084	kein Zusatznutzen belegt

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie Männlich Weiblich	HR: 1,05 [0,62-1,79], p=0,855 HR: 0,44 [0,16-1,25], p=0,124 HR: 1,51 [0,78-2,94], p=0,221	kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste	HR: 2,64 [0,33-21,45], p=0,363	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem	HR: 1,63 [1,03-2,57], p=0,036	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope	HR: Ereigniszahl zu gering	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie	HR: 0,79 [0,48-1,29], p=0,349	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie	HR: 0,30 [0,17-0,54], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag	HR: 0,41 [0,22-0,73], p=0,003	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit	HR: 0,46 [0,31-0,69], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatinin-Blutwerte	HR: 3,59 [1,02-12,72], p=0,047	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation	HR: Ereigniszahl zu gering	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen	HR: Ereigniszahl zu gering	kein Zusatznutzen belegt

Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall

§ 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:

Für den Vergleich von Crizotinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) ergibt sich ein HR von 0,85 (95%-KI: 0,66-1,10) mit dem zugehörigen p-Wert von 0,228. Auf Basis der Ergebnisse zum OS aus dem finalen Studienbericht vom 29.05.2016 lässt sich kein Überlebensvorteil für einen der beiden Therapiearme ableiten. Die 6-Monats- und 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit betrugen 87% und 70% für Patienten im Crizotinibarm und 84% bzw. 67% für Patienten im Chemotherapiearm. Es ist hervorzuheben, dass 151 Patienten (87%) aus dem Chemotherapiearm nach dem Erreichen des Endpunkts PFS, d.h. nach Progression der Erkrankung, in die Studie A8081005 aufgenommen wurden (*Treatment Switching*), um eine Behandlung mit Crizotinib zu erhalten. 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.

Eine ausführliche Sensitivitätsanalyse mittels des *Rank-Preserving Structural Failure Time Modells* (RPSFTM), welches für den *Treatment Switching*-Effekt (Therapiewechsel) 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 statistisch signifikantes Hazard Ratio von 0,38 zu Gunsten von Crizotinib (95% Boostrap-KI: 0,04 – 0,99, p<0.0001, stratifizierter Log-Rank-Test). Dieser Effekt unterstützt die Vermutung, dass der unadjustierte Schätzer für das Hazard Ratio bezüglich des Gesamtüberlebens gemäß der primären ITT-Analyse durch die stark unterschiedlichen *Switching*-Anteile in den beiden Behandlungsarmen stark im Sinne einer Unterschätzung des Therapieeffektes von Crizotinib ist.

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 Patienten mit ALK-positivem NCSLC, die im Rahmen einer Therapie für eine Chemotherapie geeignet sind (damit Patienten mit einem ECOG-PS 0, 1 und gegebenenfalls 2).

Hinsichtlich des **progressionsfreien Überlebens (PFS)** liegt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** vor, da für diesen aus Sicht von Pfizer, wie in Abschnitt 4.2.5.2. dargelegt, beim Lungenkarzinom als patientenrelevant zu erachteten Endpunkt der Morbidität mit einem Hazard Ratio von knapp 0,5 eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gezeigt werden konnte. Der nachgewiesene Zugewinn an progressionsfreier Überlebenszeit von im Median 7,7 Monaten unter Crizotinib bei einer medianen progressionsfreien

Überlebenszeit von 3 Monaten unter Chemotherapie veranschaulicht dies deutlich. Die erreichte mediane progressionsfreie Überlebenszeit unter Crizotinib erreicht damit bereits bisher typische mediane Gesamtüberlebenszeiten unter Chemotherapie (6 - 8 Monate mediane Gesamtüberlebenszeit) für das Patientenkollektiv in der Indikation (1-3).

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. Aus den Empfehlungen der S3 Leitlinie geht 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 (2, 4, 5).

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 Osoba 1998 (6) und Kapitel 4.2.5.2 in diesem Modul 4A). 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. Durch diesen zeitbezogenen Ansatz handelt es sich folglich 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 zu Chemotherapie und/oder einer Verzögerung (bis hin zum Ausbleiben) einer relevanten Verschlechterung unter Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie. 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 1007 für keine Dimension der Morbidität aus den PRO-Werkzeugen vor.

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

Trotz des auf Studienebene vorliegenden niedrigen Verzerrungspotenzials besitzen die Lebensqualitäts- und Morbiditätsendpunkte wegen der fehlenden Verblindung der Studienmedikation und der unmittelbaren Einschätzung durch die Patienten 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.

Unter Verwendung des **EORTC QLQ-C30** wurde eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachhaltige und bisher nicht erreichte erhebliche Verbesserung der Lebensqualität in den Dimensionen **Globaler Gesundheitszustand**, **Körperliche Funktion** und **Rollenfunktion** gezeigt. Für diese Dimensionen liegt damit jeweils ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen vor. Für die Dimensionen **Globaler Gesundheitszustand** und **Rollenfunktion** liegen keinerlei Belege für Subgruppeneffekte vor, weshalb es sich jeweils um Anhaltspunkte für einen erheblichen Zusatznutzen für die gesamte Population mit

Zusatznutzen handelt. Für die **Körperliche Funktion** liegt in der *Time-To-Event* Analyse ein Beleg für Effektmodifikation bezüglich des Vorhandenseins von Hirnmetastasen vor. Da dies nicht für die Responderanalyse gilt, wird der Zusatznutzen dennoch für die gesamte Population mit Zusatznutzen bewertet.

Für die Dimension **Soziale Funktion** wurde eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität gezeigt. Für diese Dimension lag bei insgesamt statistisch signifikanter Verbesserung zugunsten von Crizotinib ein Beleg auf Subgruppeneffekt für das Merkmal „EGFR-Vortherapie (ja/nein)“ vor, so dass die Interpretation des Zusatznutzens zunächst auf Subgruppenniveau erfolgen musste. Im einen Subgruppen-Level sind die Effekte stärker ausgeprägt als in der anderen; insgesamt liegt aber für die gesamte Zielpopulation ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Dimension Soziale Funktion vor.

Für die Dimension **Emotionale Funktion** liegt eine relevante Verbesserung der Lebensqualität vor, womit sich aus diesem Ergebnis ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ergibt. Für diese Dimension der Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 liegen keinerlei Belege für Subgruppeneffekte vor, weshalb es sich für die Dimension **Emotionale Funktion** um einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die gesamte Population mit Zusatznutzen handelt.

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

Unter Verwendung des **EORTC QLQ-C30** wurde eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bezüglich der Symptome **Müdigkeit, Schmerzen** und **Atemnot** gezeigt. Für alle drei Symptome beruht dieser therapierelevante Nutzen sowohl auf einer höheren Rate an Verbesserungen (Responder) als auch aus einer Verlängerung der Zeit bis zu einer Verschlechterung. Für diese Symptome liegt damit jeweils ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

Für die beiden Dimensionen **Verstopfung** und **Diarrhoe** liegt unter Crizotinib ein gegenüber der Chemotherapie **Anhaltspunkt für einen geringerer Nutzen** vor. Für die Dimension **Übelkeit und Erbrechen** liegt in der **Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen** ein **Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen** unter Crizotinib vor. Diese drei Einschätzungen resultieren aus einem im Mittel früheren Auftreten einer Verschlechterung unter Crizotinib. Hinsichtlich der Rate der Patienten, die eine relevante Verbesserung erleben, gibt es zwischen Crizotinib und Chemotherapie keinen Unterschied.

Unter Verwendung des **EORTC QLQ-LC13** wurde eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bezüglich der Symptome **Atemnot, Husten, Bluthusten, Haarausfall und Schmerzen (Arm oder Schulter)** gezeigt. Für die genannten Symptome bzw. Dimensionen der Morbidität des EORTC QLQ-LC13 liegen außer bei Husten und Haarausfall keinerlei

Belege für Subgruppeneffekte vor. Bei Husten ergibt sich ein Beleg auf Effektmodifikation bezüglich der Region. Demnach liegt nur in Europa ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bezüglich der Verlängerung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung vor. Für die gesamte Zielpopulation beruht der Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen auf der statistisch signifikant höheren Responderrate hinsichtlich mittleren Verbesserungen. Bei Haarausfall liegen Belege auf Effektmodifikation hinsichtlich des Geschlechts, des Vorliegens von Hirnmetastasen und des Alters vor. Da für die Strata bezüglich des Geschlechts und des Vorliegens von Hirnmetastasen jedoch jeweils als gleichgerichtet interpretierbare Effekte vorliegen, kann der Effekt für Haarausfall für die gesamte Zielpopulation interpretiert werden. Zusammenfassend handelt es sich damit um jeweils einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Atemnot, Husten, Bluthusten, Haarausfall und Schmerzen (Arm oder Schulter)** in der Gesamtpopulation mit Zusatznutzen.

Für die Symptomkategorien **Mundschmerz und Schmerzen (andere)** wurde ebenfalls eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gezeigt. Da Belege für Effektmodifikation vorlagen, besteht der resultierende Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Mundschmerzen bei Patienten jünger als 65 Jahre und für Schmerzen (andere) in der Subgruppe der Patientinnen.

Für die Symptomkategorien **Schmerzen (Thorax)** wurde eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gezeigt. Da ein Beleg für Effektmodifikation bezüglich des Vorhandenseins von Hirnmetastasen vorliegt, liegt ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen** vor.

Für die **Zeit bis zur ersten Verschlechterung** in (mindestens) einem der bei Lungenkrebs besonders bedeutsamen Symptome **Atemnnot, Husten und Thoraxschmerzen** (kombinierte Betrachtung der drei Symptome) liegt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Da ein Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich des Faktors „Hirnmetastasen bei Baseline“ auftrat, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Patienten ohne Hirnmetastasen. Für die Einzelsymptombetrachtung von Atemnot und Husten darf für die gesamte Zielpopulation ein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Hirnmetastasen entwickeln sich im Verlaufe der Lungenkarzinom Erkrankung häufig. So lassen sich bei etwa 7,5% der Patienten bereits bei Erstdiagnose Hirnmetastasen nachweisen und bei bis zu 50 % entwickeln sie sich im Krankheitsverlauf (7). Die Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen ist besonders schlecht bei einem medianen Gesamtüberleben von knapp 4 Monaten (8). Die Prognose hängt hier im Detail von weiteren Faktoren wie beispielsweise Alter, körperlicher Verfassung und Präsenz extrazerebraler Metastasen ab (9). Oftmals sind Patienten mit Hirnmetastasen von der Teilnahme an klinischen Studien ganz ausgeschlossen (10).

Zur Würdigung der Schwere und Bedeutung der Morbiditätsendpunkte, sei noch einmal erläutert, dass besonders die Symptome Atemnot, Husten, Schmerzen und Fatigue

schwerwiegende tumorassoziierte oder therapieassoziierte Symptome sind. Die Behandlung mit Crizotinib führte im Vergleich zur Chemotherapie zu einer bedeutsamen Vermeidung und Linderung dieser Symptome. Damit ist eine wesentliche 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 (11).

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 24 spezifischen Kategorien zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bewertet. Wegen der dargestellten Besonderheit der stark unterschiedlichen Expositionsdauer für das zu bewertende Arzneimittel Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde die Nutzenbewertung über Analysen vorgenommen, die die Zeit bis zum Auftreten der jeweils ersten Nebenwirkung der entsprechenden Definition für jeden Patienten betrachtet (sogenannte *Time-To-Event* Analysen). Daraus konnte dann ein Hazard Ratio geschätzt werden, das wiederum eine unverzerrte Beurteilung bezüglich des Risikos, 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 Zusatzschadens unverzerrt möglich.

Insgesamt traten für die 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 **unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben**, liegt eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zu deren Auftreten (und damit ein geringeres zeitbezogenes Auftretensrisiko) unter Crizotinib vor, das vom Ausmaß her eine relevante Vermeidung bzw. Abschwächung ist und daher einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** rechtfertigt. Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, sind als schwere Ereignisse bzw. Komplikationen einzustufen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungskategorien **Alopezie, Hautausschlag** und **Müdigkeit** wurde gezeigt, dass unter Crizotinib das zeitbezogene Risiko für das Auftreten dieser beiden nicht durchgängig als schwerwiegend bzw. schwer einzustufenden Ereigniskategorien eine statistisch signifikante, bedeutsame Vermeidung des Auftretens anzeigt. Damit liegt für die Nebenwirkungen **Alopezie, Hautausschlag und Müdigkeit** jeweils ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

Hinsichtlich der Nebenwirkungskategorien **Erhöhte Transaminasen-Werte**, **Sehstörungen**, **Übelkeit**, **Erbrechen**, **Diarrhoe** und **Verstopfung** 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 Nutzen** für Crizotinib vor. Es handelt sich dabei nicht pauschal um schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen, denen auch durch entsprechende Gegenmaßnahmen lindernd begegnet werden kann.

Zur Interpretation dieser spezifischen Nebenwirkungskategorien sei auch darauf hingewiesen, dass sich im Studienverlauf deutliche Unterschiede bei der Anwendung supportiver Medikationen in einigen Substanzklassen zeigten, um erwarteten Nebenwirkungen im Chemotherapie-Arm vorzubeugen bzw. zu begegnen. Dies geschah auf Basis der Fachinformationen und der langjährigen Erfahrung bei der Behandlung mit Docetaxel- oder Pemetrexed. Laut Fachinformation sollen Patienten vor Beginn der Chemotherapie präventiv mit Kortikosteroiden vorbehandelt werden. Dadurch sollen besonders allergische Hautreaktionen durch die Chemotherapie verhindert werden. So betrug die Verabreichung von Kortikosteroiden im Crizotinib-Arm 44,8%, im Chemotherapie-Arm hingegen 97,7%. Zudem haben Kortikosteroide einen antiemetischen Effekt (12-15). Die niedrigere Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen im Chemotherapie-Arm kann darüber hinaus sicher auch zum Teil auf die häufigere Anwendung von Antiemetika zurückgeführt werden. Die supportive Therapie mit Antiemetika betrug im Crizotinib Arm 20,3%, im Chemotherapie-Arm hingegen 67,3%, so dass es möglich ist, dass der Effekt der Chemotherapie auf die unerwünschten Ereignisse Übelkeit und Erbrechen zuungunsten von Crizotinib in der vorliegenden Studie überschätzt ist. Durch Crizotinib verursachte Übelkeit wird in der Praxis durch die zunehmende Erfahrung mit dem Medikament durch Einnahme nach den Mahlzeiten

und/oder durch supportive Antiemetikagabe im Versorgungsgeschehen besser handhabbar (16).

Weitere Einzelheiten zu den „Sehstörungen“ bezüglich des Schweregrades dieser Ereignisse und der im Zusammenhang gänzlich ausgebliebenen Implikationen bezüglich Reduktion der Crizotinib-Dosierung oder eines Therapie-Abbruchs sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.14 zur genaueren Beurteilung detailliert dargestellt. Wenngleich die puren 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. Schwerere Sehstörungen (Grad 3 oder höher) wurden in dieser Studie nicht berichtet.

Bezüglich aller anderen Nebenwirkungskategorien wurde jeweils kein Zusatznutzen oder kein geringerer Nutzen 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 Zusatznutzen und geringerem Nutzen 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
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Globaler Gesundheitszustand	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
	Körperliche Funktion	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
	Rollenfunktion	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
	Emotionale Funktion	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
	Soziale Funktion	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität (EORTC QLQ-C30)	Müdigkeit	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Schmerzen	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Atemnot	Anhaltspunkt für beträchtlichen

		Zusatznutzen
	Schlaflosigkeit	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Morbidität (EORTC QLQ-LC13)	Atemnot	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Husten	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Bluthusten	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Mundschmerzen	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen in der Subgruppe von Patienten < 65 Jahre
	Haarausfall	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Schmerzen (Thorax)	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen in der Subgruppe von Patienten ohne Hirnmetastasen
	Schmerzen (Arm oder Schulter)	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Schmerzen (andere)	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen in der Subgruppe Frauen
Morbidität (EORTC QLQ-LC13)	kombinierter Endpunkt: Atemnot, Husten, Thoraxschmerz	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen in der Subgruppe von Patienten ohne Hirnmetastasen
Schwerwiegende bzw. schwere Symptome und Nebenwirkungen	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Nicht schwerwiegende Symptome (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)	Alopezie	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Hautausschlag	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Müdigkeit	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Geringerer Nutzen für Crizotinib		
Zusatznutzen-Dimension	**Endpunkt**	**Zusatznutzen**
Morbidität (EORTC QLQ-C30)	Verstopfung	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
	Diarrhoe	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
	Übelkeit und Erbrechen	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Nicht schwerwiegende Symptome (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)	Erhöhte Transaminasen-Werte	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
	Sehstörungen	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
	Übelkeit	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
	Erbrechen	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen

	Diarrhoe	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
	Verstopfung	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen

Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Die in Abschnitt 4.4 dargestellten und diskutierten Ergebnisse zu Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen führen für mehrere patientenrelevante Endpunkte zu einem Hinweis und zu Anhaltspunkten vom Ausmaß eines erheblichen, beträchtlichen und geringen Zusatznutzens. Bezüglich des progressionsfreien Überlebens liegt ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen vor. Für die Gesamtschau aller anderen 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 1007, wegen des bestimmungsgemäßen Gebrauchs von Crizotinib und Chemotherapie in dieser Studie und wegen des Fehlens relevanter Effektmodifikationen bezüglich der Region sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zusammenfassend führen die Ergebnisse zu Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen für mehrere patientenrelevante Endpunkte zu einem Hinweis und zu Anhaltspunkten für einen erheblichen, beträchtlichen und geringen Zusatznutzen. Vereinzelt aufgetretene Belege für Subgruppeneffekte ergeben kein biologisch plausibles Gesamtbild, sowohl bezüglich der Faktoren, die dazu beitragen, als auch bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte, bei denen diese Subgruppeneffekte auffällig geworden sind. Hierbei ist das Problem der - durch die hohe Multiplizität statistischen Testens (330 Testungen auf Subgruppeneffekte wurden durchgeführt) - nicht mehr gegebenen Kontrolle der Wahrscheinlichkeit falsch positiver Testergebnisse. Insofern führen diese Subgruppen-Resultate nicht zu einer Beeinflussung der Einstufung des Zusatznutzens für Crizotinib in der Gesamtschau.

Insgesamt ist damit für Crizotinib für Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC, die für eine Chemotherapie geeignet sind, wegen der bedeutsamen Vermeidung und Linderung tumorassoziierter Symptome, der erheblichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitigem Vorliegen eines vor dem Hintergrund der Erkrankungsschwere moderaten, mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien vergleichbaren sowie insgesamt nicht in Frage stehenden Verträglichkeitsprofils ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben.

Diese Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens beruht auf der Auffassung, 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 analog zu der vorherigen G-BA Bewertung in der Gesamtschau einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ab.

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 vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2), sowie wenige Einzefälle von Patienten mit einem ECOG-PS von 3 oder 4	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.

Crizotinib wurde am 23.10.2012 eine bedingte Zulassung für Europa unter den Bedingungen der Verordnung (EG) Nr. 507/2006 der Kommission über die bedingte Zulassung von Humanarzneimitteln erteilt. Die Zulassung wurde ausgesprochen für Erwachsene zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non small cell lung cancer,* NSCLC).

Auf der Basis der im Rahmen des Verfahrens zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vorgelegten Daten hat der G-BA per 02.05.2013 eine Arzneimittel-Richtlinie für Crizotinib für die o.g. Indikation beschlossen. Darin wird Crizotinib für die Population, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen zuerkannt. Dieser G-BA-Beschluss wurde auf dem Hintergrund des Zulassungsstatus (*conditional approval*) und den damit verknüpften Auflagen der EMA für die Dauer von zunächst zwei Jahren befristet. Diese Befristung wurde vom G-BA als angemessen erachtet, vor dem Hintergrund, dass Pfizer im Rahmen der bedingten Zulassung verpflichtet ist, der EMA regelmäßig weitere umfassende klinische Daten über Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Crizotinib zur Beurteilung vorzulegen. Aufgrund der langen Laufzeit der Zulassungsstudie, welche vom Erreichen einer vorab festgelegten Anzahl von Todesfällen zur Bestimmung des Gesamtüberlebens abhängt, und der Entscheidung der EMA, das Fälligkeitsdatum zu Vorlage der finalen Daten auf das zweite Quartal 2016 zu verschieben,

hat der G-BA die Geltungsdauer seines Beschlusses ebenso verlängert: zunächst bis zum 01.04.2016 (Beschluss vom 15.04.2015 (17)) und anschließend zum 01.07.2016 (Beschluss vom 07.01.2016 (18)).

Des Weiteren wurde dem zu bewertenden Arzneimittel am 23.11.2015 die Zulassungserweiterung durch die EMA erteilt zur Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC. Diese Zulassungerweiterung ist nicht Gegenstand des vorliegenden Dossiers, hierzu wurde von Pfizer zum 21.12.2015 ein Nutzendossier eingereicht, das zugehörige Verfahren startete am 01.01.2016.

Die Fragegestellung für das vorliegende Nutzendossier zu Crizotinib in der o.g. Indikation für vorbehandelte Patienten ist die Aktualisierung des von Pfizer per 15.11.2012 eingereichten Nutzendossiers, in dem die verfügbare aktuellste Daten- und Erkenntnislage zur erneuten Nutzenbewertung von Crizotinib vorgelegt wird. Dementsprechend wird die folgende Fragestellung im hier vorliegenden Modul 4 behandelt:

Welcher Zusatznutzen besteht für die Behandlung mit Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Behandlung mit Pemetrexed/Docetaxel) bei für eine Chemotherapie in Frage kommenden erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom *(NSCLC*)?

Patientenpopulation

Es wird die Population erwachsener Patienten mit 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 ggf. 2).

Im Rahmen der Indikationsstellung gibt es darüber hinaus Patienten mit vorbehandeltem Anaplastischem-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom *(NSCLC*), die aufgrund ihres reduzierten körperlichen Allgemeinzustandes nicht für eine Chemotherapie in Frage kommen. Für diese Patienten steht lediglich *Best Supportive Care* (*BSC*) als Therapieoption zur Verfügung. Da für diese Patienten eine Behandlung mit Crizotinib in der Regel ebenfalls nicht intendiert ist, sind diese Patienten nicht Bestandteil der Zielpopulation und werden für das hier vorliegende Modul 4 deshalb nicht berücksichtigt.

Intervention

Im vorliegenden Nutzendossier wird ausschließlich die Indikation der Crizotinib-Erstzulassung (erfolgt am 23.10.2012) für vorbehandelte Patienten adressiert.

Die Intervention besteht aus der Gabe von Crizotinib für vorbehandelte Patienten entsprechend der Fachinformation.

Vergleichstherapie

Als Vergleichstherapie wurde Pemetrexed oder Docetaxel betrachtet. Vorzugsweise erfolgte die Gabe von Pemetrexed. Hatten die Patienten bereits in der Erstlinientherapie Pemetrexed erhalten oder entsprach die Tumorhistologie einem Plattenepithelkarzinom, erhielten sie Docetaxel als Vergleichstherapie.

Endpunkte

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Mortalität (Gesamtüberleben, OS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Lebensqualitäts-Dimensionen des EORTC QLQ-C30)
- Morbidität: Symptomatik (Symptome entsprechend der Dimensionen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13)
- Sicherheit/Verträglichkeit:
  - Unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:
    - Hepatotoxizität
    - Erhöhte Transaminasen-Werte
    - Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis
    - QT-Intervallverlängerung
    - Bradykardie
    - Sehstörungen
    - Übelkeit
    - Erbrechen
    - Diarrhoe
    - Verstopfung
    - Abdominale Schmerzen
    - Neuropathie
    - Neutropenie
    - Leukopenie
    - Renale Zyste
    - Ödeme
    - Synkope
    - Anämie
    - Alopezie
    - Hautausschlag
    - Müdigkeit
    - Erhöhte Kreatinin-Blutwerte
    - Gastrointestinale Perforation

- Herzversagen

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 nicht-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 Vergleichstherapie bestehend aus Docetaxel oder Pemetrexed wurden eingeschlossen.

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 klinischen Studien (RCT) gesucht.

Studiendauer:

Bezüglich der Studiendauer werden keine zusätzlichen Kriterien für den Studieneinschluss angewendet. Die Behandlungsdauer muss eine valide Beurteilung patientenrelevanter Endpunkte erlauben (s.o.); die Studiendauer ist darüber hinaus sehr stark davon abhängig, welches der primäre Studienendpunkt ist (z.B. OS versus PFS) und die daraus resultierende Fallzahl, wie die Rekrutierungsgeschwindigkeit der Studie ist und wie lange die Follow-up Periode zur Erreichung des primären Studienendpunktes ist.

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) enthalten.

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

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (non small cell lung cancer, NSCLC)	1	Erwachsene Patienten ohne NSCLC oder ohne vorbehandeltem NSCLC oder ohne ALK-positivem NSCLC oder ohne fortgeschrittenem NSCLC	1
Intervention	Crizotinib	2	Andere Interventionen	2
Vergleichstherapie	Docetaxel oder Pemetrexed	3	Andere Vergleichstherapien	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Mortalität • Morbidität (PFS, Symptomatik) • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet.	4	Ergebnisse zu keinem Endpunkt bzgl. • 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

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 12.04.2016 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 12.04.2016 eine zeitliche Einschränkung auf das Update-Intervall vorgenommen. Für das Cochrane Central Register of Controlled Trials wurde die Recherche am 12.04.2016 komplett durchgeführt, da für diese Datenbank generell keine zeitliche Einschränkung vorgenommen werden kann.

In den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde ein validierter Filter (19) 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 (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-B 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 12.04.2016 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 Rechercheschritte. 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-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Darstellung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen randomisierten klinischen Studie erfolgt entsprechend der Anforderungen nach CONSORT. In Anhang 4-E wird die einzige für die Nutzenbewertung herangezogene RCT (PROFILE 1007) anhand der

[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.

einzelnen CONSORT-Items 2b bis 14 inklusive des studienspezifischen Flow-Charts beschrieben.

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 klinischen Studie (PROFILE 1007) wird durch diejenigen Patientencharakteristika beschrieben, die in Tabelle 4-6 aufgeführt sind:

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

Patientencharakteristika	**PROFILE 1007**
Demographie	Alter (Jahre): Median (Spannweite) bzw. Kategorien Geschlecht: männlich/weiblich
Ethnische Herkunft	Weiße Schwarze Asiaten Andere
Raucherstatus	Nieraucher Frühere Raucher Raucher
Histologie	Adenokarzinom Plattenepithelkarzinom Großzelliges Karzinom Adenosquamöses Kazinom Andere
Erkrankungsstadium	Lokal fortgeschrittenes *NSCLC* Metastasierung
Metastasen (Hirnmetastasen)	Nein/Ja
Molekularer Status (ALK-Status)	ALK-positiv
Vorbehandlung	Vorherige Therapien: Operation Radiotherapie Systemische Therapie (inklusive Spezifikation)
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.

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 die Beschreibung unterschiedlicher Operationalisierungen zwischen verschiedenen Studien obsolet.

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 (Responderanalysen)
- Symptomatik, PRO: Zeit bis zur Verschlechterung einzelner Symptome des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-LC13 und der Kombination von drei a priori festgelegten Symptomen (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) 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:
    - Hepatotoxizität
    - Erhöhte Transaminasen-Werte
    - Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis
    - QT-Intervallverlängerung
    - Bradykardie
    - Sehstörungen
    - Übelkeit
    - Erbrechen
    - Diarrhoe
    - Verstopfung
    - Abdominale Schmerzen
    - Neuropathie
    - Neutropenie
    - Leukopenie
    - Renale Zyste
    - Ödem
    - Synkope
    - Anämie
    - Alopezie
    - Hautausschlag
    - Müdigkeit
    - Erhöhte Kreatinin-Blutwerte
    - Gastrointestinale Perforation
    - Herzversagen

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

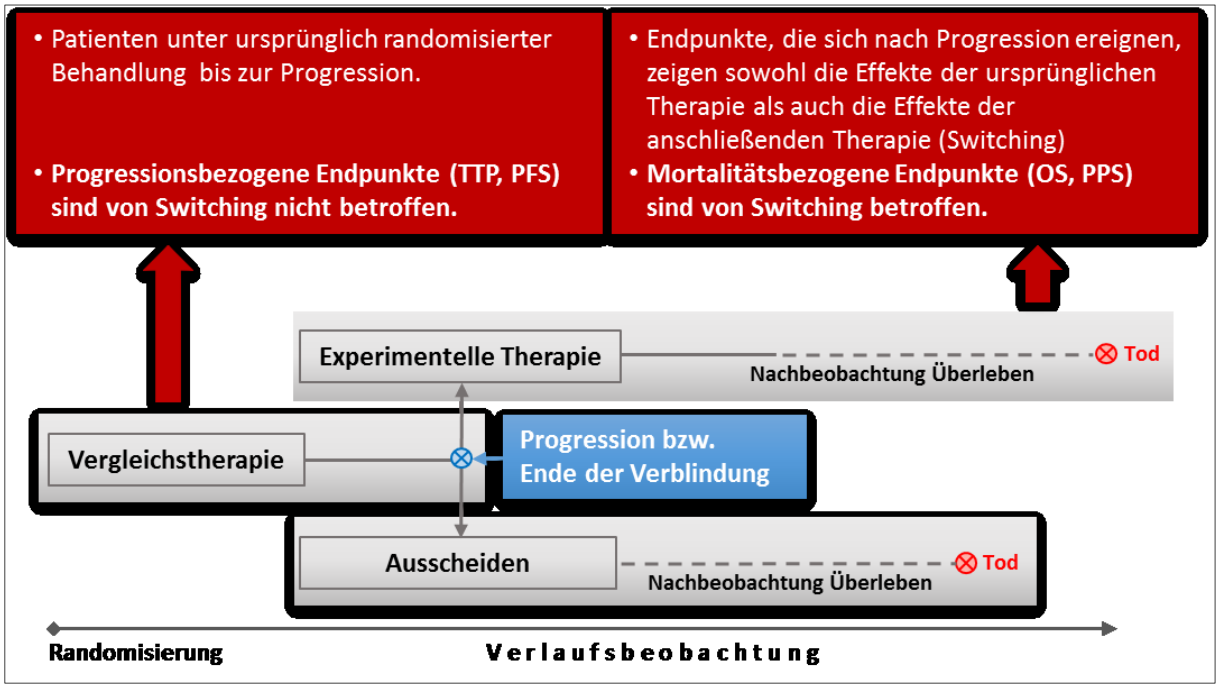
Im Folgenden wird für jeden Endpunkt beschrieben, weshalb er als patientenrelevant einzustufen ist.

Gesamtüberleben (OS)

In der hier eingeschlossenen Studie (PROFILE 1007) ist OS als Zeit vom Therapiebeginn mit Crizotinib bzw. der Randomisierung bis zum Tod definiert. Der Endpunkt OS wird zum Nachweis des klinischen Nutzens in onkologischen Studien weltweit anerkannt (20, 21). 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 (22). Das Gesamtüberleben wurde bisher in zahlreichen Studien bei Patienten mit *NSCLC* als primärer Endpunkt untersucht (21). Im Rapid Report des IQWiG zur „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“ wird das Gesamtüberleben als unmittelbar patientenrelevant bezeichnet (23). 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 er 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 wie 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*." (24)

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 bis zu 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 unbekannten 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 (25): HR PFS = 0,48; HR OS = 1; *Switching* = 64,3%, Rosell 2012 (26): HR PFS = 0,37; HR OS = 1,04; *Switching* = 76%, Maemondo 2010 (27): HR PFS = 0,3; HR OS = ND; *Switching* = 94,3%, Mitsudomi 2010 (28): HR PFS = 0,49; HR OS = 1,23; *Switching* = 59%). Nach einer aktuellen Meta-Analyse von Hotta et al (29) 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 einem 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 (2). 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 (30, 31). 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 (4, 5). 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 (2). 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 (32). 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 (33).

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 (34). 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 (35). 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 (2). 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 (36, 37).

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 (38). Pleuraergüsse bei Patienten mit metastasiertem *NSCLC* sind mit einer schlechteren Überlebensprognose assoziiert (39).

Hirnmetastasen sind beim *NSCLC* besonders häufig. Inzidenzschätzungen kommen auf bis zu 64% betroffener Patienten (2). Im Falle von Hirnmetastasen ergibt sich ein breites Spektrum von Symptomen wie Kopfschmerzen, Somnolenz, Krampfanfällen, Lähmungen, Wesensveränderung (40). 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) (2, 41), 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 8Wochen 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 (2).

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 (42). 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 tumorassoziierten Symptomen die beiden wichtigsten Faktoren für die Präferenz der Patienten bei einer Therapieentscheidung sind (11).

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 Endpunkteebene, 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 (43, 44).

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 (45) 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
- Punkte zur Erfassung spezifischer Problembereiche: Atemnot, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Obstipation, Durchfall, finanzielle Schwierigkeiten.

Mittels des EORTCQLQ-C30 Fragebogens und seines LC-13 Moduls werden Selbsteinschätzungen des Patienten hinsichtlich funktioneller Einschränkungen, Krankheits-

symptome 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 (22). 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 (46, 47).

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 (45). 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. Zudem werden für alle dichotomen Endpunkte auf Ebene der Gesamtstudienpopulation das Odds Ratio sowie die absolute Risikoreduktion (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben. Die Interpretation der Ergebnisse findet primär anhand des Relativen Risikos statt. 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 (48), die in Modul 5 abgelegt sind, 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. absoluter Risikoreduktion auf Gesamtstudienebene) ausgewertet.

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 der PRO-Endpunkte) 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 RR, OR, RD und 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 Effekten[4] erfolgen. In 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 verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

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

Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] 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.

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.

<u>Sensitivitätsanalysen für die Sicherheitsendpunkte Grad 3/4 UE und SUE</u>

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 (49) berechnet und die Ergebnisse mittels den daraus resultierenden Hazard Ratios (inkl. 95%-Konfidenzintervalle und p-Wert des zweiseitigen Wald-χ^2-Tests) als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Desweiteren 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

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

beeinflusst werden, dass bei einigen Patienten prinzipiell im Studienverlauf mehrere der jeweils analysierten Ereigniskategorien aufgetreten sein konnten.

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt OS

Der Anteil der Patienten im Chemotherapiearm, die direkt nach Progression Crizotinib erhalten, ist deutlich größer (151 Patienten, 87%) als derjenige der Patienten, die vom Crizotinibarm direkt auf eine nachfolgende Chemotherapie wechseln (39 Patienten, 23%) (50). Diese ungleichmäßige Verteilung führt folglich zu einer Unterschätzung des Effekts von Crizotinib auf das Gesamtüberleben - vorausgesetzt, die Patienten profitierten von einem Wechsel auf Crizotinib mehr, 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) (51) 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. Ein methodischer Vorteil der RPSFT-Modellierung besteht darin, dass bei der hier vorliegenden Anwendung auf Daten aus RCT die wichtigste Voraussetzung a priori sehr gut erfüllt ist: Die Behandlungsgruppen sollen balanciert sein bezüglich der (bekannten und unbekannten) prognostischen Faktoren. Eine zweite wichtige methodische Voraussetzung ist die Annahme eines „konstanten Behandlungseffektes“, d.h. ein bestimmter Behandlungseffekt wird als unabhängig vom Zeitpunkt der Gabe des Arzneimittels angesehen. Wie gut diese Voraussetzung erfüllt ist, kann i.d.R. nicht überprüft werden, jedoch kann davon ausgegangen werden, dass es im vorliegenden Indikationsgebiet z.B. zwischen dem Effekt einer Crizotinib-Gabe als Zweitlinientherapie (Patienten im Crizotinib-Arm) oder als Drittlinientherapie (Patienten im Chemotherapie-Arm nach Therapiewechsel auf Crizotinib) kein großer Unterschied zu erwarten sein wird. Dies auch deshalb, da es sich jeweils um eine Erstbehandlung mit Crizotinib bei den Patienten im Indikationsgebiet handelt, so dass die spezifische Aktivität von Crizotinib auf das ALK-positive Tumorgewebe jeweils uneingeschränkt ansetzen kann. Eine ausführliche Beschreibung der RPSFTM-Methodik sowie die Ergebnisse und graphische Darstellungen finden sich im „*Technical Report for Evaluating the Impact of Follow-Up Therapy on Overall Survival in Study A8081007 at the Time of Interim Overall Survival Analysis*“ (50), der in Modul 5 abgelegt ist.

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)
- Hirnmetastasen (ja / nein)
- Region (Europa / Nordamerika / Asien/ Andere)
- ECOG-PS zu Studienbeginn (0-1 / 2)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- EGFR-Vortherapie (ja / nein)

Zusätzlich zu den laut Verfahrensordnung geforderten Merkmalen Geschlecht, Alter und Krankheitsschwere bzw. -stadium (ECOG-PS) wurden die Merkmale Hirnmetastasen (zu Studienbeginn) und EGFR-Vortherapie 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 werden für alle Endpunkte der Wirksamkeit, Sicherheit/Verträglichkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durchgeführt. Diese Analysen wurden überwiegend *post hoc* im Rahmen dieser Dossiererstellung angefertigt, sofern sie nicht bereits *a priori* geplant waren und daher in den Studienberichten enthalten sind. Sämtliche Zusatz-Subgruppenanalysen für diese Nutzenbewertung sind in Modul 5 abgelegt (48).

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“ Subgruppeneffekte kontrollieren zu können. Eine solche Adjustierung wurde gemäß IQWiG-Methodik (45) nicht angewandt. Jedoch ist die Tatsache des erheblich erhöhten Fehlerrisikos 1. Art generell für die Interpretation der Relevanz und Plausibilität bestimmter auffälliger Subgruppeneffekte 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 in den Studienberichten bzw. in den Zusatzanalysen für diese Nutzenbewertung in Modul 5 abgelegt (48).

Bei einem Beleg auf 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 in den Studienprotokollen 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 möglich[7]. 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.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch 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.*

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

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 untersuchen[12].

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. Lühmann, D. Boulkhemair, 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

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
A8081007	ja	ja	abgeschlossen*	ca. 64 Monate	Crizotinib, Pemetrexed oder Docetaxel

* Hier im Modul 4 wird für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben und der Sicherheit/Verträglichkeit auf den finalen Studienreport vom 29.05.2016 Bezug genommen, der den Datenstand vom 31.08.2015 widerspiegelt. Das ist der Stand, der für die geplante finale Analyse des Gesamtüberlebens die Grundlage bildet. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts des finalen Studienberichts war die geplante Anzahl der Ereignisse für die finale Analyse des Gesamtüberlebens eingetreten. In diesem Studienbericht ist auch die vollständige und finale Safety-Information berichtet. Zum 31.08.2015 befanden sich jedoch noch 13 Patienten aus dem Crizotinib-Arm im follow-up. Die finale Auswertung des progressionsfreien Überlebens sowie der PRO-Endpunkte im vorliegenden Modul 4 basiert auf dem vorläufigen Studienbericht vom 15.03.2013 mit Datenschnitt vom 30.03.2012.
Die Studie ist mittlerweile abgeschlossen (die letzte Nachbeobachtung für den letzten Patienten („last patient last visit“) fand am 05.01.2016 statt). Der Studienbericht (*Supplementary CSR*), der den Zeitraum zwischen 31.08.2015 bis 05.01.2016 umfasst, liegt noch nicht vor. Er wird auch nicht mehr der EMA vorgelegt werden, da der finale Studienbericht vom 29.05.2016 die spezifische Verpflichtung der EMA (Vorlegen der per 31.08.2015 finalen OS-Daten) erfüllt. Dieser Studienbericht wurde am 17.06.2016 im Rahmen einer *Type II Variation* bei der EMA eingereicht.

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 12.04.2016 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

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
-	-

Die in Tabelle 4-7 aufgeführte Studie erfüllt die Einschlusskriterien für die Studienselektion und wird daher zur Bewertung des (Zusatz-)Nutzens in diesem Dossier dargestellt.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

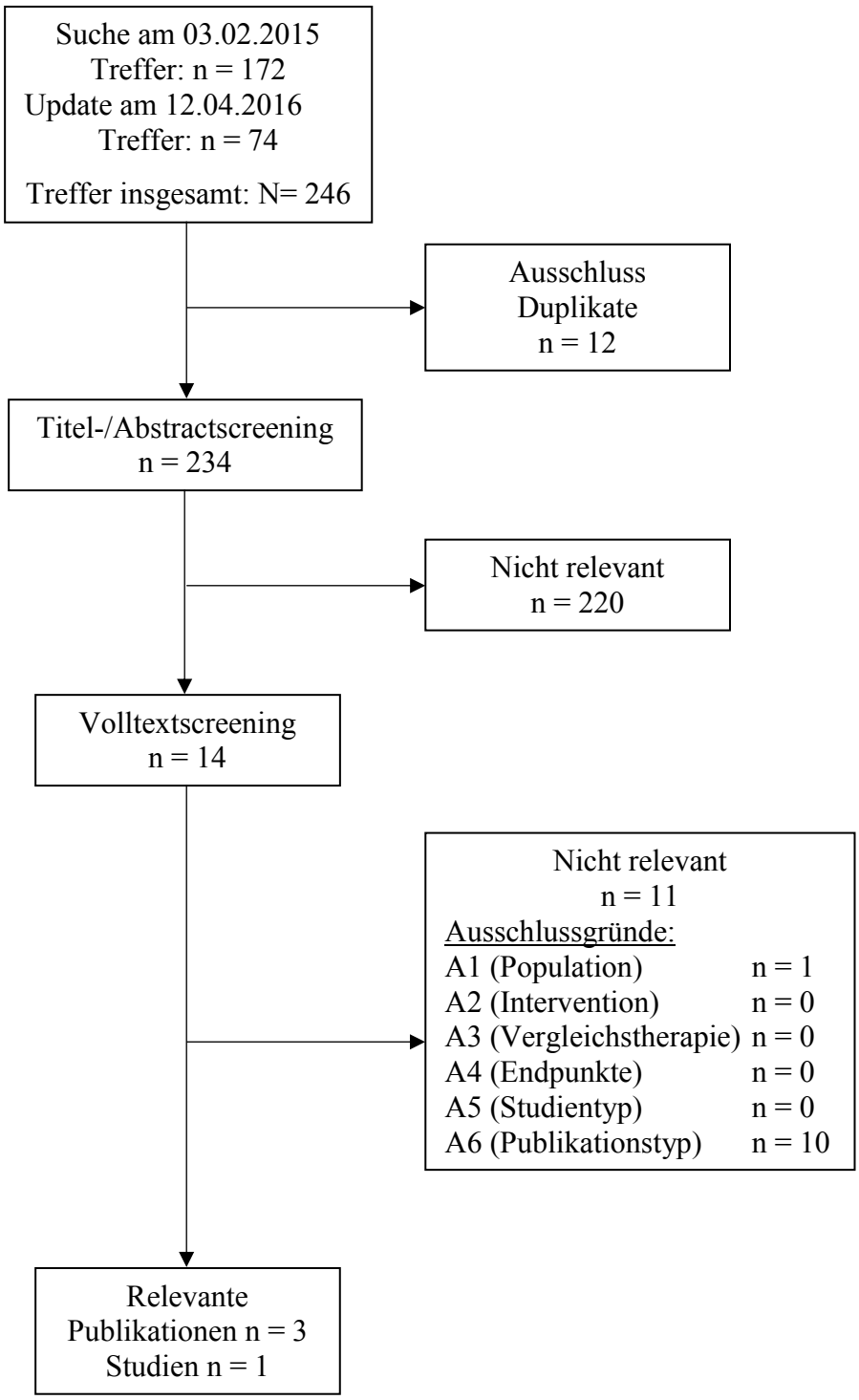
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche 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 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Es wurden insgesamt N = 246 Treffer identifiziert (Siehe Anhang 4-A zum Ablauf der Literaturrecherche). Nach Ausschluss von Duplikaten (n = 12) verblieben n = 234 Treffer, für die die Titel- und Abstract-Sichtung durchgeführt wurde. Anhand der definierten Ein- und

Ausschlusskriterien für RCTs wurden 220 Publikationen nach der Titel- und Abstract-Sichtung ausgeschlossen. Es verblieben 14 Volltexte, für die eine Sichtung durchgeführt wurde. Von den 14 Volltexten wurden anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien elf Publikationen ausgeschlossen, so dass final drei Publikationen durch die systematische bibliografische Literaturrecherche gefunden wurden. Alle drei Publikationen sind Veröffentlichungen zur Pfizer-Studie A8081007 (PROFILE 1007) (52-54).

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)**
A8081007 (PROFILE 1007)	clinicaltrials.gov (55) ICTRP (56) EU-CTR (57) PharmNet (58)	ja	ja	abgeschlossen
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 Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche wurde am 03.02.2015 und am 12.04.2016 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 Zwischenzeilen-überschriften 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)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
A8081007 (PROFILE 1007)	ja	ja	Nein	ja (59, 60)	ja (55-58)	(52-54)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

An dieser Stelle soll erwähnt werden, dass bei Ersteinreichung des Nutzendossiers (zum 15.11.2012) zusätzlich die Ergebnisse zweier einarmiger Studien (PROFILE 1001 und PROFILE 1005) berichtet wurden. Da ein RCT (Evidenzgrad Ib) vorliegt und die Nutzenbewertung auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz erfolgen soll, werden trotz ihrer Bedeutung für die Zulassung die Ergebnisse der einarmigen Studien (Evidenzgrad IV) im

Rahmen dieser Neueinreichung nicht erneut aufgeführt. Ihre aktuellsten Studienberichte sind jedoch in Modul 5 im Ordner „Studienberichte“ abgelegt.

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** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
PROFILE1007	RCT, offen, multizentrisch, multinational, zweiarmig, Phase III, Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie	Erwachsene, mit einer platinbasierten Kombinationschemo-therapie vorbehandelte Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* in lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	Crizotinib (n = 173) oral 250 mg BID Pemetrexed oder Docetaxel (n = 174) Davon: Pemetrexed (n = 99) Docetaxel (n = 72)	*Behandlung:* Bis zum Tumorprogress, Tod oder Behandlungende aufgrund von Sichheitsbedenken oder Patientenwunsch. *Nachbeobachtung:* 28 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation *Follow-Up bzgl. Überleben:* alle zwei Monate bis zum Tod bzw. bis 12 Monate nach Randomisierung des letzten Patienten oder bis zum Erreichen der nötigen Todesfälle	Länder: Australien, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Japan, Südkorea, Russische Föderation, Spanien, Großbritannien, USA Zeitraum: Laufende Studie, Rekrutierung abgeschlossen, (erster Patientenbesuch: September 2009) Dieses Nutzendossier beruht auf den Ergebnissen des finalen Studienberichts mit Datenschnitt vom 31. August 2015 (OS und Safety) bzw. 30. März 2012 (PFS und PRO)	Primärer Endpunkt: PFS; Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben, Objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DR) Zeit bis zum Ansprechen (TTR), Krankeitskontrollrate (DCR), 6-Monats- und 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, Unerwünschte Ereignisse, Patient Reported Outcomes (PRO) (QoL, Lungenkarzinomspezifische Symptome, Gesundheitsstatus),

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

Studie	**Crizotinib**	**Chemotherapie**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
PROFILE1007	Crizotinib oral 250 mg BID	Tag 1 alle 21 Tage: Pemetrexed 500 mg/qm i.v. oder Docetaxel 75 mg/qm i.v.	Begleitende Behandlung nur supportiv (z.B. Antiemetika, Analgetika, Megestrolacetat bei Anorexie)

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)** **[Median (Spannweite)]**	**Geschlecht w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig***
PROFILE 1007				Weitere Baseline-Charakteristika finden sich in Tabelle 4-14, Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16
Crizotinib	173	51 (22 - 81)	98 (56,6) / 75 (43,4)	
Chemo-therapie	174	49 (24 - 85)	96 (55,2) / 78 (44,8)	

Tabelle 4-14: Charakteristika der Patienten in der Studie PROFILE 1007 (Full Analysis Population)

	Crizotinib N = 173	**Chemotherapie N = 174**
Alter (Jahre)		
Median (Min - Max)	51 (22 - 81)	49 (24 - 85)
Jahre: n (%)		
< 45	64 (37,0)	63 (36,2)
45 < 55	40 (23,1)	47 (27,0)
55 < 65	42 (24,3)	41 (23,6)
≥ 65	27 (15,6)	23 (13,2)
Geschlecht: n (%)		
Männlich	75 (43,4)	79 (45,4)
Weiblich	98 (56,6)	95 (54,6)
Region: n (%)		
Europa	69 (39,9)	66 (37,9)
Nordamerika	29 (16,8)	23 (13,2)
Asien	74 (42,8)	73 (42,0)
Andere	1 (0,6)	12 (6,9)
Ethnie: n (%)		
Weiße	90 (52,0)	91 (52,3)
Schwarze	2 (1,2)	3 (1,7)
Asiaten	79 (45,7)	78 (44,8)
Andere	2 (1,2)	2 (1,1)
ECOG-PS: n (%)		
0-1	155 (89,6)	159 (91,4)
2	18 (10,4)	15 (8,6)
Raucherstatus: n (%)		
Nieraucher	108 (62,4)	110 (63,2)
Frühere Raucher	59 (34,1)	55 (31,6)
Raucher	5 (2,9)	9 (5,2)
Histologie*: n (%)		
Adenokarzinom	163 (94,2)	165 (94,8)
Plattenepithelkarzinom	0 (0,0)	3 (1,7)
Großzelliges Karzinom	1 (<1,0)	1 (<1,0)
Adenosquamöses Karzinom	5 (2,9)	3 (1,7)
Andere	3 (1,7)	2 (1,1)

Erkrankungsstadium*: n (%)		
Lokal fortgeschrittenes *NSCLC* (Stadium IIIb)	4 (2,3)	8 (4,6)
Metastasiertes *NSCLC* (Stadium IV)	168 (97,1)	166 (95,4)
Hirnmetastasen: n (%)		
Ja	60 (34,7)	60 (34,5)
Nein	113 (65,3)	114 (65,5)
Quelle: Studienbericht 2016 mit Datenschnitt vom 31.08.2015 * Histologie und Stadium sind für einen Patienten im Crizotinibarm nicht beschrieben		

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

Tabelle 4-15: Mittlere Studiendauer pro Behandlungsarm in der Studie PROFILE 1007 (Safety Analysis Population)

	Crizotinib		**Chemotherapie**	
	Mittelwert ± SD [Wochen]	**N**	**Mittelwert ± SD [Wochen]**	**N**
Gesamtkollektiv	71,2 ± 64,8	172	22,0 ± 27,4	171
Alter				
< 65 Jahre	74,0 ± 66,0	145	23,0 ± 28,4	148
≥ 65 Jahre	56,0 ± 56,7	27	15,4 ± 19,3	23
Hirnmetastasen				
ja	73,0 ± 72,7	60	20,3 ± 26,1	59
nein	70,2 ± 60,5	112	22,9 ± 28,2	112
Region				
Europa	68,4 ± 62,0	68	15,1 ± 19,3	64
Nordamerika	55,4 ± 52,0	29	21,5 ± 19,2	23
Asien	80,6 ± 71,1	74	28,2 ± 35,2	72
Andere	27,0 ± 0	1	22,5 ± 15,9	12
ECOG-PS				
0-1	75,5 ± 65,8	154	23,3 ± 28,2	157
2	34,1 ± 41,6	18	7,3 ± 6,6	14
Geschlecht				
männlich	64,2 ± 58,1	75	21,6 ± 30,5	78
weiblich	76,6 ± 69,4	97	22,4 ± 24,7	93
EGFR-Vortherapie				
ja	87,4 ± 72,9	18	25,6 ± 40,2	22
nein	69,3 ± 63,8	154	21,5 ± 25,2	149

Quelle: Tabelle 14.4.1.1.3.1 im Studienbericht 2016 mit Datenschnitt vom 31.08.2015 sowie Zusatzanalysen (Subgruppen)

Tabelle 4-16: NSCLC Vorbehandlungen der Patienten in der Studie PROFILE 1007 (Full Analysis Population)

	Crizotinib N = 173	**Chemotherapie N = 174**
Operation: n (%)	172 (99,4)	174 (100,0)
Vorherige Radiotherapie: n (%)	77 (44,5)	80 (46,0)
Systemische Vorbehandlung: n (%)	172 (99,4)	174 (100,0)
Anzahl systemischer Vorbehandlungen: n (%)		
0	0 (0,0)	0 (0,0)
1	149 (86,1)	137 (78,7)
2	20 (11,6)	36 (20,7)
3	3 (1,7)	1 (<1,0)
Keine Angabe	1 (<1,0)	0 (0,0)
Platinbasierte Chemotherapie: n (%)		
Adjuvant	10 (5,8)	18 (10,3)
Fortgeschritten/metastatisch	168 (97,1)	167 (96,0)
Keine	2 (1,2)	0 (0,0)
EGFR-TKI: n (%)		
Adjuvant	0 (0,0)	1 (<1,0)
Fortgeschritten/metastatisch	18 (10,4)	21 (12,1)
Keine	155 (89,6)	152 (87,4)
Andere TKI: n (%)		
Keine	173 (100,0)	174 (100,0)
Andere Chemotherapie: n (%)		
Adjuvant	10 (5,8)	20 (11,5)
Fortgeschritten/metastatisch	169 (97,7)	168 (96,6)
Keine	1 (<1,0)	0 (0,0)
Biologika: n (%)		
Adjuvant	1 (<1,0)	0 (0,0)
Fortgeschritten/metastatisch	27 (15,6)	26 (14,9)
Keine	145 (83,8)	148 (85,1)
Andere Prüfmedikation: n (%)		
Fortgeschritten/metastatisch	5 (2,9)	4 (2,3)
Keine	168 (97,1)	170 (97,7)

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 1007 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 finalen Studienbericht vom 29.05.2016 mit Datenschnitt vom 31.08.2015, als die geplante Anzahl der Ereignisse für die finale Analyse bezüglich des Gesamtüberlebens eingetreten war. Die finale Auswertung des progressionsfreien Überlebens sowie der PRO-Endpunkte basiert auf dem vorläufigen Studienbericht vom 15.03.2013 mit Datenschnitt vom 30.03.2012. Zum Zeitpunkt dieser Interimsanalyse war die geplante Anzahl an Ereignissen des primären Wirksamkeitendpunkts PFS eingetreten. Weitere Auswertungen nach diesem Interimsreport wurden bezüglich PFS und PRO nicht durchgeführt.

Die Aktualisierung des vorliegenden Moduls 4 des Nutzendossiers zu Crizotinib besteht in einer ausführlichen Darstellung aller aufgelisteten patientenrelevanten Endpunkte bezüglich der Fragestellung, was auch die geforderten Subgruppen- und einige Sensitivitätsanalysen einschließt. Es wurden ebenfalls Operationalisierungen für diese Auswertungen der Endpunkte angewandt, die eine weitestgehend unverzerrte Beurteilung des Zusatznutzens durch Crizotinib ermöglicht. Diese Operationalisierungen lagen zum Zeitpunkt der ersten Einreichung des Nutzendossiers, Stand 15.11.2012, bzw. im anschließenden Bewertungsverfahren noch nicht vor. Damit stellen die aktuellen Ausführungen im vorliegenden Modul 4 die derzeit vollständigste verfügbare Gesamtevidenz zur Nutzenbewertung von Crizotinib in dem hier betroffenen Anwendungsgebiet dar. Eingeschlossen wurden Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem *NSCLC* und nachgewiesener Inversion oder Translokation unter Beteiligung des ALK-Genlokus. Bei den Patienten musste eine Progression der Tumorerkrankung nach nur einer chemotherapeutischen Vorbehandlung bestehen. Die Vorbehandlung hatte mit einer platinbasierten Kombination zu erfolgen und konnte eine Erhaltungstherapie umfassen. Die Patienten mussten geeignet sein, um eine weitere Mono-Chemotherapie entweder mit Pemetrexed oder Docetaxel durchführen zu können. Patienten mit vorheriger EGFR-Vortherapie, die zudem genau eine platinbasierte systemische Vortherapie erhalten hatten, waren ebenfalls für den Studieneinschluss geeignet. Der ECOG-PS sollte 0 bis 2 betragen. Weitere Details zu Ein- und Ausschlusskriterien sind im Studienprotokoll genannt (61).

In dieser zweiarmigen, vergleichenden Studie wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 den zwei 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 Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI (ja vs. nein). Patienten im Arm A erhielten Crizotinib. Patienten im parallelen Arm B erhielten Pemetrexed, es sei denn, dass a) bei ihnen Pemetrexed Bestandteil der vorherigen Chemotherapie war oder b) sie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bekamen oder c) ihr

Tumor eine Plattenepithel-Histologie aufwies. Patienten des Arms B, die aus den genannten Gründen nicht mit Pemetrexed behandelt werden konnten, erhielten Docetaxel, allerdings nur, wenn bei ihnen die definierten Kriterien (s. Studienprotokoll (61)) in Bezug auf Leberfunktion und Neuropathie vor der Randomisierung erfüllt waren. Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllten, sowie Patienten, die Docetaxel als Vorbehandlung erhielten und deren *NSCLC* überwiegend ein Plattenepithelkarzinom war, hatten die Möglichkeit an der Studie PROFILE 1005 teilzunehmen.

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) wurden jeweils entsprechend dem für Deutschland zutreffenden bestimmungsgemäßen Gebrauch verabreicht.

Insofern ist die Übertragbarkeit der Studienergebniss auf den deutschen Versorgungskontext 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 = 173 Patienten im Crizotinibarm und n = 174 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 = 172 Patienten im Crizotinibarm und n = 171 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 = 162 Patienten im Crizotinibarm und n = 151 Patienten im Chemotherapiearm.

Subgruppen-Kollektive

Durch die beiden unterschiedlichen Datenschnitte für PRO und PFS bzw. OS und Safety kommt es zu einigen wenigen Abweichungen der jeweiligen Patientenzahlen für die Subgruppenauswertungen. Dies liegt daran, dass zwischen den beiden Datenschnitten (d.h. vor der finalen OS- und Safetyauswertung) Datenbankänderungen aufgrund von Rückfragen an die Zentren o.ä. im Studienverlauf vorgenommen wurden. Dies betrifft jedoch nur wenige Einzelfälle, die vernachlässigbar hinsichtlich der Interpretation sind. Eine detaillierte

Darstellung der Abweichungen in den Patientenzahlen ist in Tabelle 4-122 im Abschnitt der Subgruppenergebnisse gegeben.

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 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PROFILE1007	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie wurde eine Blockrandomisierung durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert für wesentliche Patientencharakteristika (ECOG-PS, Vorhandensein von Hirnmetastasen, vorherige Behandlung mit einem EGFR-TKI).

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 (tägliche Gabe von Crizotinib, Verabreichung alle drei Wochen bei Pemetrexed oder Docetaxel), b) die unterschiedliche Applikationsart (Crizotinib oral, Pemetrexed oder Docetaxel 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 für die Behandlung verblindet.

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

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Ein wegen der fehlenden Verblindung ggfs. erhöhtes Verzerrungspotential wird individuell auf Endpunktebene diskutiert.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

4.3.1.3.1 Ergebnisse auf Gesamtstudienebene - RCT

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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**untersucht in Studie Profile 1007**
Progressionsfreies Überleben (PFS)	ja
Gesamtüberleben (OS)	ja
Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30	ja
Morbidität (PRO): EORCT QLQ-LC13	ja
Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13: kombinierter Endpunkt aus den	ja

Symptomen Atemnot, Husten, Thoraxschmerz	
Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4	ja
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)	ja
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörungen	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatinin-Blutwerte	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen	ja

4.3.1.3.1.1 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 4-19: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (PFS)

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation von objektiver Tumorprogression oder Tod. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als Effektschätzer dargestellt (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. Die Hazard Ratios sind adjustiert für ECOG-PS, Hirnmetastasen und EGFR-Vortherapie. Die Analyse erfolgte für die Full Analysis Population.

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 4-20: 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 1007	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 4-21: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FA Population

Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	
	Ereignis/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**Ereignis/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
PROFILE 1007						
Unabhängige radiologische Bewertung (IRR)	100/173 (57,8)	7,7 [6,0-8,8]	127/174 (73,0)	3,0 [2,6-4,3]	0,49 [0,37-0,64]	<0,001[a]
Bewertung durch den Prüfarzt	92/173 (53,2)	8,2 [7,0-11,1]	127/174 (73,0)	2,8 [2,6-4,2]	0,42 [0,32-0,56]	<0,001[a]

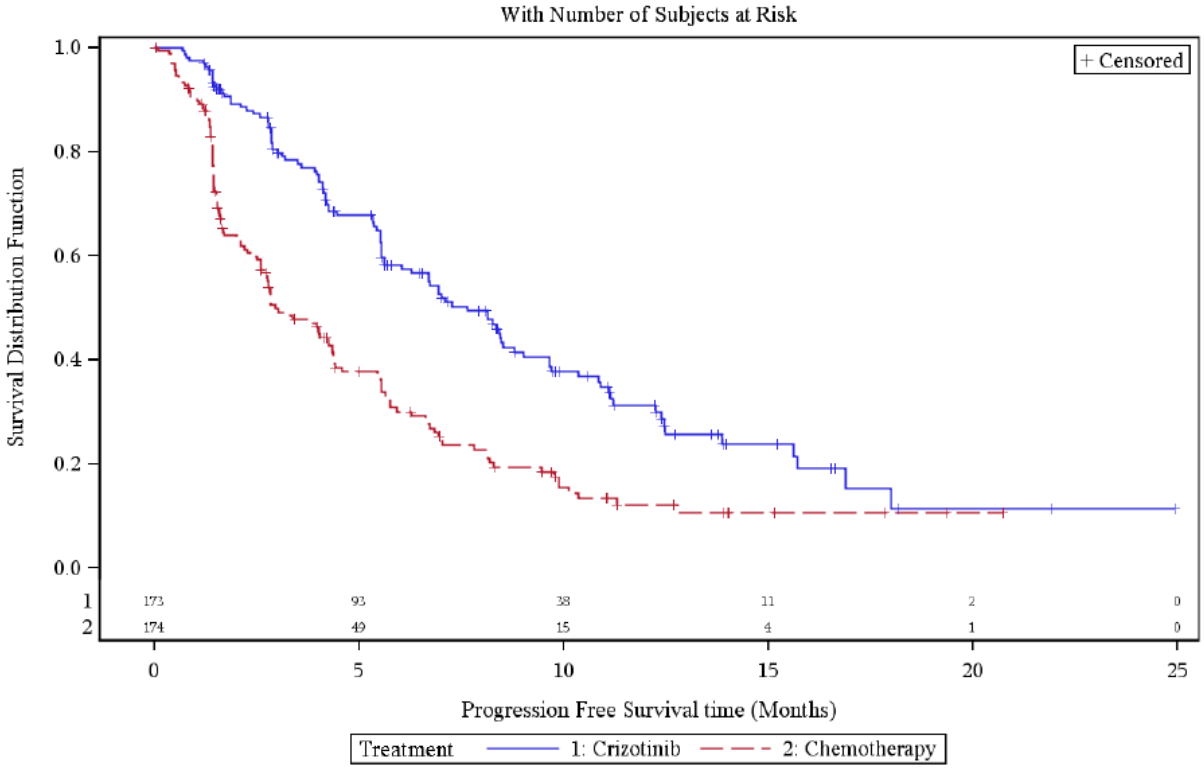
Quelle: Tabelle 14.2.5.1.1 und 14.2.5.7.5 im Studienbericht 2012
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

Ereignis = Anzahl der Patienten mit Progression oder Tod
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe
[a] zweiseitiger p-Wert

Die Auswertung des primären Endpunktes erfolgte auf der Basis von 227 PFS-Ereignissen in der FA Population. Bei insgesamt n = 227 Patienten wurde ab dem Zeitpunkt der Randomisierung eine Progression der Tumorerkrankung oder der Tod beobachtet. Es ergab sich ein signifikanter Vorteil von Crizotinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed, welcher sich in einem Hazard Ratio (HR) von 0,487 (95%-KI: 0,371-0,638) mit einem p-Wert von <0,001 ausdrückt. Das mediane PFS in der Gesamtstudienpopulation betrug bei Patienten im Crizotinibarm 7,7 Monate und bei Patienten im Chemotherapiearm (Docetaxel oder Pemetrexed) 3 Monate.

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

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS)



Quelle: Abbildung 14.2.2.1.1 im Studienbericht 2012

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 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 4-22: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Zeit (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeder Todesursache. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, die medianen Zeiten bis zum Ereignis 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. Die Analyse erfolgte für die Full Analysis Population.

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 4-23: 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 1007	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 finalen Datenschnitts haben 151 (87%) dieser Patienten nach Progression der Erkrankung eine Therapie mit Crizotinib begonnen (50). Dadurch wird möglicherweise das OS für den Chemotherapiearm deutlich überschätzt. Zur möglichen Verzerrung des Endpunkts OS durch *Switching* siehe auch 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 4-24: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FA Population

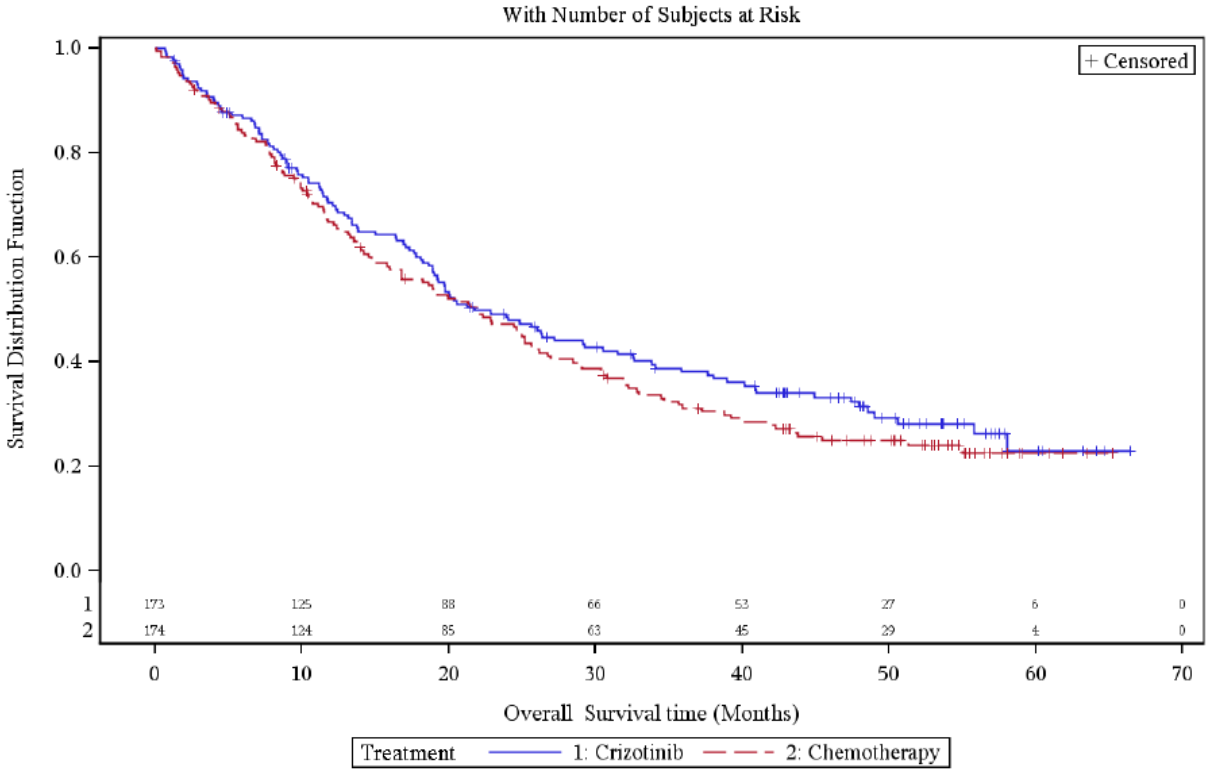
Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	
	Ereignis/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**Ereignis/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
PROFILE 1007	116/173 (67,1)	21,7 [18,9-30,5]	126/174 (72,4)	21,9 [16,8-26,0]	0,85 [0,66-1,10]	0,228[a]
Quelle: Tabelle 14.2.6.1.1 im Studienbericht 2016 Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall Ereignis = Anzahl der Patienten mit Tod N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe [a] zweiseitiger p-Wert, weicht daher ab von der Angabe im Studienbericht 2016 (einseitiger p-Wert)						

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten und 1 Jahr – FA Population

Studie	**Crizotinib N=173 Überlebenswahrscheinlichkeit (%)**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed) N=174 Überlebenswahrscheinlichkeit (%)**	
	6 Monate Median [Min - Max]	**1 Jahr Median [Min - Max]**	**6 Monate Median [Min - Max]**	**1 Jahr Median [Min - Max]**
PROFILE 1007	86,6 [80,5 – 90,9]	70,4 [62,9 – 76,7]	83,8 [77,4 – 88,5]	66,7 [59,1 – 73,2]
Abkürzungen: Min = Minimum, Max = Maximum				

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

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



Quelle: Abbildung 14.2.3.1.1 im Studienbericht 2016

Für den Vergleich von Crizotinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) ergibt sich ein HR von 0,85 (95%-KI: 0,66-1,10) mit dem zugehörigen p-Wert von 0,228. Die 6-Monats- und 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit betrugen 87% und 70% für Patienten im Crizotinibarm und 84% bzw. 67% für Patienten im Chemotherapiearm. Es ist zudem hervorzuheben, dass 151 (87%) Patienten aus dem Chemotherapiearm nach dem Erreichen des Endpunkts PFS, d.h. nach Progression der Erkrankung, in die Studie A8081005 aufgenommen wurden (*Switching*), um eine Behandlung mit Crizotinib zu erhalten. 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.

Eine ausführliche Sensitivitätsanalyse mittels des *Rank-Preserving Structural Failure Time Modells* (RPSFTM), welches für den *Switching*-Effekt (Therapiewechsel) adjustiert, liefert einen weniger verzerrten Schätzer des Behandlungseffekts auf das Gesamtüberleben. Ein methodischer Vorteil der RPSFT-Modellierung besteht darin, dass bei der hier vorliegenden Anwendung auf Daten aus RCT die wichtigste Voraussetzung a priori sehr gut erfüllt ist: Die Behandlungsgruppen sollen balanciert sein bezüglich der (bekannten und unbekannten) prognostischen Faktoren. Eine zweite wichtige methodische Voraussetzung ist die Annahme eines „konstanten Behandlungseffektes“, d.h. ein bestimmter Behandlungseffekt wird als unabhängig vom Zeitpunkt der Gabe des Arzneimittels angesehen. Wie gut diese Voraussetzung erfüllt ist, kann i.d.R. nicht überprüft werden, jedoch kann davon ausgegangen werden, dass es im vorliegenden Indikationsgebiet z.B. zwischen dem Effekt einer Crizotinib-Gabe als Zweitlinientherapie (Patienten im Crizotinib-Arm) oder als Drittlinientherapie (Patienten im Chemotherapie-Arm nach Therapiewechsel auf Crizotinib) kein großer Unterschied zu erwarten sein wird. Dies auch deshalb, da es sich jeweils um eine Erstbehandlung mit Crizotinib bei den Patienten im Indikationsgebiet handelt, so dass die spezifische Aktivität von Crizotinib auf das ALK-positive Tumorgewebe jeweils uneingeschränkt ansetzen kann. Eine ausführliche Beschreibung der RPSFTM-Methodik sowie die Ergebnisse und graphische Darstellungen finden sich im

Als adjustierten Schätzer für den Behandlungseffekt für den Vergleich Crizotinib versus Chemotherapie erhält man durch RPSFTM schließlich ein statistisch signifikantes Hazard Ratio von 0,38 zu Gunsten von Crizotinib (95% Bootstrap-KI: 0,04 – 0,99, $p<0.0001$, stratifizierter Log-Rank-Test (50). Dieser Effekt unterstützt die Vermutung, dass der unadjustierte Schätzer für das Hazard Ratio bezüglich des Gesamtüberlebens gemäß der primären ITT-Analyse durch die stark unterschiedlichen *Switching*-Anteile in den beiden Behandlungsarmen stark im Sinne einer Unterschätzung des Therapieeffektes von Crizotinib verzerrt ist.

Abbildung 4-5 zeigt die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven, die sich nach Adjustierung gemäß des RPSFTM-Ansatzes ergeben. Dabei ist ein deutliches „Auseinanderdriften“ beider Kurven zu sehen mit einem sehr deutlichen Überlebensvorteil unter Crizotinib. Während die adjustierte mediane Überlebenszeit im Crizotinib-Arm bei ca. 27 Monaten liegt, beträgt der entsprechende Schätzwert für den Chemotherapie-Arm ca. 10 Monate.

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – RPSFTM-adjustierte Analyse für Therapiewechsel

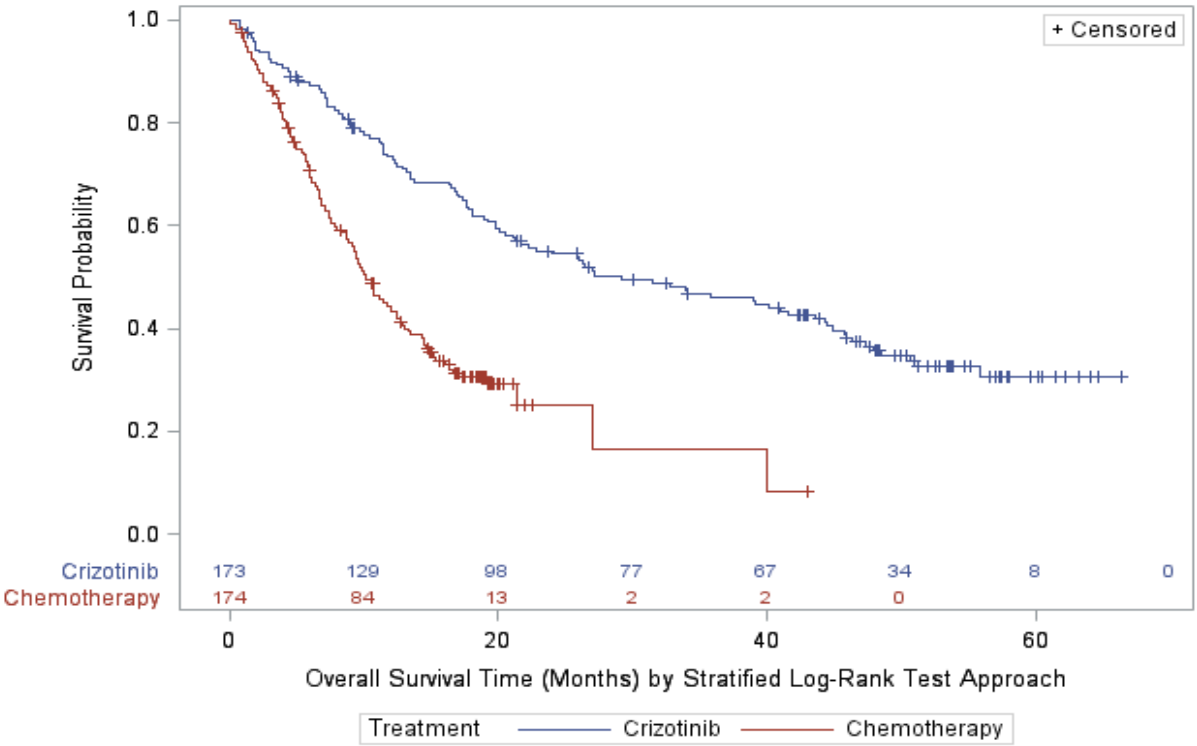
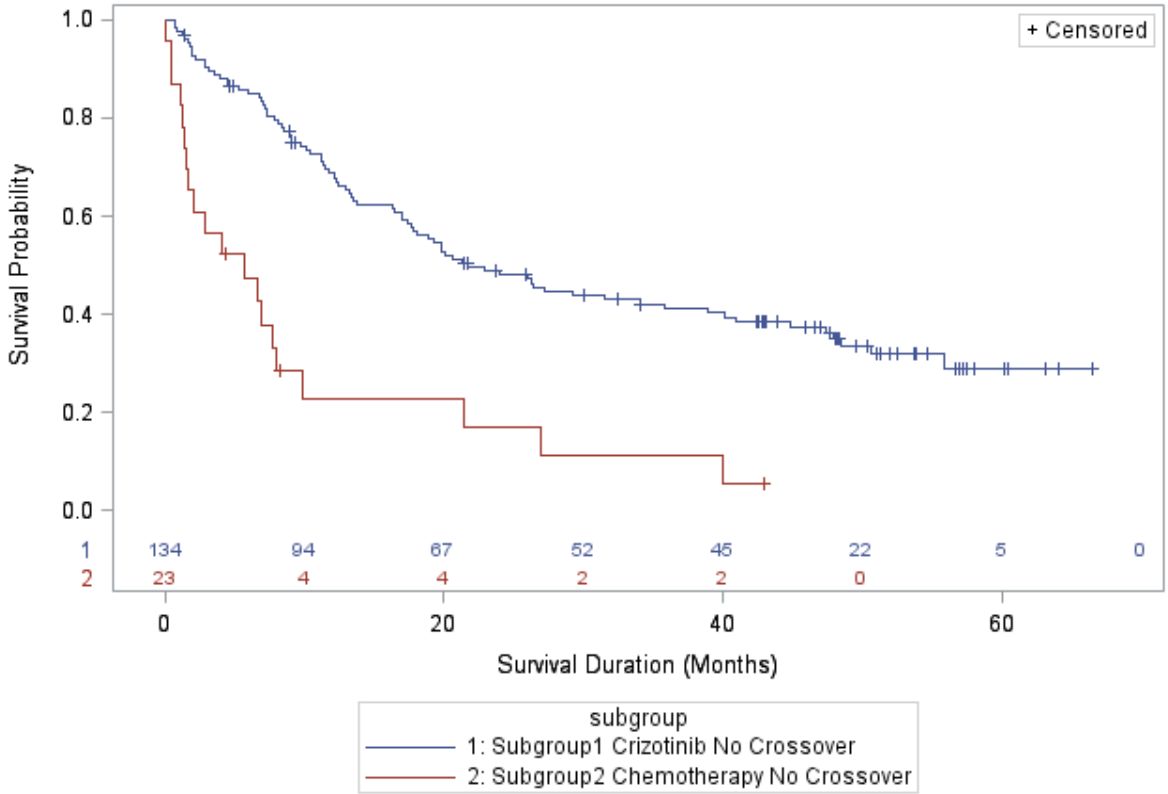


Abbildung 4-6 zeigt den (nicht-adjustierten) Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven, wenn man nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die ihre Therapie nicht gewechselt haben. Trotz der geringeren Patientenzahl zeigen beide Kurven einen sehr ähnlichen Verlauf wie die obigen adjustierten Kurven. Die Ähnlichkeit der Kurven ist ein deutliches Indiz, dass die RPSFTM-Analyse im konkreten Fall ein geeignetes Instrument zur Adjustierung für die ungleichmäßig verteilten Switching-Raten ist, da die bezüglich des Therapie-Wechsels adjustierten Kaplan-Meier-Kurven sehr gut mit den Kaplan-Meier-Kurven für die Patienten-Subgruppen übereinstimmen, bei denen kein Therapiewechsel vorliegt. Auch wenn hier zusätzlich noch mögliche Selektionseffekte in Betracht gezogen werden sollten und insbesondere die Subgruppe der Chemotherapie-Patienten, die nicht auf Crizotinib wechseln, sehr klein ist, gibt diese Plausibilitätskontrolle doch zusätzliche Sicherheit, dass die RPSFTM-Analyse hier sehr gut interpretierbare Ergebnisse liefern kann.

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – RPSFTM-adjustierte Analyse für Therapiewechsel



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 4-26: Operationalisierung von Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	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, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhoe) sowie finanzielle Schwierigkeiten durch die Therapie abfragen. Die Werte der einzelnen Skalen liegen jeweils zwischen 0 und 100. Für den globalen Gesundheitszustand und die funktionalen Domänen gilt: je höher der Wert, desto besser der Zustand des Patienten. Für die Symptome/Symptomskalen und die finanziellen Schwierigkeiten gilt: je höher der Wert, desto höher ist die Belastung der Symptome/Probleme des Patienten. 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). Als Effektschätzer sind die Relativen Risiken, Odds Ratios sowie Risikodifferenzen angegeben, die primäre Interpretation erfolgt anhand der Relativen Risiken. Außerdem sind für Verschlechterungen Cox Proportional Hazards Modelle für die **Zeit bis zum Eintreten der ersten Verschlechterung** (*time-to-deterioration*) (um mind. 10 Punkte auf der Skala) berechnet. Die daraus resultierenden Hazard Ratios sind angegeben, des Weiteren werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die PRO-Evaluable Population.

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 4-27: 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 1007	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 Therapiezuteilung haben. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor. Aufgrund der offenen Studiendurchführung, ist allerdings insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt auszugehen.

Tabelle 4-28 zeigt die Anzahl der Patienten, die ausgefüllte EORTC-Fragebögen vorgelegt hatten, sogenannte *completion rates*, im Studienverlauf. Der Zeitpunkt EOT (*end of treatment*) ist per Protokoll definiert als Ende der Behandlung bzw. Zeitpunkt des Studienabbruchs. Ein Fragebogen sollte allerdings zu diesem Zeitpunkt nur in solchen Fällen zusätzlich ausgefüllt werden, wenn nicht bereits in den vorangegangenen vier Wochen ein ausgefüllter Fragebogen des entsprechenden Patienten vorlag. Dies führt dazu, dass zum Zeitpunkt EOT die *completion rate* niedriger ausfällt, als sie für ein realistisches Zeitintervall vor dem Behandlungs-/Studienende eigentlich war. Für die in diesem Abschnitt dargestellten Analysen (Responderanalysen, *Time-to-Event* Analysen) ist diese Konvention im Studiendesign unkritisch und führt nicht zu einer systematischen Verzerrung des Behandlungseffektes.

Tabelle 4-28: Completion Rates für EORTC-Fragebogen im Studienverlauf QLQ-C30

Zeit-intervall[a]	**Crizotinib**			**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		
	Anzahl Patienten, die im Intervall einen EORTC-Fragebogen abgegeben haben	**Anzahl der Patienten mit Fragebogen, die mind. eine Frage beantwortet haben**	**Anzahl der Patienten mit Fragebogen, die alle Fragen ausgefüllt haben**	**Anzahl Patienten, die im Intervall einen EORTC-Fragebogen abgegeben haben**	**Anzahl der Patienten mit Fragebogen, die mind. eine Frage beantwortet haben**	**Anzahl der Patienten mit Fragebogen, die alle Fragen ausgefüllt haben**
	N gesamt (% vom FAS)	**N (% von N gesamt)**	**N (% von N gesamt)**	**N gesamt (% vom FAS)**	**N (% von N gesamt)**	**N (% von N gesamt)**
Baseline	171 (98,8%)	165 (96,5%)	150 (87,7%)	172 (98,9%)	163 (94,8%)	149 (86,6%)
Zyklus 2	161 (93,1%)	155 (96,3%)	142 (88,2%)	147 (84,5%)	133 (90,5%)	122 (83,0%)
Zyklus 3	158 (91,3%)	154 (97,5%)	147 (93,0%)	114 (65,5%)	106 (93,0%)	98 (86,0%)
Zyklus 4	141 (81,5%)	135 (95,7%)	126 (89,4%)	100 (57,5%)	91 (91,0%)	87 (87,0%)
Zyklus 5	127 (73,4%)	123 (96,9%)	119 (93,7%)	80 (46,0%)	74 (92,5%)	68 (85,0%)
Zyklus 6	123 (71,1%)	120 (97,6%)	115 (93,5%)	73 (42,0%)	70 (95,9%)	66 (90,4%)
Zyklus 7	117 (67,6%)	115 (98,3%)	106 (90,6%)	56 (32,2%)	52 (92,9%)	47 (83,9%)
Zyklus 8	111 (64,2%)	111 (100%)	104 (93,7%)	45 (25,9%)	43 (95,6%)	41 (91,1%)
Zyklus 9	101 (58,4%)	101 (100%)	97 (96,0%)	39 (22,4%)	37 (94,9%)	36 (92,3%)
Zyklus 10	98 (56,6%)	94 (95,9%)	90 (91,8%)	35 (20,1%)	33 (94,3%)	31 (88,6%)
Zyklus 11	86 (49,7%)	84 (97,7%)	79 (91,9%)	27 (15,5%)	25 (92,6%)	24 (88,9%)
Zyklus 12	79 (45,7%)	76 (96,2%)	71 (89,9%)	25 (14,4%)	23 (92,0%)	21 (84,0%)
Zyklus 13	75 (43,4%)	74 (98,7%)	71 (94,7%)	23 (13,2%)	21 (91,3%)	21 (91,3%)
Zyklus 14	67 (38,7%)	66 (98,5%)	65 (97,0%)	21 (12,1%)	19 (90,5%)	10 (90,5%)
Zyklus 15	64 (37,0%)	62 (96,9%)	59 (92,2%)	18 (10,3%)	16 (88,9%)	16 (88,9%)
Zyklus 16	55 (31,8%)	53 (96,4%)	48 (87,3%)	13 (7,5%)	12 (92,3%)	11 (84,6%)
Zyklus 17	48 (27,7%)	47 (97,9%)	42 (87,5%)	13 (7,5%)	11 (84,6%)	11 (84,6%)
Zyklus 18	46 (26,6%)	45 (97,8%)	43 (93,5%)	12 (6,9%)	11 (91,7%)	11 (91,7%)
Zyklus 19	41 (23,7%)	40 (97,6%)	40 (97,6%)	10 (5,7%)	9 (90,0%)	9 (90,0%)
Zyklus 20	35 (20,2%)	35 (100%)	34 (97,1%)	9 (5,2%)	8 (88,9%)	8 (88,9%)
Zyklus 21	30 (17,3%)	30 (100%)	26 (86,7%)	9 (5,2%)	8 (88,9%)	7 (77,8%)
Zyklus 22	24 (13,9%)	24 (100%)	24 (100%)	8 (4,6%)	7 (77,8%)	7 (77,8%)
Zyklus 23	23 (13,3%)	23 (100%)	23 (100%)	4 (2,3%)	4 (100%)	3 (75,0%)
Zyklus 24	20 (11,6%)	20 (100%)	20 (100%)	3 (1,7%)	3 (100%)	3 (100%)
Zyklus 25	18 (10,4%)	18 (100%)	17 (94,4%)	3 (1,7%)	3 (100%)	3 (100%)
Zyklus 26	14 (8,1%)	14 (100%)	14 (100%)	3 (1,7%)	3 (100%)	3 (100%)

Zyklus 27	14 (8,1%)	14 (100%)	14 (100%)	2 (1,1%)	2 (100%)	2 (100%)
Zyklus 28	11 (6,4%)	11 (100%)	11 (100%)	2 (1,1%)	2 (100%)	2 (100%)
Zyklus 29	9 (5,2%)	8 (88,9%)	8 (88,9%)	2 (1,1%)	2 (100%)	2 (100%)
Zyklus 30	8 (4,6%)	8 (100%)	8 (100%)	1 (0,6%)	1 (100%)	1 (100%)
Zyklus 31	7 (4,0%)	7 (100%)	7 (100%)	-	-	-
Zyklus 32	6 (3,5%)	6 (100%)	6 (100%)	-	-	-
Zyklus 33	6 (3,5%)	6 (100%)	5 (83,3%)	-	-	-
Zyklus 34	5 (2,9%)	5 (100%)	5 (100%)	-	-	-
Zyklus 35	4 (2,3%)	4 (100%)	3 (75,0%)	-	-	-
Zyklus 36	1 (0,6%)	1 (100%)	0 (0%)	-	-	-
Zyklus 37	1 (0,6%)	1 (100%)	1 (100%)	-	-	-
EOT	83 (48,0%)	49 (59,0%)	47 (56,6%)	139 (79,9%)	90 (64,7%)	88 (63,3%)

Quelle: Tabelle 14.5.2.1.1 im Studienbericht 2012

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, EOT = End of Treatment

[a] Zeitintervall von je 21 Tagen, definiert wie im statistischen Analyseplan (Abschnitt, 10.4 Appendix 4)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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 4-29: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen – PRO-Evaluable Population

Studie: PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**
	Responder/N	**%**	**Responder/N**	**%**	**RR [95%-KI], p-Wert[1]** **OR [95%-KI], p-Wert** **Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert**
Globaler Gesundheitszustand					
	69/162	42,6%	31/150	20,7%	2,1 [1,4-3,0], p<0,001 2,8 [1,7-4,7], p<0,001 21,9% [11,9%-3,1,9%], p<0,001
Körperliche Funktion					
	44/162	27,2%	18/151	11,9%	2,3 [1,4-3,8], p<0,001 2,8 [1,5-5,0], p=0,001 15,2% [6,7%-23,8%], p<0,001
Rollenfunktion					
	50/162	30,9%	22/151	14,6%	2,1 [1,4-3,3], p<0,001 2,6 [1,5-5,6], p<0,001 16,3% [7,2%-25,4%], p<0,001
Emotionale Funktion					
	60/162	37,0%	36/150	24,0%	1,5 [1,1-2,2], p=0,013 3,5 [2,0-6,0], p<0,001 22,5% [13,1%-31,8%], p<0,001
Kognitive Funktion					
	31/162	19,1%	28/150	18,7%	1,0 [0,6-1,6], p=0,916 0,7 [0,4-1,3], p=0,297 -4,9% [-14,0%-4,3%], p=0,297
Soziale Funktion					
	67/162	41,4%	40/150	26,7%	1,6 [1,1-2,1], p=0,006 1,9 [1,2-3,1], p=0,007 14,7% [4,3%-25,1%], p=0,006

Quelle: Zusatzanalysen (Responderanalysen) (48)
[1] χ^2-Test
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall
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 im Falle des kognitiven Funktionsscores zeigt sich kein Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen.

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

Studie: PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**
	Responder/N	**%**	**Responder/N**	**%**	**RR [95%-KI], p-Wert[1]** **OR [95%-KI], p-Wert** **Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert**
Müdigkeit					
	75/162	46,3%	31/151	20,5%	2,3 [1,6-3,2], p<0,001 3,3 [2,0-5,5], p<0,001 25,8% [15,7%-35,8%], p<0,001
Übelkeit und Erbrechen					
	25/162	15,4%	28/151	18,5%	0,8 [0,5-1,4], p=0,463 0,8 [0,4-1,4], p=0,464 -3,1% [-11,4%-5,2%], p=0,464
Schmerzen					
	71/162	43,8%	31/151	20,5%	2,1 [1,5-3,1], p<0,001 3,0 [1,8-4,0], p<0,001 23,3% [13,3%-33,3%], p<0,001
Atemnot					
	66/162	40,7%	31/151	20,5%	2,0 [1,4-2,9], p<0,001 2,7 [1,6-4,4], p<0,001 20,2% [10,3%-30,1%], p<0,001
Schlaflosigkeit					
	53/161	32,9%	39/151	25,8%	1,3 [0,9-1,8], p=0,170 1,4 [0,9-2,3], p=0,171 7,1% [-3,0%-17,2%], p=0,168
Appetitlosigkeit					
	53/162	32,7%	31/151	20,5%	1,6 [1,1-2,3], p=0,015 1,9 [1,1-3,1], p=0,016 12,2% [2,5%-21,9%], p=0,014
Verstopfung					
	22/161	13,7%	31/150	20,7%	0,7 [0,4-1,1], p=0,101 0,6 [0,3-1,1], p=0,103 -7,0% [-15,4%-1,4%], p=0,101

Diarrhoe					
	22/162	13,6%	23/150	15,3%	0,9 [0,5-1,5], p=0,660 0,9 [0,5-1,6], p=0,660 -1,8% [-9,6%-6,1%], p=0,660
Finanzielle Schwierigkeiten					
	51/162	31,5%	30/149	20,1%	1,6 [1,1-2,3], p=0,023 1,8 [1,1-3,1], p=0,024 11,3% [1,7%-21,0%], p=0,021

Quelle: Zusatzanalysen (Reesponderanalysen) (48)
[1] χ^2-Test
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population

Für folgende Symptomscores zeigt sich anhand der Responderanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib gegenüber Chemotherapie: Müdigkeit, Schmerzen, Atemnot, Appetitlosigkeit und Finanzielle Schwierigkeiten. Für die übrigen Symptomscores (Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe) ist hingegen kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Therapiearmen zu erkennen.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen – PRO-Evaluable-Population

Studie: PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**
	Patienten mit Ereignis/N (%)	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI], p-Wert[2]**
Globaler Gesundheitszustand					
	79/162 48,8%	8,5 [7,0-13,1]	80/150 53,3%	2,7 [2,0-4,2]	0,59 [0,43-0,81], p<0,001
Körperliche Funktion					
	56/162 34,6%	18,1 [11,0-NA]	75/151 49,7%	3,5 [2,3-9,2]	0,47 [0,33-0,67], p<0,001
Rollenfunktion					
	83/162 51,2%	6,3 [4,9-12,7]	93/151 61,6%	1,8 [1,6-2,8]	0,57 [0,42-0,77], p<0,001
Emotionale Funktion					
	51/162 31,5%	17,1 [13,2-NA]	50/150 33,3%	10,6 [6,2-NA]	0,61 [0,41-0,91], p=0,015
Kognitive Funktion					
	82/162 50,6%	5,7 [4,2-10,3]	72/150 48,0%	3,7 [2,2-10,6]	0,84 [0,61-1,16], p=0,281
Soziale Funktion					
	64/162 39,5%	13,9 [9,0-NA]	78/150 52,0%	3,0 [2,1-6,3]	0,54 [0,39-0,76], p<0,001

Quelle: Zusatzanalysen (TTD) (48)

[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, numerischen Vorteil zugunsten von Crizotinib gegenüber Chemotherapie. Mit Ausnahme der Kognitiven Funktion sind diese Vorteile zudem jeweils statistisch signifikant.

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

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitszustand

Scale=QLQ C30 Global QoL

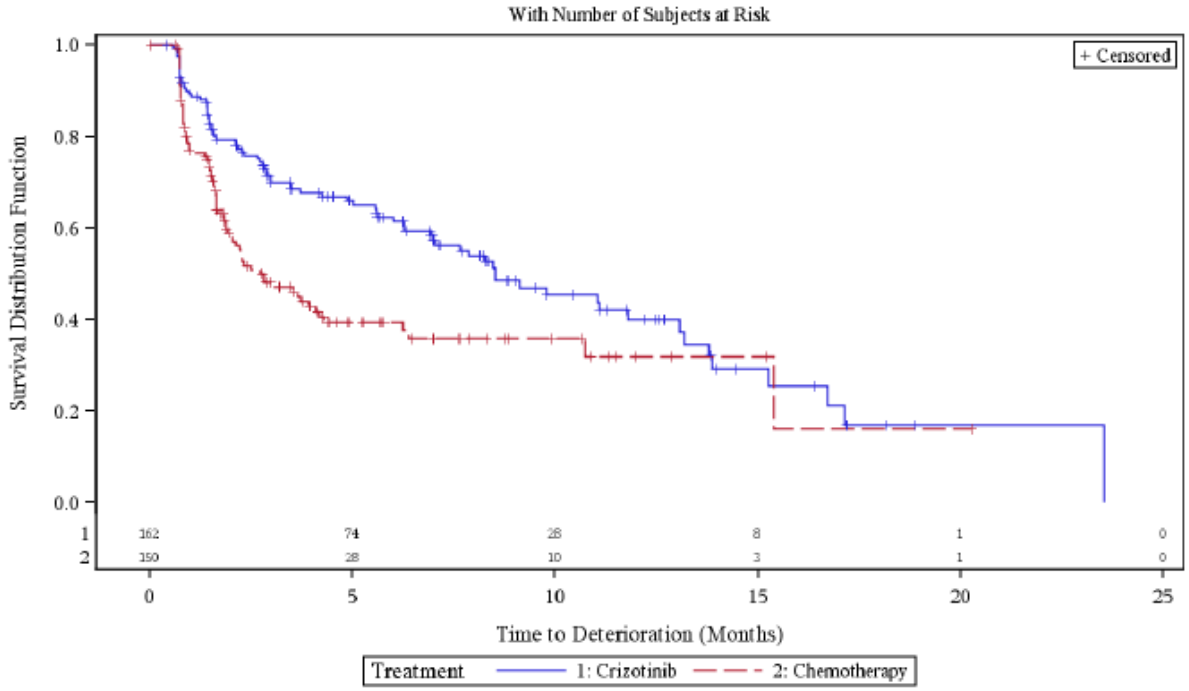


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion

Scale=QLQ C30 Physical Functioning

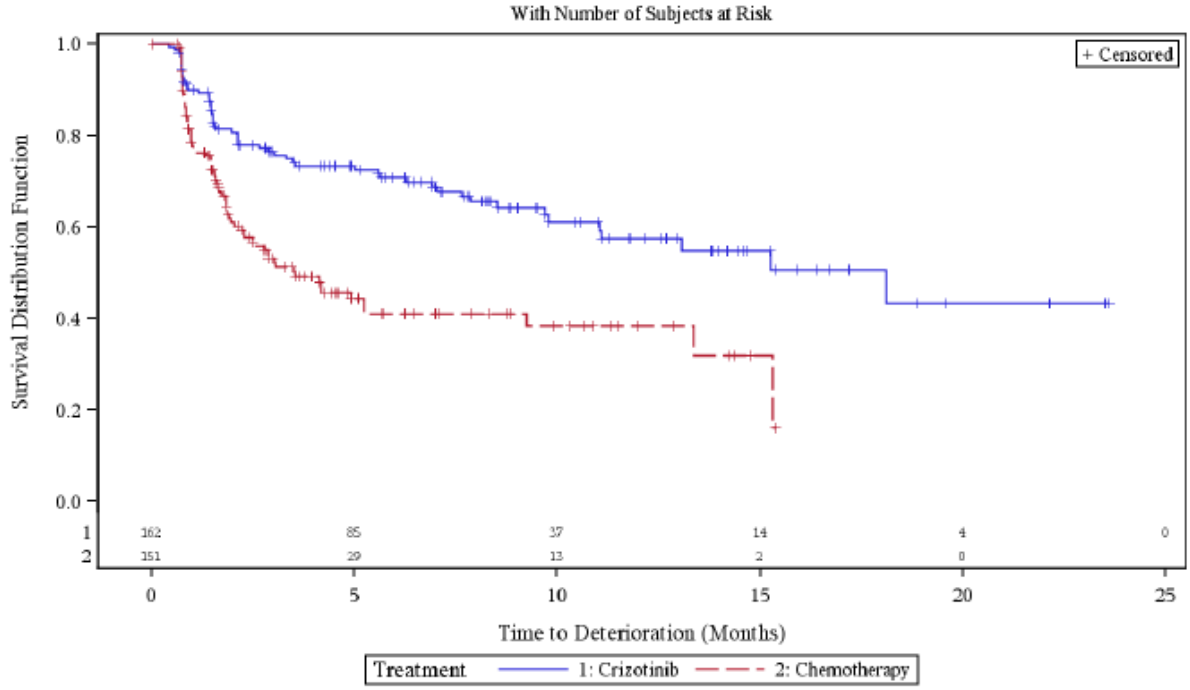


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion

Scale=QLQ C30 Role Functioning

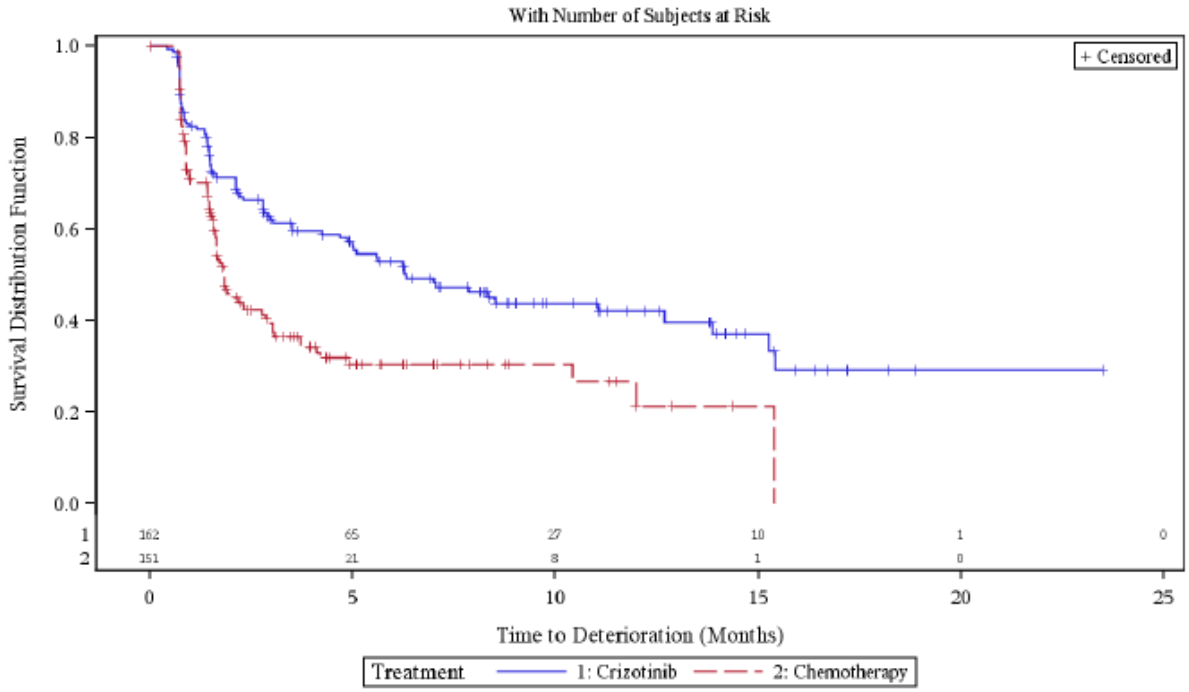


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion

Scale=QLQ C30 Emotional Functioning

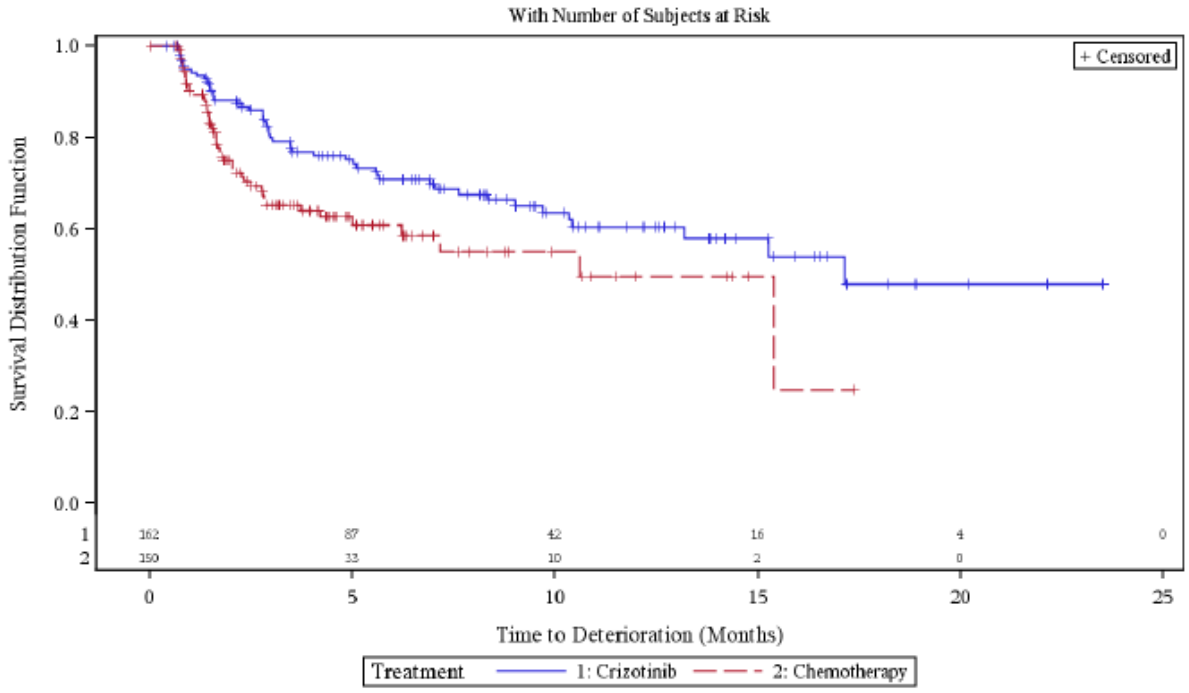


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion

Scale=QLQ C30 Cognitive Functioning

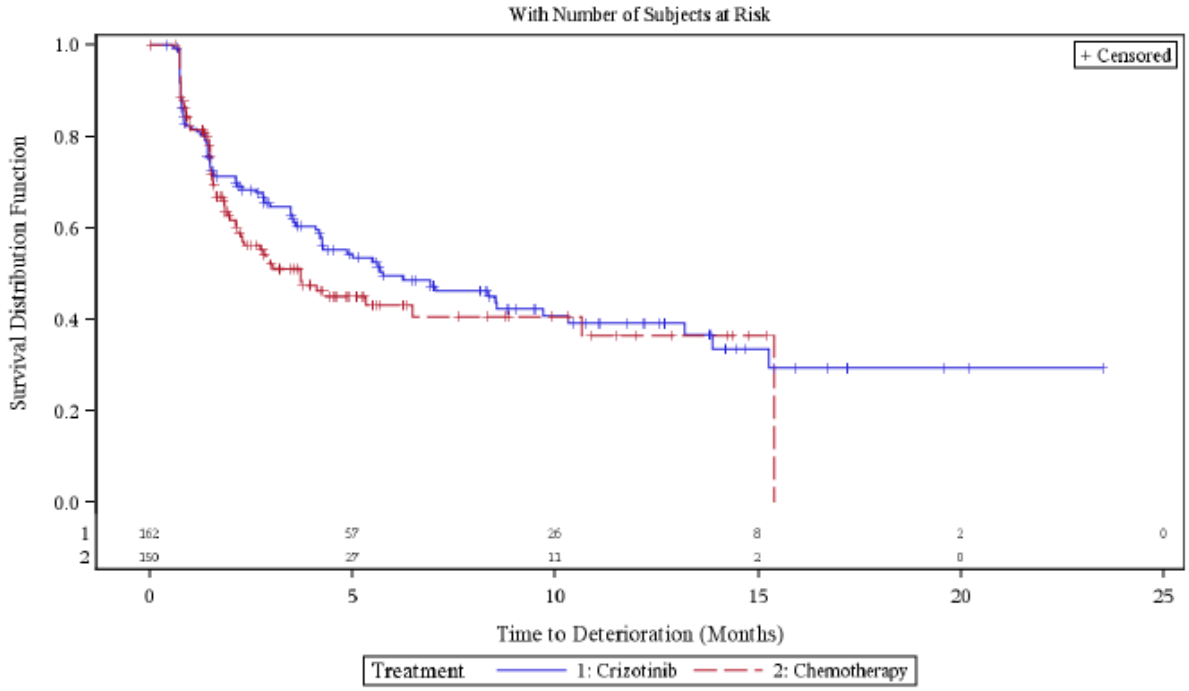


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion

Scale=QLQ C30 Social Functioning

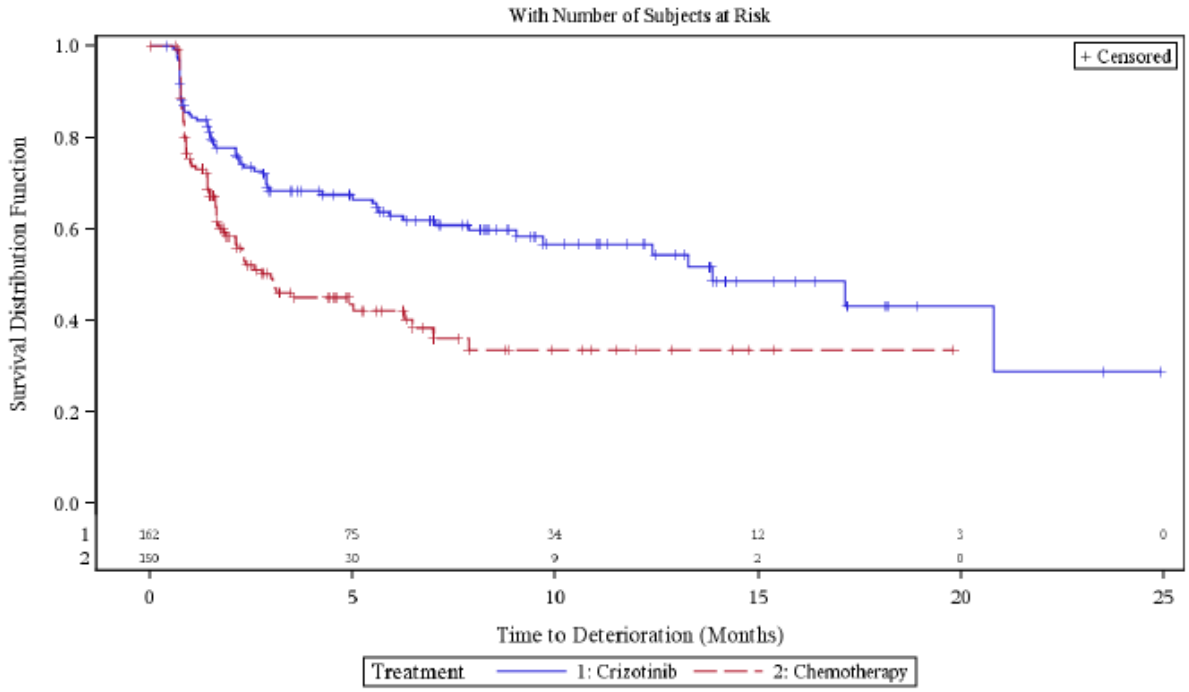


Tabelle 4-32: Ergebnisse für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen – PRO-Evaluable-Population

Studie: PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**
	Patienten mit Ereignis/N (%)	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI], p-Wert[2]**
Müdigkeit					
	84/162 51,9%	7,9 [5,6-11,7]	105/151 69,5%	1,5 [1,4-1,8]	0,48 [0,36-0,64], p<0,001
Übelkeit und Erbrechen					
	106/162 65,4%	2,8 [1,5-4,2]	77/151 51,0%	3,7 [2,4-4,8]	1,20 [0,89-1,61], p=0,221
Schmerzen					
	76/162 46,9	9,7 [6,4-13,9]	81/151 53,6%	3,0 [2,3-5,6]	0,57 [0,41-0,78], p<0,001
Atemnot					
	49/162 30,2%	NA [13,9-NA]	73/151 48,3%	3,6 [2,2-4,9]	0,41 [0,28-0,60], p<0,001
Schlaflosigkeit					
	62/161 38,5%	15,3 [9,1-NA]	61/151 40,4%	5,6 [3,5-15,4]	0,62 [0,43-0,89], p=0,009
Appetitlosigkeit					
	70/162 43,2%	13,9 [6,9-23,6]	74/151 49,0%	3,0 [2,2-7,2]	0,65 [0,46-0,91], p=0,010
Verstopfung					
	105/161 65,2%	2,0 [1,4-3,0]	56/150 37,3%	7,2 [3,5-NA]	1,88 [1,36-2,61], p<0,001
Diarrhoe					
	110/162 67,9%	2,1 [1,6-2,9]	51/150 34,0%	7,6 [4,4-NA]	2,22 [1,59-3,09], p<0,001
Finanzielle Schwierigkeiten					
	33/162 20,4%	NA [NA-NA]	39/149 26,2%	15,4 [15,4-NA]	0,59 [0,37-0,95], p=0,028

Quelle: Zusatzanalysen (TTD) (48)

[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 signifikates 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 „Verstopfung“ und „Diarrhoe“ ist der Unterschied jeweils statistisch signifikant zugunsten der Chemotherapie.

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

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Müdigkeit

Scale=QLQ C30 Fatigue

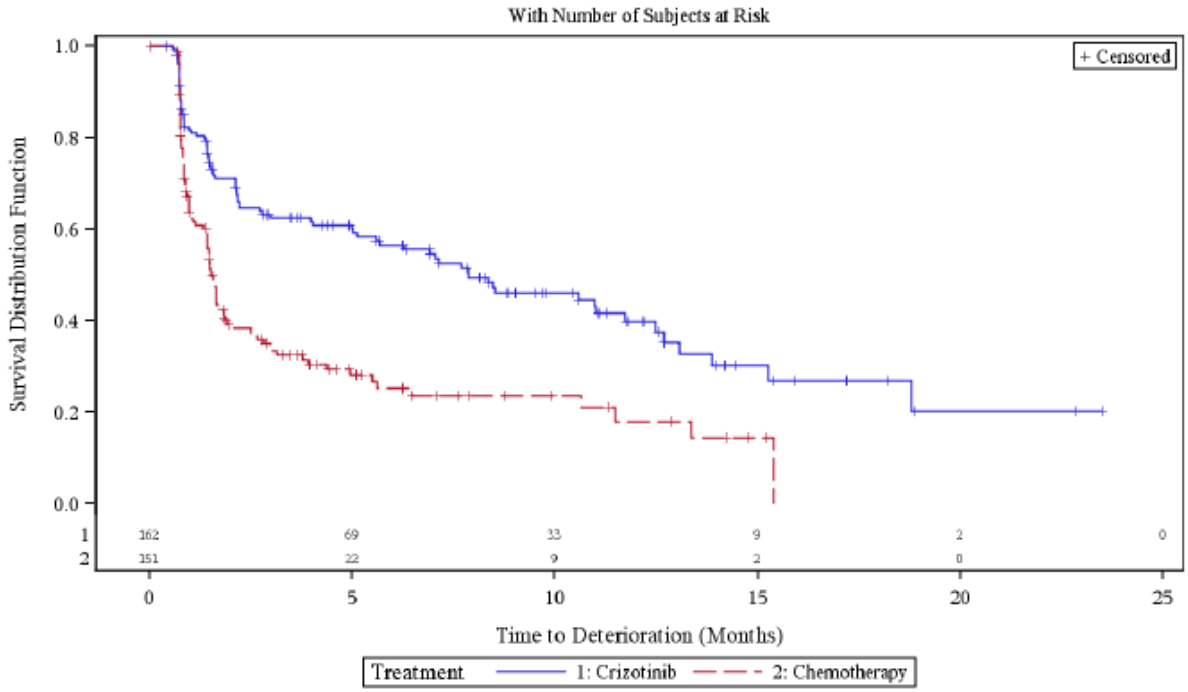


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen

Scale=QLQ C30 Nausea and Vomiting

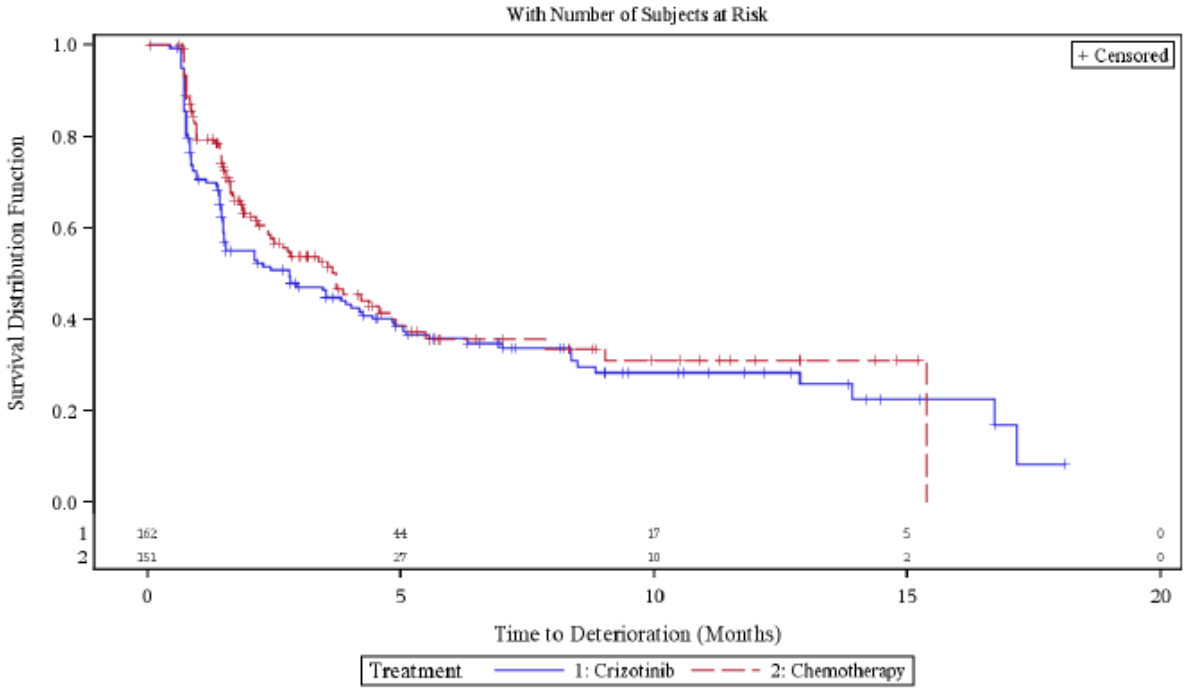


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Schmerzen
Scale=QLQ C30 Pain

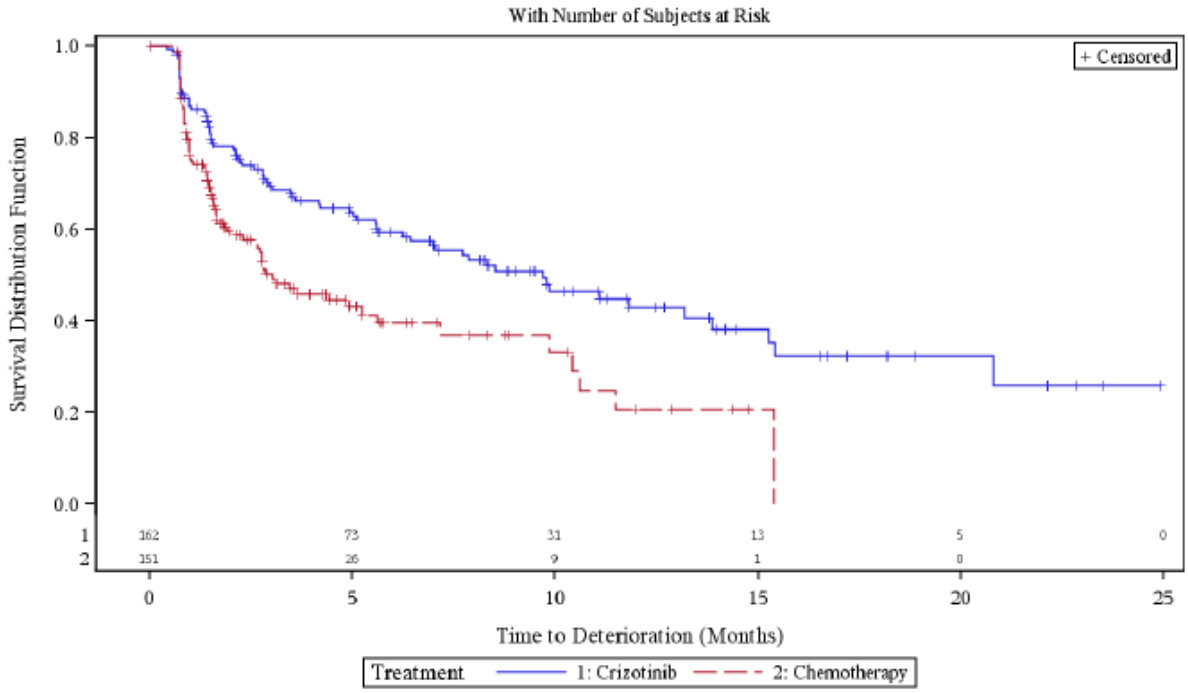


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Atemnot
Scale=QLQ C30 Dyspnoea

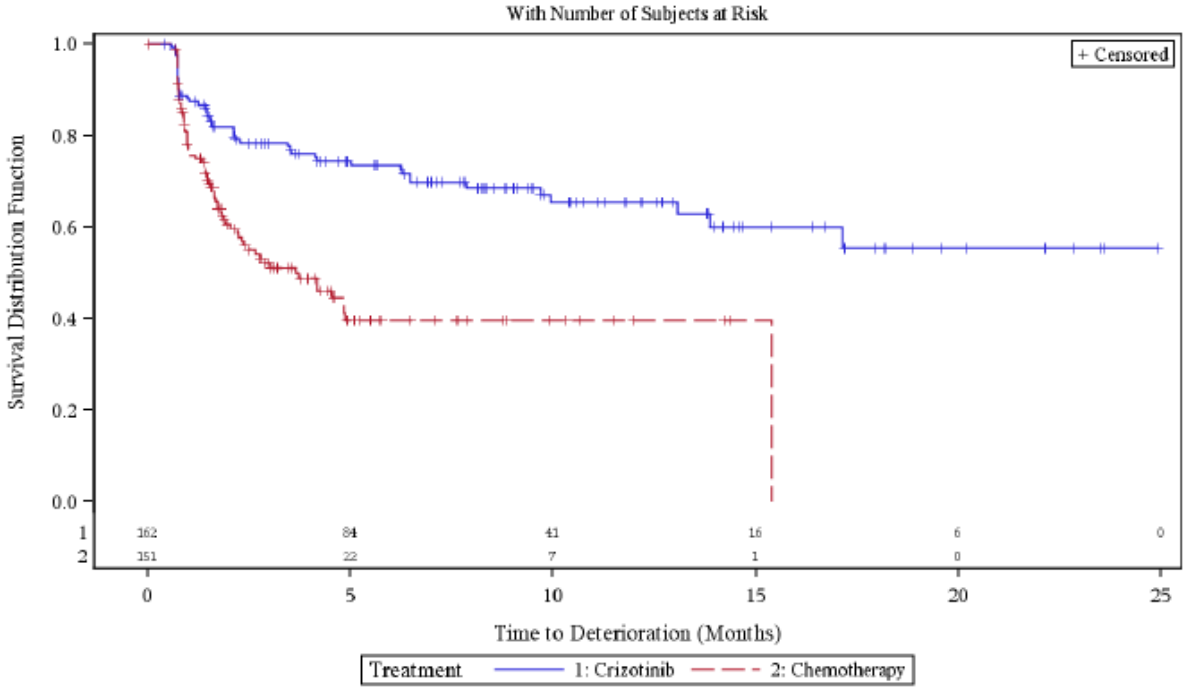


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit

Scale=QLQ C30 Insomnia

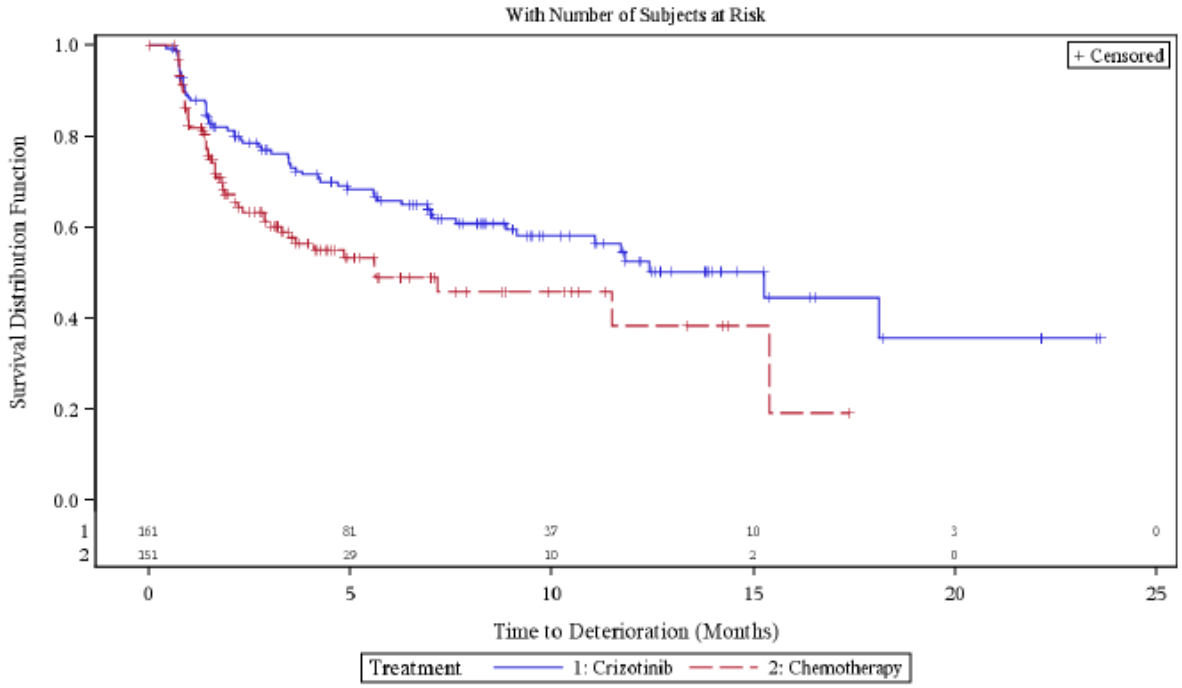


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit

Scale=QLQ C30 Appetite Loss

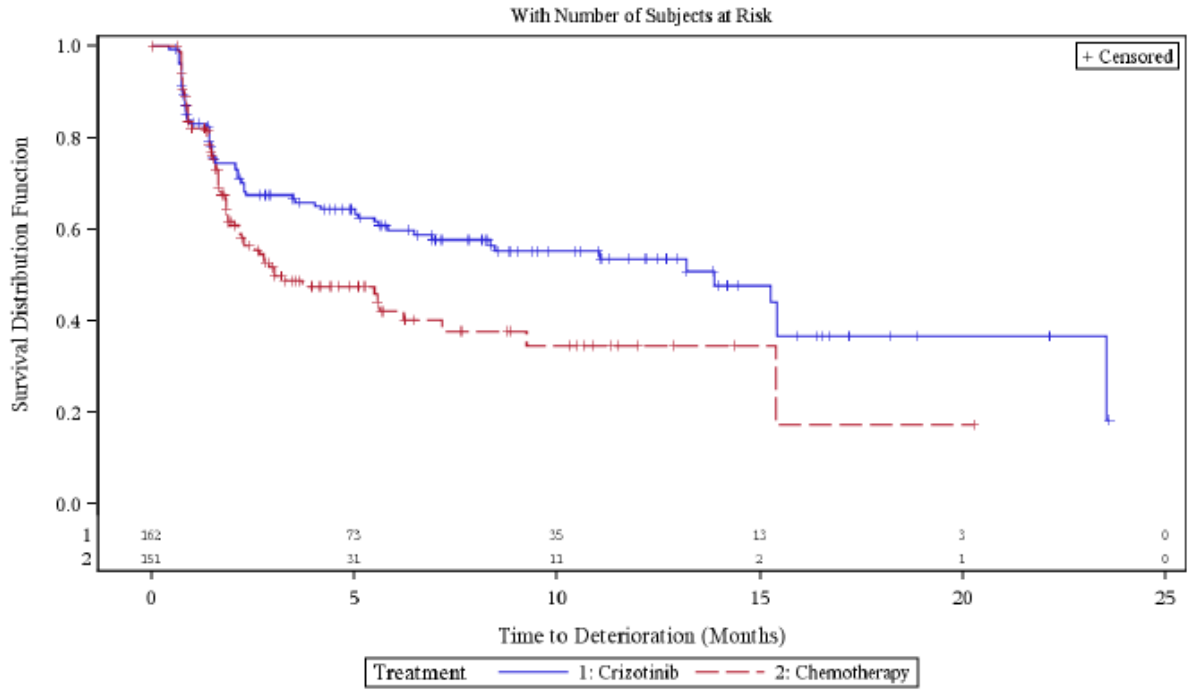


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Verstopfung

Scale=QLQ C30 Constipation

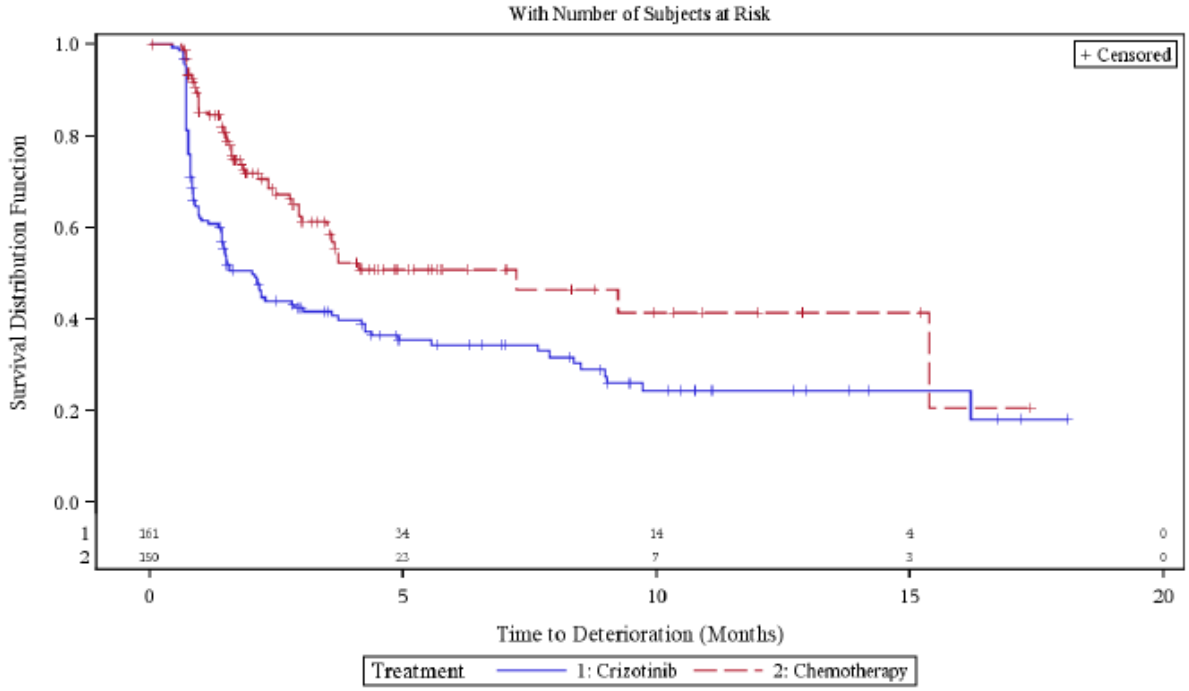


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Diarrhoe

Scale=QLQ C30 Diarrhoea

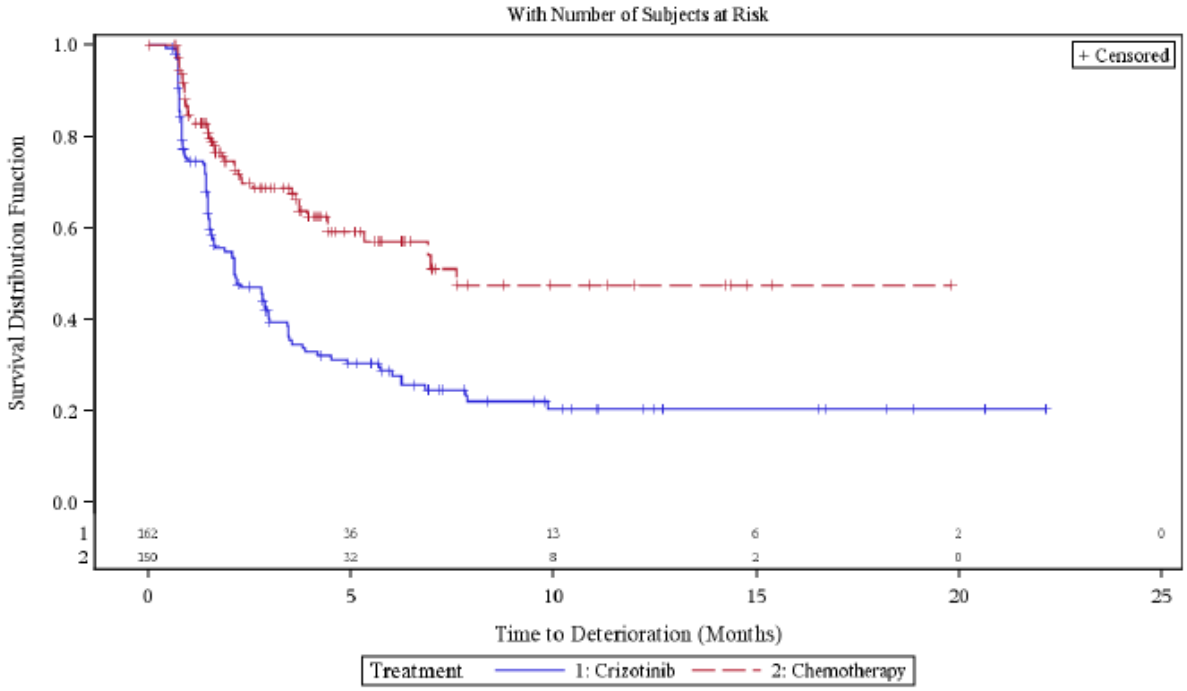
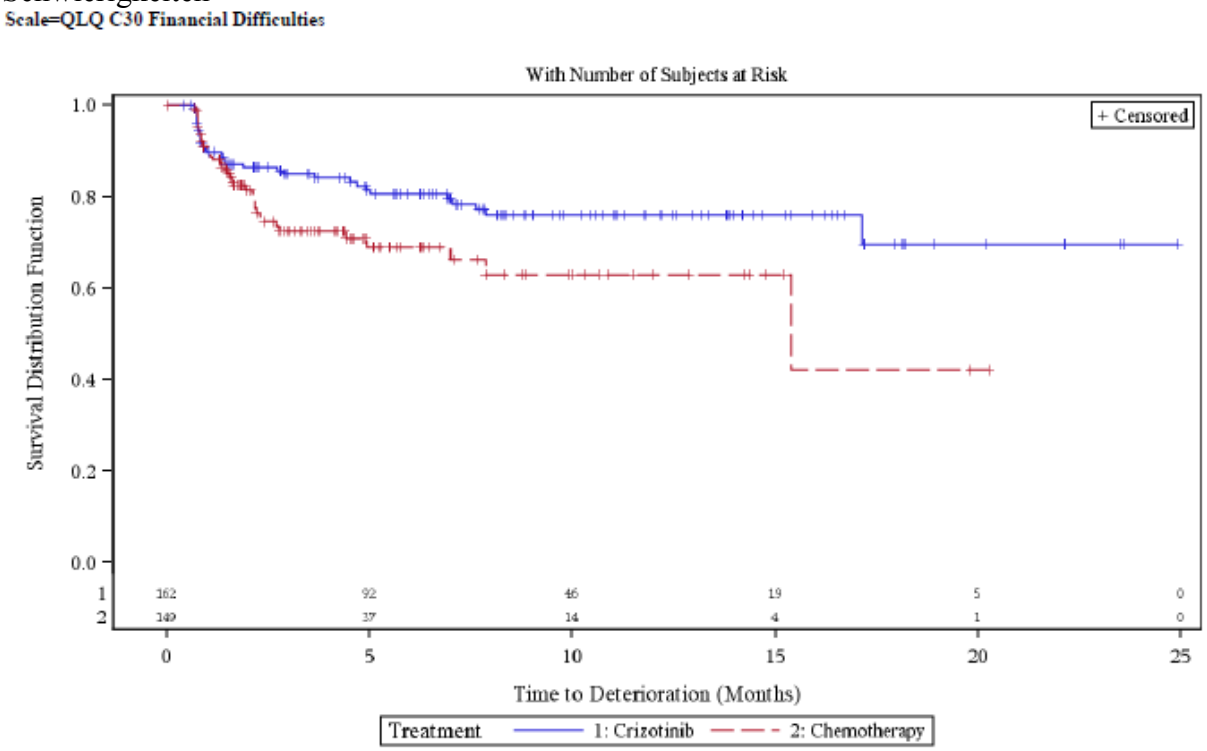


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten



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 4-33: Operationalisierung von Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	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 krankheitsspezifischen Symptome (Atemnot, Husten, Bluthusten, verschiedene lokale Schmerzen) als auch therapiespezifische Symptome (Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie, Haarausfall) und den Gebrauch von Analgetika ab. Die Werte der einzelnen Skalen liegen jeweils zwischen 0 und 100: je höher der Wert, desto höher die Belastung des Patienten durch die Symptome. 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). Als Effektschätzer sind die Relativen Risiken, Odds Ratios sowie Risikodifferenzen angegeben, die primäre Interpretation erfolgt anhand der Relativen Risiken. Außerdem sind für Verschlechterungen Cox Proportional Hazards Modelle für die **Zeit bis zum Eintreten der ersten Verschlechterung** (*time-to-deterioration*) (um mind. 10 Punkte auf der Skala) berechnet. Die daraus resultierenden Hazard Ratios sind angegeben, des Weiteren werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die PRO-Evaluable Population.

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 4-34: 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 1007	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 Therapiezuteilung haben. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor. Aufgrund der offenen Studiendurchführung, ist allerdings insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt auszugehen.

Tabelle 4-28 im vorherigen Abschnitt zeigt die Anzahl der Patienten, die ausgefüllte EORTC-Fragebögen vorgelegt hatten, sogenannte *completion rates*, im Studienverlauf. Der Zeitpunkt EOT (*end of treatment*) ist per Protokoll definiert als Ende der Behandlung bzw. Zeitpunkt des Studienabbruchs. Ein Fragebogen sollte allerdings zu diesem Zeitpunkt nur in solchen Fällen zusätzlich ausgefüllt werden, wenn nicht bereits in den vorangegangenen vier Wochen ein ausgefüllter Fragebogen des entsprechenden Patienten vorlag. Dies führt dazu, dass zum Zeitpunkt EOT die *completion rate* niedriger ausfällt, als sie für ein realistisches Zeitintervall vor dem Behandlungs-/Studienende eigentlich war. Für die in diesem Abschnitt dargestellten Analysen (Responderanalysen, *Time-to-Event* Analysen) ist diese Konvention im Studiendesign unkritisch und führt nicht zu einer systematischen Verzerrung des Behandlungseffektes.

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 4-35: Ergebnisse für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen – PRO-Evaluable Population

Studie: PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**
	Responder/N	**%**	**Responder/N**	**%**	**RR [95%-KI], p-Wert[1]** **OR [95%-KI], p-Wert** **Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert**
Atemnot					
	63/161	39,1%	26/150	17,3%	2,3 [1,5-3,4], p<0,001 3,1 [1,8-5,2], p<0,001 21,8% [12,1%-31,5%], p<0,001
Husten					
	89/161	55,3%	50/150	33,3%	1,7 [1,3-2,2], p<0,001 2,5 [1,6-3,9], p<0,001 21,9% [11,2%-32,7%], p<0,001
Bluthusten					
	9/161	5,6%	9/150	6,0%	0,9 [0,4-2,3], p=0,877 0,9 [0,4-2,4], p=0,877 -0,4% [-5,6%-4,8%], p=0,877
Mundschmerzen					
	12/161	7,5%	11/150	7,3%	1,0 [0,5-2,2], p=0,968 1,0 [0,4-2,4], p=0,968 0,1% [-5,7%-5,9%], p=0,968
Schluckbeschwerden					
	22/161	13,7%	12/150	8,0%	1,7 [0,9-3,3], p=0,110 1,8 [0,9-3,8], p=0,114 5,7% [-1,2%-12,5%], p=0,105
Periphere Neuropathie					
	25/161	15,5%	24/150	16,0%	1,0 [0,6-1,6], p=0,909 0,97 [0,5-1,8], p=0,909 -0,5% [-8,6%-7,6%], p=0,909
Haarausfall					
	45/160	28,1%	29/150	19,3%	1,5 [1,0-2,2], p=0,070 1,6 [0,96-2,8], p=0,071 8,8% [-0,6%-18,2%], p=0,067
Schmerzen (Thorax)					
	64/160	40,0%	33/148	22,3%	1,8 [1,3-2,6], p<0,001 2,3 [1,4-3,8], p<0,001 17,7% [7,6%-27,8%], p<0,001

Schmerzen (Arm oder Schulter)					
	54/161	33,5%	29/149	19,5%	1,7 [1,2-2,6], p=0,005 2,1 [1,2-3,5], p=0,006 14,1% [4,4%-23,8%], p=0,004
Schmerzen (andere)					
	62/160	38,8%	46/145	31,7%	1,2 [0,9-1,7], p=0,200 1,4 [0,8-2,2], p=0,201 7,0% [-3,7%-17,7%], p=0,198

Quelle: Zusatzanalysen (Responderanalysen) (48)
[1] χ^2-Test
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population

Für folgende Symptomscores zeigt sich anhand der Responderanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib gegenüber Chemotherapie: Atemnot, Husten, Schmerzen (Thorax) und Schmerzen (Arm oder Schulter). Durch die Responderdefinition sind diese Effekte auch als klinisch relevant einzustufen. Für die übrigen Symptomscores ist hingegen kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Therapiearmen zu erkennen.

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

Studie: PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**
	Patienten mit Ereignis/N (%)	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI], p-Wert[2]**
Atemnot					
	71/161 44,1%	10,0 [5,7-18,8]	87/150 58,0%	2,2 [1,6-3,5]	0,51 [0,37-0,70], p<0,001
Husten					
	49/161 30,4%	18,8 [11,9-22,9]	48/150 32,0%	9,2 [5,5-NA]	0,64 [0,43-0,96], p=0,031
Bluthusten					
	12/161 7,5%	NA [NA-NA]	24/150 16,0%	NA [11,3-NA]	0,26 [0,13-0,53], p<0,001
Mundschmerzen					
	59/161 36,6%	17,1 [13,8-NA]	58/150 38,7%	4,8 [3,6-NA]	0,70 [0,48-1,02], p=0,059
Schluckbeschwerden					
	57/161 35,4%	18,4 [10,4-23,5]	49/150 32,7%	9,5 [4,9-NA]	0,77 [0,52-1,14], p=0,182
Periphere Neuropathie					
	70/161 43,5%	10,4 [6,2-NA]	68/150 45,3%	4,2 [2,4-15,4]	0,79 [0,56-1,11], p=0,166
Haarausfall					
	40/160 25,0%	NA [13,3-NA]	75/150 50,0%	3,5 [1,9-10,1]	0,31 [0,21-0,46], p<0,001
Schmerzen (Thorax)					
	39/160 24,4%	20,8 [18,1-NA]	62/148 41,9%	5,8 [3,7-15,4]	0,31 [0,20-0,48], p<0,001
Schmerzen (Arm oder Schulter)					
	51/161 31,7%	14,5 [11,1-NA]	60/149 40,3%	6,4 [4,8-NA]	0,53 [0,36-0,77], p<0,001
Schmerzen (andere)					
	69/160 43,1%	11,3 [6,4-17,1]	58/147 39,5%	5,8 [3,0-NA]	0,75 [0,52-1,07], p=0,105

Quelle: Zusatzanalysen (TTD) (48)

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

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

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Atemnot
Scale=QLQ LC13 Dyspnoea

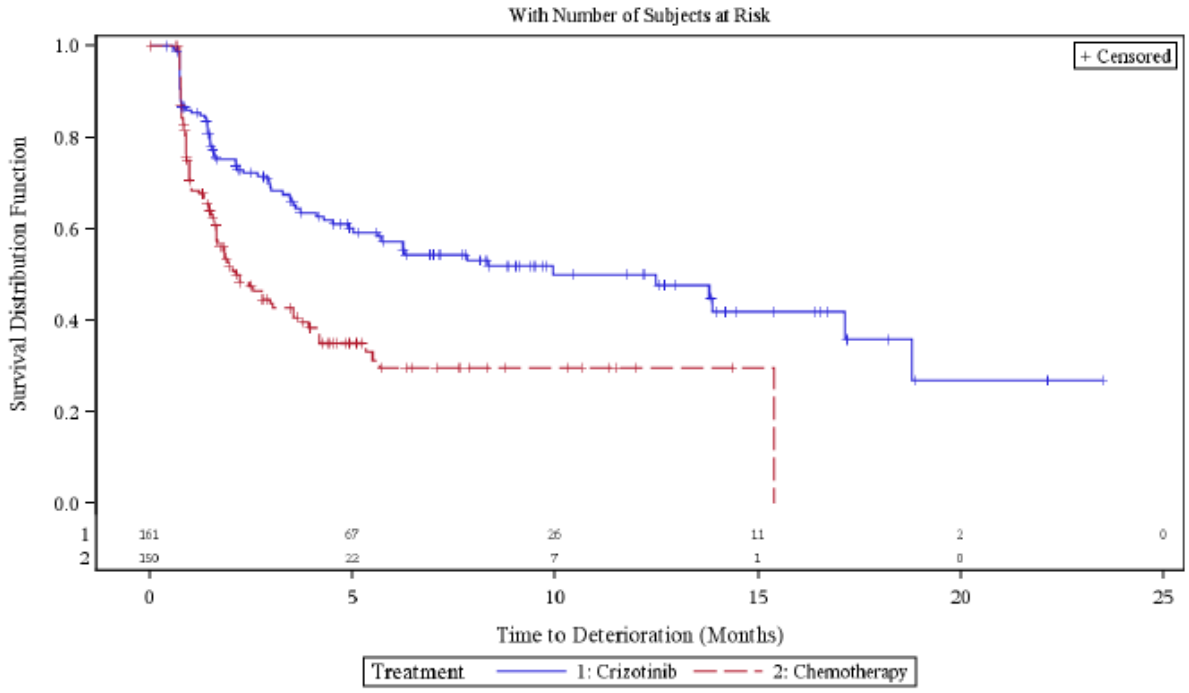


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Husten
Scale=QLQ LC13 Coughing

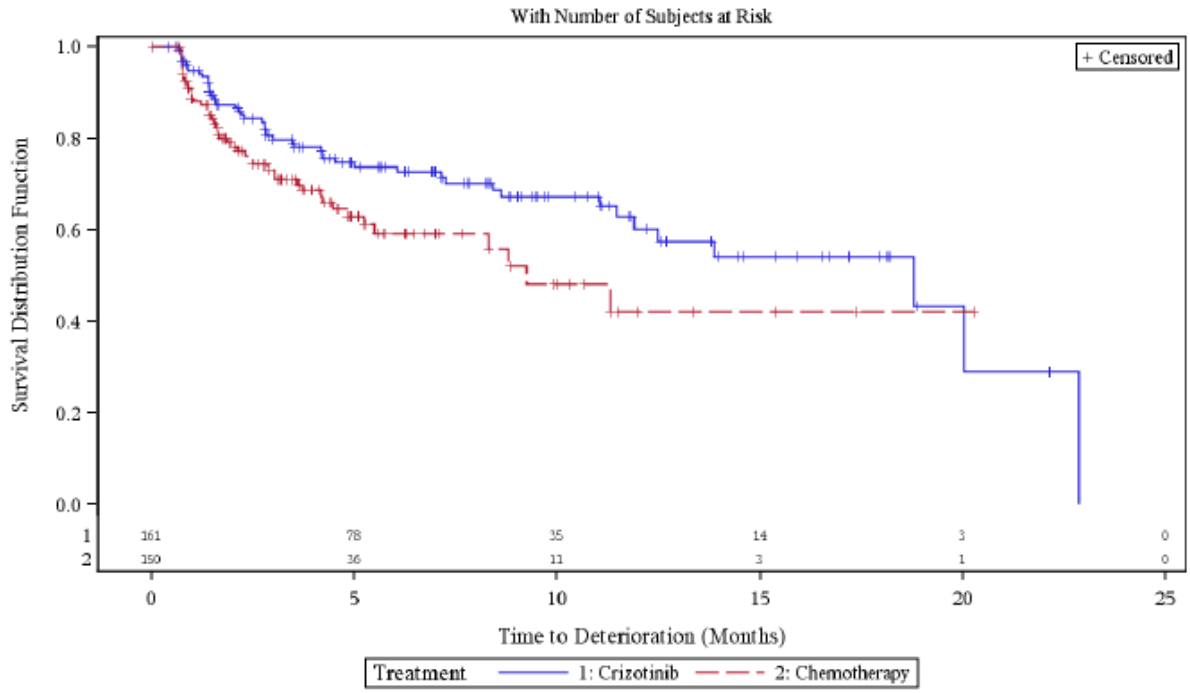


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Bluthusten

Scale=QLQ LC13 Haemoptysis

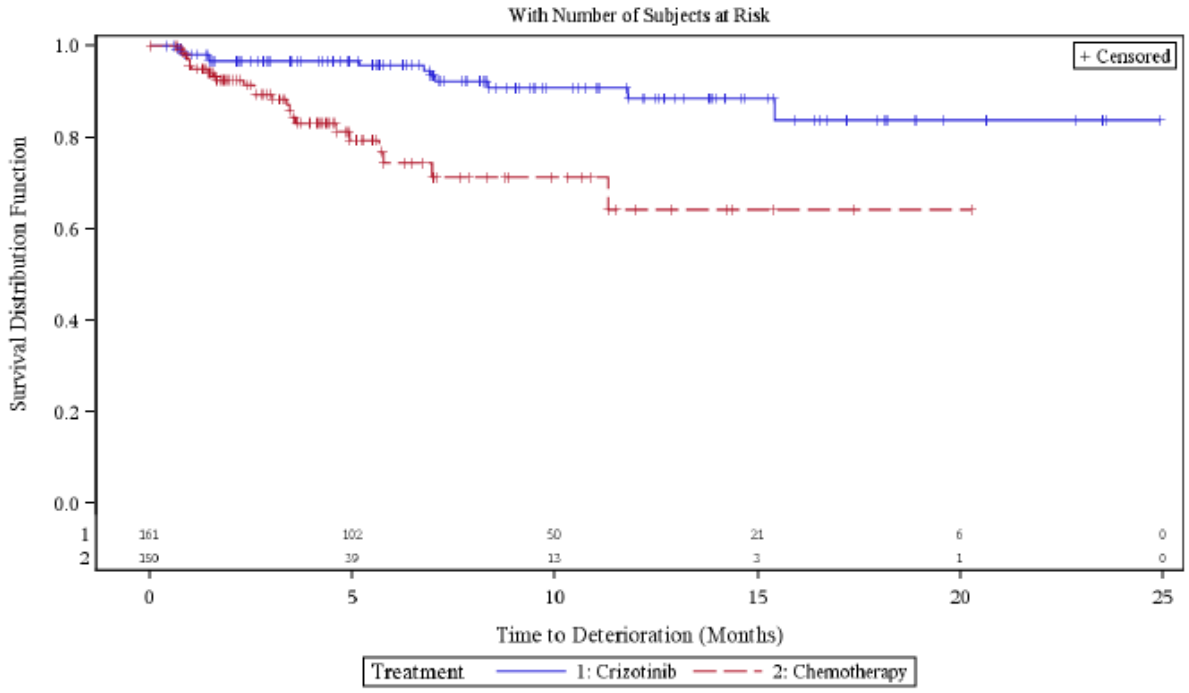


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Mundschmerzen

Scale=QLQ LC13 Sore Mouth

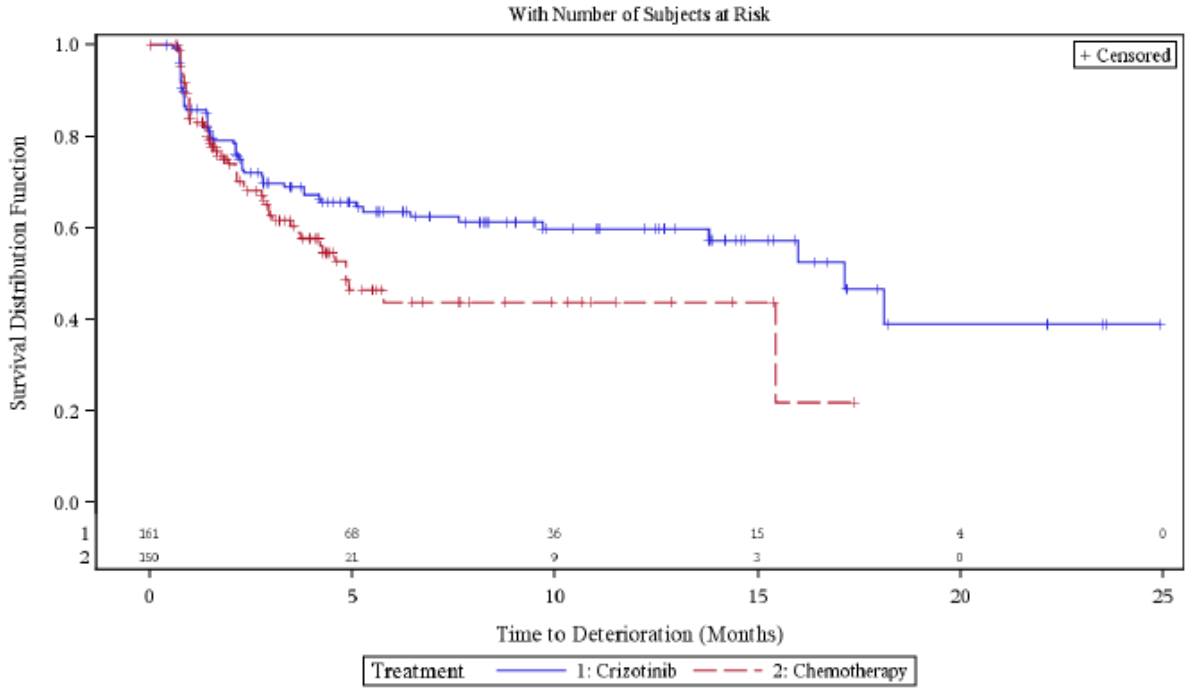


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schluckbeschwerden

Scale=QLQ LC13 Dysphagia

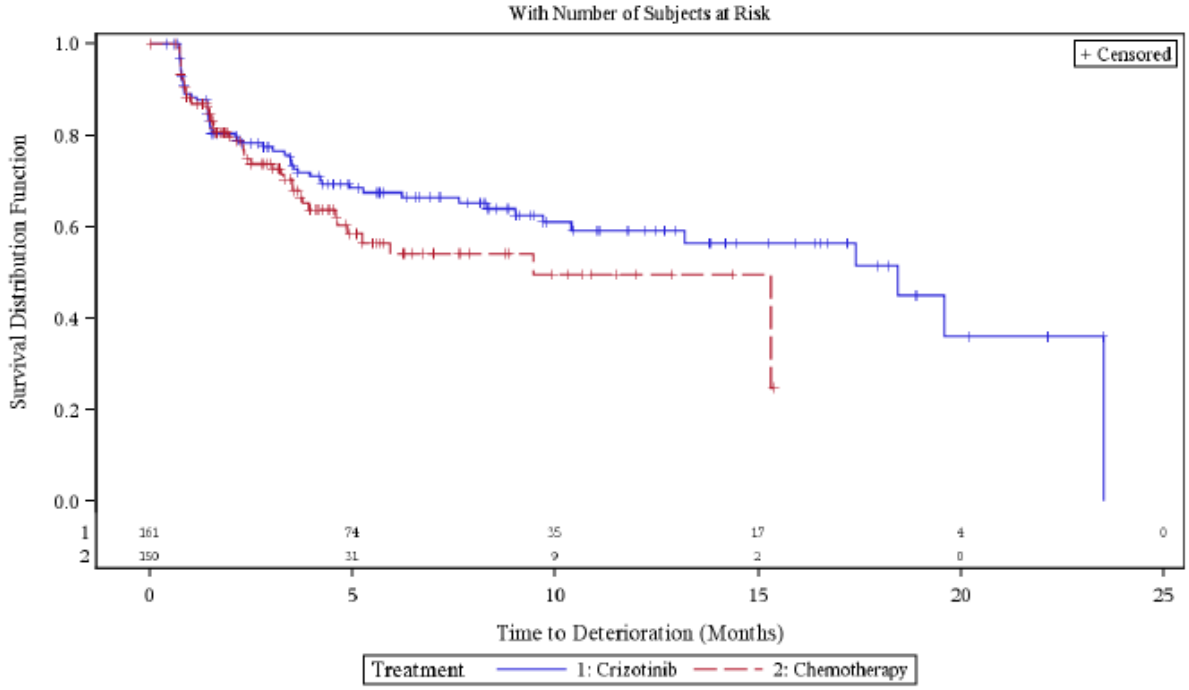


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Periphere Neuropathie

Scale=QLQ LC13 Peripheral Neuropathy

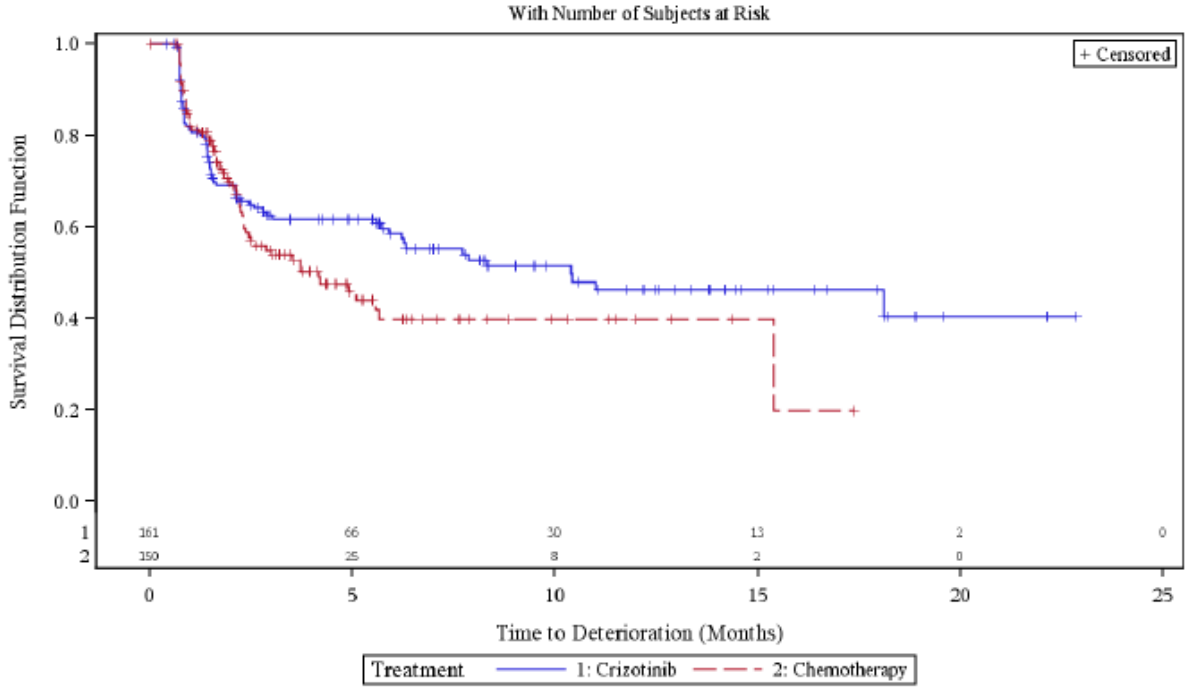


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Haarausfall

Scale=QLQ LC13 Alopecia

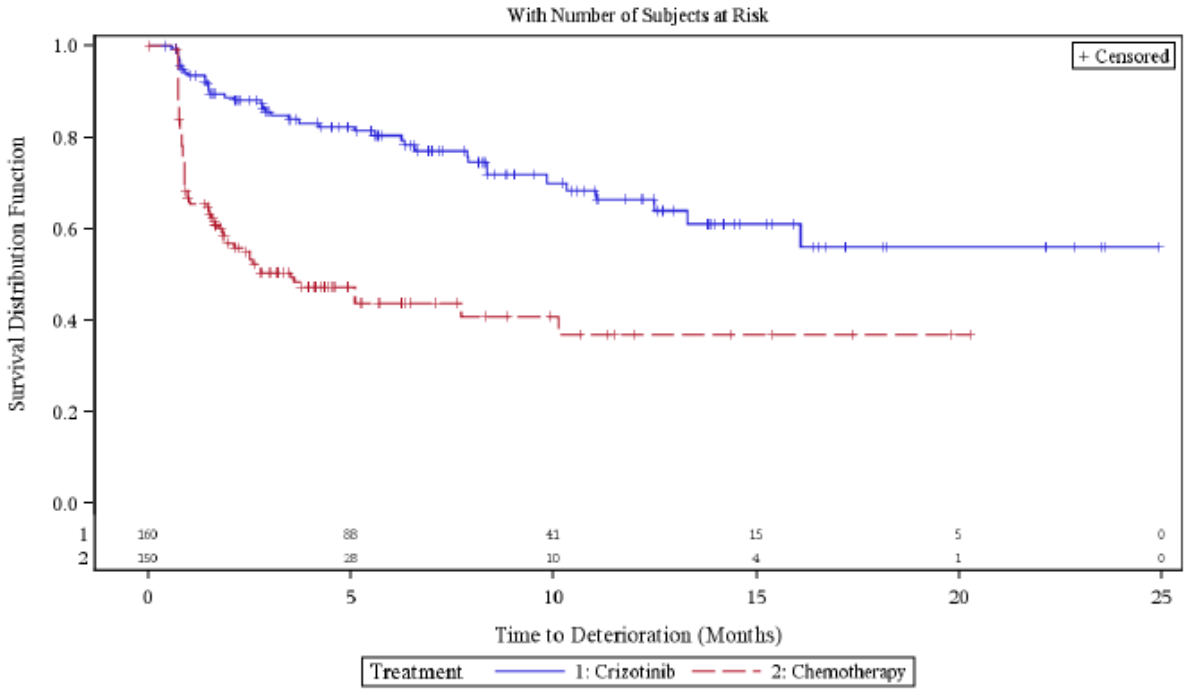


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Thorax)

Scale=QLQ LC13 Pain in Chest

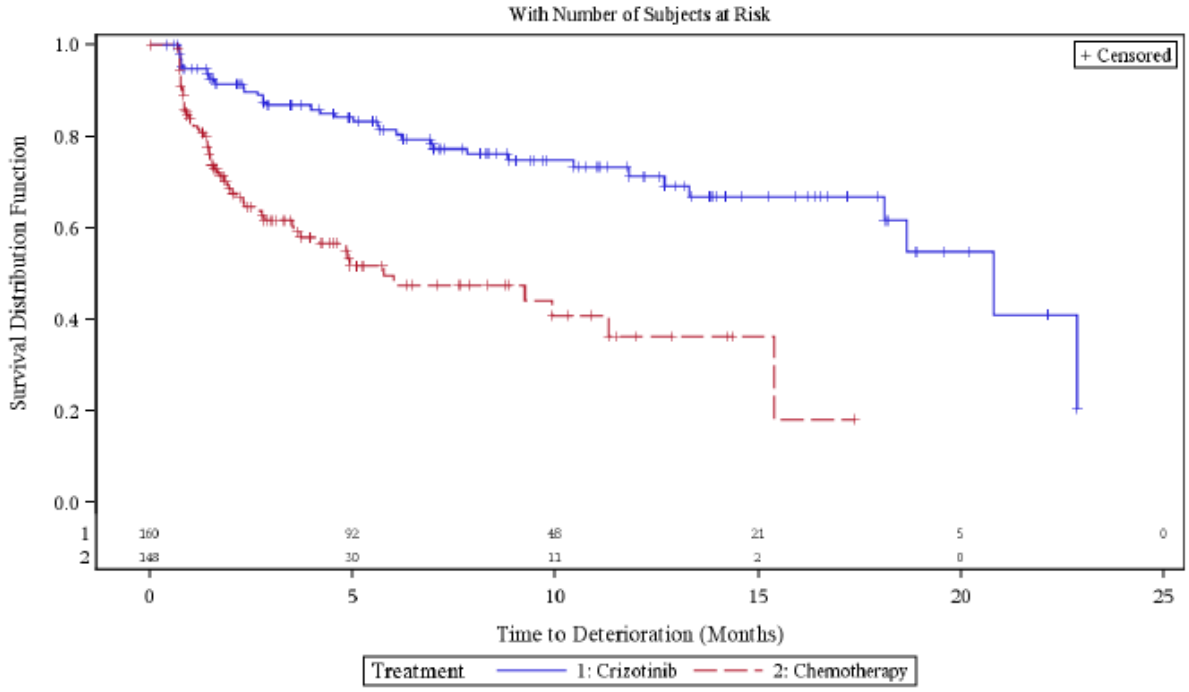


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Arm oder Schulter)

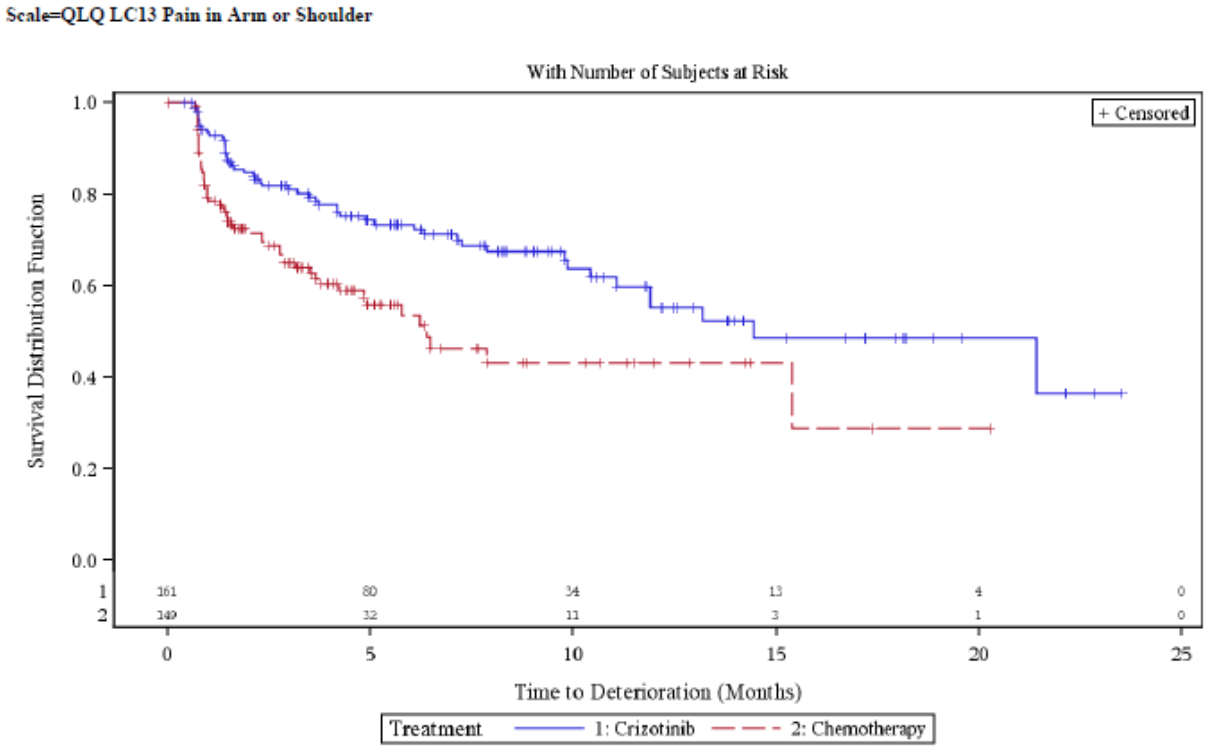
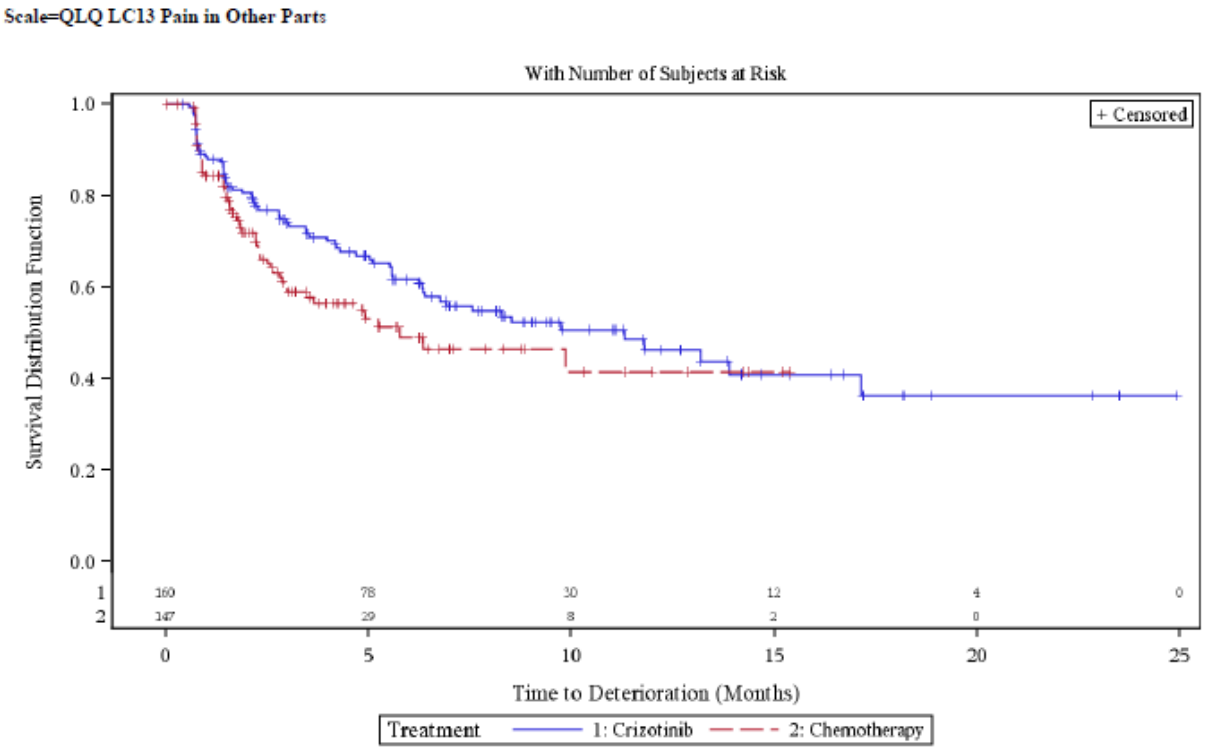


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (andere)



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 1007	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. 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. 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. Die Analyse erfolgte für die PRO-Evaluable-Population.

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 Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PROFILE 1007	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 Therapiezuteilung haben. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor. Aufgrund der offenen Studiendurchführung, ist allerdings 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 (Atenmot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	
	Ereignis/N (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**Ereignis/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
PROFILE 1007	91/162 (56,5)	4,5 [3,0-6,9]	111/150 (74,0)	1,4 [1,0-1,6]	0,497 [0,373-0,661]	<0,001

Quelle: Zusatzanalysen (PRO) (48)

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

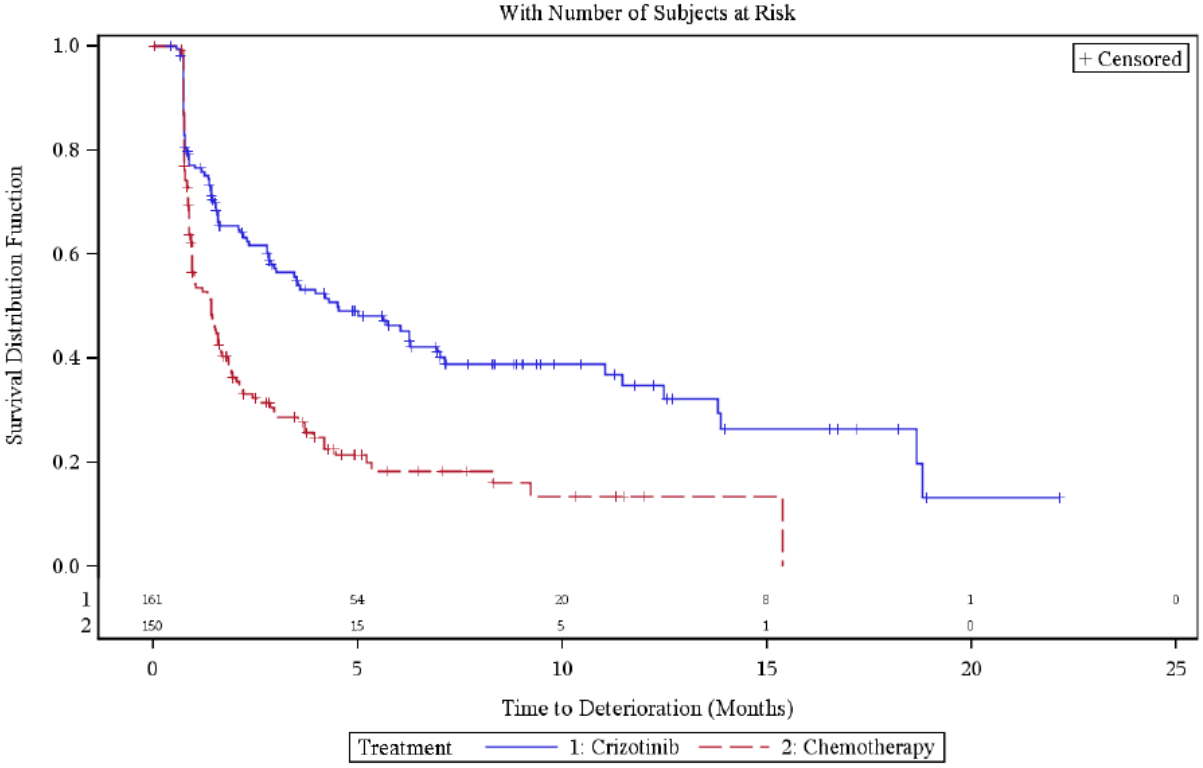
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe (PRO Evaluable Population)

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 (4,5 vs. 1,4 Monate für Crizotinib bzw. Chemotherapie). Das

Hazard Ratio ist mit 0,497 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 4-32: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13



Quelle: Zusatzanalysen (PRO) (48)

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 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 1007	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. Der Berichtszeitraum für unerwünschte Ereignisse umfasst den gesamten Behandlungszeitraum der Studientherapie einschließlich einer 28-tägigen Periode nach der letzten Einnahme der jeweiligen Studienmedikation. 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: • 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) 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. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. 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. punktweiser 95%-Konfidenzintervalle) die kumulative Verteilungsfunktion der ggfs. mehrfachen Ereignisse pro Behandlungsarm grafisch gegenübergestellt. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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 1007	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 0,6% im Crizotinibarm, um 1,7% im Chemotherapiearm), so dass hierdurch nicht mit einem erhöhten Verzerrungspotenzial gerechnet werden muss.

Alle Patienten wiesen einen Beobachtungszeitraum von mindestens 1 und maximal 67 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 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 mehr als acht Monate längere Behandlungszeit mit Crizotinib (48 Wochen) als mit Pemetrexed oder Docetaxel (13 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 1007 berichtet.

- Für Patienten im Chemotherapiearm sieht das Studienprotokoll vor, dass sie nach Erreichen des Endpunkts PFS in die Studie PROFILE 1005 aufgenommen werden

können, um mit Crizotinib behandelt zu werden. Die bei diesen Patienten nach dem PFS auftretenden UE werden jedoch im Rahmen der Studie PROFILE 1005 und nicht im Rahmen der Studie PROFILE 1007 berichtet. SUE werden entsprechend des Berichtszeitraumes bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Chemotherapie als SUE in der Studie PROFILE 1007 berichtet, danach erfolgt die Dokumentation von UE dieser Patienten im Rahmen der Studie PROFILE 1005.

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 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 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 Ereignisse 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.

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 (Docetaxel/Pemetrexed)**		**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 1007	111/172 (64,5)	232 [127-386]	82/171 (48,0)	349 [65-764]	1,35 [1,11-1,63], p=0,002 1,98 [1,28-3,05], p=0,002 16,6% [6,2%-26,9%], p=0,002 0,92 [0,69-1,23], p=0,580
Andersen-Gill-Modell für wiederholt auftretende Ereignisse: HR [95%-KI], p-Wert[3]					1,22 [0,88-1,69], p=0,230

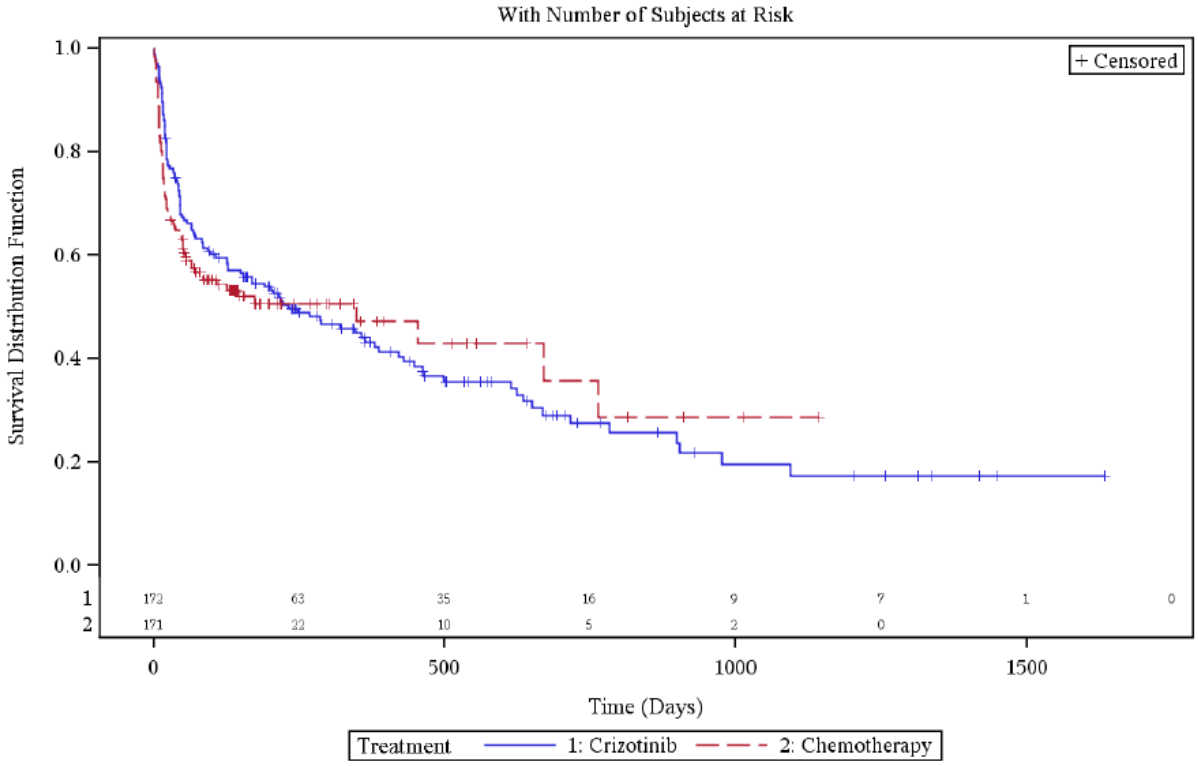
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)
[1] unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test
[2] aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell
[3] zweiseitiger Wald-χ^2-Test
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Die Rate der Patienten mit Grad 3/4 UE ist im Crizotinibarm mit 64,5% etwas höher als im Chemotherapiearm (48,0%). Das Relative Risiko ist statistisch signifikant. Die Time-To-Event Analyse ergibt hingegen ein Hazard Ratio zugunsten von Crizotinib, welches nicht statistisch signifikant ist (p=0,580). Das Ergebnis des Andersen-Gill-Modells, welches das wiederholte Auftreten von Ereignissen im zeitlichen Verlauf berücksichtigt, zeigt ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Therapiearmen (p=0,230). Diese Analyse deutet numerisch darauf hin, dass die Patienten im Crizotinibarm (die überhaupt UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 aufwiesen) eher wiederholte Ereignisse erlitten, als diejenigen im Chemotherapiearm. Dieser Trend führt durch die fehlende statistische Signfikanz allerdings zu keinem interpretierbaren Unterschied.

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme. Bereits nach ca. 250 bis 300 Tagen Studiendauer ist jedoch wegen der zwischen den

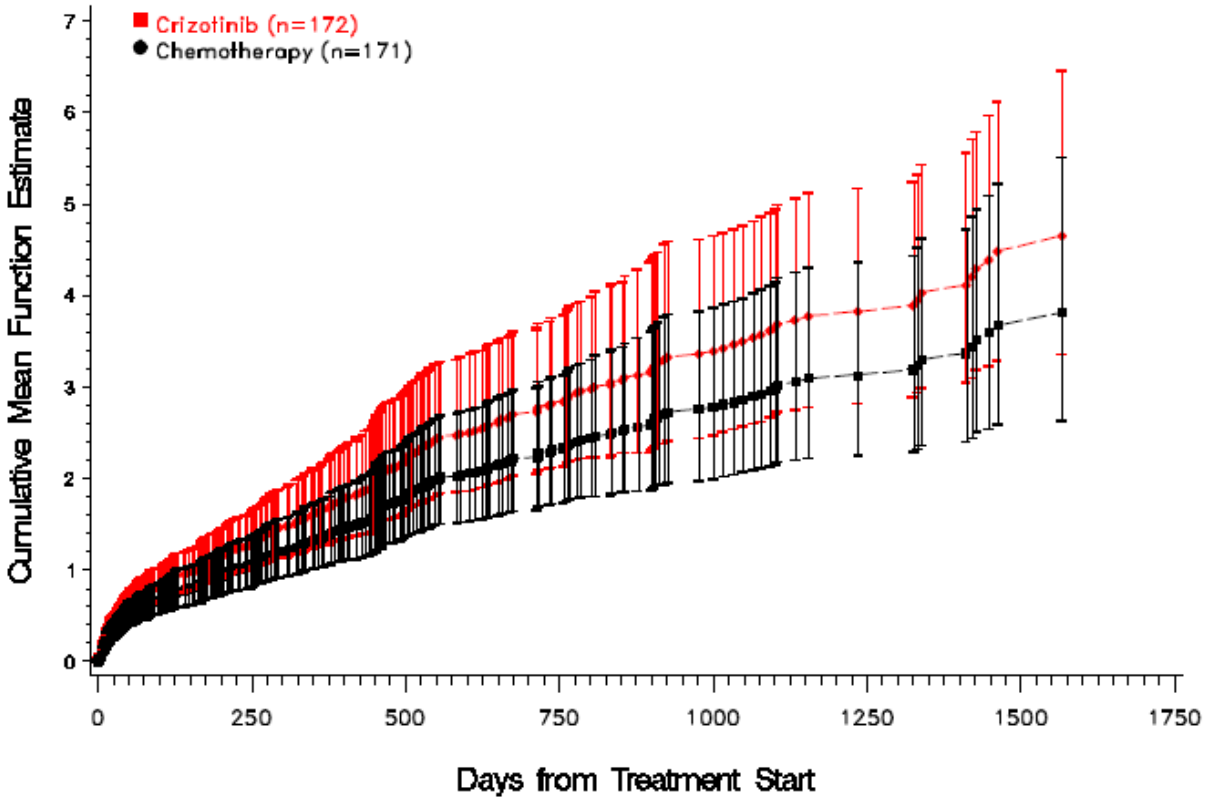
Behandlunggruppen stark unterschiedlichen Behandlungsdauer eine Beurteilung der Überlebenskurven wegen der geringen Zahl von Patienten unter Risiko im Chemotherapie-Arm fraglich. Außerdem sind die *Mean Cumulative Functions* (inkl. der punktweisen 95%-Konfidenzintervalle) bei Berücksichtigung aller Ereignisse dargestellt. Die MCF-Grafik zeigt einen proportionalen Anstieg beider Behandlungsarme über die Zeit, wobei kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Kurven besteht und die Konfidenzintervalle durchgehend überlappen. Es ist daher kein Vorteil einer der beiden Therapien gegenüber der anderen Therapie zu erkennen, wenn das wiederholte Auftreten von Ereignissen berücksichtigt wird.

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

Abbildung 4-34: Mean Cumulative Function Plot für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

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 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 1007	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. Der Berichtszeitraum für unerwünschte Ereignisse umfasst den gesamten Behandlungszeitraum der Studientherapie einschließlich einer 28-tägigen Periode nach der letzten Einnahme der jeweiligen Studienmedikation. Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE: "serious adverse event") wurden die folgenden Ereignisse bezeichnet, wenn sie sich in Zusammenhang mit der Therapie ereigneten: • Tod • Lebensbedrohliches Ereignis • Stationäre Behandlung oder eine Verlängerung einer stationären Behandlung • Eintritt anhaltender Erwerbsunfähigkeit oder Behinderung • Kongenitale Anomalie und Geburtsfehler 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. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. 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. punktweiser 95%-Konfidenzintervalle) die kumulative Verteilungsfunktion der ggfs. mehrfachen Ereignisse pro Behandlungsarm graphisch gegenübergestellt. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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 1007	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 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 Ereignisse 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.

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 (Docetaxel/Pemetrexed)**		**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 1007	80/172 (46,5)	898 [425-1101]	42/171 (24,6)	NA [569-NA]	1,89 [1,39-2,58], p<0,001 2,67 [1,69-4,23], p<0,001 22,0% [12,1%-31,8%], p<0,001 1,11 [0,75-1,64], p=0,600
Andersen-Gill-Modell für wiederholt auftretende Ereignisse: HR [95%-KI], p-Wert[3]					1,03 [0,67-1,57], p=0,900

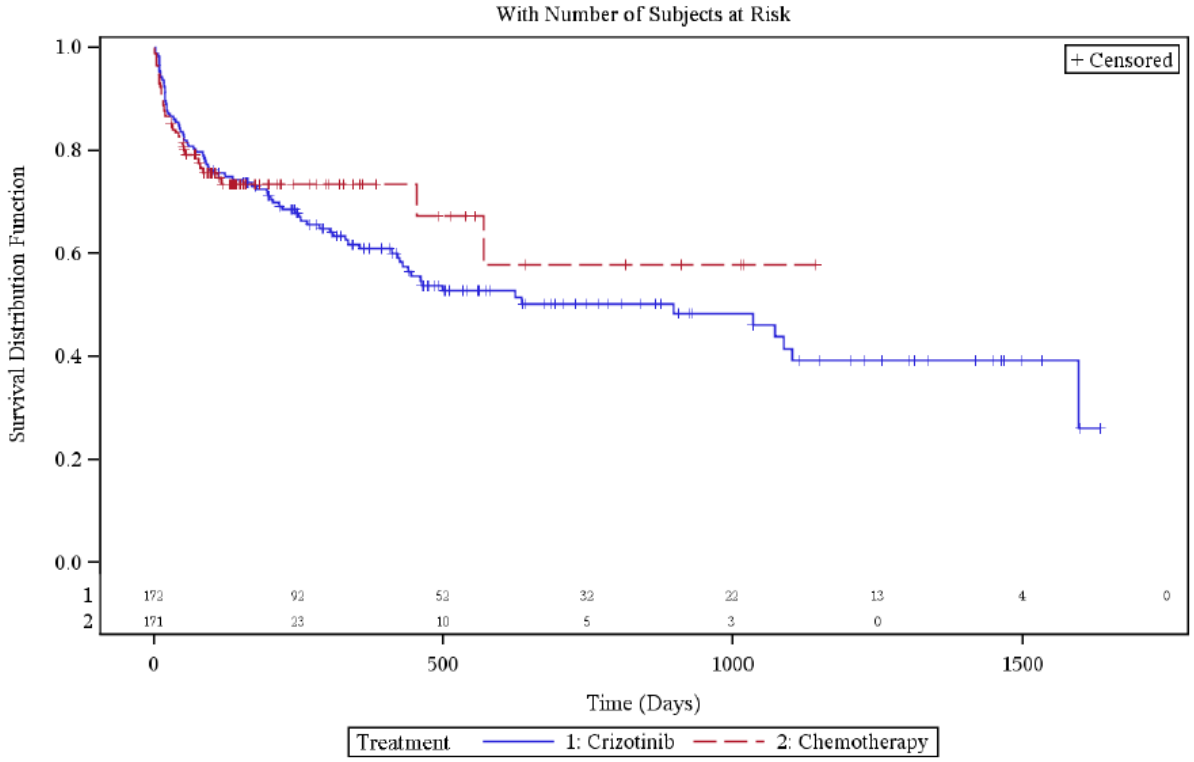
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)
[1] unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test
[2] aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell
[3] zweiseitiger Wald-χ^2-Test
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Die Rate der Patienten mit SUE ist im Crizotinibarm mit 46,5% höher als im Chemotherapiearm (24,6%). Das Relative Risiko ist statistisch signifikant. Die Time-To-Event Analyse ergibt hingegen ein Hazard Ratio, welches nicht statistisch signifikant ist (p=0,600). Das Ergebnis des Andersen-Gill-Modells, welches das wiederholte Auftreten von Ereignissen im zeitlichen Verlauf berücksichtigt, zeigt ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Therapiearmen (p=0,900).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven (inklusive der tödlichen SUE) stratifiziert für die beiden Therapiearme. Bereits nach ca. 250 bis 300 Tagen Studiendauer ist

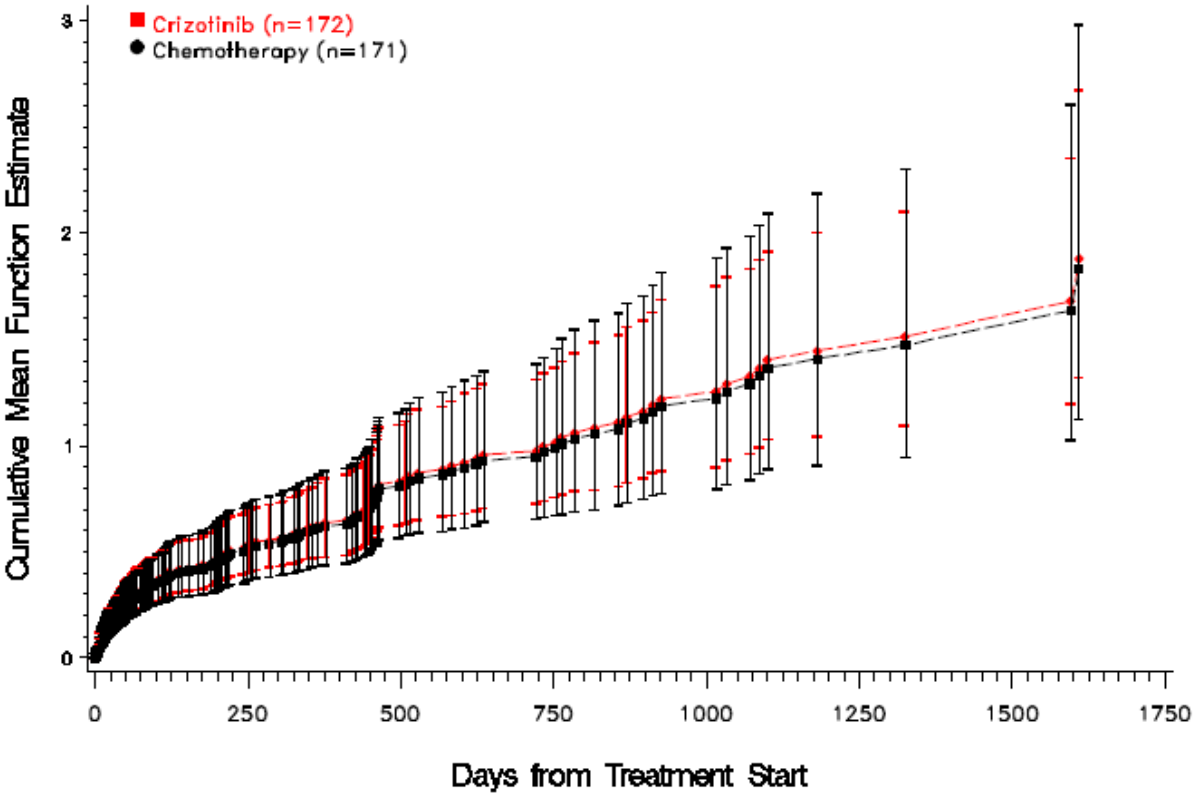
jedoch wegen der zwischen den Behandlunggruppen stark unterschiedlichen Behandlungsdauer eine Beurteilung der Überlebenskurven wegen der geringen Zahl von Patienten unter Risiko im Chemotherapie-Arm fraglich. Außerdem sind die *Mean Cumulative Functions* (inkl. der punktweisen 95%-Konfidenzintervalle) bei Berücksichtigung aller Ereignisse dargestellt. Die MCF-Grafik zeigt einen proportionalen Anstieg beider Behandlungsarme über die Zeit, wobei kaum ein Unterschied zwischen den beiden Kurven besteht und die Konfidenzintervalle durchgehend überlappen. Es ist daher kein Vorteil einer der beiden Therapien gegenüber der anderen Therapie zu erkennen, wenn das wiederholte Auftreten von Ereignissen berücksichtigt wird.

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

Abbildung 4-36: Mean Cumulative Function Plot für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

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 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 1007	In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt hatten, dargestellt. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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 Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1007	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 Ereignisse 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, 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 (Docetaxel/Pemetrexed)**		**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 1007	34/172 (19,8)	NA [NA-NA]	34/171 (19,9)	676 [431-NA]	0,99 [0,65-1,52], p=0,979 0,99 [0,58-1,69], p=0,979 -0,1% [-8,6%-8,3%], p=0,979 0,54 [0,33-0,89], p=0,015

Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

[1] unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test

[2] aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell

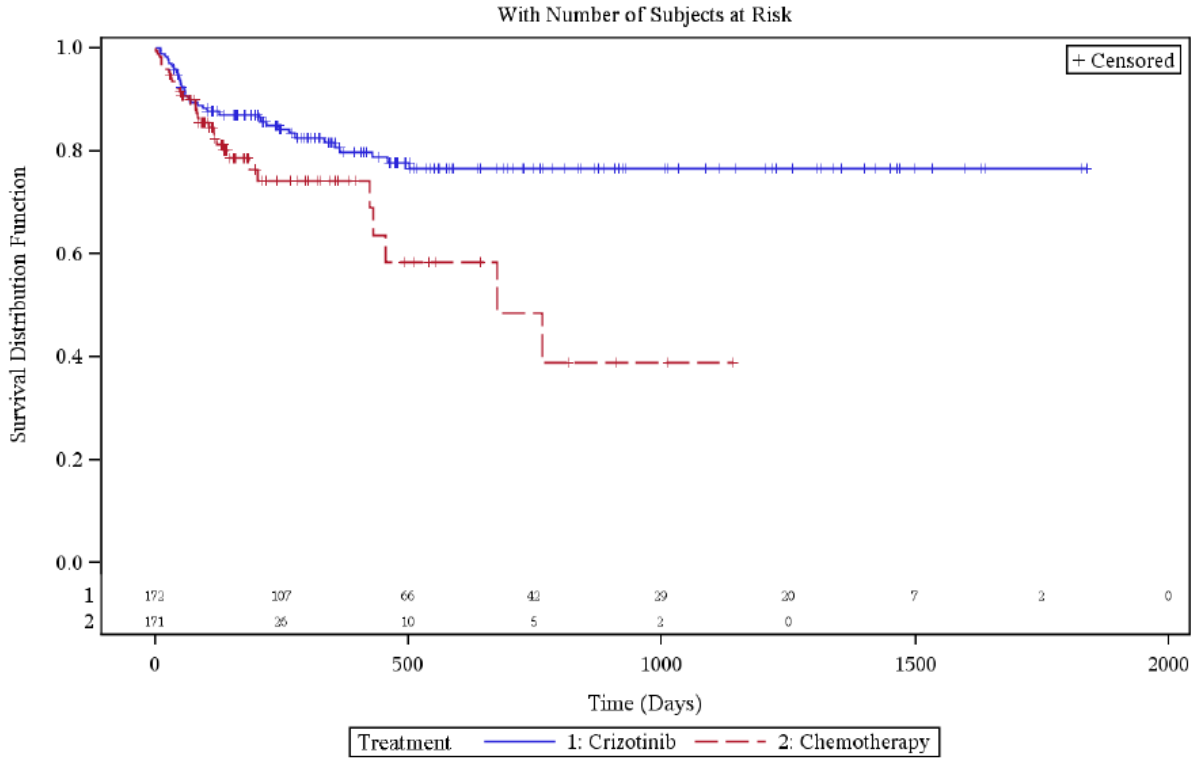
[3] zweiseitiger Wald-χ^2-Test

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 (19,8% bzw. 19,9%). Das Hazard Ratio hingegen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Crizotinib (p=0,015).

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven stratifiziert für die beiden Therapiearme. Bereits nach ca. 250 bis 300 Tagen Studiendauer ist jedoch wegen der zwischen den Behandlunggruppen stark unterschiedlichen Behandlungsdauer eine Beurteilung der Überlebenskurven wegen der geringen Zahl von Patienten unter Risiko im Chemotherapie-Arm fraglich.

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

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 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 4-49: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Unter "Hepatotoxizität" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 15.0) *Preferred Terms* kodiert wurden: *Acute hepatic failure* oder *Cholestatic liver injury* oder *Coma hepatic oder Drug-induced liver injury* oder *Hepatic encephalopathy* oder *Hepatic failure* oder *Hepatic necrosis* oder *Hepatic steatosis* oder *Hepatitis fulminant* oder *Hepatocellular injury* oder *Hepatorenal failure* oder *Hepatorenal syndrome* oder *Hepatotoxicity* oder *Liver disorder* oder *Liver injury* oder *Mixed liver injury* oder *Subacute hepatic failure.* Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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: 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 1007	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. 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 Ereignisse 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 4-51: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**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 1007	9/172 (5,2)	NA [NA-NA]	1/171 (0,6)	NA [NA-NA]	8,95 [1,15-69,86], p=0,011 9,39 [1,18-74,92], p=0,035 4,7% [1,1%-8,2%], p=0,010 5,14 [0,63-42,24], p=0,128

Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

[1] unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test

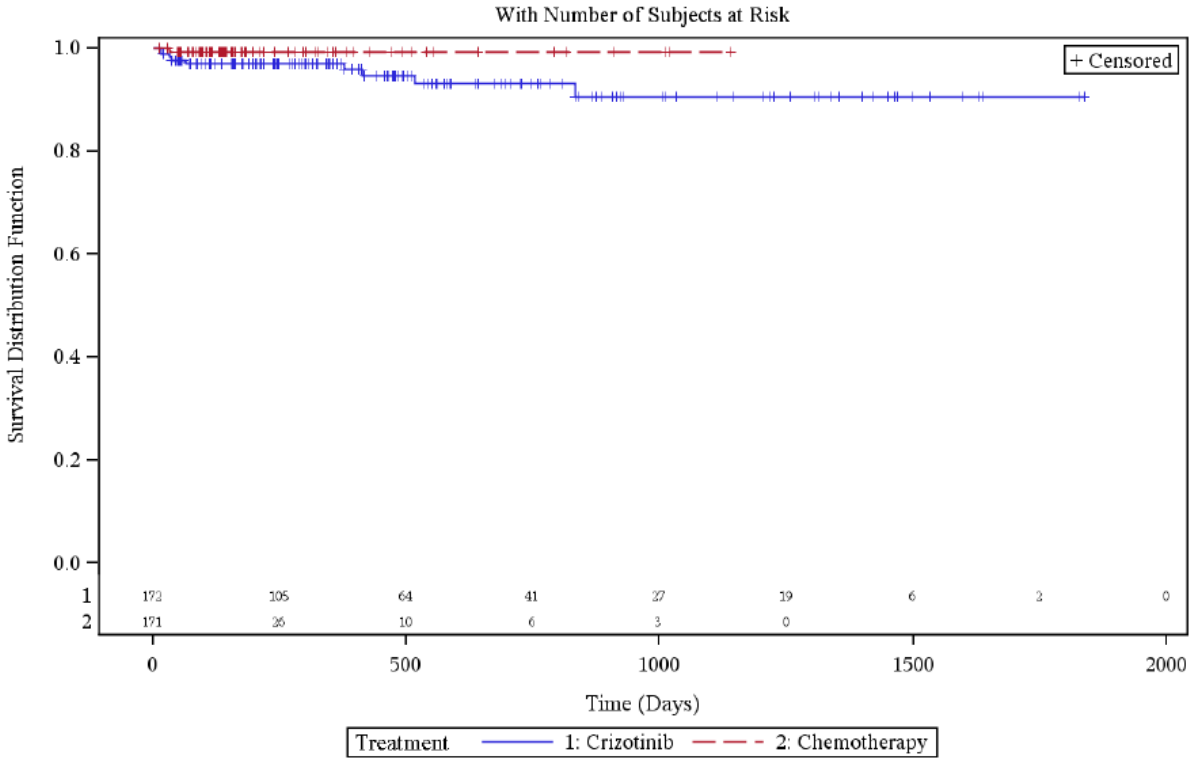
[2] aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell

Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Insgesamt sind nur wenige Ereignisse aufgetreten. Die Rate der Patienten mit Ereignissen liegt im Crizotinibarm bei 5,2%, im Chemotherapiearm bei 0,6%. Der beobachtete Unterschied ist nicht statistisch signifikant (p=0,128).

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

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

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 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 4-52: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Unter "Erhöhte Transaminasen-Werte" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 15.0) *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 *Gammaglutamyltransferase 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.* Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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: 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 1007	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. 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 Ereignisse 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 4-54: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**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 1007	76/172 (44,2)	529 [357-NA]	26/171 (15,2)	NA [NA-NA]	2,91 [1,96-4,30], p<0,001 4,42 [2,64-7,39], p<0,001 29,0% [19,8%-38,2%], p<0,001 2,28 [1,44-3,59], p<0,001

Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

[1] unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test

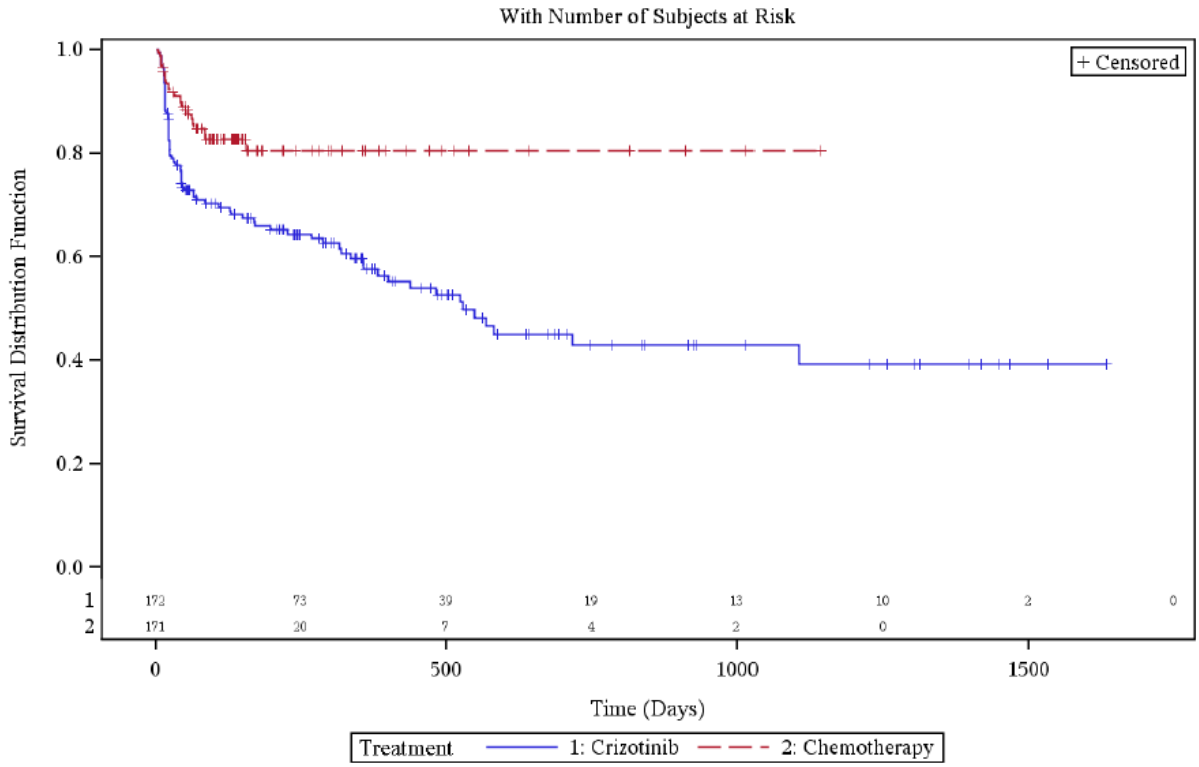
[2] aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell

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 44,2% höher als im Chemotherapiearm (15,2%). Das Hazard Ratio ist statistisch signifikant zugunsten der Chemotherapie (p<0,001).

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

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

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 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis – 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: Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Unter "Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 15.0) *Preferred Terms* kodiert wurden: *Acute interstitial pneumonitis* oder *Acute lung injury* oder *Acute respiratory distress syndrome* oder *Alveolitis* oder *Alveolitis allergic* oder *Alveolitis fibrosing* oder *Alveolitis necrotising* oder *Diffuse alveolar damage* oder *Eosinophilic pneumonia acute* oder *Eosinophilic pneumonia acute* oder *Interstitial lung disease* oder *Pneumonitis* oder *Pulmonary toxicity.* Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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: Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis 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 1007	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. 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 Ereignisse 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 Lungenerkrankung/Pneumonitis 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: Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

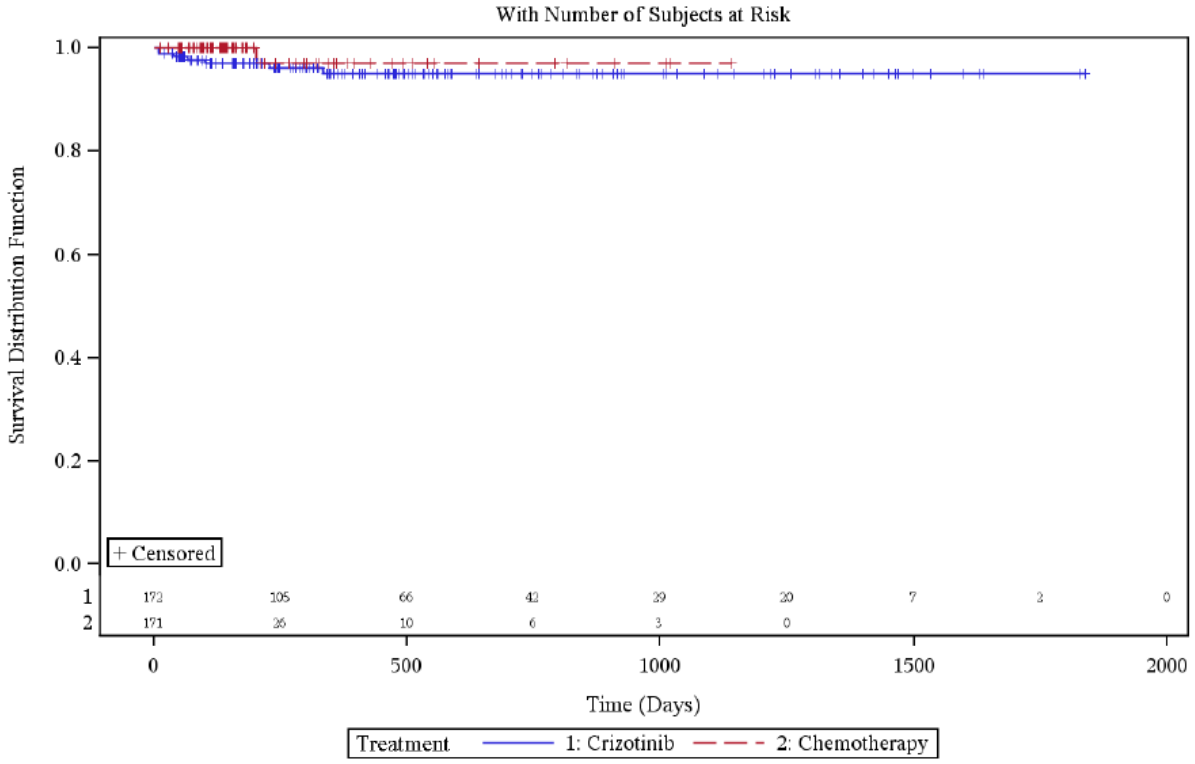
Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**
	Ereignis/N (%)	**Median (Tage) [95%-KI]**	**Ereignis/N (%)**	**Median (Tage) [95%-KI]**	**RR [95%-KI], p-Wert[1]** **OR [95%-KI], p-Wert** **Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert** **HR [95%-KI], p-Wert[2]**
PROFILE 1007	7/172 (4,1)	NA [NA-NA]	1/171 (0,6)	NA [NA-NA]	6,96 [0,87-55,96], p=0,033 7,21 [0,88-59,26], p=0,066 3,5% [0,3%-6,7%], p=0,031 4,12 [0,49-34,65], p=0,192

Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)
[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

Insgesamt sind nur wenige Ereignisse aufgetreten. Die Rate der Patienten mit Ereignissen liegt im Crizotinibarm bei 4,1%, im Chemotherapiearm bei 0,6%. Der beobachtete Unterschied ist nicht statistisch signifikant (p=0,192).

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

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

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 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 4-58: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Unter "QT-Intervallverlängerung" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit dem folgenden MedDRA (Version 15.0) *Preferred Term* kodiert wurden: *Electrocardiogram QT prolonged.* Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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: 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 1007	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. 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 Ereignisse 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 4-60: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**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 1007	9/172 (5,2)	NA [NA-NA]	0/171 (0,0)	NA [NA-NA]	18,89 [1,11-322,02], p=0,042 19,93 [1,15-345,19], p=0,040 5,2% [1,9%-8,6%], p=0,002 Ereigniszahl zu gering

Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

[1] unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test

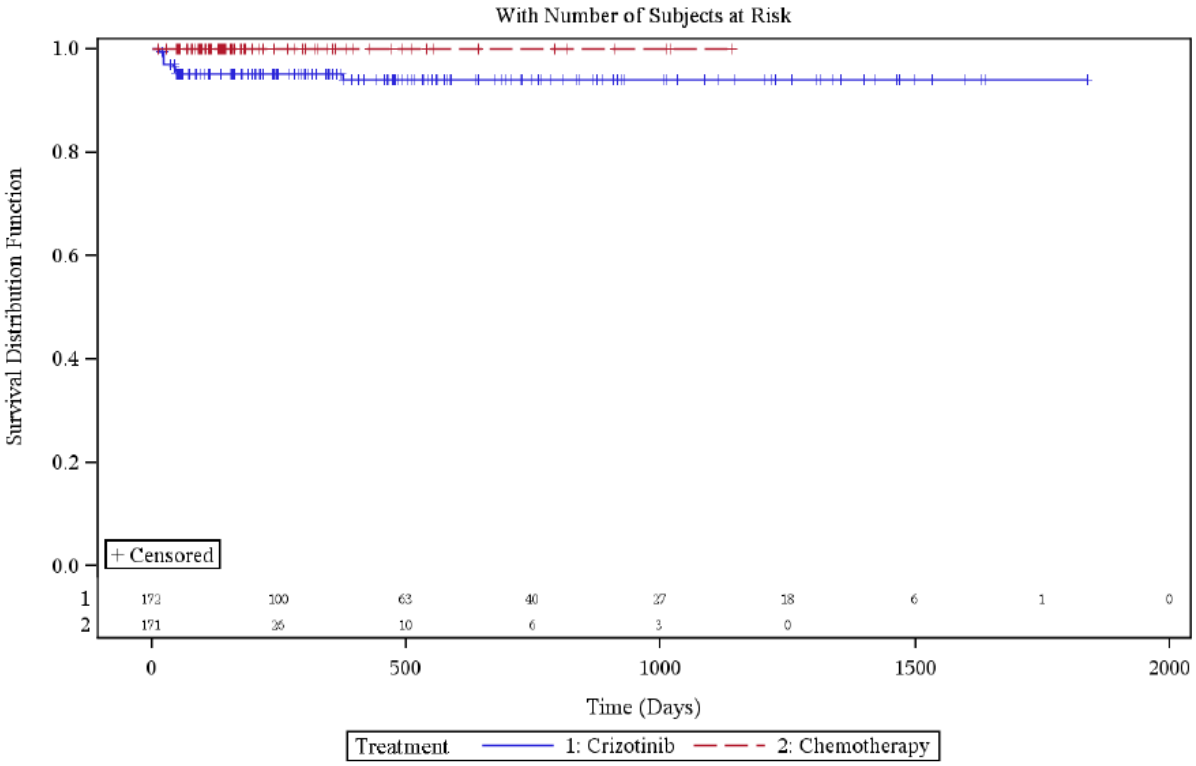
[2] aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell

Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Insgesamt sind nur wenige Ereignisse aufgetreten. Die Rate der Patienten mit Ereignissen liegt im Crizotinibarm bei 5,2%, im Chemotherapiearm wurden keine Ereignisse berichtet. Das zugehörige Hazard Ratio lässt sich aufgrund der geringen Ereigniszahl nicht valide schätzen.

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

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

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 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 4-61: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Unter "Bradykardie" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 15.0) *Preferred Terms* kodiert wurden: *Bradyarrhythmia* oder *Bradycardia* oder *Heart rate decreased* oder *Sinus arrest* oder *Sinus Bradycardia.* Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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: Bradykardie 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 1007	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. 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 Ereignisse 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 4-63: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**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 1007	14/172 (8,1)	NA [NA-NA]	0/171 (0,0)	NA [NA-NA]	28,83 [1,73-479,52], p=0,019 31,38 [1,86-530,37], p=0,017 8,1% [4,1%-12,2%], p<0,001 Ereigniszahl zu gering

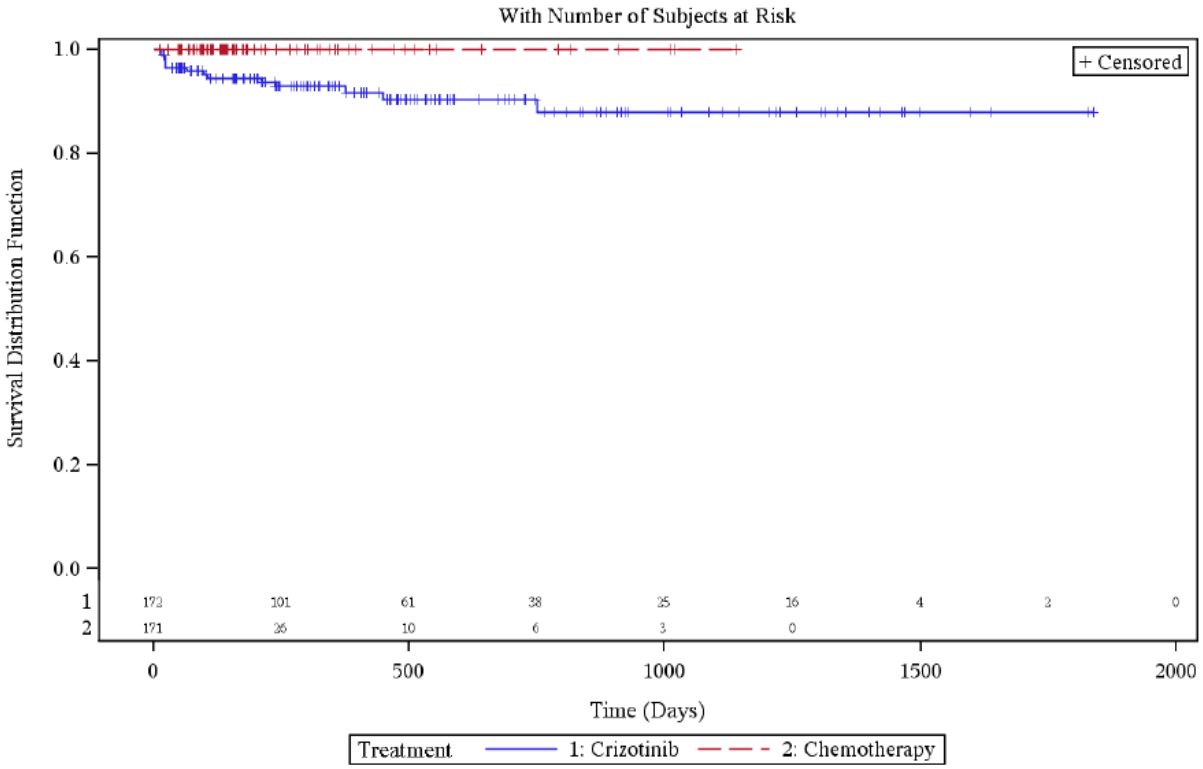
Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)
[1] unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test
[2] aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Insgesamt sind nur wenige Ereignisse aufgetreten. Die Rate der Patienten mit Ereignissen liegt im Crizotinibarm bei 8,1%, im Chemotherapiearm wurden keine Ereignisse berichtet.

Das zugehörige Hazard Ratio lässt sich aufgrund der geringen Ereigniszahl nicht valide schätzen.

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

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

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 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörungen – 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: Sehstörungen

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Unter "Sehstörungen" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 15.0) *Preferred Terms* kodiert wurden: *Chromatopsia* oder *Diplopia* oder *Halo vision* oder *Photophobia* oder *Photopsia* oder *Vision blurred* oder *Visual acuity reduced* oder *Visual brightness* oder *Visual field defect* oder *Visual impairment* oder *Vitreous floaters.* Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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: Sehstörungen 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 1007	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. 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 Ereignisse 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: Sehstörungen 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: Sehstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**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 1007	107/172 (62,2)	16 [11-37]	15/171 (8,8)	NA [NA-NA]	7,09 [4,31-11,66], p<0,001 17,12 [9,27-31,60], p<0,001 53,4% [45,0%-61,8%], p<0,001 10,17 [5,92-17,50], p<0,001

Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

[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 62,2%, deutlich höher als im Chemotherapiearm (8,8%). 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. Schwerere Sehstörungen (Grad 3 oder höher) wurden nicht berichtet. Es wird deutlich, dass es sich den aufgetretenen Ereignissen insbesondere unter Crizotinib um milde Sehstörungen handelt, die zu über 90% vom CTC Grad 1 waren. Zudem führte kein einziger Fall von Sehstörungen zur Notwendigkeit einer Crizotinib-Dosisreduktion oder zum Abbruch der Studienmedikations-Gabe.

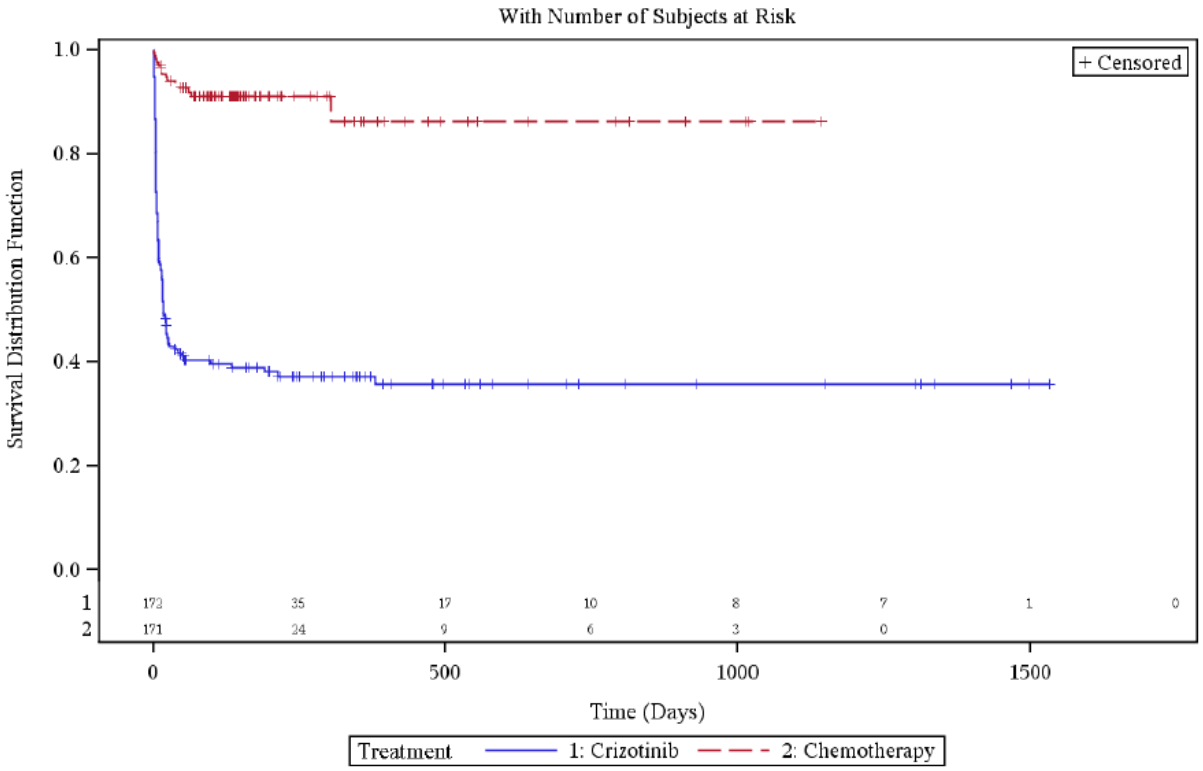
Tabelle 4-67: Verteilung der Art und des Schweregrades der im Studienverlauf aufgetretenen Sehstörungen

	Crizotinib (N=172)						**Chemotherapie (N=171)**					
	Gesamt N(%)	Grad 1 N(%)	Grad 2 N(%)	Grad 3 N(%)	Grad 4 N(%)	Grad 5 N(%)	Gesamt N(%)	Grad 1 N(%)	Grad 2 N(%)	Grad 3 N(%)	Grad 4 N(%)	Grad 5 N(%)
jedwede Sehstörung	107 (62,2)	99 (57,6)	8 (4,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (8,8)	13 (7,6)	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sehverschlechterung	74 (43,0)	70 (40,7)	4 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (4,7)	7 (4,1)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Photopsie	20 (11,6)	19 (11,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verschwommenes Sehen	13 (7,6)	12 (7,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,9)	5 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Visuelle Perseveration	12 (7,0)	11 (6,4)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mouches volantes	6 (3,5)	6 (3,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Photophobie	3 (1,7)	3 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Doppeltsehen	2 (1,2)	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verminderte Sehschärfe	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Quelle: Tabelle 14.3.1.5.1.1.1 im Studienbericht 2016
Mehrfachnennungen der Einzelsymptome pro Patient möglich

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

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörungen



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

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 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 4-68: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Unter "Übelkeit" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit dem folgenden MedDRA (Version 15.0) *Preferred Term* kodiert wurden: *Nausea.* Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit 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 1007	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. 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 Ereignisse 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 4-70: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

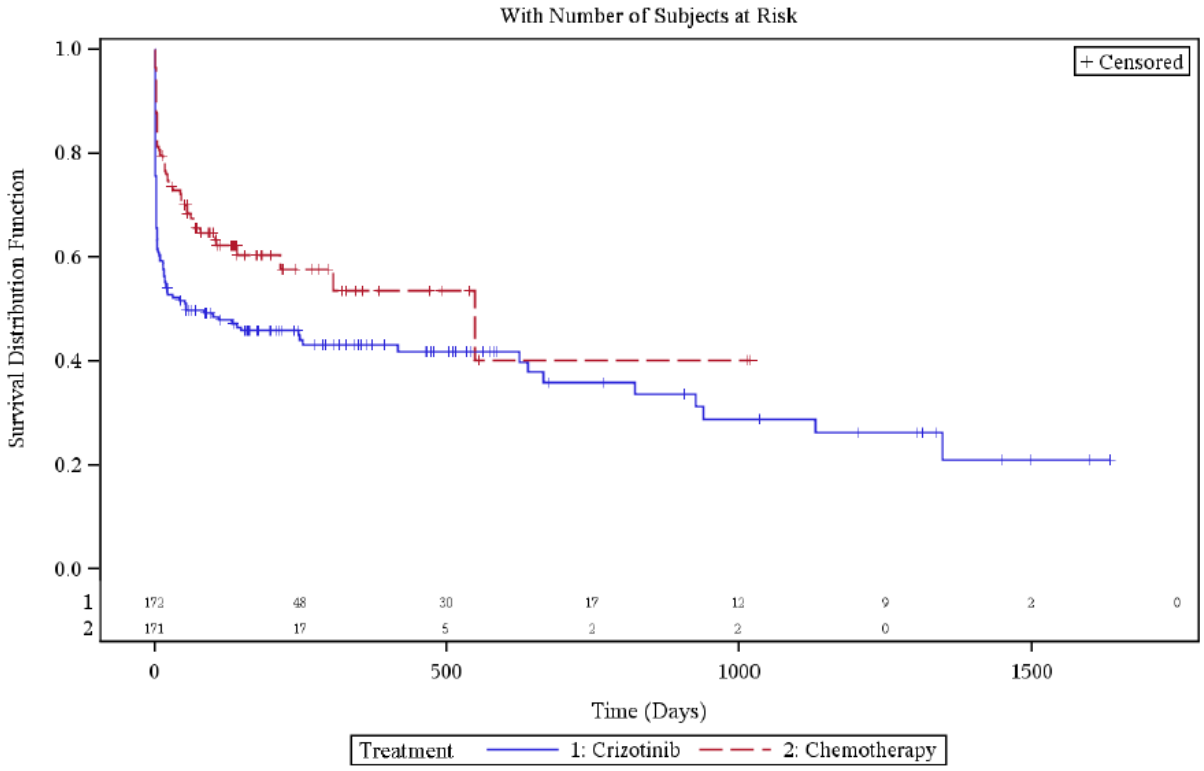
Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**
	Ereignis/N (%)	**Median (Tage) [95%-KI]**	**Ereignis/N (%)**	**Median (Tage) [95%-KI]**	**RR [95%-KI], p-Wert[1]** **OR [95%-KI], p-Wert** **Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert** **HR [95%-KI], p-Wert[2]**
PROFILE 1007	104/172 (60,5)	53 [14-417]	62/171 (36,3)	548 [214-NA]	1,67 [1,32-2,10], p<0,001 2,69 [1,74-4,16], p<0,001 24,2% [14,0%-34,5%], p<0,001 1,75 [1,27-2,42], p<0,001

Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)
[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 60,5% höher als im Chemotherapiearm (36,3%). Das Hazard Ratio ist statistisch signifikant zugunsten der Chemotherapie (p<0,001).

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

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

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 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 4-71: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Unter "Erbrechen" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit dem folgenden MedDRA (Version 15.0) *Preferred Term* kodiert wurden: *Vomiting.* Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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 4-72: 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 1007	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. 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 Ereignisse 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 4-73: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

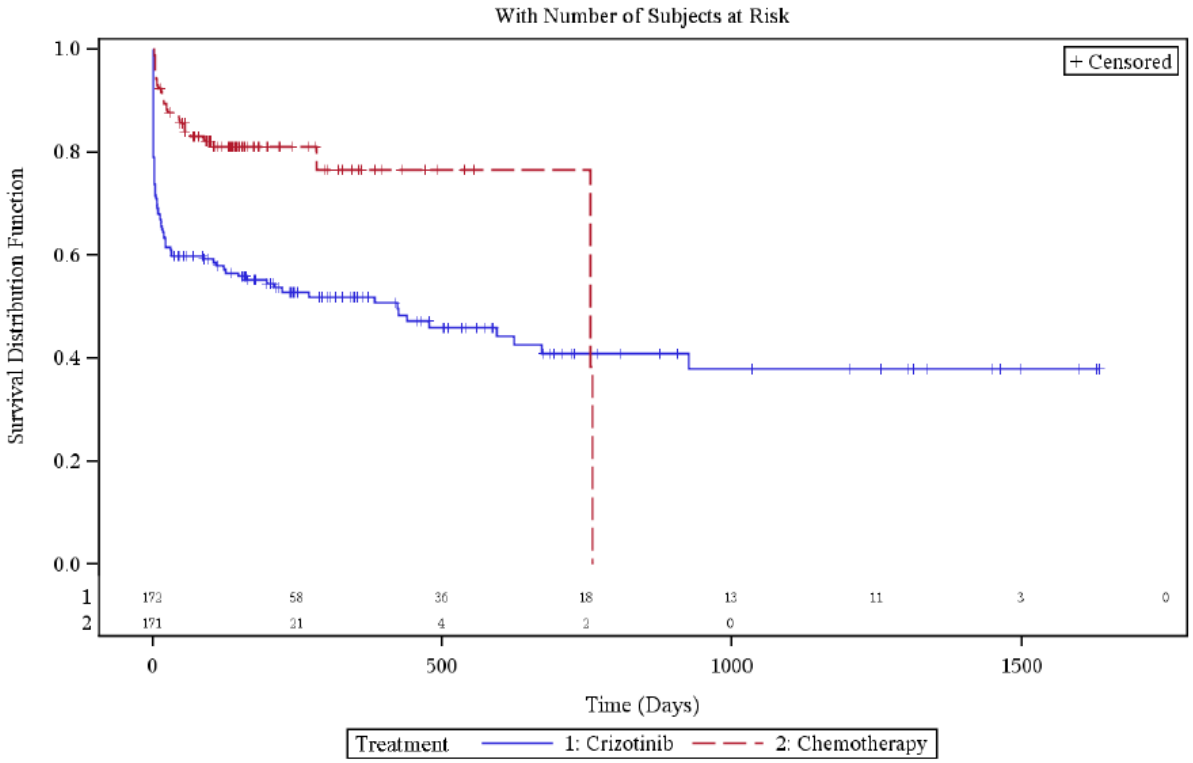
Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**
	Ereignis/N (%)	**Median (Tage) [95%-KI]**	**Ereignis/N (%)**	**Median (Tage) [95%-KI]**	**RR [95%-KI], p-Wert[1]** **OR [95%-KI], p-Wert** **Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert** **HR [95%-KI], p-Wert[2]**
PROFILE 1007	89/172 (51,7)	423 [122-672]	32/171 (18,7)	757 [757-759]	2,77 [1,96-3,90], p<0,001 4,66 [2,86-7,58], p<0,001 33,0% [23,6%-42,5%], p<0,001 2,84 [1,88-4,29], p<0,001

Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)
[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 51,7% höher als im Chemotherapiearm (18,7%). Das Hazard Ratio ist statistisch signifikant zugunsten der Chemotherapie (p<0,001).

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

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

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 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 4-74: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Unter "Diarrhoe" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit dem folgenden MedDRA (Version 15.0) *Preferred Term* kodiert wurden: *Diarrhoe.* Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe 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 1007	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. 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 Ereignisse 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 4-76: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

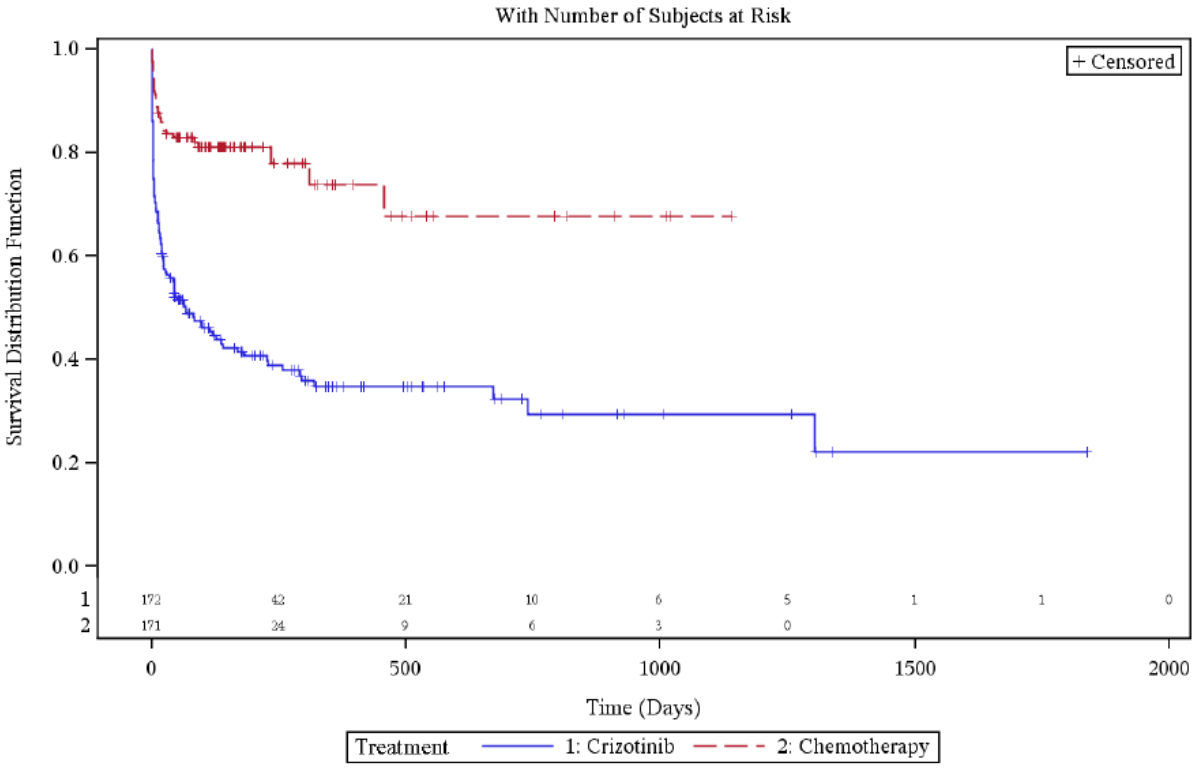
Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**
	Ereignis/N (%)	**Median (Tage) [95%-KI]**	**Ereignis/N (%)**	**Median (Tage) [95%-KI]**	**RR [95%-KI], p-Wert[1]** **OR [95%-KI], p-Wert** **Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert** **HR [95%-KI], p-Wert[2]**
PROFILE 1007	107/172 (62,2)	66 [23-140]	34/171 (19,9)	NA [457-NA]	3,13 [2,27-4,32], p<0,001 6,63 [4,08-10,78], p<0,001 42,3% [32,9%-51,7%], p<0,001 3,59 [2,44-5,29], p<0,001

Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)
[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 62,2%, deutlich höher als im Chemotherapiearm (19,9%). Das Hazard Ratio ist statistisch signifikant zugunsten der Chemotherapie (p<0,001).

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

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

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 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 4-77: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Unter "Verstopfung" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit dem folgenden MedDRA (Version 15.0) *Preferred Term* kodiert wurden: *Constipation.* Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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 4-78: 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 1007	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. 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 Ereignisse 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 4-79: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**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 1007	83/172 (48,3)	540 [201-NA]	39/171 (22,8)	NA [371-NA]	2,12 [1,54-2,90], p<0,001 3,16 [1,98-5,03], p<0,001 25,5% [15,7%-35,2%], p<0,001 1,72 [1,17-2,54], p=0,006

Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

[1] unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test

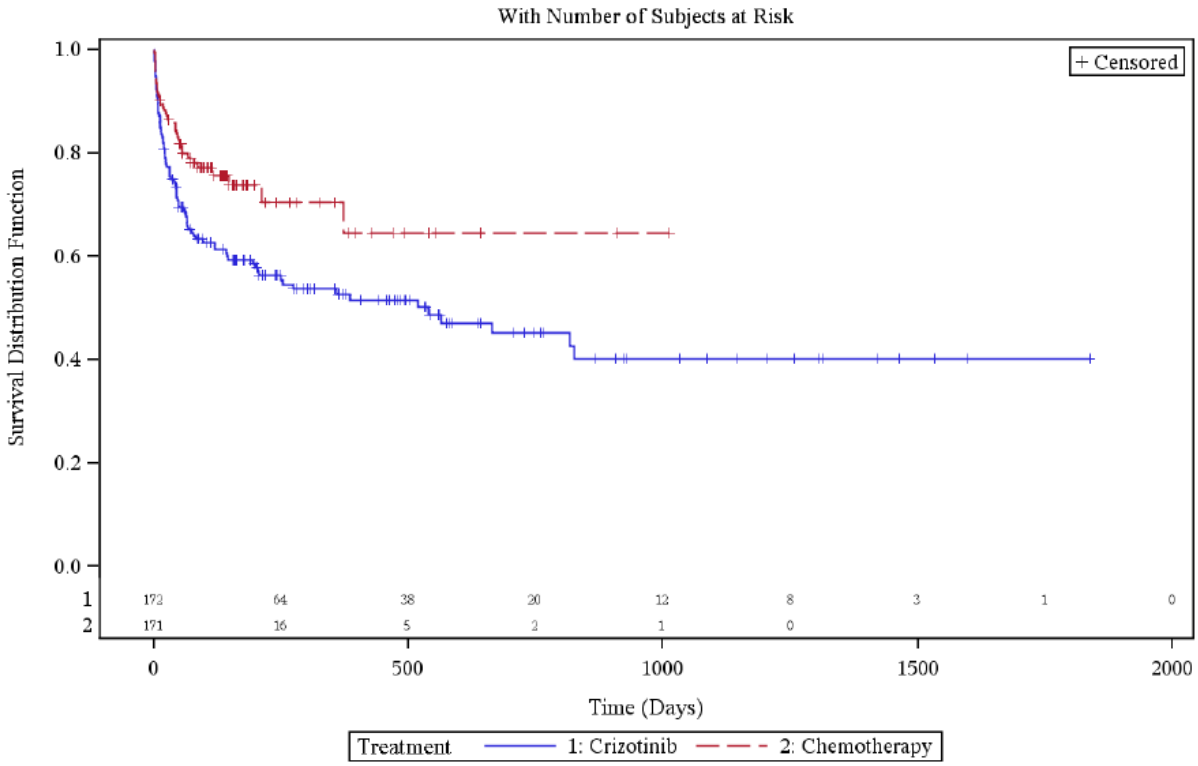
[2] aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell

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 48,3% höher als im Chemotherapiearm (22,8%). Das Hazard Ratio ist statistisch signifikant zugunsten der Chemotherapie (p=0,006).

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

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

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 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen – RCT

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Unter "Abdominale Schmerzen" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 15.0) *Preferred Terms* kodiert wurden: *Abdominal discomfort* oder *Abdominal pain* oder *Abdominal pain lower* oder *Abdominal pain upper* oder *Abdominal tenderness.* Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen 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 1007	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. 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 Ereignisse 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: Abdominale Schmerzen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**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 1007	38/172 (22,1)	NA [1056-NA]	24/171 (14,0)	NA [NA-NA]	1,57 [0,99-2,51], p=0,053 1,74 [0,99-3,05], p=0,054 8,1% [-0,04%-16,2%], p=0,051 0,94 [0,55-1,61], p=0,826

Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

[1] unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test

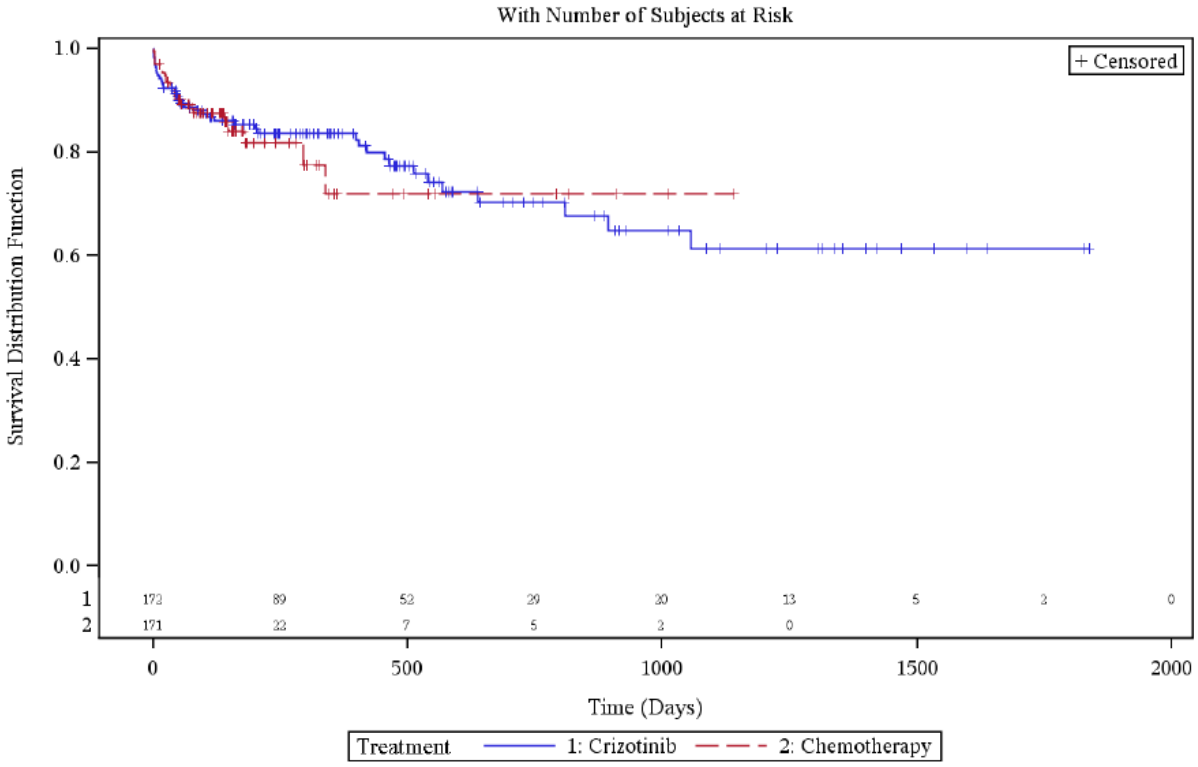
[2] aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell

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 22,1% etwas höher als im Chemotherapiearm (14,0%). Der beobachtete Unterschied ist nicht statistisch signifikant (p=0,826).

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

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

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 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 4-83: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Unter "Neurpathie" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 15.0) *Preferred Terms* kodiert wurden: *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 *Tinel's sign* oder *Toxic neuropathy* oder *Ulnar neuritis.* Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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 4-84: 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 1007	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. 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 Ereignisse 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 4-85: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

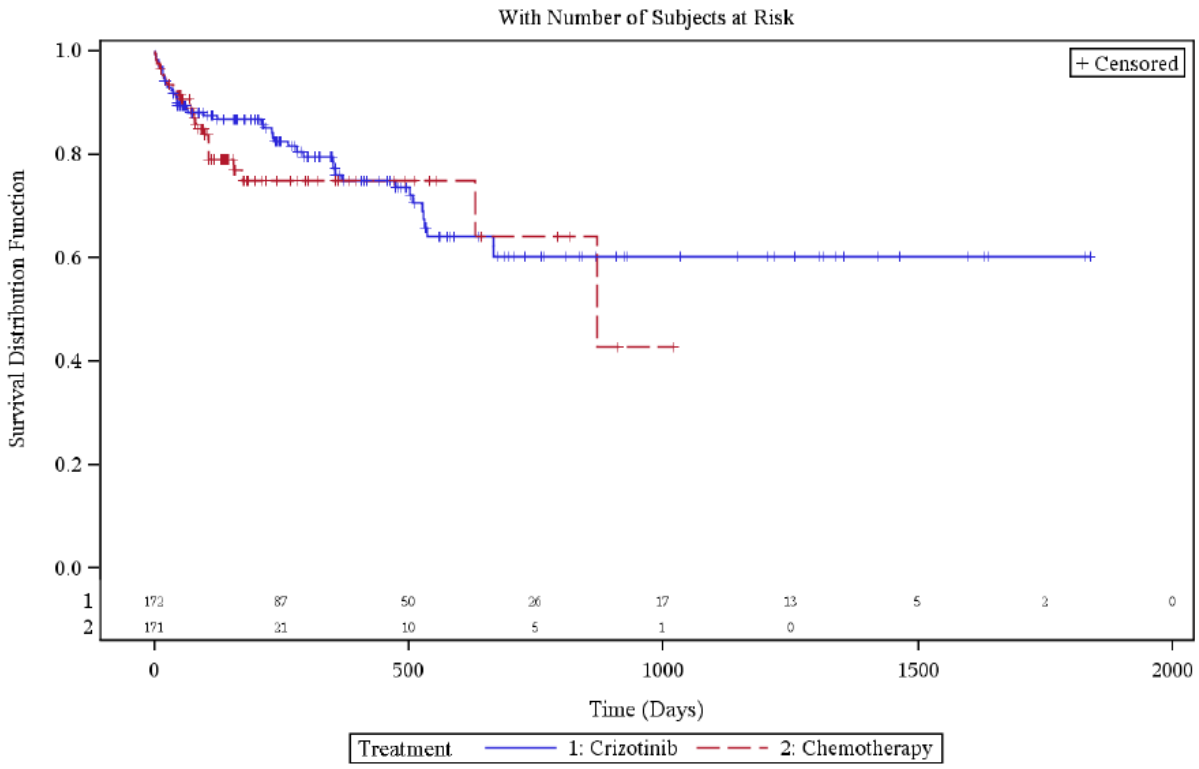
Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**
	Ereignis/N (%)	**Median (Tage) [95%-KI]**	**Ereignis/N (%)**	**Median (Tage) [95%-KI]**	**RR [95%-KI], p-Wert[1]** **OR [95%-KI], p-Wert** **Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert** **HR [95%-KI], p-Wert[2]**
PROFILE 1007	43/172 (25,0)	NA [667-NA]	30/171 (17,5)	870 [631-NA]	1,43 [0,94-2,16], p=0,092 1,57 [0,93-2,65], p=0,093 7,5% [-1,2%-16,1%], p=0,090 0,80 [0,49-1,30], p=0,361

Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)
[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 Ereignissen ist mit 25,0% etwas höher im Crizotinibarm als im Chemotherapiearm (17,5%). Der beobachtete Unterschied ist nicht statistisch signifikant (p=0,361).

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

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

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 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 4-86: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Unter "Neutropenie" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 15.0) *Preferred Terms* kodiert wurden: *Febrile neutropenia* oder *Neutropenia* oder *Neutrophil count decreased.* Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie 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 1007	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. 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 Ereignisse 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 4-88: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

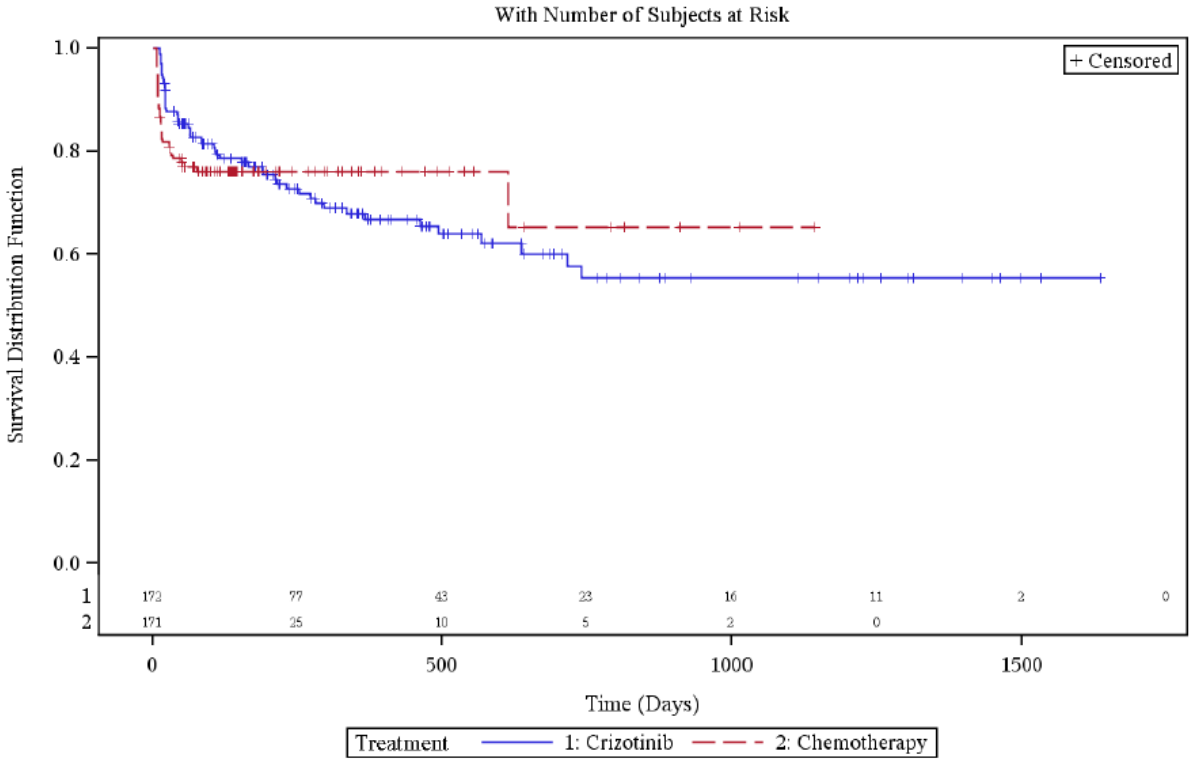
Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**
	Ereignis/N (%)	**Median (Tage) [95%-KI]**	**Ereignis/N (%)**	**Median (Tage) [95%-KI]**	**RR [95%-KI], p-Wert[1]** **OR [95%-KI], p-Wert** **Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert** **HR [95%-KI], p-Wert[2]**
PROFILE 1007	54/172 (31,4)	NA [638-NA]	40/171 (23,4)	NA [615-NA]	1,34 [0,95-1,90], p=0,097 1,50 [0,93-2,42], p=0,098 8,0% [-1,4%-17,4%], p=0,095 0,91 [0,60-1,39], p=0,668

Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)
[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 Ereignissen ist mit 31,4% etwas höher im Crizotinibarm als im Chemotherapiearm (23,4%). Der beobachtete Unterschied ist nicht statistisch signifikant (p=0,668).

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

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

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 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 4-89: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Unter "Leukopenie" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit dem folgenden MedDRA (Version 15.0) *Preferred Term* kodiert wurden: *Leukopenia.* Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie 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 1007	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. 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 Ereignisse 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 4-91: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**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 1007	38/172 (22,1)	NA [NA-NA]	23/171 (13,5)	NA [NA-NA]	1,64 [1,02-2,63], p=0,037 1,82 [1,03-3,22], p=0,038 8,6% [0,6%-16,7%], p=0,035 1,05 [0,62-1,79], p=0,855

Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

[1] unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test

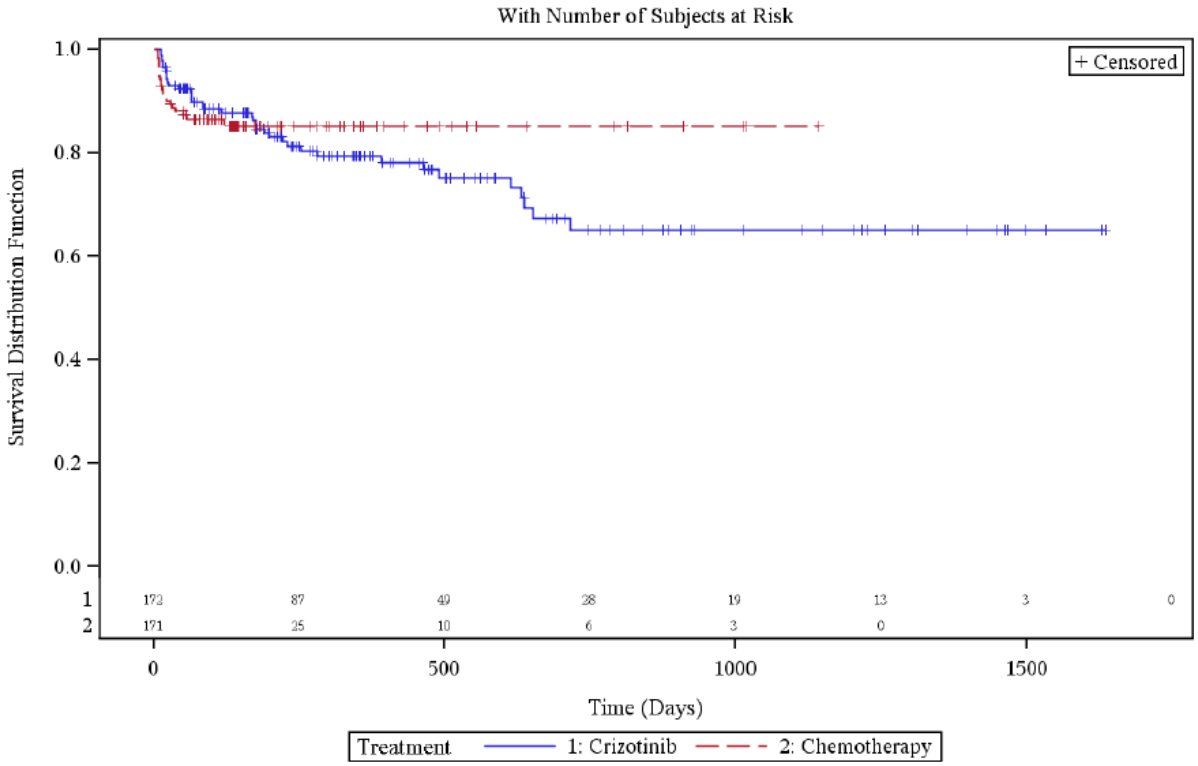
[2] aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell

Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Die Raten der Patienten mit Ereignissen ist mit 22,1% etwas höher im Crizotinibarm als im Chemotherapiearm (13,5%). Der beobachtete Unterschied ist nicht statistisch signifikant (p=0,855).

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

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

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 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 4-92: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Unter "Renale Zyste" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 15.0) *Preferred Terms* kodiert wurden: *Renal abscess* oder *Renal cyst* oder *Renal cyst excision* oder *Renal cyst haemorrhage* oder *Renal cyst infection* oder *Renal cyst ruptured*. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste 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 1007	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. 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 Ereignisse 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 4-94: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**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 1007	8/172 (4,7)	NA [NA-NA]	1/171 (0,6)	NA [NA-NA]	7,95 [1,01-62,91], p=0,019 8,29 [1,03-67,04], p=0,047 4,1% [0,7%-7,4%], p=0,017 2,64 [0,33-21,45], p=0,363

Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

[1] unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test

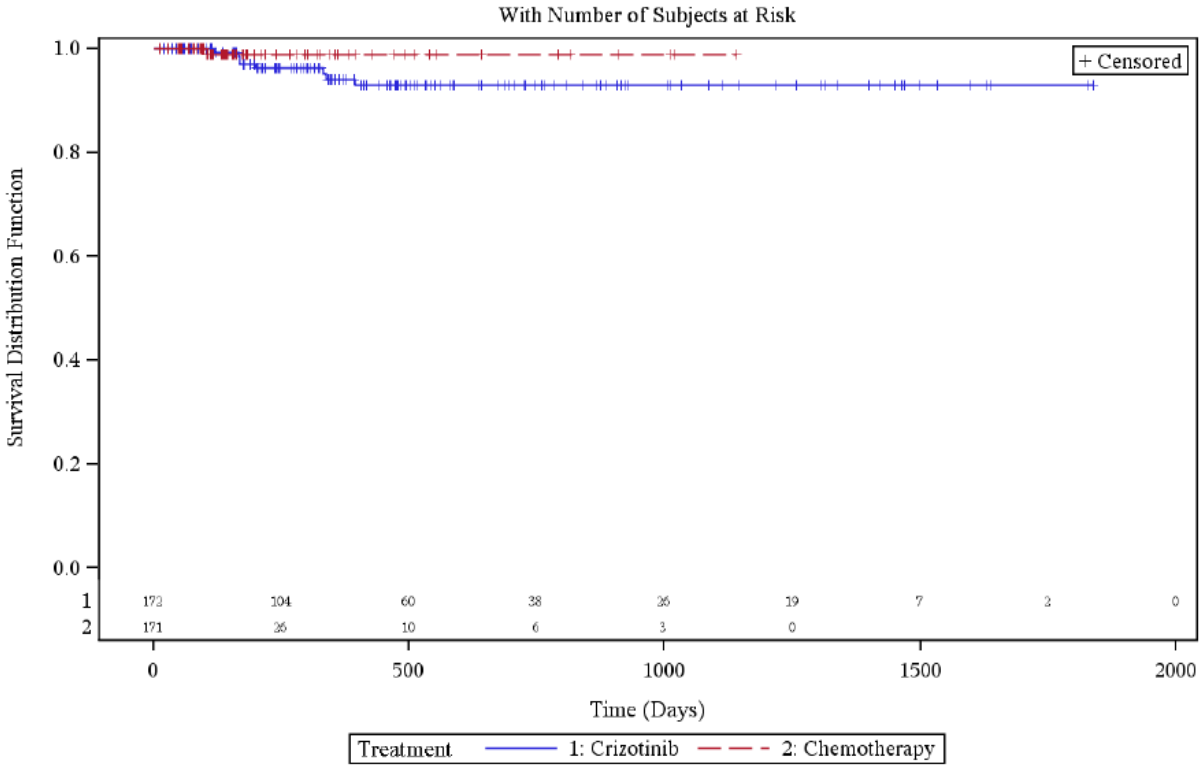
[2] aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell

Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Insgesamt sind nur wenige Ereignisse aufgetreten. Die Rate der Patienten mit Ereignissen liegt im Crizotinibarm bei 4,7%, im Chemotherapiearm bei 0,6%. Der beobachtete Unterschied ist nicht statistisch signifikant (p=0,363).

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

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

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 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 4-95: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Unter "Ödem" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 15.0) *Preferred Terms* kodiert wurden: *Face oedema* oder *Generalised oedema* oder *Local swelling* oder *Localised oedema* oder *Oedema* oder *Oedema peripheral* oder *Periorbital oedema.* Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem 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 1007	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. 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 Ereignisse 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 4-97: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**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 1007	73/172 (42,4)	506 [332-779]	27/171 (15,8)	510 [422-NA]	2,69 [1,82-3,96], p<0,001 3,93 [2,36-6,55], p<0,001 26,7% [17,5%-35,8%], p<0,001 1,63 [1,03-2,57], p=0,036

Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

[1] unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test

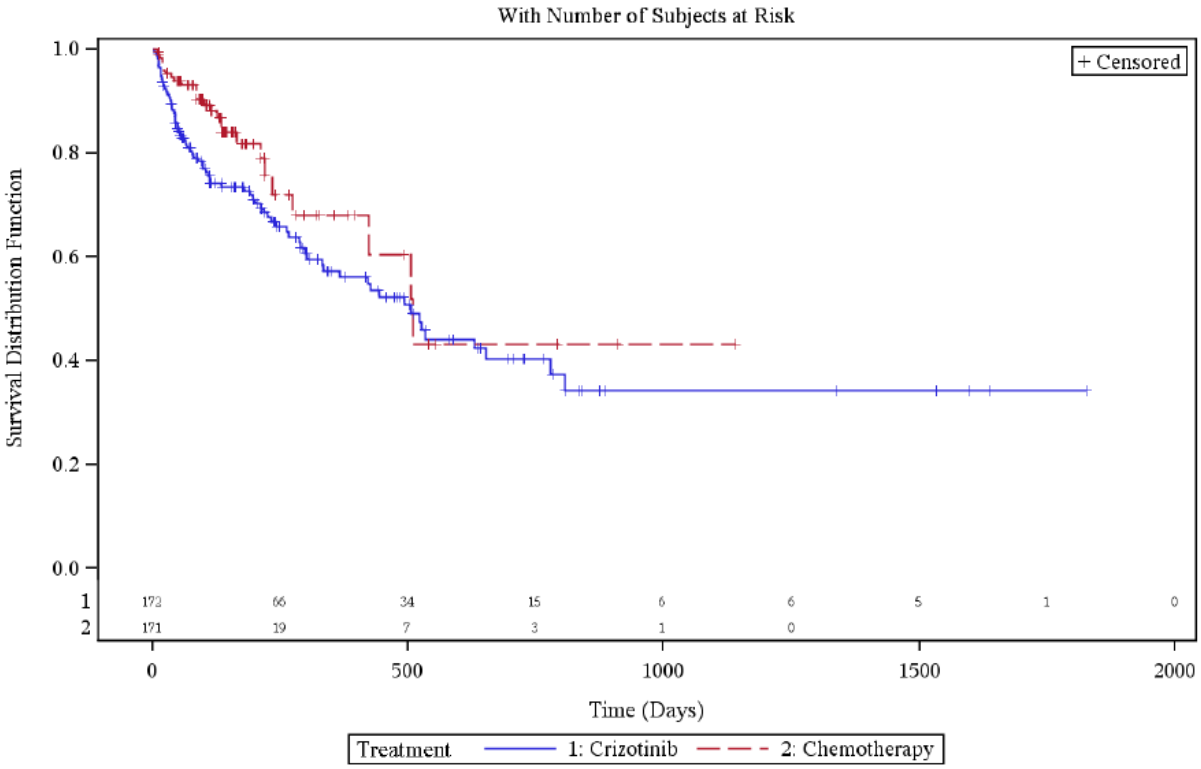
[2] aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell

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 42,4%, höher als im Chemotherapiearm (15,8%). Der beobachtete Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten der Chemotherapie (p=0,036).

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

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

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 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 4-98: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Unter "Synkope" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit dem folgenden MedDRA (Version 15.0) *Preferred Term* kodiert wurden: *Syncope.* Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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 4-99: 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 1007	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. 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 Ereignisse 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 4-100: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**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 1007	6/172 (3,5)	NA [NA-NA]	0/171 (0,0)	NA [NA-NA]	12,93 [0,73-227,66], p=0,080 13,39 [0,75-239,58], p=0,078 3,5% [0,8%-6,2%], p=0,013 Ereigniszahl zu gering

Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

[1] unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test

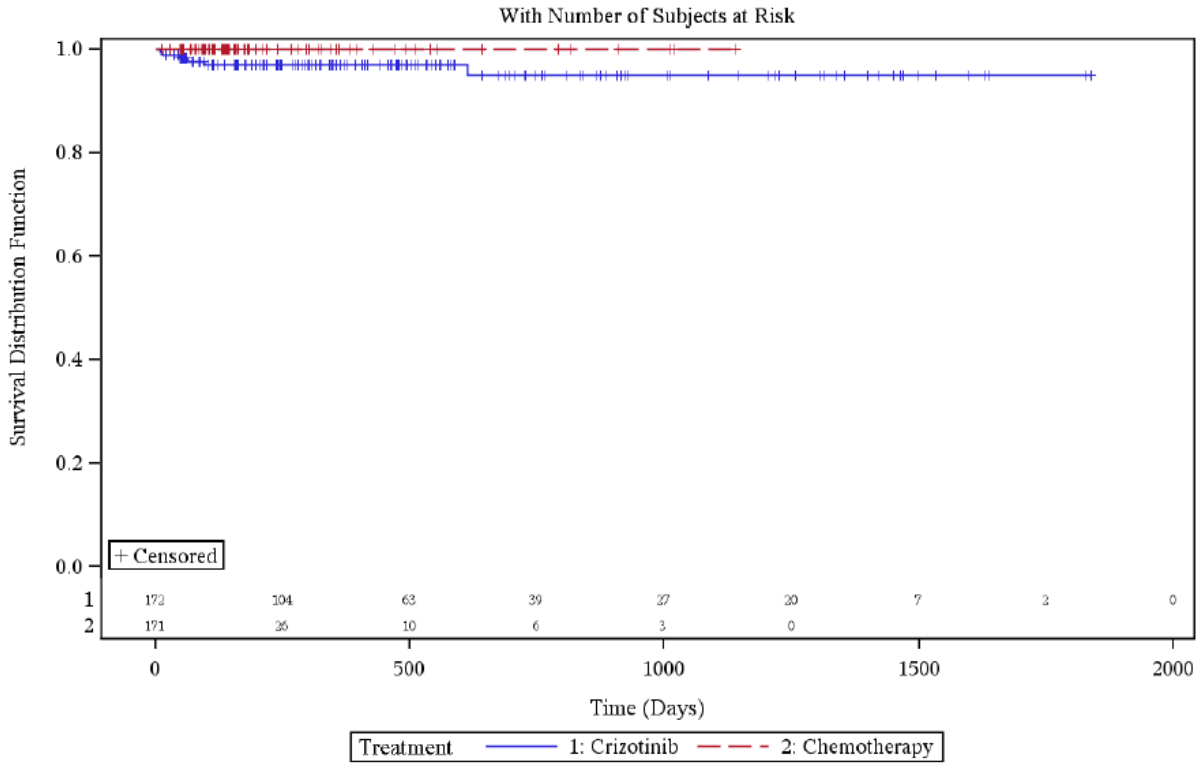
[2] aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell

Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Insgesamt sind nur wenige Ereignisse aufgetreten. Die Rate der Patienten mit Ereignissen liegt im Crizotinibarm bei 3,5%, im Chemotherapiearm wurden keine Ereignisse berichtet. Für das Hazard Ratio kann aufgrund der geringen Ereigniszahl kein valider Schätzwert angegeben werden.

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

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

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 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 4-101: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Unter "Anämie" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 15.0) *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.* Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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 4-102: 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 1007	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. 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 Ereignisse 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 4-103: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**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 1007	39/172 (22,7)	NA [NA-NA]	31/171 (18,1)	NA [NA-NA]	1,25 [0,82-1,91], p=0,297 1,32 [0,78-2,25], p=0,297 4,6% [-4,0%-13,1%], p=0,295 0,79 [0,48-1,29], p=0,349

Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

[1] unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test

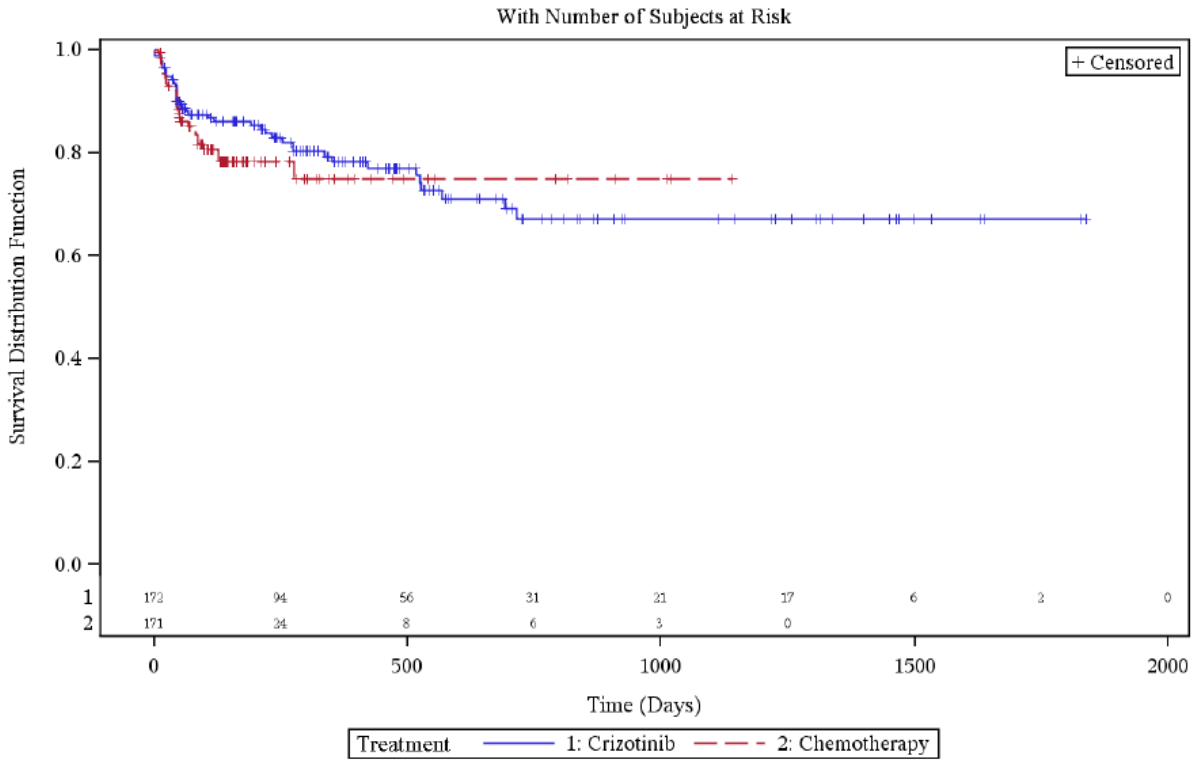
[2] aus unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell

Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Die Raten der Patienten mit Ereignissen sind vergleichbar in beiden Studienarmen. Sie liegt im Crizotinibarm bei 22,7% und im Chemotherapiearm bei 18,1%. Der beobachtete Unterschied ist nicht statistisch signifikant (p=0,349).

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

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

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 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 4-104: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Unter "Alopezie" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit dem folgenden MedDRA (Version 15.0) *Preferred Term* kodiert wurden: *Alopecia.* Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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 4-105: 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 1007	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. 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 Ereignisse 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 4-106: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

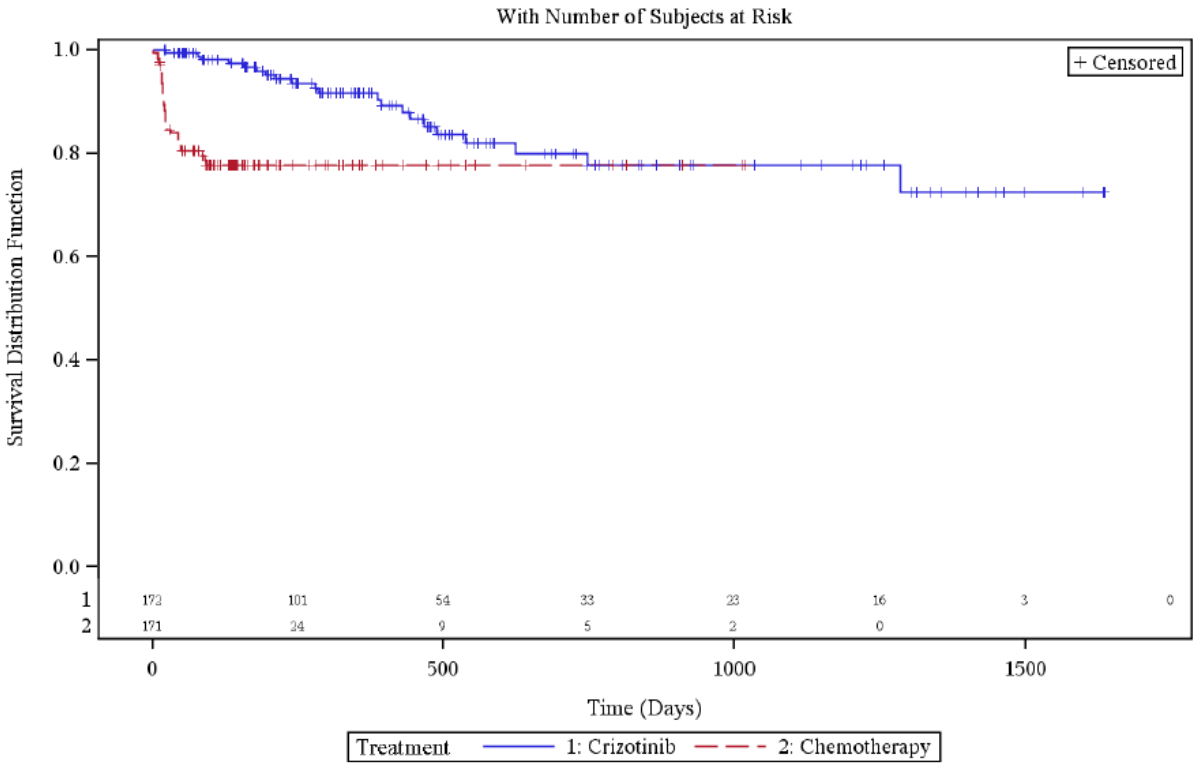
Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**
	Ereignis/N (%)	**Median (Tage) [95%-KI]**	**Ereignis/N (%)**	**Median (Tage) [95%-KI]**	**RR [95%-KI], p-Wert[1]** **OR [95%-KI], p-Wert** **Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert** **HR [95%-KI], p-Wert[2]**
PROFILE 1007	21/172 (12,2)	NA [NA-NA]	35/171 (20,5)	NA [NA-NA]	0,60 [0,36-0,98], p=0,039 0,54 [0,30-0,97], p=0,040 -8,3% [-16,0%;-0,5%], p=0,037 0,30 [0,17-0,54], p<0,001

Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)
[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 12,2%, deutlich niedriger als im Chemotherapiearm (20,5%). 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 4-56: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

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 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 4-107: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Unter "Hautausschlag" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit dem folgenden MedDRA (Version 15.0) *Preferred Term* kodiert wurden: *Rash.* Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag 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 1007	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. 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 Ereignisse 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 4-109: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

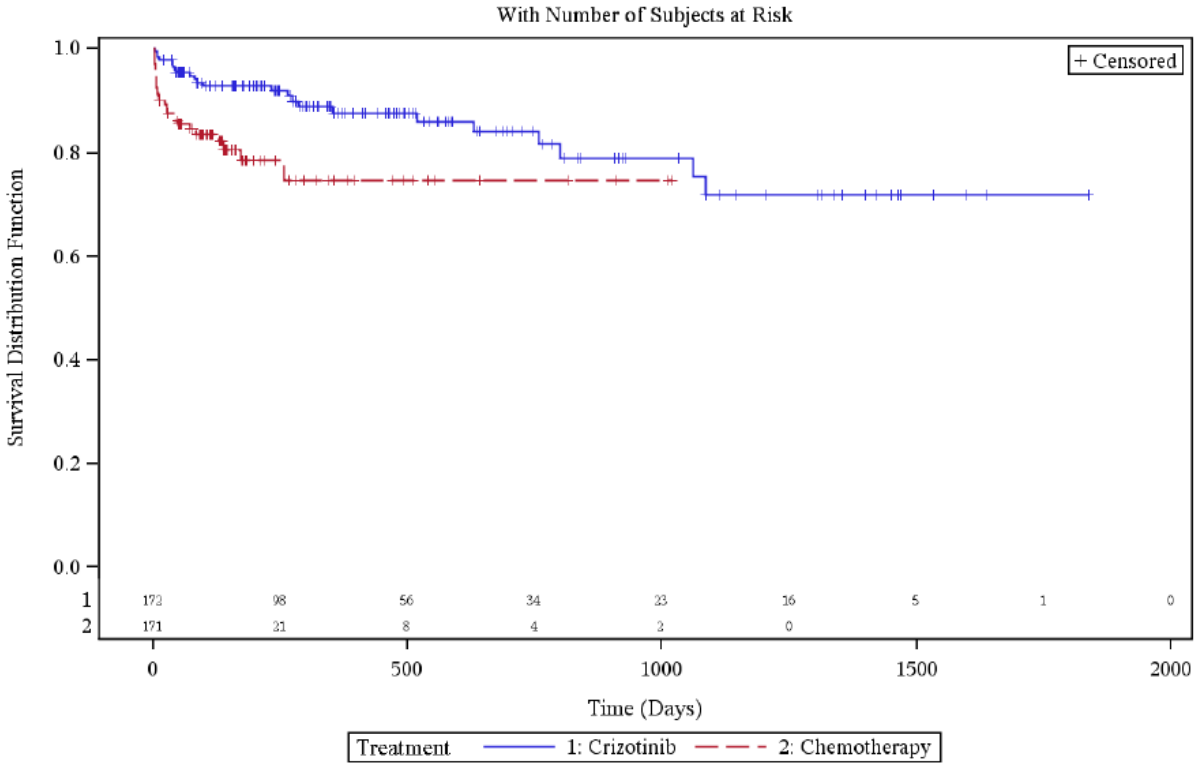
Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**
	Ereignis/N (%)	**Median (Tage) [95%-KI]**	**Ereignis/N (%)**	**Median (Tage) [95%-KI]**	**RR [95%-KI], p-Wert[1]** **OR [95%-KI], p-Wert** **Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert** **HR [95%-KI], p-Wert[2]**
PROFILE 1007	23/172 (13,4)	NA [NA-NA]	30/171 (17,5)	NA [NA-NA]	0,76 [0,46-1,26], p=0,286 0,73 [0,40-1,31], p=0,286 -4,2% [-11,8%-3,5%], p=0,285 0,41 [0,22-0,73], p=0,003

Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)
[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 13,4%, etwas niedriger als im Chemotherapiearm (17,5%). Das Hazard Ratio ist statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib (p=0,003).

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

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

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 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 4-110: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Unter "Müdigkeit" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit dem folgenden MedDRA (Version 15.0) *Preferred Term* kodiert wurden: *Fatigue.* Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit 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 1007	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. 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 Ereignisse 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 4-112: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

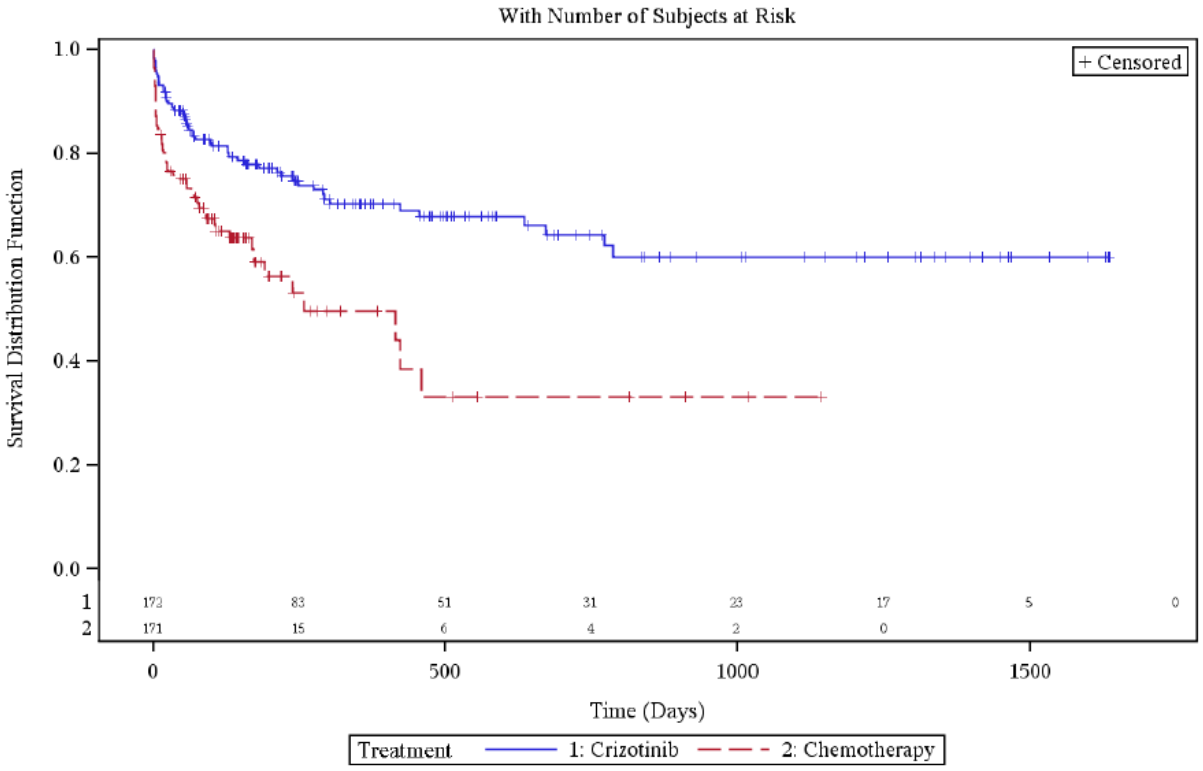
Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**
	Ereignis/N (%)	**Median (Tage) [95%-KI]**	**Ereignis/N (%)**	**Median (Tage) [95%-KI]**	**RR [95%-KI], p-Wert[1]** **OR [95%-KI], p-Wert** **Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert** **HR [95%-KI], p-Wert[2]**
PROFILE 1007	51/172 (29,7)	NA [787-NA]	61/171 (35,7)	257 [172-NA]	0,83 [0,61-1,13], p=0,235 0,76 [0,48-1,20], p=0,235 -6,0% [-15,9%-3,9%], p=0,234 0,46 [0,31-0,69], p<0,001

Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)
[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 29,7%, deutlich niedriger als im Chemotherapiearm (35,7%). 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 4-58: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

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 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatinin-Blutwerte – RCT

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

Tabelle 4-113: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatinin-Blutwerte

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Unter "Erhöhte Kreatinin-Blutwerte" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 15.0) *Preferred Terms* kodiert wurden: *Blood creatinine abnormal* oder *Blood creatinine increased* oder *Creatinine renal clearance abnormal* oder *Creatinine renal clearance decreased* oder *Glomerular filtration rate abnormal* oder *Glomerular filtration rate decreased.* Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatinin-Blutwerte 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 1007	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. 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 Ereignisse 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 4-115: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatinin-Blutwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

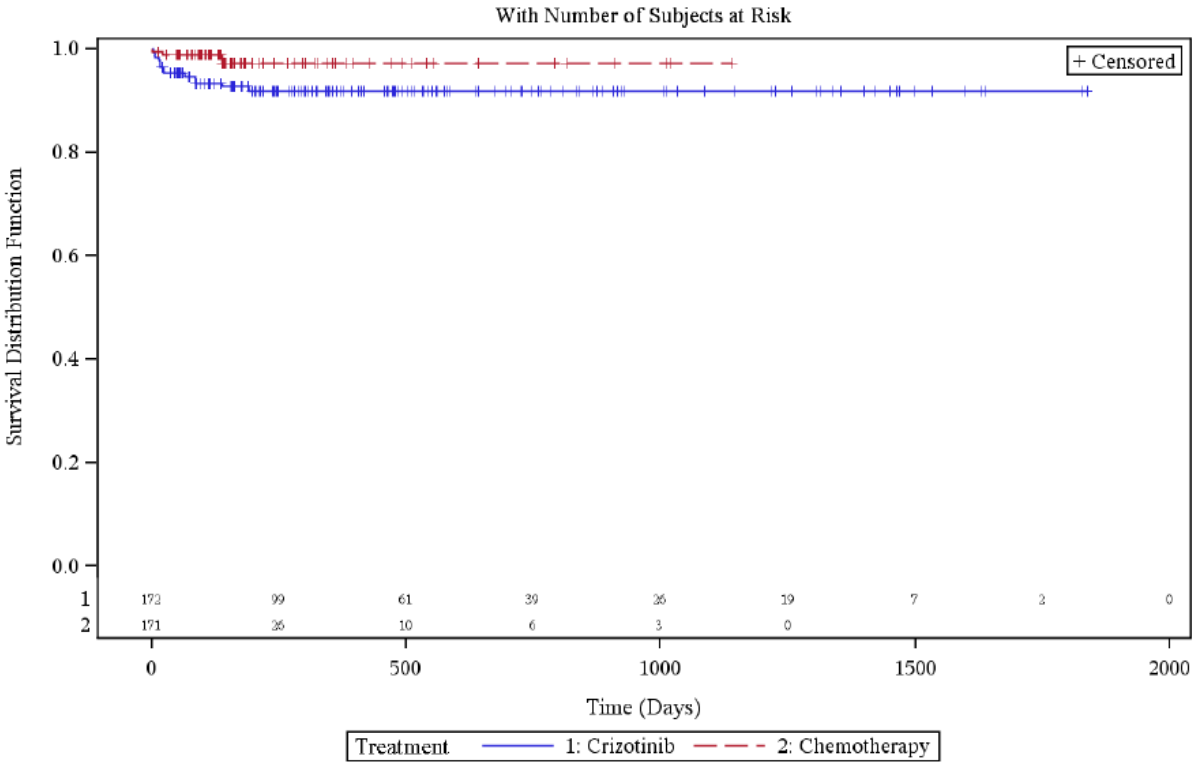
Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**
	Ereignis/N (%)	**Median (Tage) [95%-KI]**	**Ereignis/N (%)**	**Median (Tage) [95%-KI]**	**RR [95%-KI], p-Wert[1]** **OR [95%-KI], p-Wert** **Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert** **HR [95%-KI], p-Wert[2]**
PROFILE 1007	13/172 (7,6)	NA [NA-NA]	3/171 (1,8)	NA [NA-NA]	4,31 [1,25-14,85], p=0,011 4,58 [1,28-16,37], p=0,019 5,8% [1,4%-10,2%], p=0,010 3,59 [1,02-12,72], p=0,047

Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)
[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 7,6%, etwas höher als im Chemotherapiearm (1,8%). Das Hazard Ratio ist statistisch signifikant zugunsten von Chemotherapie (p=0,047).

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

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatinin-Blutwerte



Quelle: Zusatzanalysen (Safety) (48)

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 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation– RCT

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

Tabelle 4-116: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Unter "Gastrointestinale Perforation" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 15.0) *Preferred Terms* kodiert wurden: *Anastomotic ulcer perforation* oder *Diverticular perforation* oder *Duodenal ulcer perforation* oder *Duodenal ulcer perforation* oder *Obstructive* oder *Gastric perforation* oder *Gastric ulcer perforation* oder *Gastric ulcer perforation obstructive* oder *Gastrointestinal anastomotic leak* oder *Gastrointestinal perforation* oder *Gastrointestinal ulcer perforation* oder *Ileal perforation* oder *Ileal ulcer perforation* oder *Intestinal perforation* oder *Intestinal ulcer perforation* oder *Jejunal perforation* oder *Jejunal ulcer perforation* oder *Large intestinal ulcer perforation* oder *Large intestine perforation* oder *Oesophageal perforation* oder *Oesophageal rupture* oder *Oesophageal ulcer perforation* oder *Peptic ulcer perforation* oder *Peptic ulcer perforation obstructive* oder *Peptic ulcer oversewing* oder *Perforated ulcer* oder *Rectal perforation* oder *Small intestinal perforation* oder *Small intestinal ulcer perforation.* Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation 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 1007	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. 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 Ereignisse 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 4-118: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**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 1007	1/172 (0,6)	NA [NA-NA]	0/171 (0,0)	NA [NA-NA]	2,98 [0,12-72,71], p=0,502 3,00 [0,12-74,16], p=0,502 0,6% [-1,0%-2,2%], p=0,476 Ereigniszahl zu gering

Quelle: Tabellen 14.3.1.2.11.1.1.1 im Studienbericht 2016 sowie eigene Berechnungen
[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 wurde lediglich für einen Patienten (0,6%) im Crizotinibarm ein Ereignis gemeldet, unter Chemotherapie trat kein Ereignis auf. Für das Hazard Ratio kann aufgrund der geringen Ereigniszahl kein valider Schätzwert angegeben werden.

Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse werden keine Kaplan-Meier Kurven dargestellt.

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 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen– RCT

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

Tabelle 4-119: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Unter "Herzversagen" werden alle Ereignisse zusammengefasst, die mit einem der folgenden MedDRA (Version 15.0) *Preferred Terms* kodiert wurden: *Acute left ventricular failure* oder *Acute right ventricular failure* oder *Cardiac failure* oder *Cardiac failure acute* oder *Cardiac failure chronic* oder *Cardiac failure congestive* oder *Cardiac failure high output* oder *Cardiopulmonary failure* oder *Chronic left vetricular failure* oder *Chronic right vetricular failure* oder *Ejection fraction decreased* oder *Left ventricular failure* oder *Pulmonary oedema* oder *Right ventricular failure* oder *Ventricular failure.* Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer. 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. Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.

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 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen 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 1007	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. 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 Ereignisse 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 4-121: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SA Population

Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**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 1007	0/172 (0,0)	NA [NA-NA]	1/171 (0,6)	NA [NA-NA]	0,33 [0,01-8,08], p=0,498 0,33 [0,01-8,14], p=0,498 -0,6% [-2,2%-1,0%], p=0,475 Ereigniszahl zu gering

Quelle: Tabellen 14.3.1.2.11.1.1.1 im Studienbericht 2016 sowie eigene Berechnungen
[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

Im Crizotinibarm trat kein Ereignis auf, unter Chemotherapie wurde lediglich für einen Patienten (0,6%) ein Ereignis gemeldet. Für das Hazard Ratio kann aufgrund der geringen Ereigniszahl kein valider Schätzwert angegeben werden.

Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse werden keine Kaplan-Meier Kurven dargestellt.

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 4.3.1.3.1.1.

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 (ja / nein)
- Region (Europa / Nordamerika / Asien / Andere)
- ECOG-PS zu Studienbeginn (0-1 / 2)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- EGFR-Vortherapie (ja / nein)

In diesem Abschnitt werden pro Endpunkt jeweils die Ergebnisse dargestellt, falls der zugehörige Interaktionstest einen Hinweis ($0{,}05 \leq p < 0{,}2$) oder einen Beleg ($p < 0{,}05$) auf Effektmodifikation zeigt. Die gesamten Subgruppenanalysen sind in Modul 5 hinterlegt (48) und können dort im Detail eingesehen werden.

Durch die beiden unterschiedlichen Datenschnitte für PRO und PFS bzw. OS und Safety kommt es zu einigen wenigen Abweichungen der jeweiligen Patientenzahlen für die zugehörigen Subgruppenauswertungen. Dies liegt daran, dass zwischen den beiden Datenschnitten (d.h. vor der finalen OS- und Safetyauswertung) Datenbankänderungen aufgrund von Rückfragen an die Zentren o.ä. im Studienverlauf vorgenommen wurden. Dies betrifft jedoch nur wenige Einzelfälle der Merkmale ECOG-PS, Geschlecht und EGFR-

Vortherapie. Folgende tabellarische Übersicht zeigt die einzelnen Abweichungen für diese drei Subgruppenmerkmale. Insgesamt sind diese als vernachlässigbar hinsichtlich der Interpretation einzuordnen.

Tabelle 4-122: Diskrepanzen der Patientenzahlen zwischen den beiden Datenschnitten für einzelne Subgruppenmerkmale

Full Analysis Population					
		Datenschnitt: 30.03.2012		Datenschnitt: 31.08.2015	
		Crizotinib	Chemotherapie	Crizotinib	Chemotherapie
N gesamt		173	174	173	174
ECOG-PS	0-1	156	160	155	159
	2	16	14	18	15
	unbekannt	1	0	0	0
Geschlecht	männlich	75	78	75	79
	weiblich	98	96	98	95
EGFR-Vorbehandlung	nein	155	152	155	152
	ja	18	22	18	22
Safety Analysis Population					
		Datenschnitt: 30.03.2012		Datenschnitt: 31.08.2015	
		Crizotinib	Chemotherapie	Crizotinib	Chemotherapie
N gesamt		172	171	172	171
ECOG-PS	0-1	153	157	154	157
	2	19	14	18	14
	unbekannt	0	0	0	0
Geschlecht	männlich	75	77	75	78
	weiblich	97	94	97	93
EGFR-Vorbehandlung	nein	152	150	154	149
	ja	20	21	18	22

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 4-123: p-Werte der Interaktionstests für Progressionsfreies Überleben (PFS)

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,946
Hirnmetastasen	p = 0,103
Region	p = 0,716
ECOG-PS	p = 0,330
Geschlecht	p = 0,922
EGFR-Vortherapie	p = 0,921

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1007	Crizotinib		Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)		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[a]	p-Wert
Hirnmetastasen	40/60 (66,7)	5,5 [4,0-7,3]	46/60 (76,7)	2,8 [1,6-4,4]	0,67 [0,44-1,03] p=0,066	0,103
Keine Hirnmetastasen	60/113 (53,1)	8,8 [7,0-11,1]	81/114 (71,1)	3,2 [2,6-4,4]	0,43 [0,31-0,60] p<0,001	

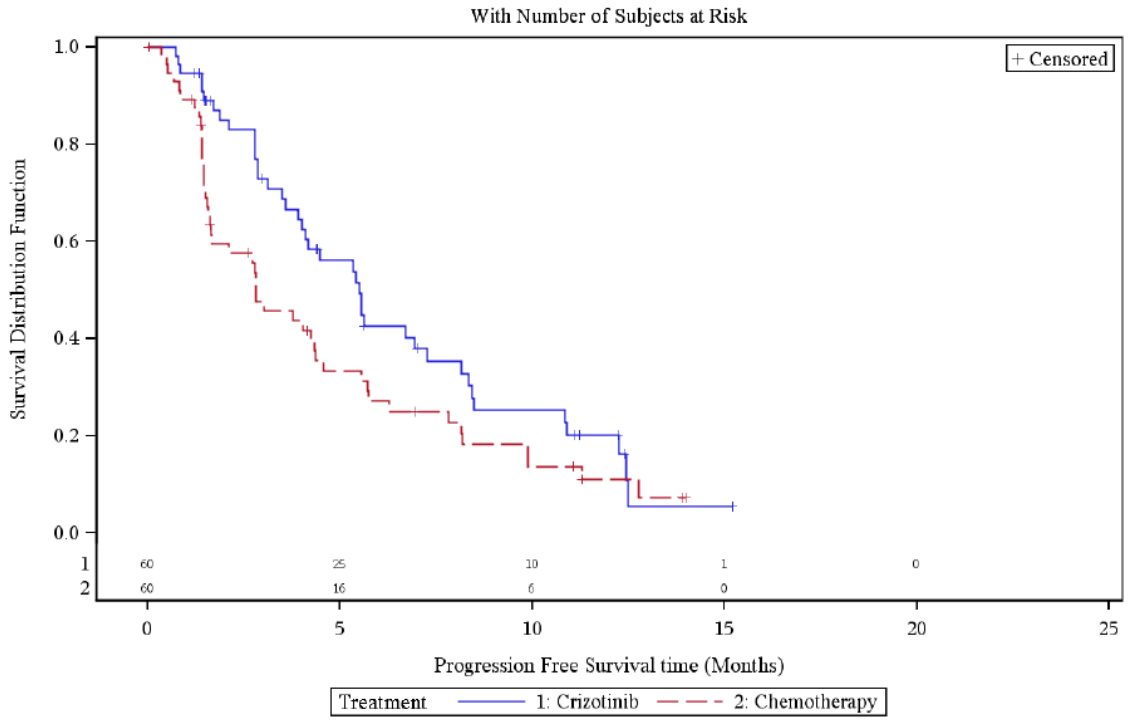
Quelle: Tabelle 14.2.5.8.2 im Studienbericht 2012 und Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

Ereignis = Anzahl der Patienten mit Progression oder Tod
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe
[a] zweiseitige p-Werte, weichen daher ab von den Angaben im Studienbericht (einseitige p-Werte)

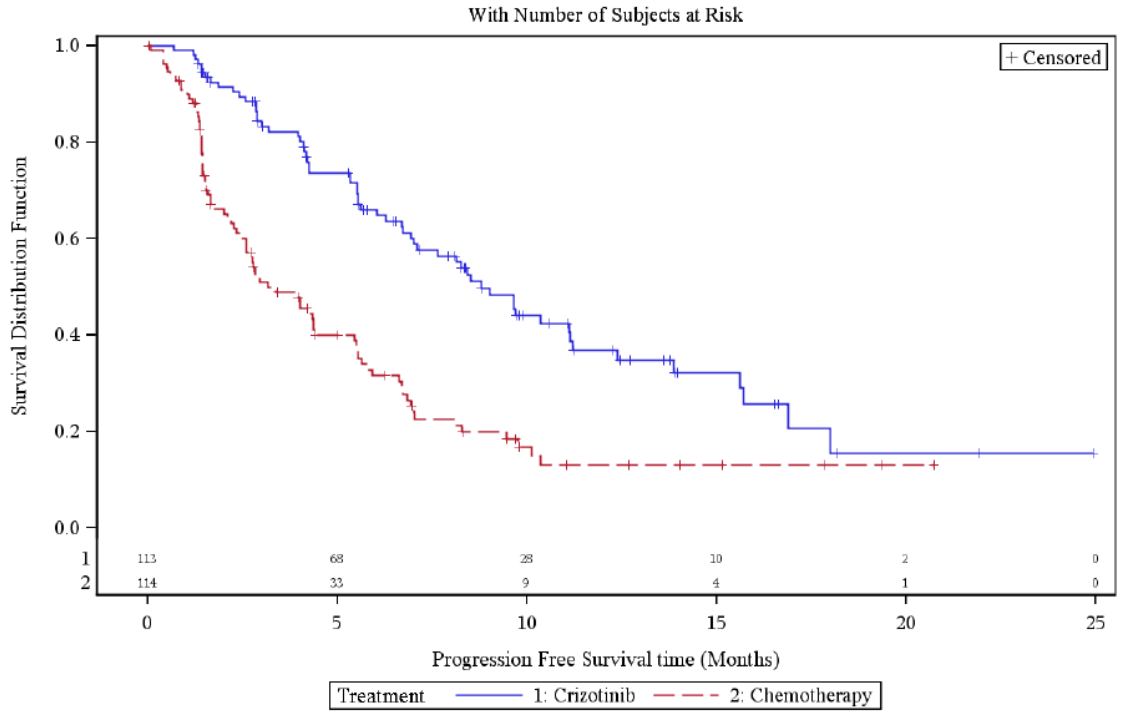
Für die Subgruppen der Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen bei Baseline liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,103). Der Zugewinn an medianer progressionsfreier Überlebenszeit unter Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie ist im Stratum der Patienten ohne Hirnmetastasen stärker ausgeprägt als bei Patienten, die bei Baseline bereits Hirnmetastasen hatten (5,6 bzw. 2,7 Monate). Dabei ist das PFS in beiden Strata bei Chemotherapie-Behandlung praktisch gleich mit ca. 3 Monaten medianem PFS. Das Hazard Ratio ist in der Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen bei Baseline statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib. Das etwas niedrigere Hazard Ratio – ebenfalls von der Effektrichtung zugunsten von Crizotinib – im Stratum der Patienten mit Hirnmetastasen verfehlt knapp die statistische Signifikanz, was aber auch durch die deutlich geringere Patientenzahl in diesem Stratum begründet sein wird (ca. zwei Drittel der Patienten hatten keine Hirnmetastasen bei Baseline und nur ca. ein Drittel hatten Hirnmetastasen).

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt PFS (oben: mit Hirnmetastasen, unten: keine Hirnmetastasen)

Brain Metastases Group: Present



Brain Metastases Group: Absent



Quelle: Grafik 14.2.2.4 im Studienbericht 2012

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ 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.

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „EGFR-Vortherapie“ 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 4-125: p-Werte der Interaktionstests für Gesamtüberleben (OS)

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,870
Hirnmetastasen	p = 0,458
Region	p = 0,472
ECOG-PS	p = 0,805
Geschlecht	p = 0,528
EGFR-Vortherapie	p = 0,572

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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: 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.

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „EGFR-Vortherapie“ 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 4-126: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30

Domäne	**Interaktions-p-Wert**					
	Alter	**Hirn-metastasen**	**Region**	**ECOG-PS**	**Geschlecht**	**EGFR-Vortherapie**
Responderanalysen (Verbesserung)						
Globaler Gesundheitszustand	p=0,306	p=0,887	p=0,536	p=0,253	p=0,456	p=0,598
Körperliche Funktion	p=0,490	p=0,091	p=0,497	p=0,946	p=0,711	p=0,577
Rollenfunktion	p=0,778	p=0,371	p=0,778	p=0,978	p=0,687	p=0,560
Emotionale Funktion	p=0,406	p=0,566	p=0,507	p=0,676	p=0,822	p=0,789
Kognitive Funktion	p=0,975	p=0,118	p=0,736	p=0,982	p=0,071	p=0,116
Soziale Funktion	p=0,551	p=0,596	p=0,315	p=0,673	p=0,962	p=0,032
Müdigkeit	p=0,481	p=0,421	p=0,810	p=0,157	p=0,448	p=0,376
Übelkeit und Erbrechen	p=0,897	p=0,926	p=0,376	p=0,298	p=0,467	p=0,376
Schmerzen	p=0,753	p=0,974	p=0,876	p=0,277	p=0,719	p=0,572
Atemnot	p=0,523	p=0,625	p=0,182	p=0,574	p=0,403	p=0,545
Schlaflosigkeit	p=0,525	p=0,189	p=0,804	p=0,104	p=0,833	p=0,234
Appetitlosigkeit	p=0,615	p=0,450	p=0,905	p=0,673	p=0,935	p=0,829
Verstopfung	p=0,236	p=0,695	p=0,898	p=0,401	p=0,896	p=0,629
Diarrhoe	p=0,976	p=0,603	p=0,970	p=0,321	p=0,526	p=0,280
Finanzielle Schwierigkeiten	p=0,810	p=0,108	p=0,072	p=0,811	p=0,217	p=0,590
Time-to-Deterioration						
Globaler Gesundheitszustand	p=0,573	p=0,953	p=0,092	p=0,793	p=0,229	p=0,471
Körperliche Funktion	p=0,217	p=0,005	p=0,231	p=0,761	p=0,455	p=0,731
Rollenfunktion	p=0,754	p=0,554	p=0,692	p=0,982	p=0,380	p=0,426
Emotionale Funktion	p=0,104	p=0,753	p=0,201	p=0,221	p=0,868	p=0,773
Kognitive Funktion	p=0,284	p=0,652	p=0,086	p=0,879	p=0,084	p=0,178
Soziale Funktion	p=0,618	p=0,474	p=0,488	p=0,983	p=0,617	p=0,032
Müdigkeit	p=0,942	p=0,866	p=0,432	p=0,138	p=0,506	p=0,940
Übelkeit und Erbrechen	p=0,664	p=0,049	p=0,144	p=0,130	p=0,307	p=0,496
Schmerzen	p=0,855	p=0,096	p=0,893	p=0,739	p=0,651	p=0,284
Atemnot	p=0,876	p=0,054	p=0,844	p=0,481	p=0,821	p=0,388
Schlaflosigkeit	p=0,123	p=0,165	p=0,797	p=0,478	p=0,411	p=0,279
Appetitlosigkeit	p=0,312	p=0,130	p=0,052	p=0,201	p=0,884	p=0,671
Verstopfung	p=0,925	p=0,447	p=0,517	p=0,259	p=0,139	p=0,295
Diarrhoe	p=0,260	p=0,650	p=0,275	p=0,625	p=0,794	p=0,469
Finanzielle Schwierigkeiten	p=0,509	p=0,190	p=0,192	p=0,171	p=0,341	p=0,513

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Alter

Für die Responderanalysen liegen bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

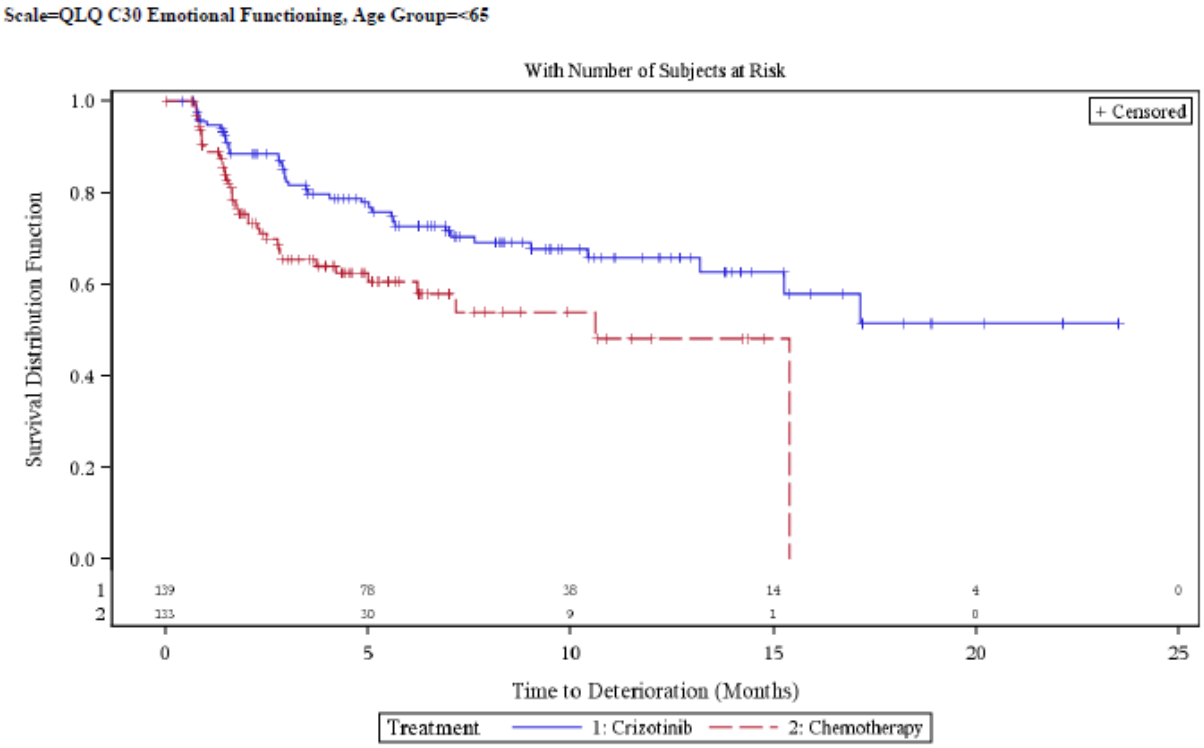
Tabelle 4-127: Subgruppenergebnisse (Alter) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

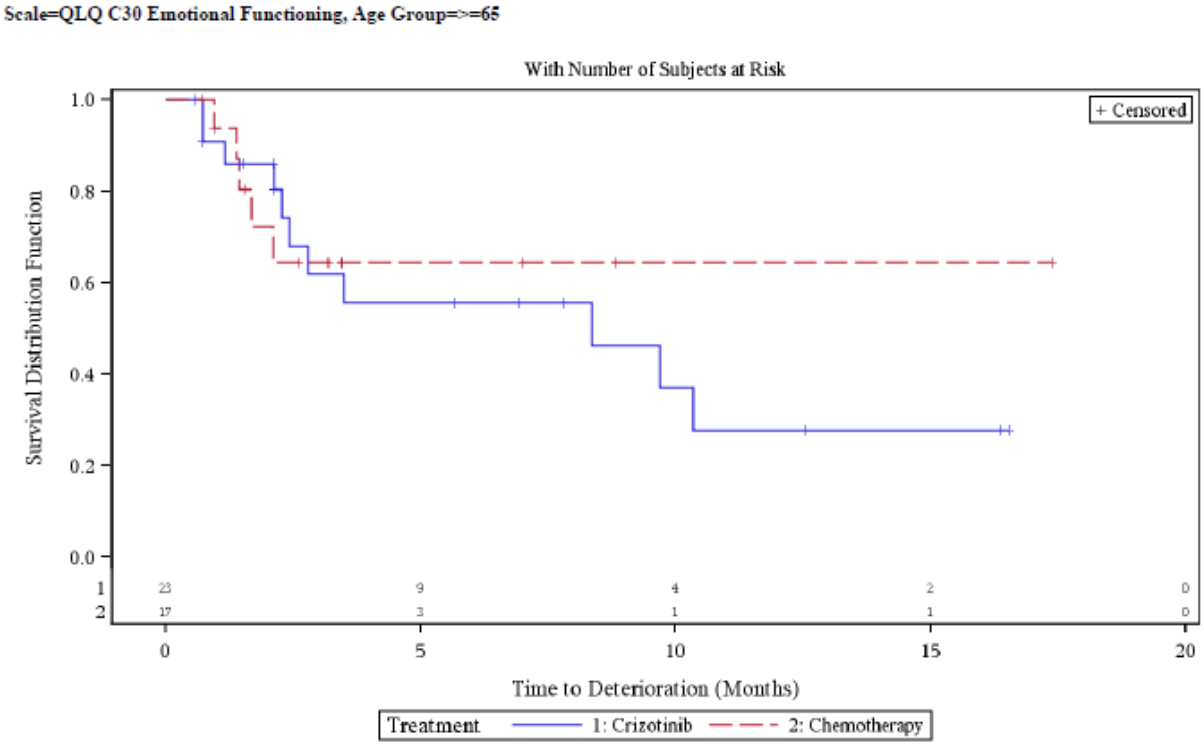
PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie Docetaxel/Pemetrexed**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions -test**
Subgruppe	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[2]**	**p-Wert**
Emotionale Funktion						
< 65 Jahre	40/139 28,8%	NA [15,3-NA]	45/133 33,8%	10,6 [6,2-15,4]	0,52 [0,34-0,81] 0,003	0,104
≥ 65 Jahre	11/23 47,8%	8,3 [2,4-NA]	5/17 29,4%	NA [1,7-NA]	1,23 [0,42-3,61] 0,702	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
[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 Emotionale Funktion ein Hinweis auf Effektmodifikation in den Time-to-Deterioration Analysen vor (p=0,104). Für die Subgruppe der < 65-Jährigen liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie vor (p=0,003). Für die ≥ 65-Jährigen ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapien zu erkennen.

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Alter < 65 Jahre, unten: Alter ≥ 65 Jahre)





Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Tabelle 4-128: Subgruppenergebnisse (Alter) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

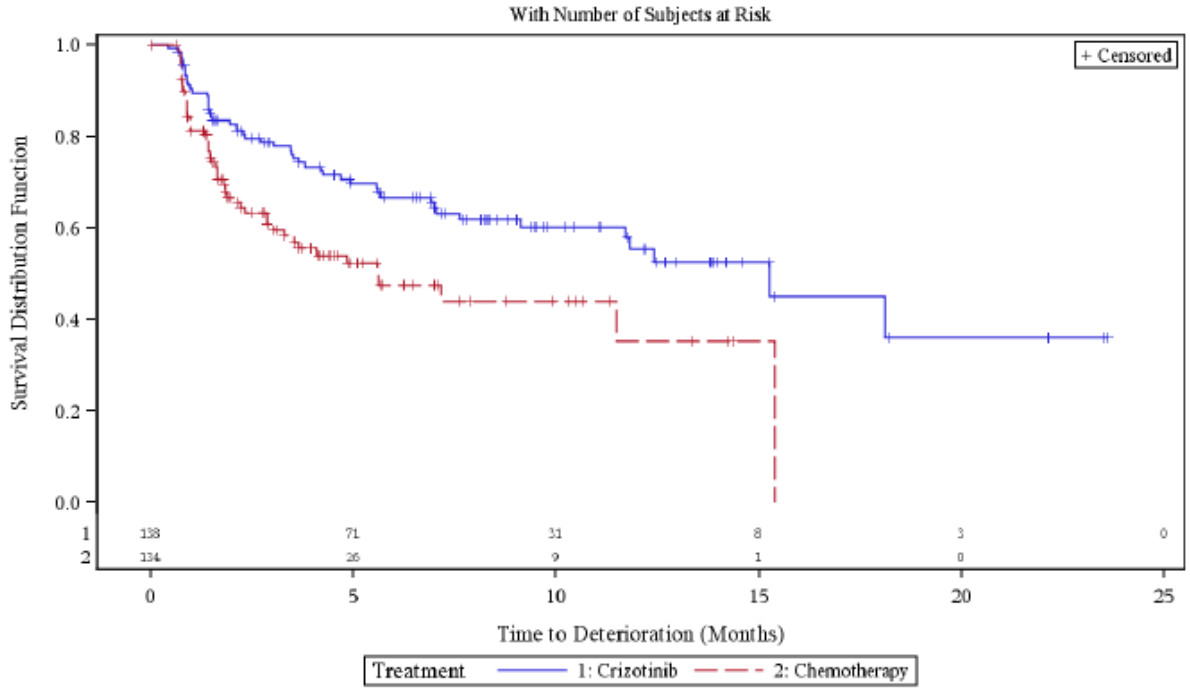
PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie Docetaxel/Pemetrexed**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions -test**
Subgruppe	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[2]**	**p-Wert**
Schlaflosigkeit						
< 65 Jahre	51/138 37,0%	15,3 [11,7-NA]	56/134 41,8%	5,6 [3,3-15,4]	0,54 [0,37-0,81] 0,002	0,123
≥ 65 Jahre	11/23 47,8%	8,9 [2,8-NA]	5/17 29,4%	NA [1,7-NA]	1,33 [0,45-3,92] 0,605	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
[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

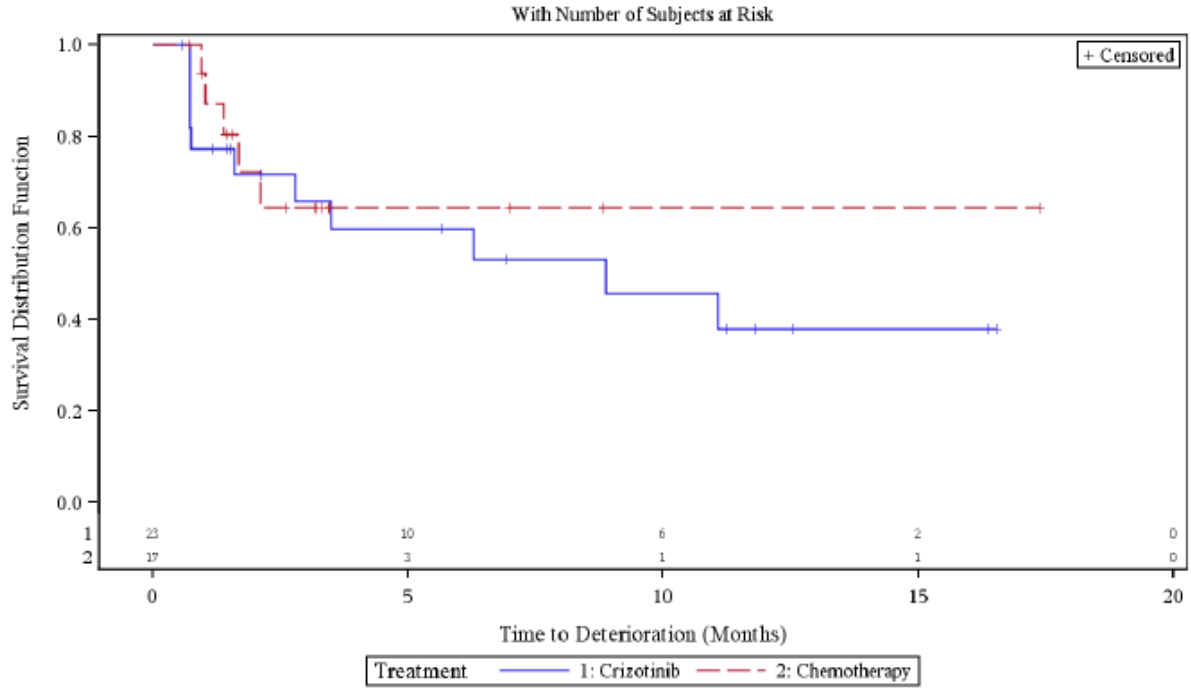
Für die Subgruppen der Patienten < bzw. ≥ 65 Jahre liegt für Schlaflosigkeit ein Hinweis auf Effektmodifikation in den Time-to-Deterioration Analysen vor (p=0,123). Für die Subgruppe der < 65-Jährigen liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie vor (p<0,002). Für die ≥ 65-Jährigen ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapien zu erkennen.

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit– Time-to-Deterioration Analysen (oben: Alter < 65 Jahre, unten: Alter ≥ 65 Jahre)

Scale=QLQ C30 Insomnia, Age Group=<65



Scale=QLQ C30 Insomnia, Age Group=>=65



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Hirnmetastasen

Tabelle 4-129: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions-test**
Sub-gruppe	**Responder/N**	**Anteil Responder**	**Responder/N**	**Anteil Responder**	**RR (95%-KI) p-Wert**	**p-Wert**
Körperliche Funktion						
Hirn-metastasen	12/57	21,1%	8/49	16,3%	1,3 [0,6-2,9] 0,535	0,091
Keine Hirn-metastasen	32/105	30,5%	10/102	9,8%	3,1 [1,6-6,0] <0,001	
Kognitive Funktion						
Hirn-metastasen	11/57	19,3%	14/48	29,2%	0,7 [0,3-1,3] 0,237	0,118
Keine Hirn-metastasen	20/105	19,0%	14/102	13,7%	1,4 [0,7-2,6] 0,302	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
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 Körperliche Funktion und die Kognitive Funktion jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,091 bzw. p=0,118). Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt sich in der Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen für Kognitive Funktion zugunsten von Crizotinib (p<0,001). Alle anderen Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-130: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

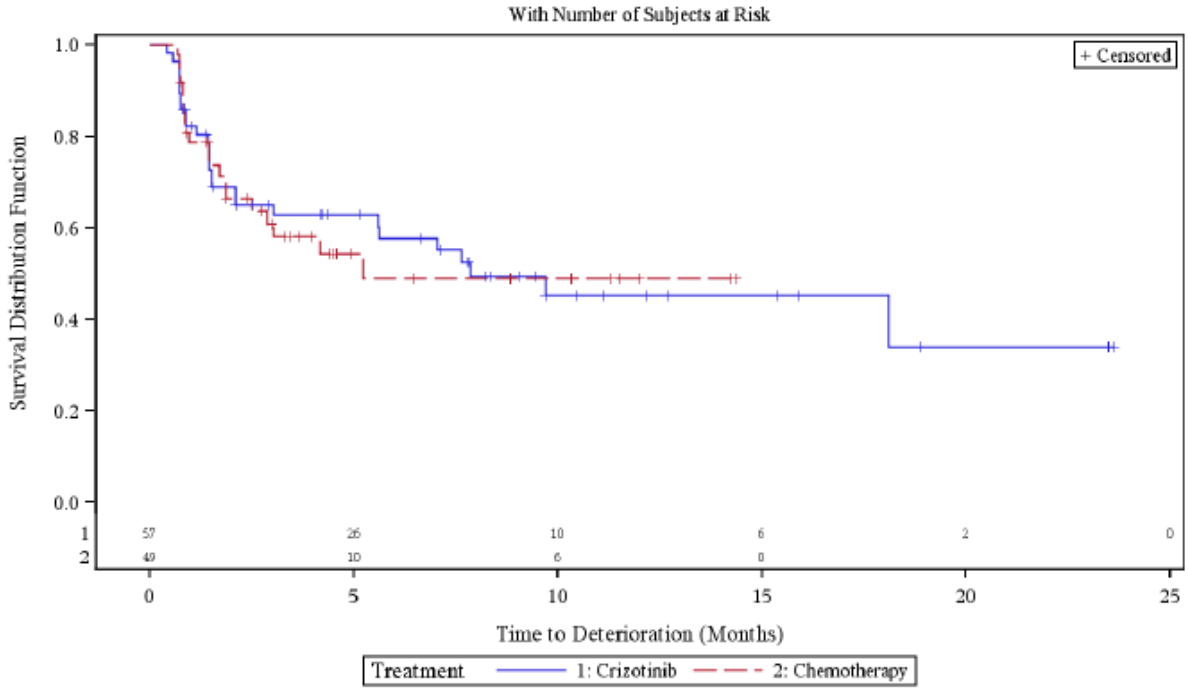
PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie Docetaxel/Pemetrexed**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions -test**
Subgruppe	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[2]**	**p-Wert**
Körperliche Funktion						
Hirn-metastasen	27/57 47,4%	7,9 [3,0-NA]	20/49 40,8%	5,2 [2,5-NA]	0,95 [0,53-1,71] 0,856	0,005
Keine Hirn-metastasen	29/105 27,6%	NA [13,1-NA]	55/102 53,9%	2,9 [1,9-5,2]	0,31 [0,19-0,49] <0,001	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
[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

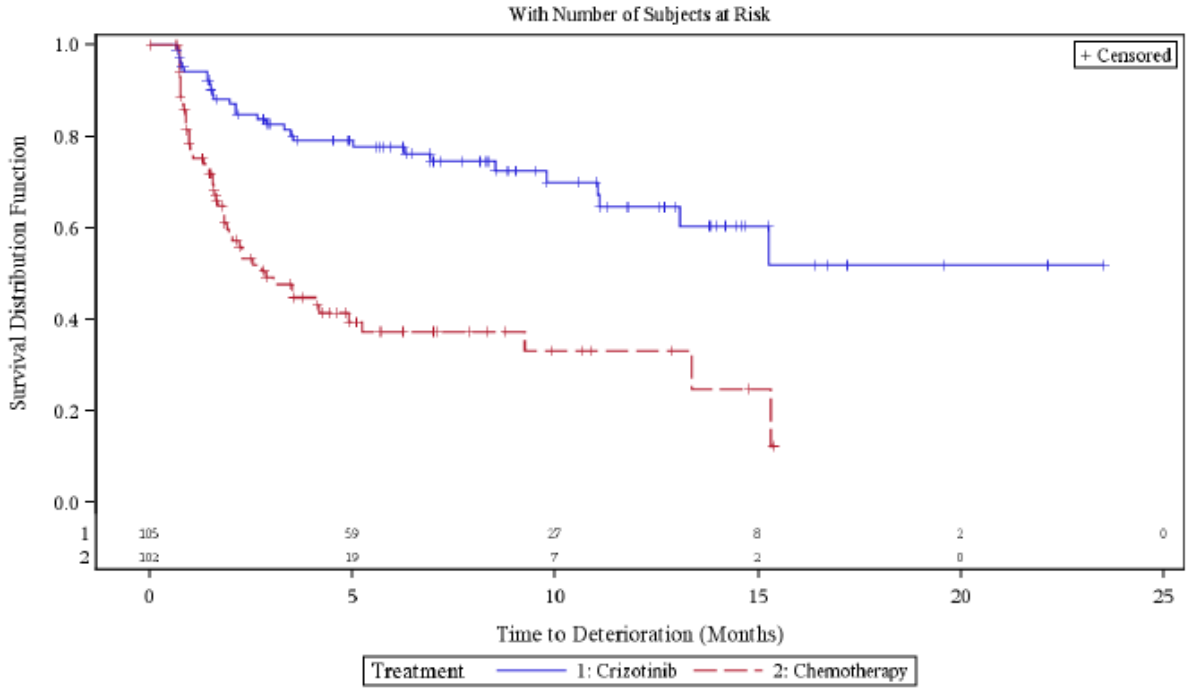
Für die Subgruppen der Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen liegt für die Körperliche Funktion ein Beleg für Effektmodifikation in den Time-to-Deterioration Analysen vor (p=0,005). Für die Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie vor (p<0,001). Für die Patienten mit Hirnmetastasen ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapien zu erkennen.

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen)

Scale=QLQ C30 Physical Functioning, Brain Metastases=Yes



Scale=QLQ C30 Physical Functioning, Brain Metastases=No



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Tabelle 4-131: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions-test**
Sub-gruppe	**Responder/N**	**Anteil Responder**	**Responder/N**	**Anteil Responder**	**RR (95%-KI) p-Wert**	**p-Wert**
Schlaflosigkeit						
Hirn-metastasen	17/56	30,4%	16/49	32,7%	0,9 [0,5-1,6] 0,800	0,189
Keine Hirn-metastasen	36/105	34,3%	23/102	22,5%	1,5 [1,0-2,4] 0,062	
Finanzielle Schwierigkeiten						
Hirn-metastasen	20/57	35,1%	16/48	33,3%	1,1 [0,6-1,8] 0,850	0,108
Keine Hirn-metastasen	31/105	29,5%	14/101	13,9%	2,1 [1,2-3,8] 0,007	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
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 die Schlaflosigkeit und die Finanzielle Schwierigkeiten jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,189 bzw. p=0,108). Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt sich in der Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen für Finanzielle Schwierigkeiten zugunsten von Crizotinib (p=0,007). Alle anderen beobachteten Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-132: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie Docetaxel/Pemetrexed**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions-test**
Subgruppe	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[2]**	**p-Wert**
Übelkeit und Erbrechen						
Hirn-metastasen	42/57 73,7%	1,5 [1,4-2,8]	23/49 46,9%	3,7 [2,2-NA]	1,79 [1,07-2,98] 0,022	0,049
Keine Hirn-metastasen	64/105 61,0%	3,9 [1,5-6,3]	54/102 52,9%	3,4 [2,1-4,9]	0,98 [0,68-1,41] 0,897	
Schmerzen						
Hirn-metastasen	31/57 54,4%	6,4 [3,5-11,8]	25/49 51,0%	3,6 [2,1-NA]	0,83 [0,49-1,42] 0,490	0,096
Keine Hirn-metastasen	45/105 42,9%	11,1 [8,5-20,8]	56/102 54,9%	2,8 [1,7-7,2]	0,45 [0,30-0,69] <0,001	
Atemnot						
Hirn-metastasen	18/57 31,6%	NA [9,7-NA]	17/49 34,7%	NA [3,6-NA]	0,75 [0,38-1,46] 0,385	0,054
Keine Hirn-metastasen	31/105 29,5%	NA [13,9-NA]	56/102 54,9%	2,3 [1,6-4,8]	0,32 [0,20-0,50] <0,001	
Schlaflosigkeit						
Hirn-metastasen	27/56 48,2%	7,6 [4,9-18,1]	19/49 38,8%	11,5 [2,9-NA]	0,87 [0,48-1,59] 0,646	0,165
Keine Hirn-metastasen	35/105 33,3%	15,3 [11,7-NA]	42/102 41,2%	5,6 [3,3-15,4]	0,52 [0,33-0,82] 0,004	
Appetitlosigkeit						
Hirn-metastasen	26/57 45,6%	13,2 [2,3-NA]	20/49 40,8%	NA [2,2-NA]	1,02 [0,56-1,84] 0,951	0,130
Keine Hirn-metastasen	44/105 41,9%	13,9 [6,9-23,6]	54/102 52,9%	2,8 [1,9-5,6]	0,51 [0,34-0,78] 0,001	

Finanzielle Schwierigkeiten						
Hirn-metastasen	13/57 22,8%	NA [NA-NA]	9/48 18,8%	NA [NA-NA]	0,98 [0,41-2,32] 0,960	0,190
Keine Hirn-metastasen	20/105 19,0%	NA [17,1-NA]	30/101 29,7%	15,4 [7,9-NA]	0,49 [0,27-0,86] 0,012	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

[1] mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte

[2] zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests

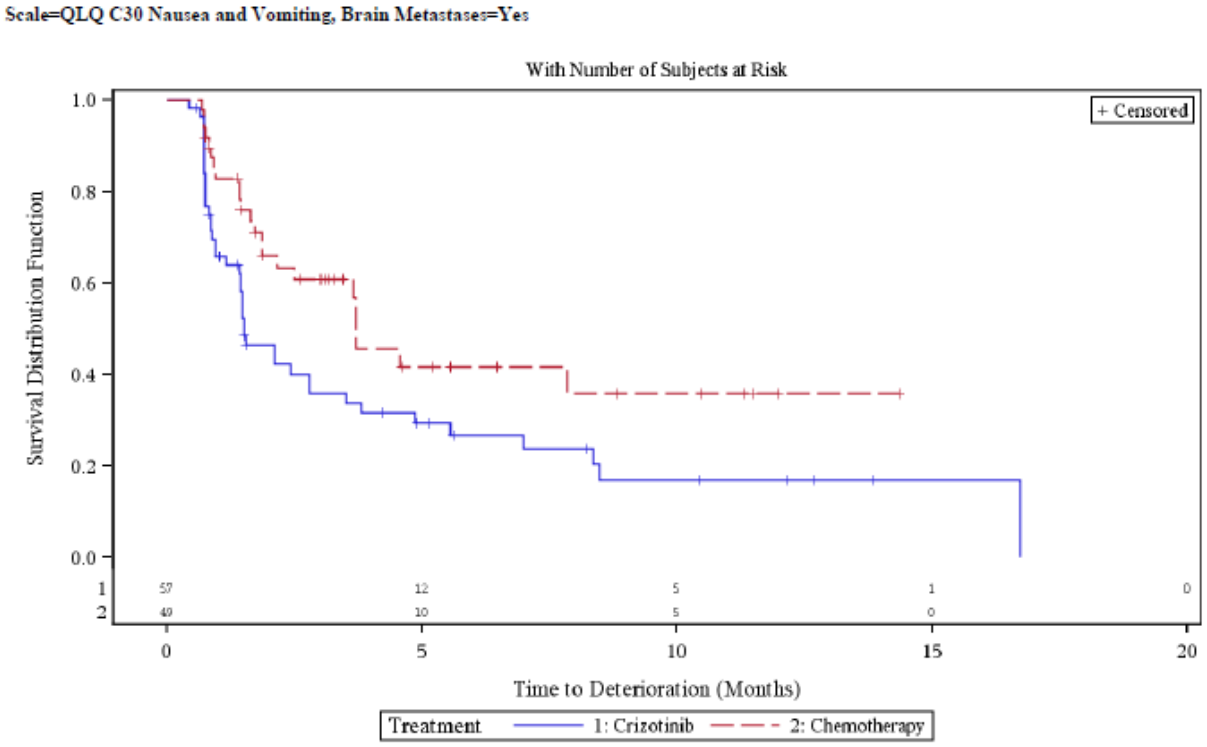
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

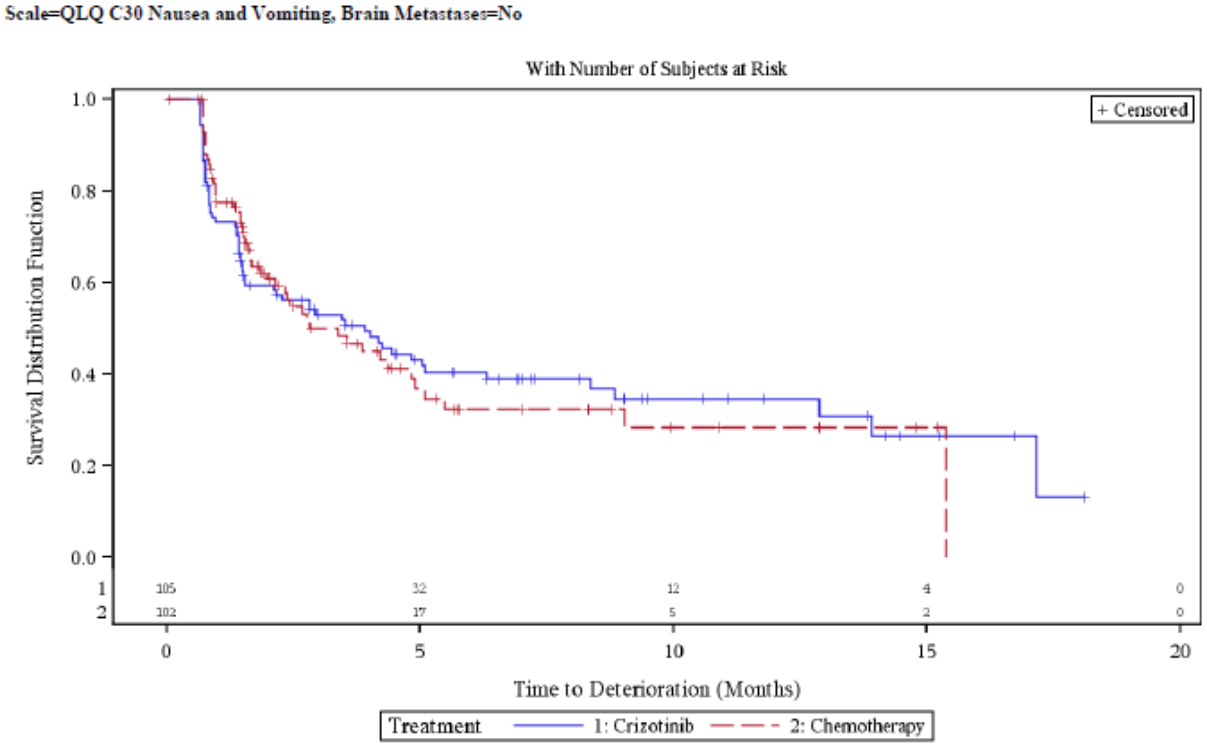
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population

Für das Symptom Übelkeit und Erbrechen ist ein Beleg für Effektmodifikation (p=0,049) gegeben. In der Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen liegt ein statistisch signfikanter Effekt zugunsten der Chemotherapie vor (p=0,022), während für die Patienten ohne Hirnmetastasen kein Unterschied zwischen beiden Therapien zu erkennen ist.

Für die Subgruppen der Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen liegt für Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Finanzielle Schwierigkeiten jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,096, p=0,054, p=0,165, p=0,130 bzw. p=0,190). Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt sich in der Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen zugunsten von Crizotinib für alle diese fünf Symptome (p<0,001, p<0,001, p=0,004, p=0,001 bzw. p=0,012). In der Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen)

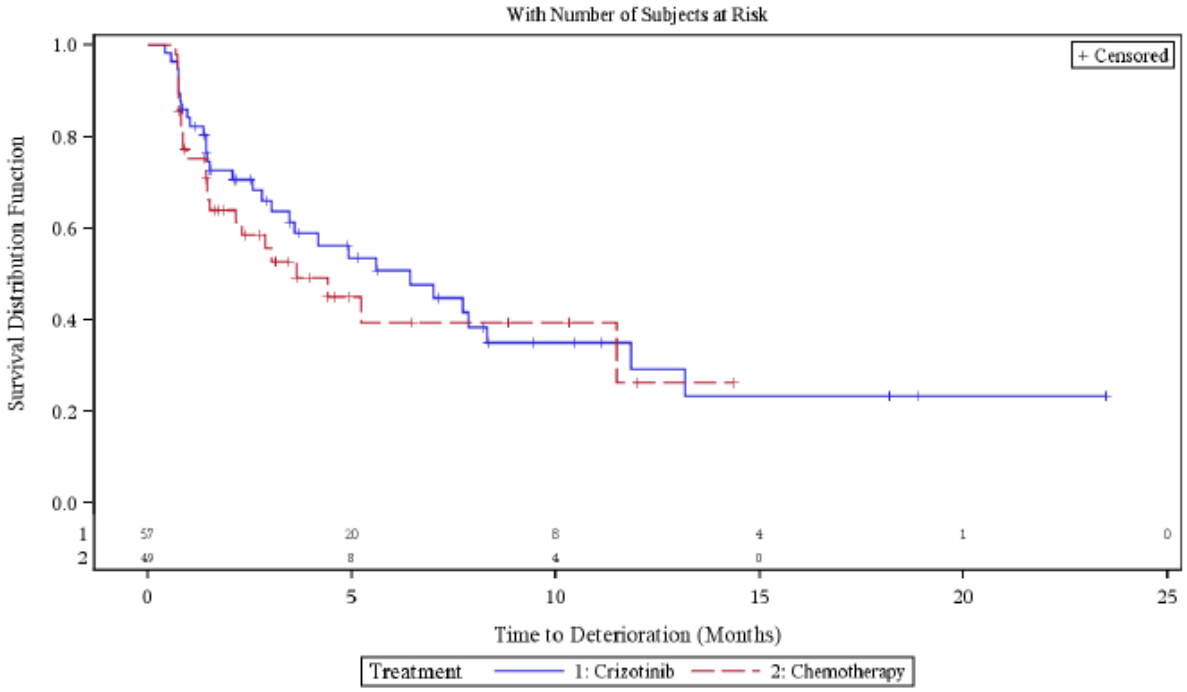




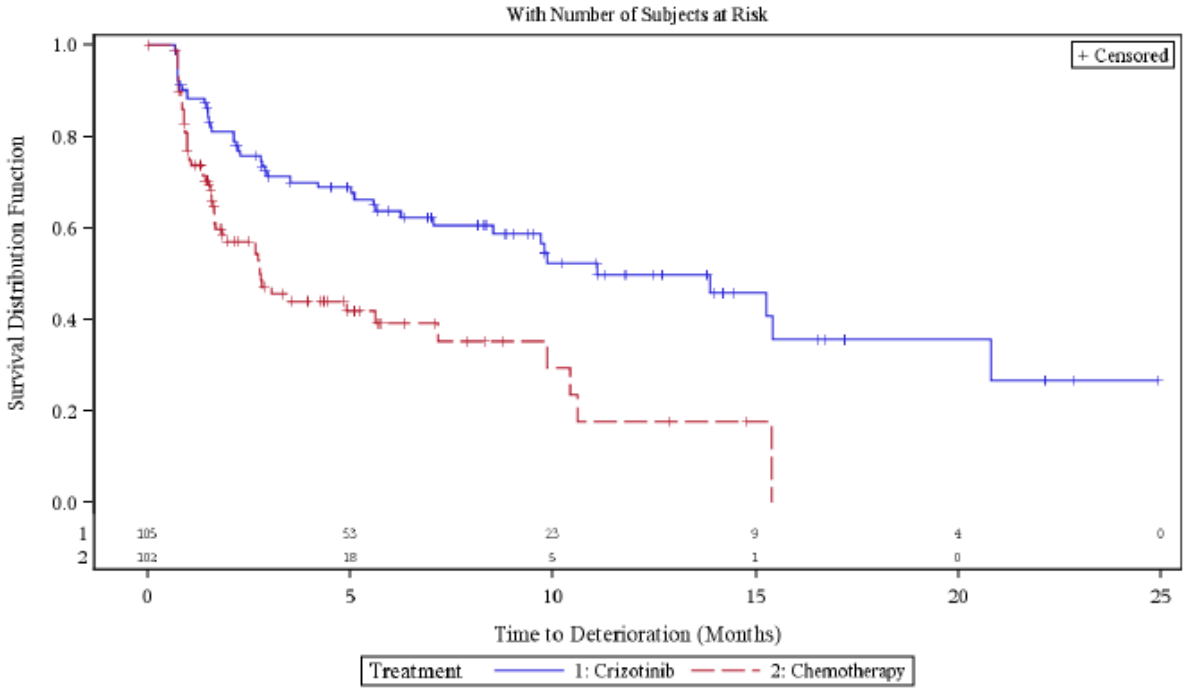
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Schmerzen – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen)

Scale=QLQ C30 Pain, Brain Metastases=Yes

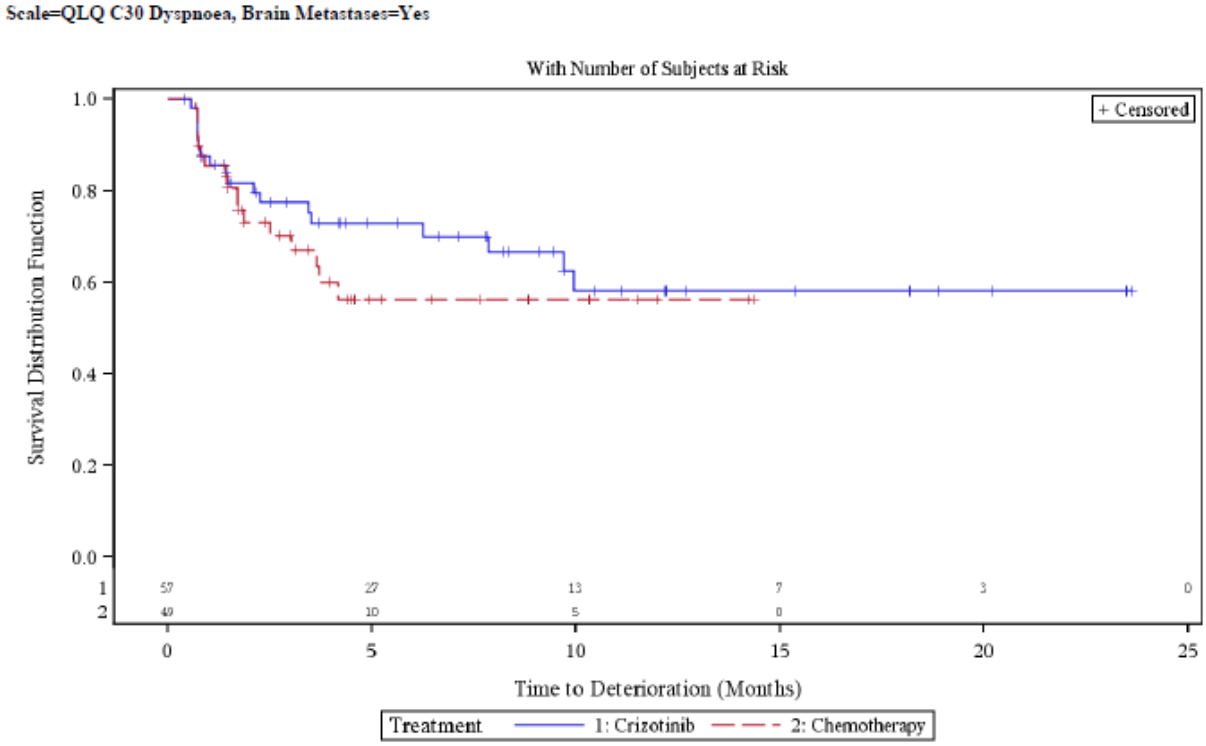


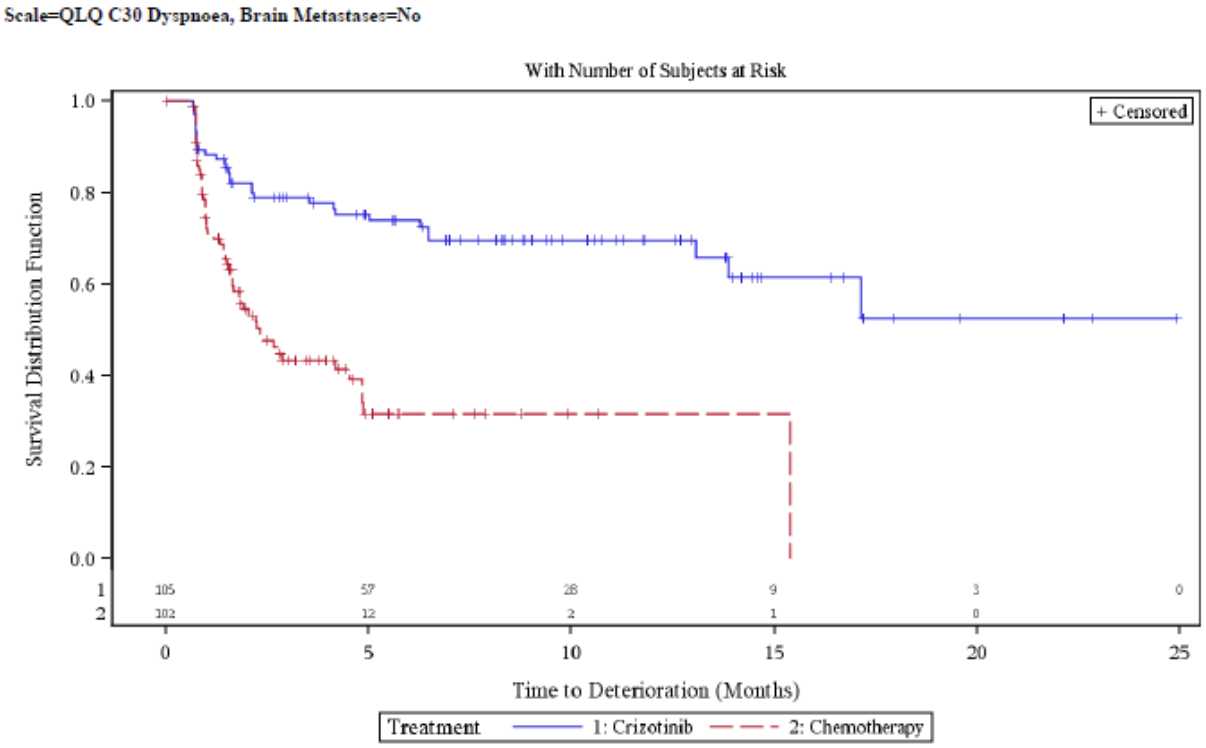
Scale=QLQ C30 Pain, Brain Metastases=No



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Atemnot – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen)

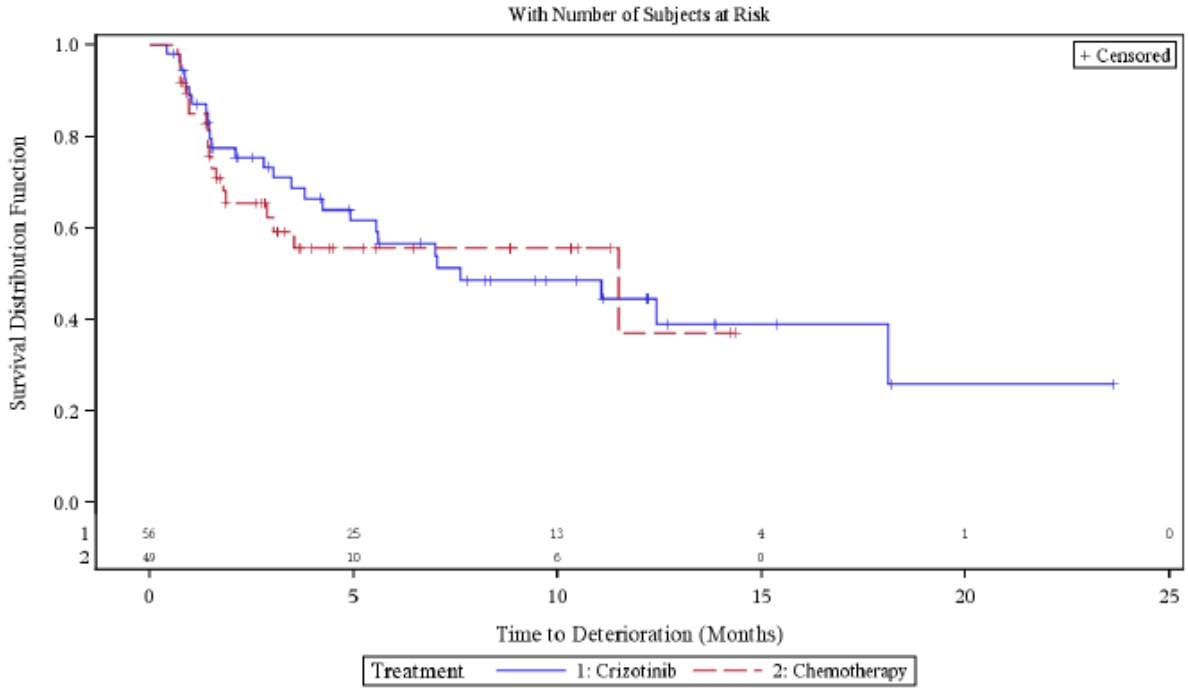




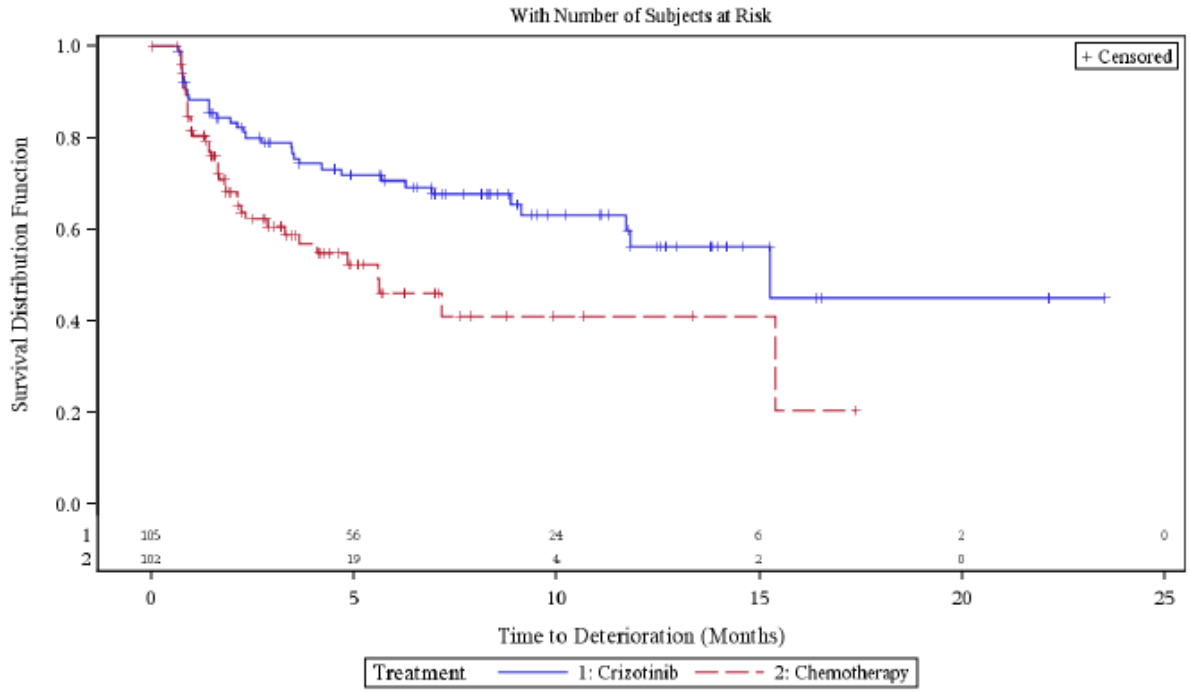
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen)

Scale=QLQ C30 Insomnia, Brain Metastases=Yes



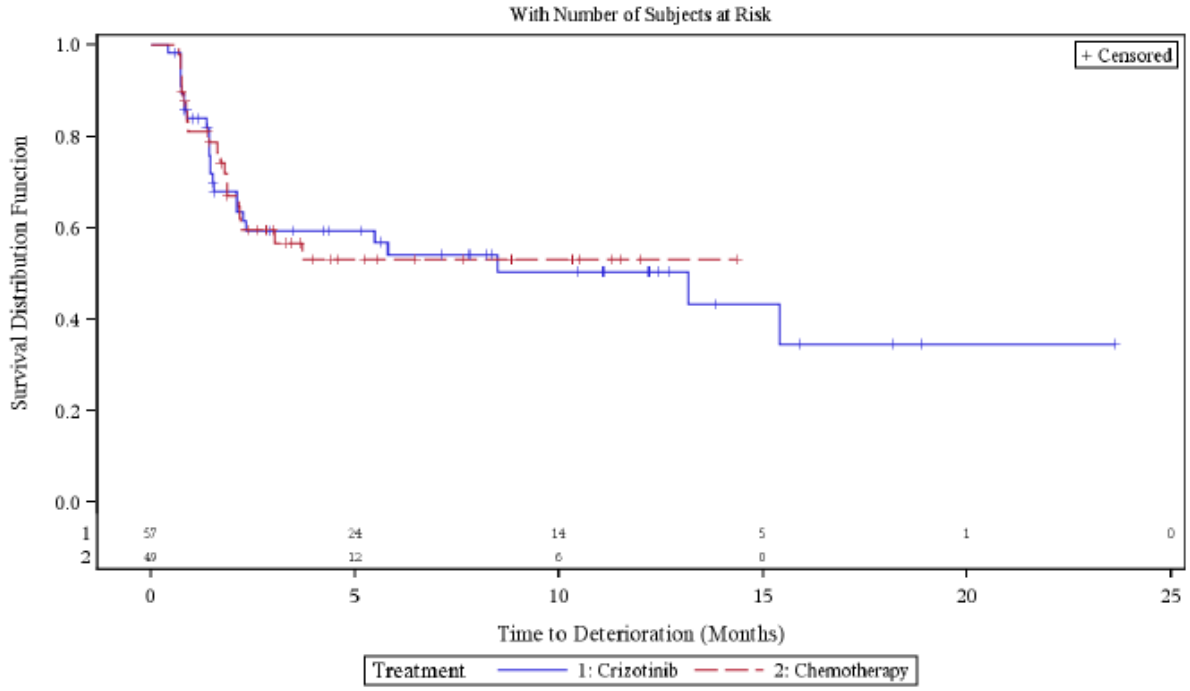
Scale=QLQ C30 Insomnia, Brain Metastases=No



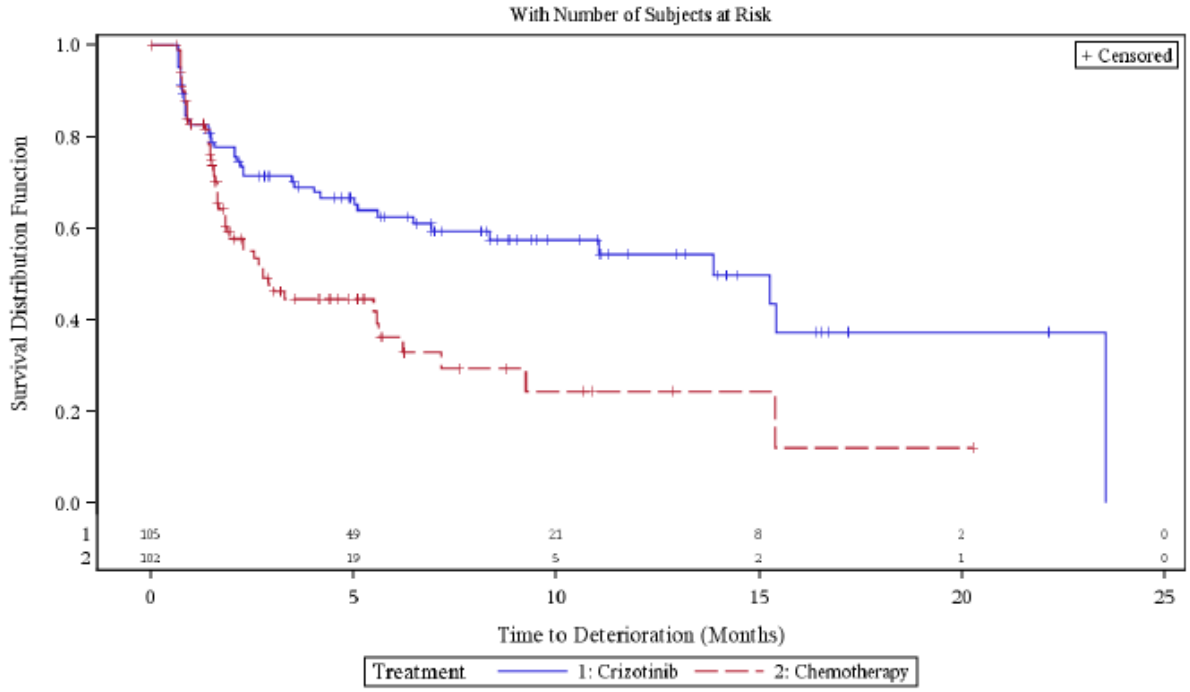
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen)

Scale=QLQ C30 Appetite Loss, Brain Metastases=Yes

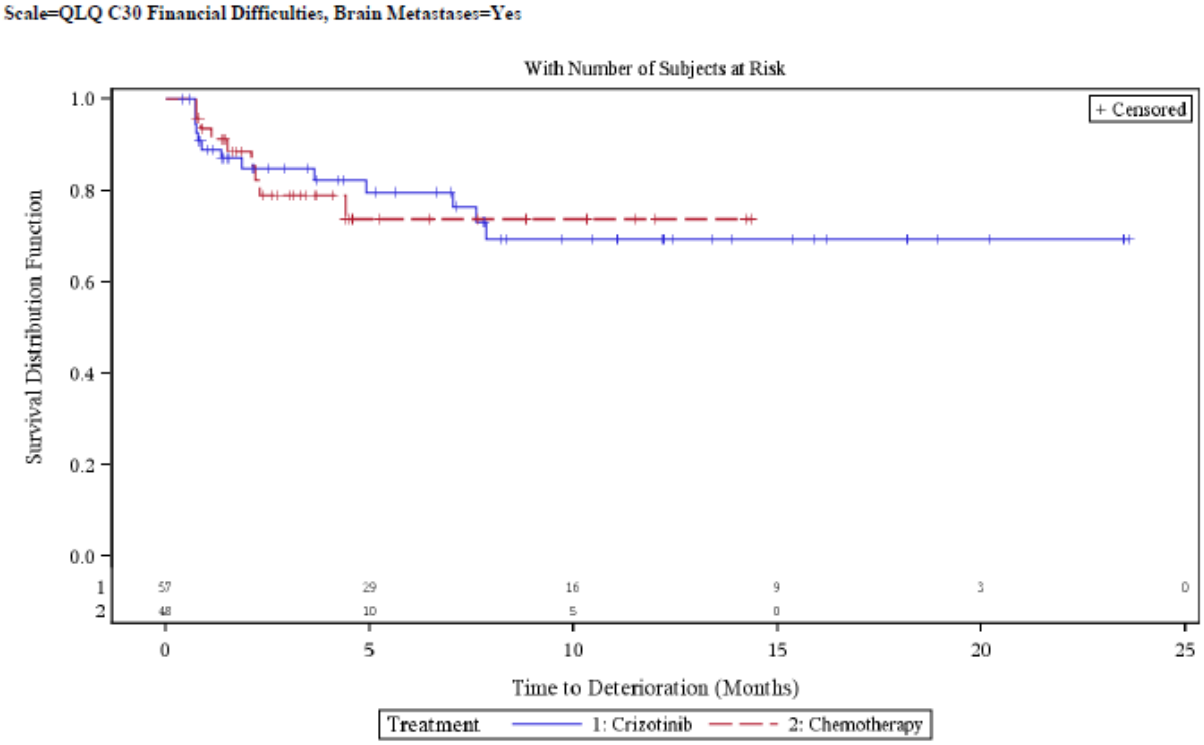


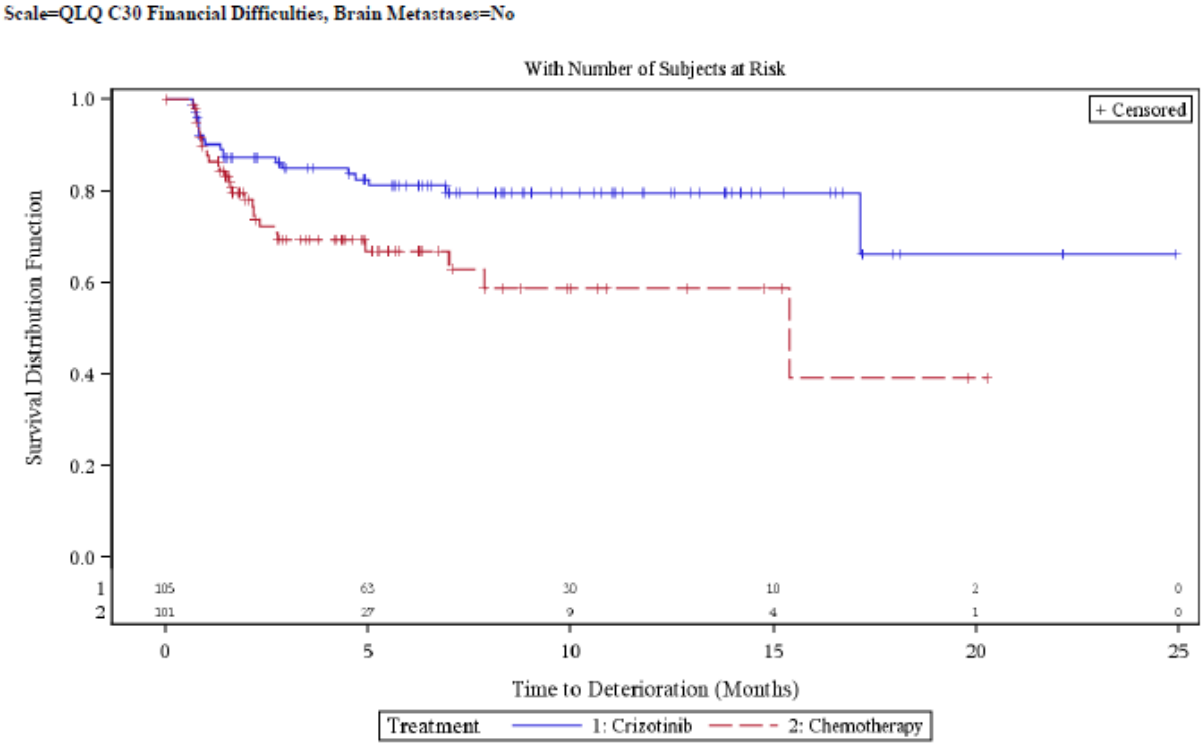
Scale=QLQ C30 Appetite Loss, Brain Metastases=No



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen)





Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Region

Tabelle 4-133: Subgruppenergebnisse (Region) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

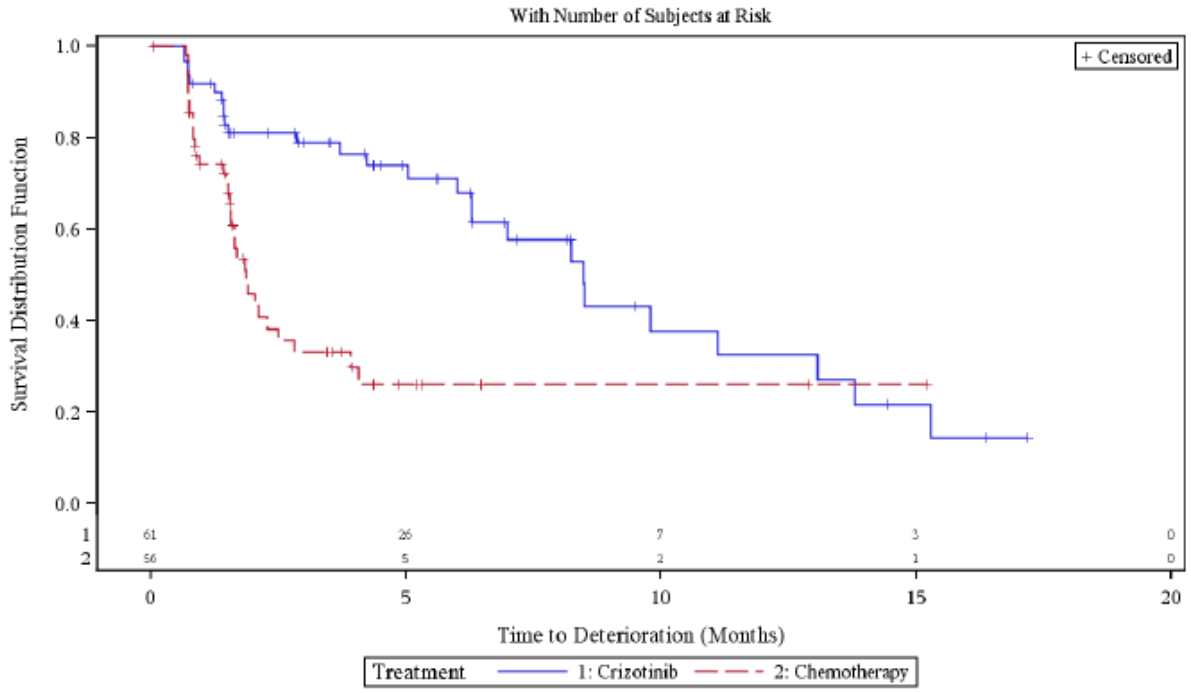
PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie Docetaxel/Pemetrexed**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions-test**
Subgruppe	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[2]**	**p-Wert**
Globaler Gesundheitszustand						
Europa	27/61 44,3%	8,5 [6,3-13,1]	33/56 58,9%	1,9 [1,6-2,8]	0,39 [0,23-0,66] <0,001	
Nordamerika	10/27 37,0%	16,7 [9,1-23,6]	10/16 62,5%	2,2 [0,8-15,4]	0,32 [0,12-0,82] 0,012	
Asien	42/73 57,5%	6,9 [3,0-13,2]	33/67 49,3%	3,7 [2,7-10,7]	0,88 [0,56-1,40] 0,596	0,092
Andere	0/1 0,0%	NA [NA-NA]	4/11 36,4%	NA [1,3-NA]	Ereigniszahl zu gering	
Kognitive Funktion						
Europa	29/61 47,5%	5,7 [2,8-15,3]	22/56 39,3%	3,7 [1,8-NA]	0,95 [0,54-1,67] 0,856	
Nordamerika	11/27 40,7%	9,7 [4,3-NA]	8/16 50,0%	3,0 [2,2-15,4]	0,61 [0,24-1,54] 0,292	
Asien	41/73 56,2%	5,5 [3,5-13,2]	39/67 58,2%	2,7 [1,6-6,5]	0,79 [0,51-1,22] 0,279	0,086
Andere	1/1 100,0%	0,8 [NA-NA]	3/11 27,3%	NA [1,4-NA]	4,98 [0,45-54,99] 0,146	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
[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

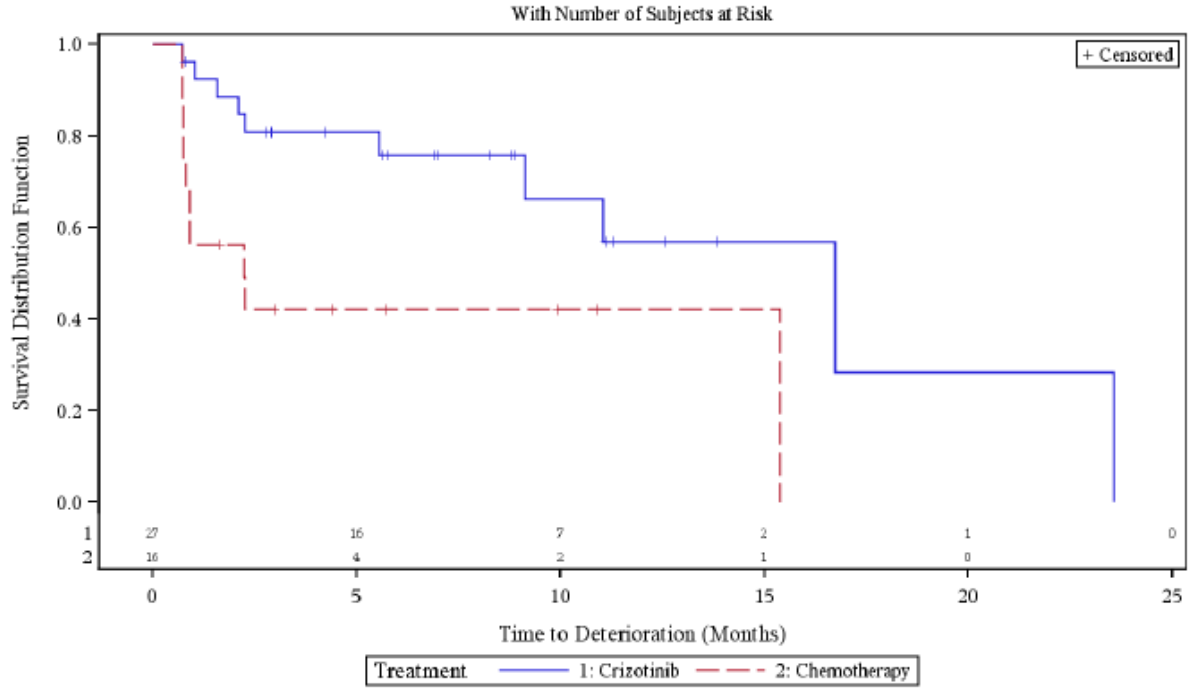
Für den Globalen Gesundheitszustand und die Kognitive Funktion liegt jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation in den Time-to-Deterioration Analysen vor (p=0,092 bzw. p=0,086). Im Falle des Globalen Gesundheitszustands liegt für Europa und Nordamerika jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie vor (p<0,001 bzw. p=0,012), während für Asien kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Therapien zu erkennen ist. Für die kognitive Funktion liegt zwar jeweils ein numerischer Trend zugunsten von Crizotinib für Europa, Nordamerika und Asien vor, welcher aber jeweils nicht statistisch signifikant ist.

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitszustand – Time-to-Deterioration Analysen (Reihenfolge: 1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: Andere)

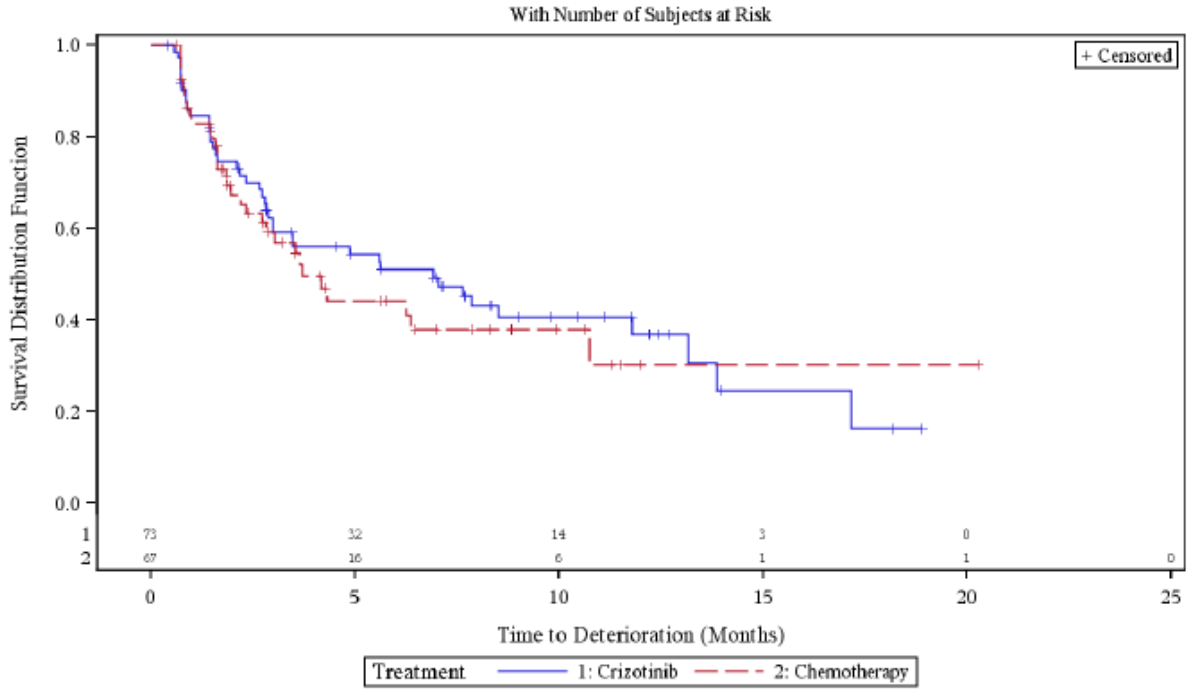
Scale=QLQ C30 Global QoL, Geographical Region=Europe



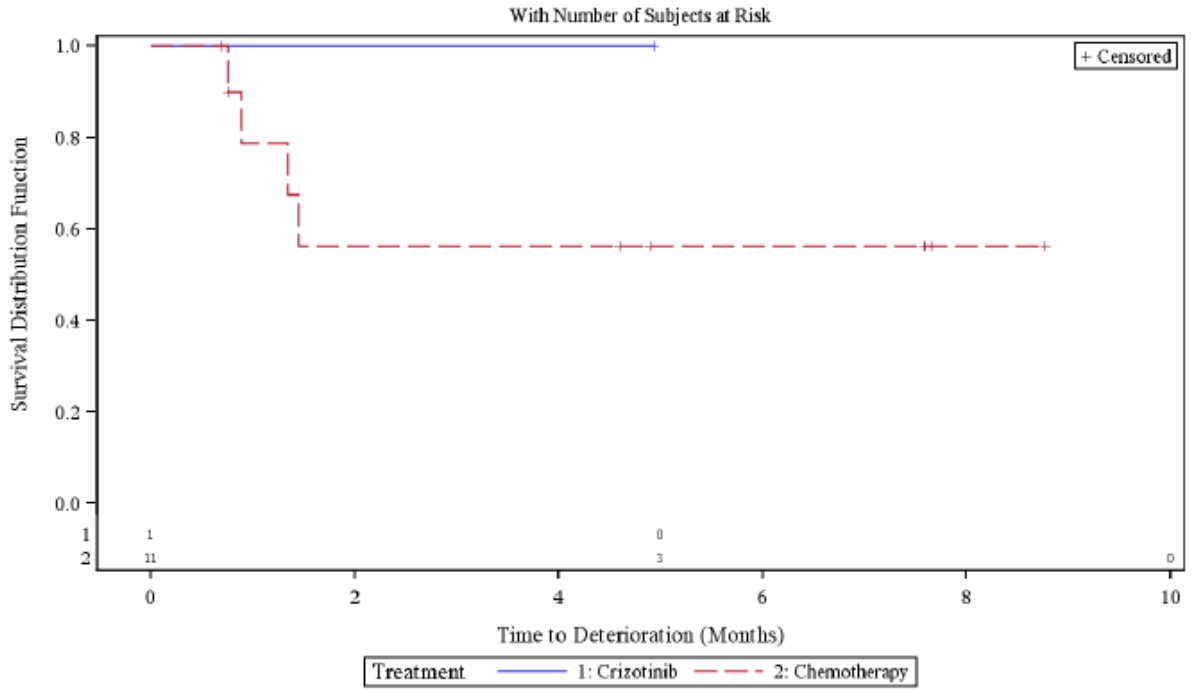
Scale=QLQ C30 Global QoL, Geographical Region=North America



Scale=QLQ C30 Global QoL, Geographical Region=Asia



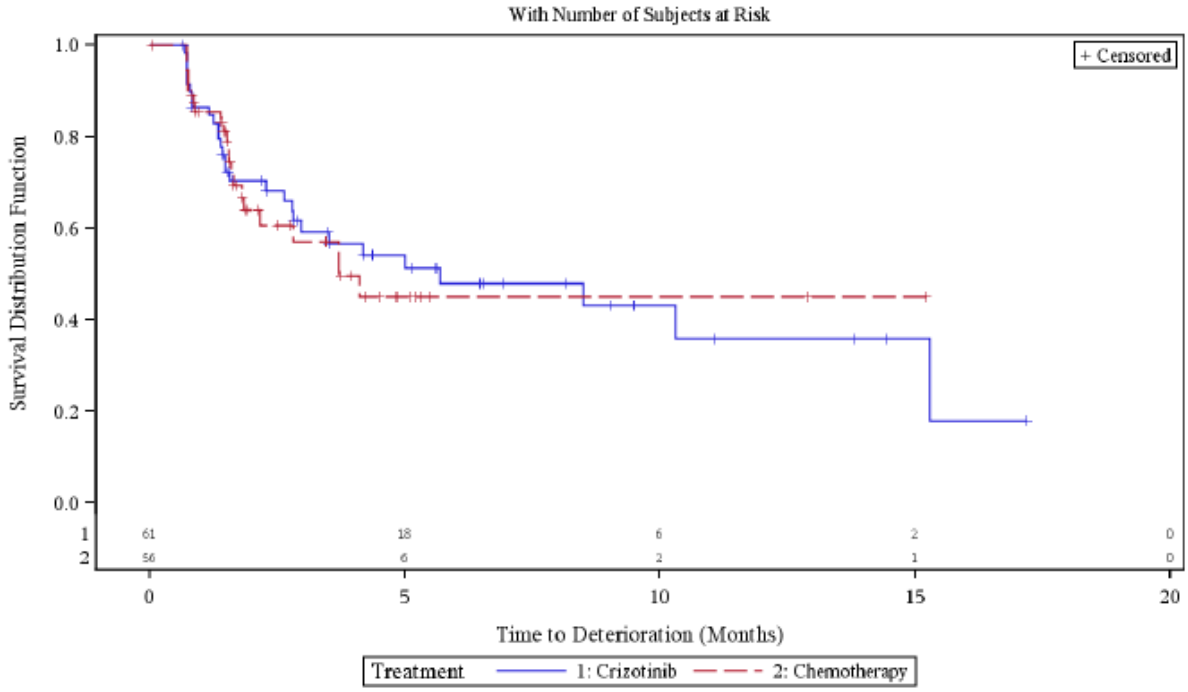
Scale=QLQ C30 Global QoL, Geographical Region=Other



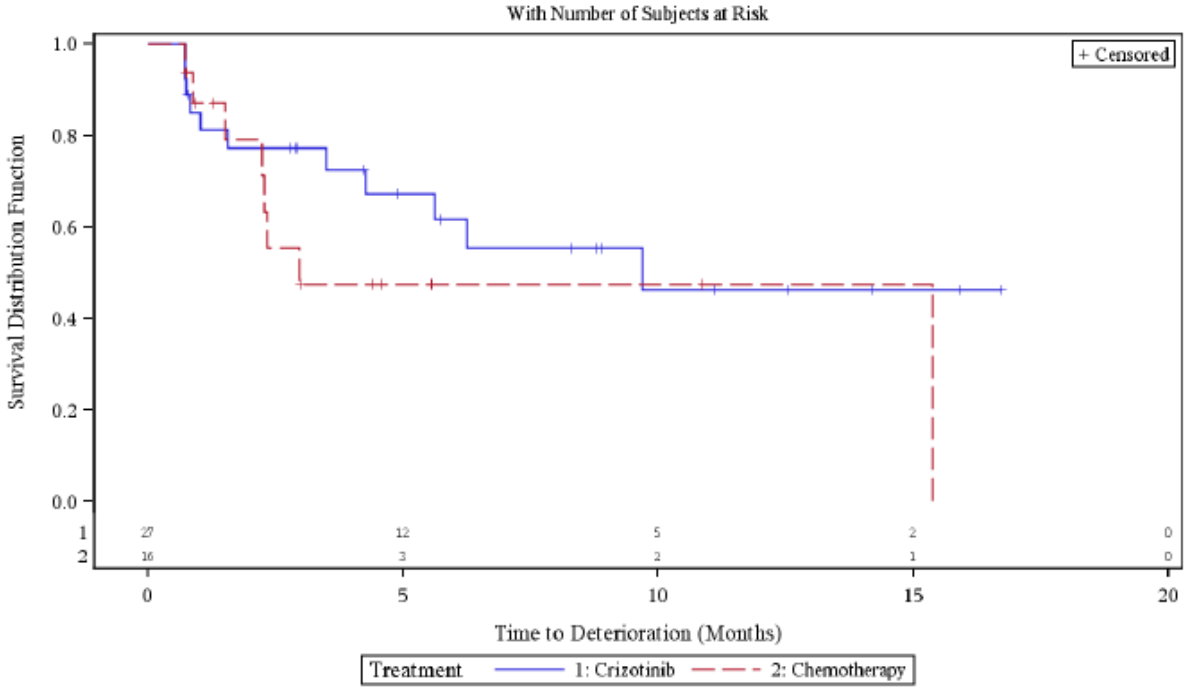
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion – Time-to-Deterioration Analysen (Reihenfolge: 1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: Andere)

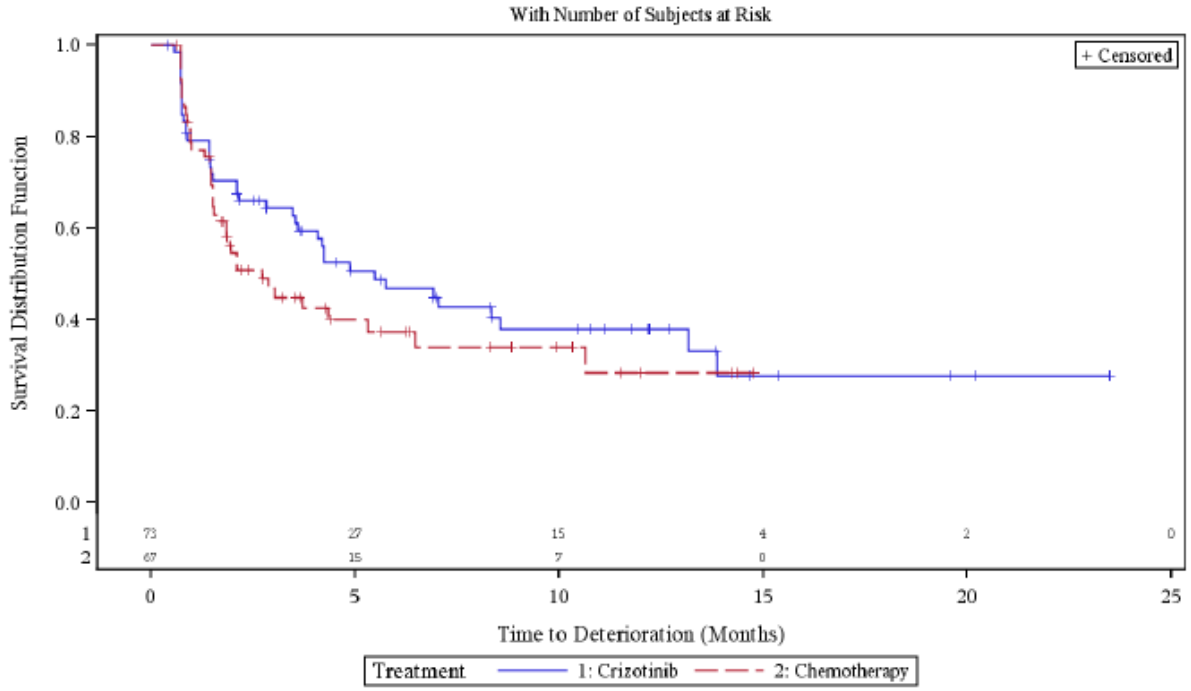
Scale=QLQ C30 Cognitive Functioning, Geographical Region=Europe



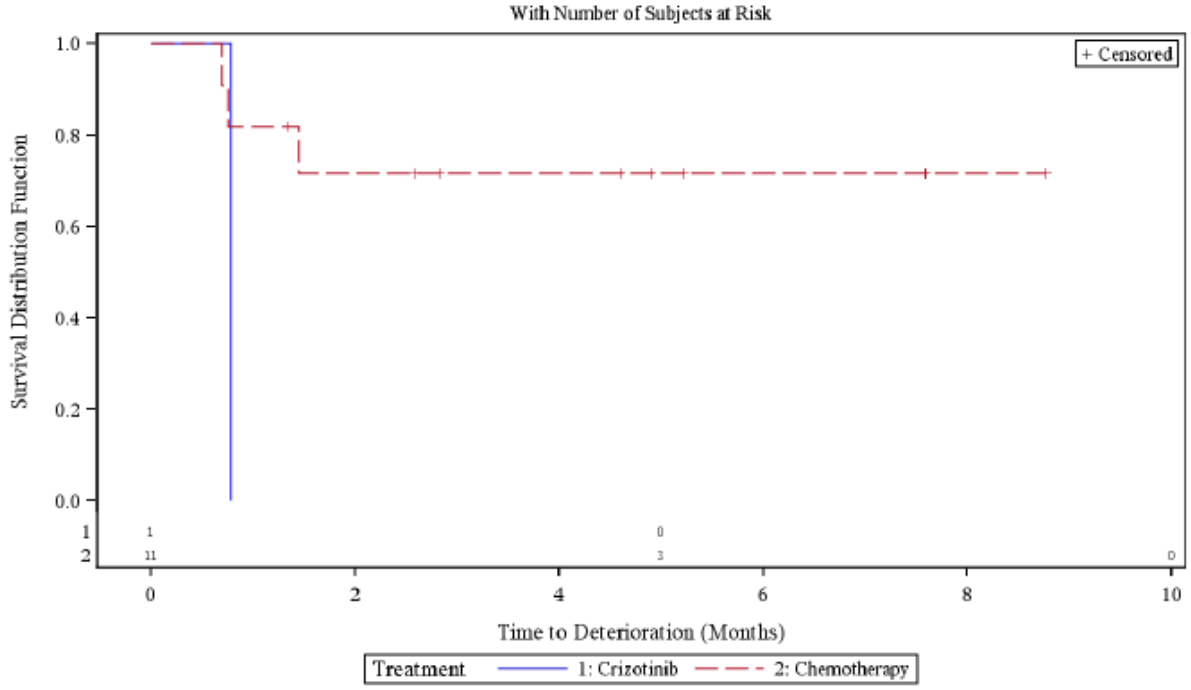
Scale=QLQ C30 Cognitive Functioning, Geographical Region=North America



Scale=QLQ C30 Cognitive Functioning, Geographical Region=Asia



Scale=QLQ C30 Cognitive Functioning, Geographical Region=Other



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Tabelle 4-134: Subgruppenergebnisse (Region) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions -test**
Subgruppe	**Responder/N**	**Anteil Responder**	**Responder/N**	**Anteil Responder**	**RR (95%-KI) p-Wert**	**p-Wert**
Atemnot						
Europa	22/61	36,1%	15/56	26,8%	1,3 [0,8-2,3] 0,281	0,182
Nordamerika	15/27	55,6%	1/16	6,3%	8,9 [1,3-61,1] 0,001	
Asien	28/73	38,4%	12/67	17,9%	2,1 [1,2-3,9] 0,008	
Andere	1/1	100,0%	3/12	25,0%	4,0 [1,5-10,7] 0,119	
Finanzielle Schwierigkeiten						
Europa	10/61	16,4%	13/55	23,6%	0,7 [0,3-1,5] 0,329	0,072
Nordamerika	10/27	37,0%	3/16	18,8%	2,0 [0,6-6,1] 0,207	
Asien	31/73	42,5%	13/67	19,4%	2,2 [1,3-3,8] 0,003	
Andere	0/1	0,0%	1/11	9,1%	NA	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, PRO = Patient Reported Outcome
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population

Für die Subgruppen der Patienten in den verschiedenen Regionen liegt für die Atemnot und die Finanzielle Schwierigkeiten jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,182 bzw. p=0,072). Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib zeigt sich für Atemot in den Subgruppen der Patienten in Nordamerika (p=0,001) und Asien (p=0,008), für Finanzielle Schwierigkeiten ist er der Subgruppe der in Asien behandelten Patienten statistisch signifikant (p=0,003). Alle anderen beobachteten Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-135: Subgruppenergebnisse (Region) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie Docetaxel/Pemetrexed**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions -test**
Subgruppe	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[2]**	**p-Wert**
Übelkeit und Erbrechen						
Europa	36/61 59,0%	4,2 [2,1-8,5]	32/56 57,1%	2,5 [1,6-3,7]	0,76 [0,46-1,23] 0,254	0,144
Nordamerika	18/27 66,7%	2,1 [1,4-4,8]	7/16 43,8%	15,4 [1,5-15,4]	1,54 [0,64-3,73] 0,328	
Asien	51/73 69,9%	1,5 [1,4-3,8]	31/67 46,3%	4,2 [2,7-NA]	1,65 [1,06-2,59] 0,025	
Andere	1/1 100,0%	2,2 [NA-NA]	7/12 58,3%	2,2 [0,8-NA]	1,21 [0,14-10,17] 0,853	
Appetitlosigkeit						
Europa	25/61 41,0%	8,5 [5,0-NA]	32/56 57,1%	1,8 [1,5-3,0]	0,35 [0,20-0,61] <0,001	0,052
Nordamerika	8/27 29,6%	23,6 [11,0-NA]	9/16 56,3%	9,2 [2,1-15,4]	0,37 [0,13-1,01] 0,043	
Asien	37/73 50,7%	13,2 [2,1-15,4]	30/67 44,8%	5,6 [2,8-NA]	1,04 [0,63-1,69] 0,890	
Andere	0/1 0,0%	NA [NA-NA]	3/12 25,0%	NA [2,2-NA]	Ereigniszahl zu gering	

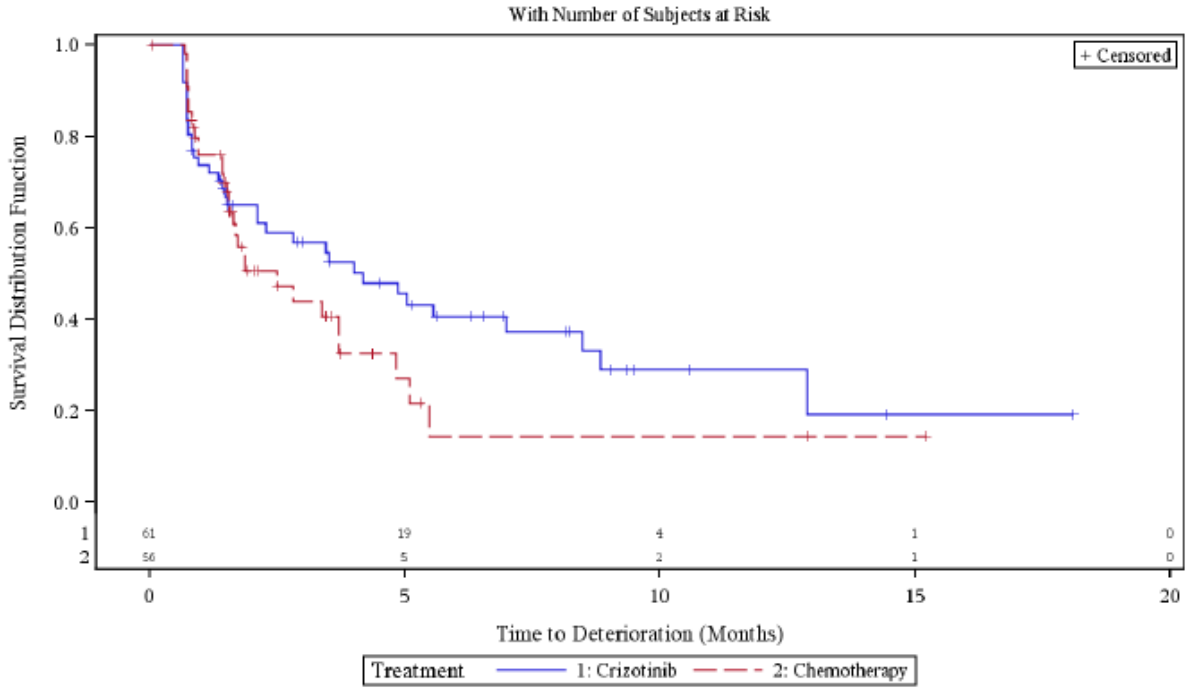
Finanzielle Schwierigkeiten						
Europa	16/61 26,2%	NA [NA-NA]	11/55 20,0%	NA [NA-NA]	0,996 [0,45-2,20] 0,992	
Nordamerika	2/27 7,4%	NA [NA-NA]	6/16 37,5%	15,4 [2,3-15,4]	0,14 [0,03-0,70] 0,006	
Asien	15/73 20,5%	NA [17,1-NA]	19/67 28,4%	NA [7,9-NA]	0,58 [0,29-1,15] 0,115	0,192
Andere	0/1 0,0%	NA [NA-NA]	3/11 27,3%	NA [0,8-NA]	Ereigniszahl zu gering	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
[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

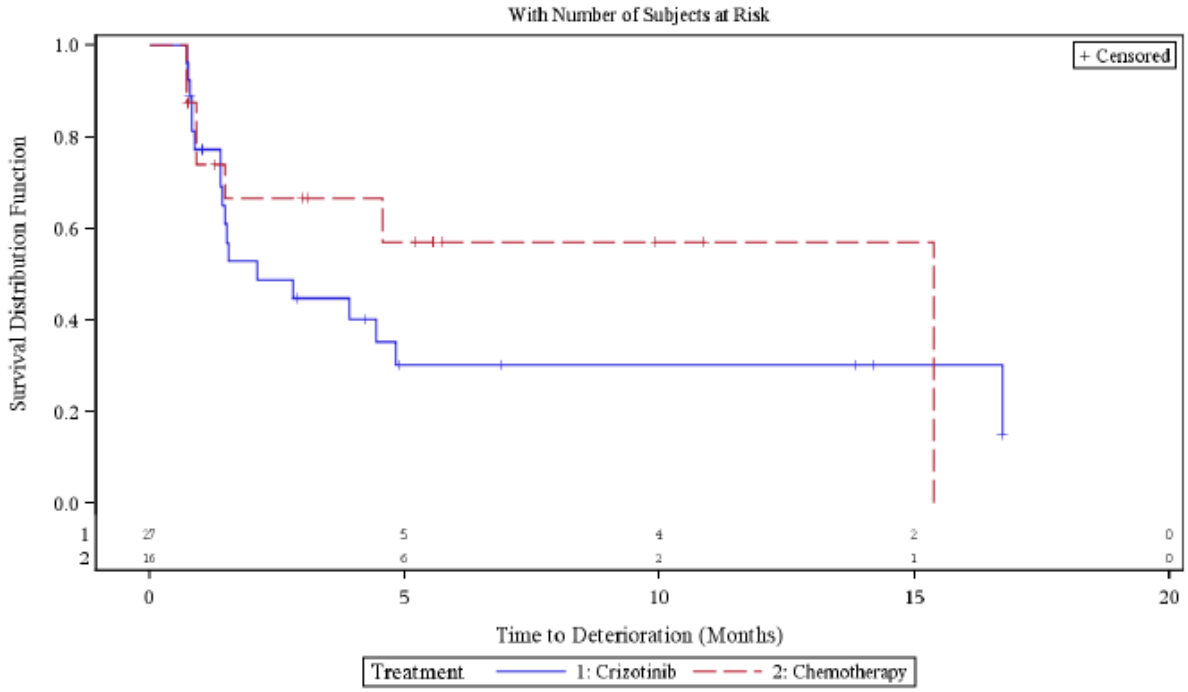
Für Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit und Finanzielle Schwierigkeiten liegt jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation in den Time-to-Deterioration Analysen vor (p=0,144, p=0,052 bzw. p=0,192). Im Falle von Übelkeit und Erbrechen liegt für Asien ein statistisch signifikanter Vorteil der Chemotherapie gegenüber Crizotinib vor (p=0,025). Für Appetitlosigkeit ist in den Regionen Europa und Nordamerika ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib zu erkennen (p<0,001 bzw. p=0,043). Für Finanzielle Schwierigkeiten liegt für Nordamerika ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib vor (p=0,006). Alle weiteren Subgruppeneffekte sind nicht statistisch signifikant.

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen – Time-to-Deterioration Analysen (Reihenfolge: 1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: Andere)

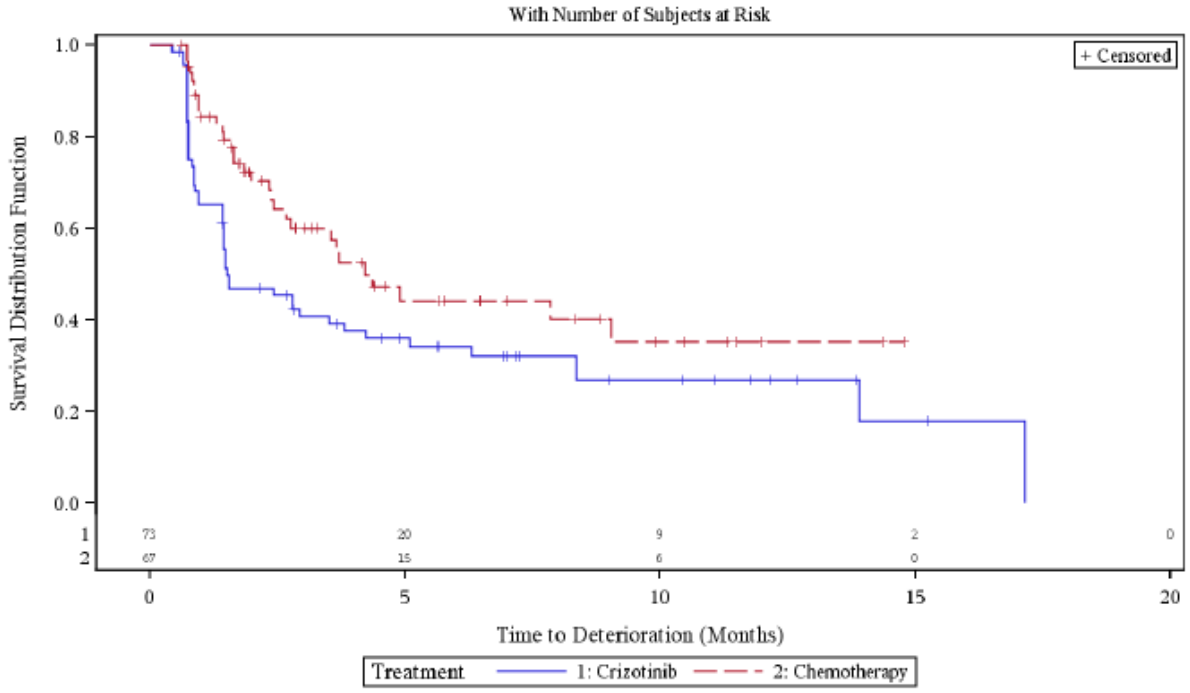
Scale=QLQ C30 Nausea and Vomiting, Geographical Region=Europe



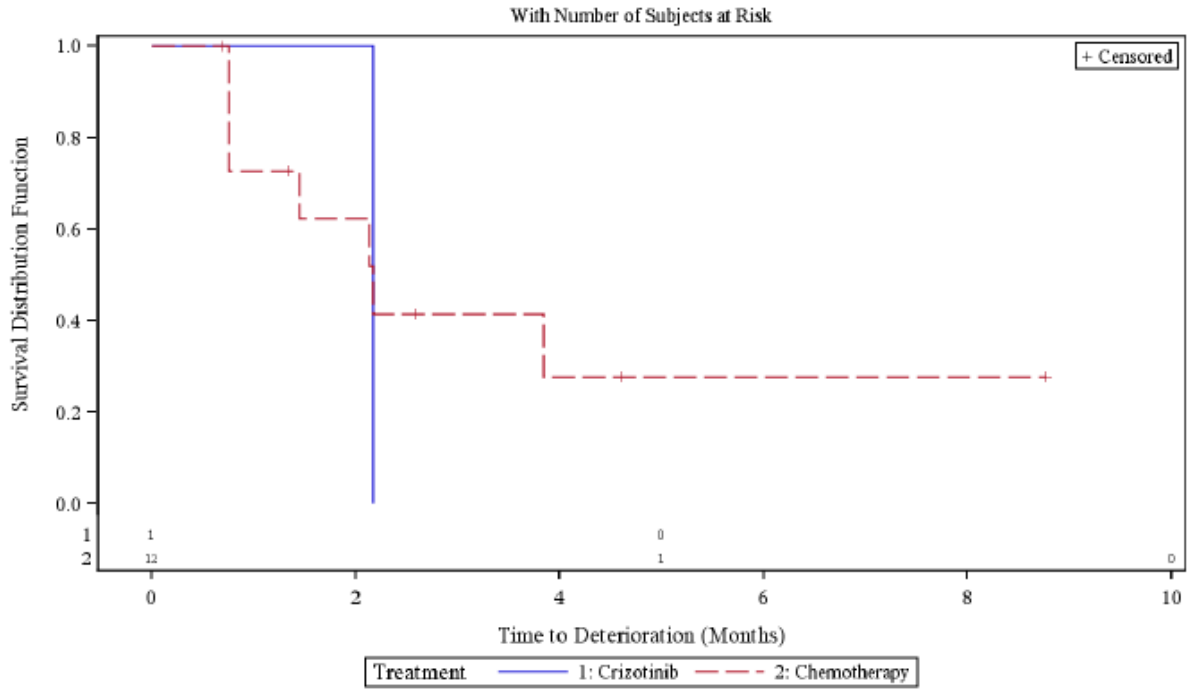
Scale=QLQ C30 Nausea and Vomiting, Geographical Region=North America



Scale=QLQ C30 Nausea and Vomiting, Geographical Region=Asia



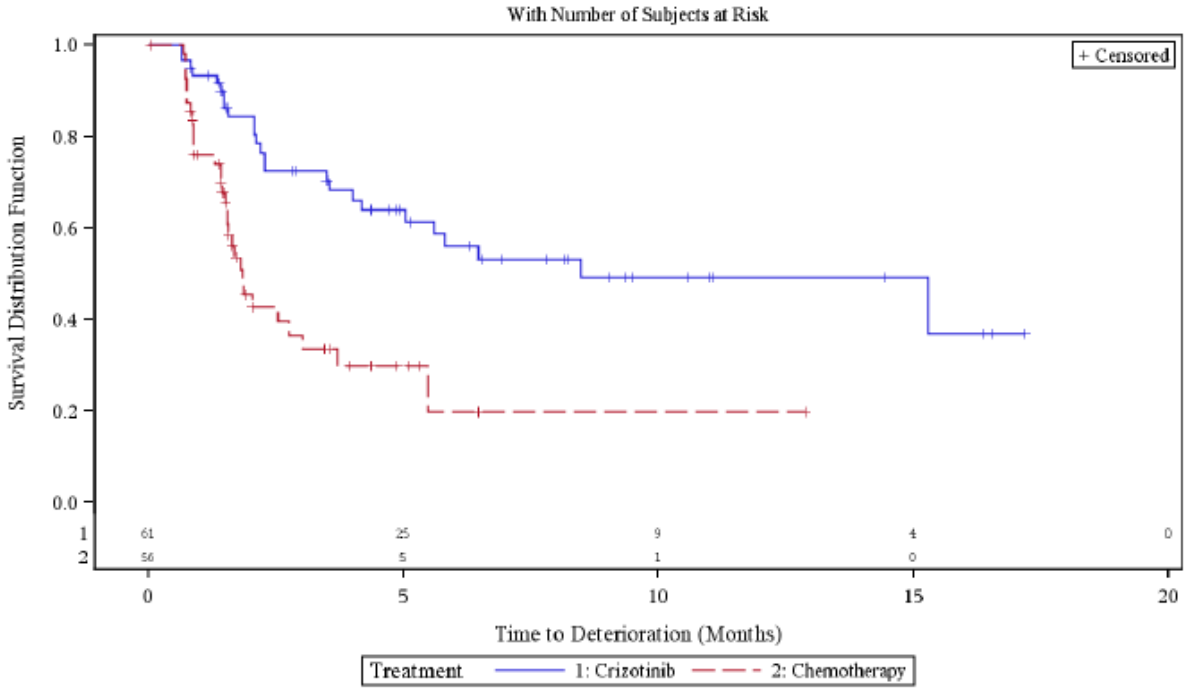
Scale=QLQ C30 Nausea and Vomiting, Geographical Region=Other



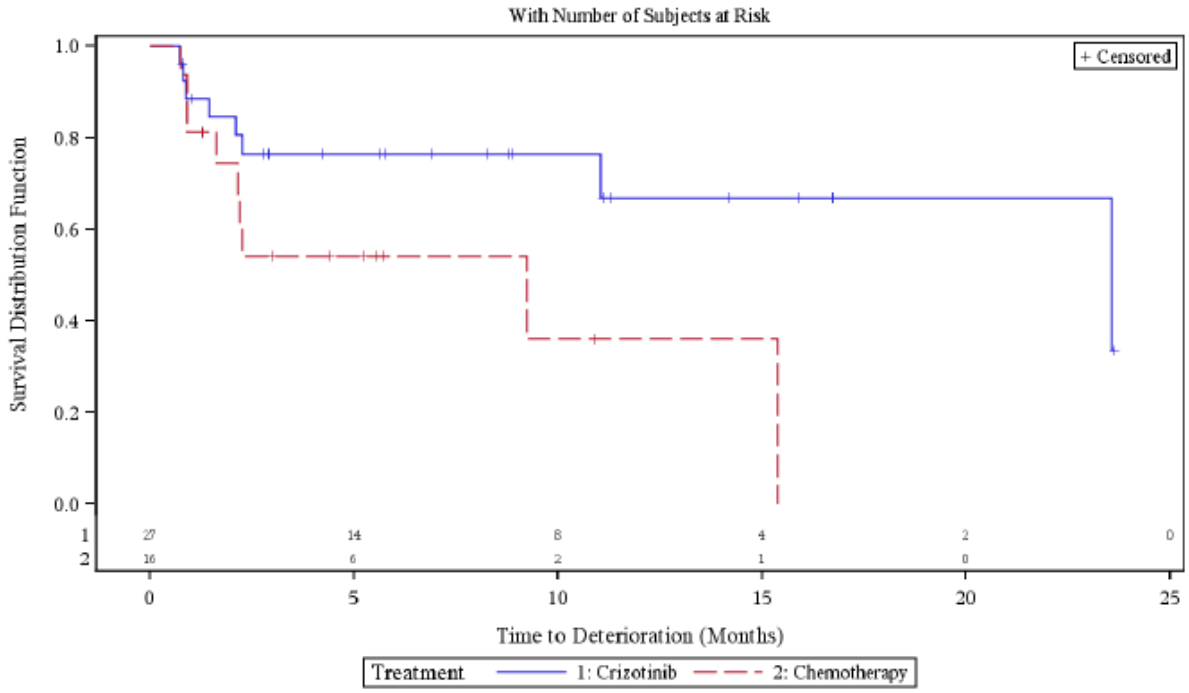
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit – Time-to-Deterioration Analysen (Reihenfolge: 1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: Andere)

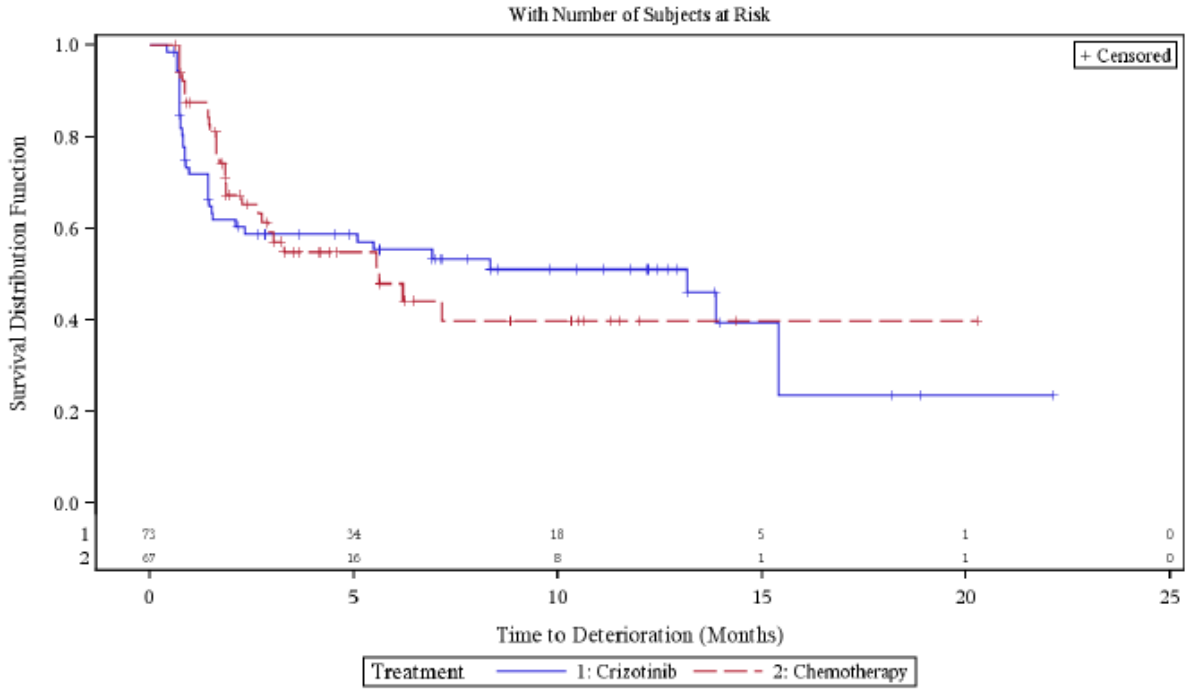
Scale=QLQ C30 Appetite Loss, Geographical Region=Europe



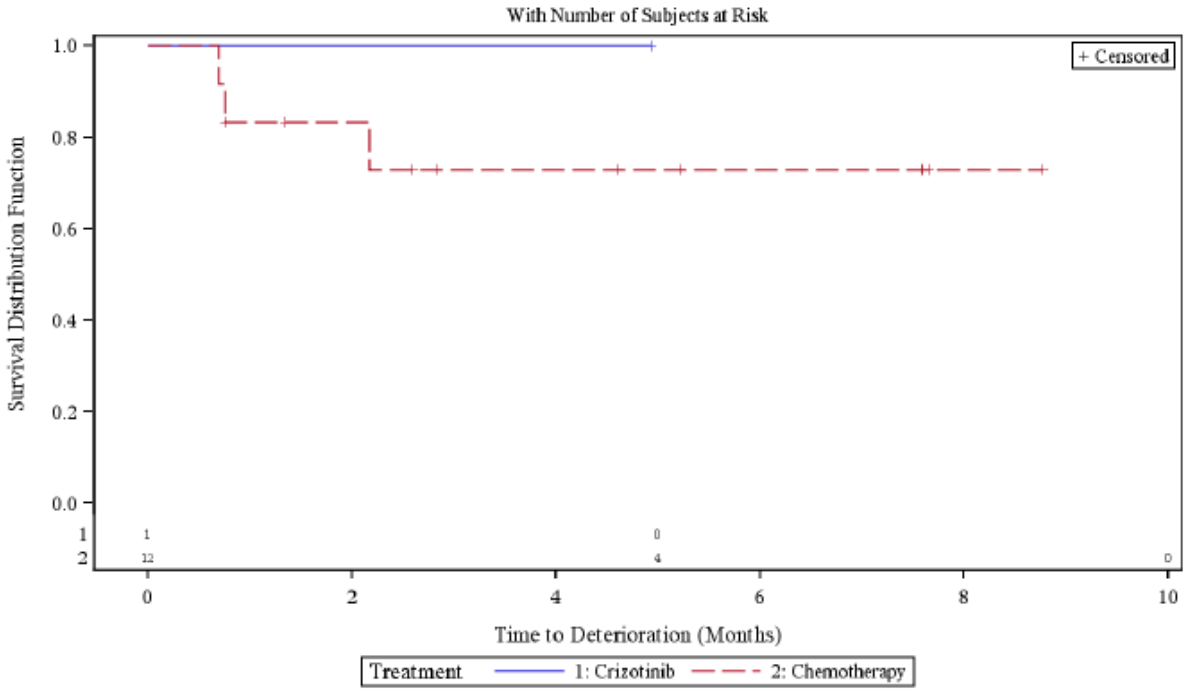
Scale=QLQ C30 Appetite Loss, Geographical Region=North America



Scale=QLQ C30 Appetite Loss, Geographical Region=Asia



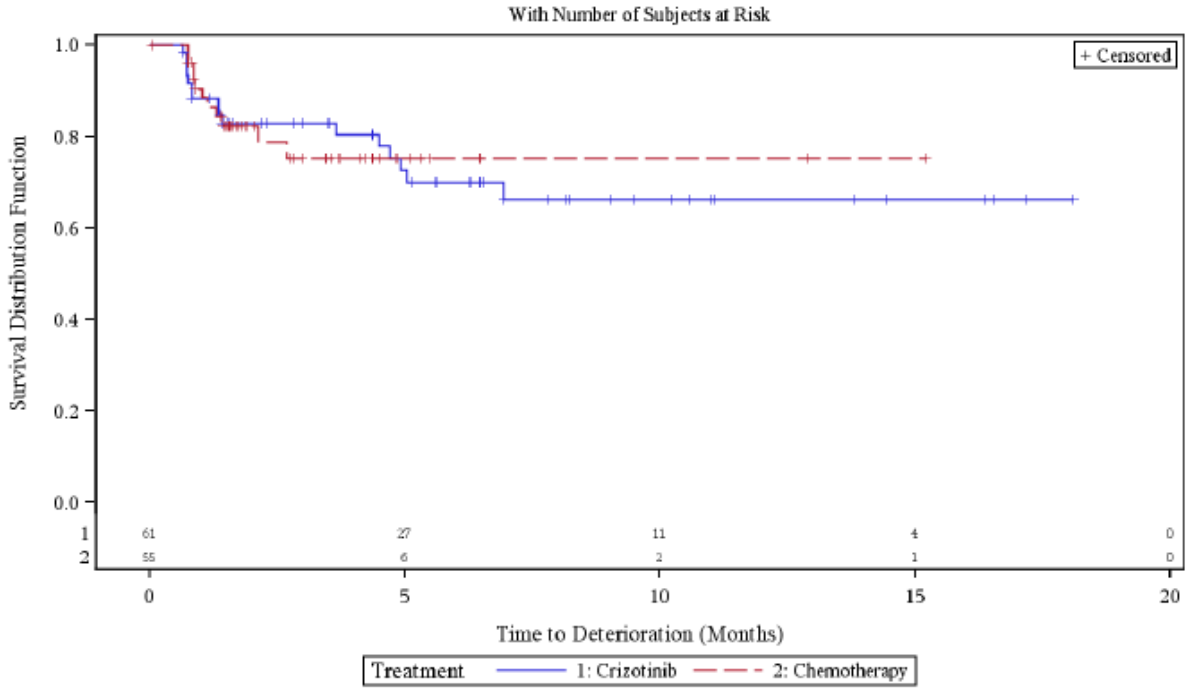
Scale=QLQ C30 Appetite Loss, Geographical Region=Other



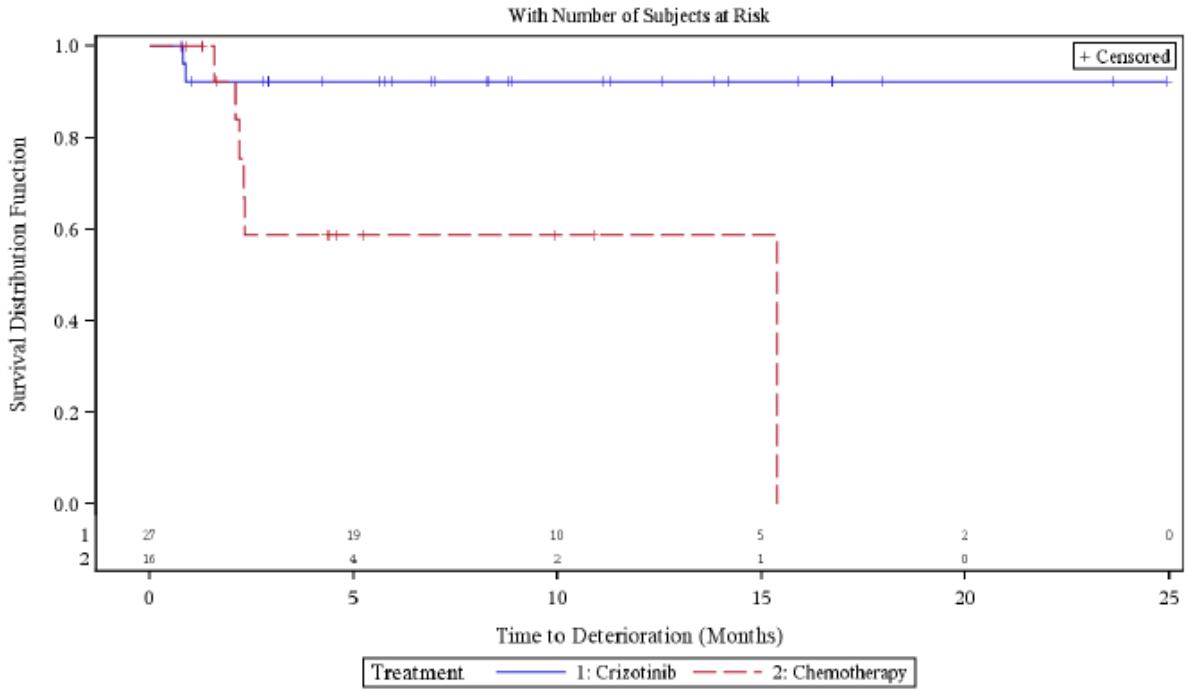
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten – Time-to-Deterioration Analysen (Reihenfolge: 1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: Andere)

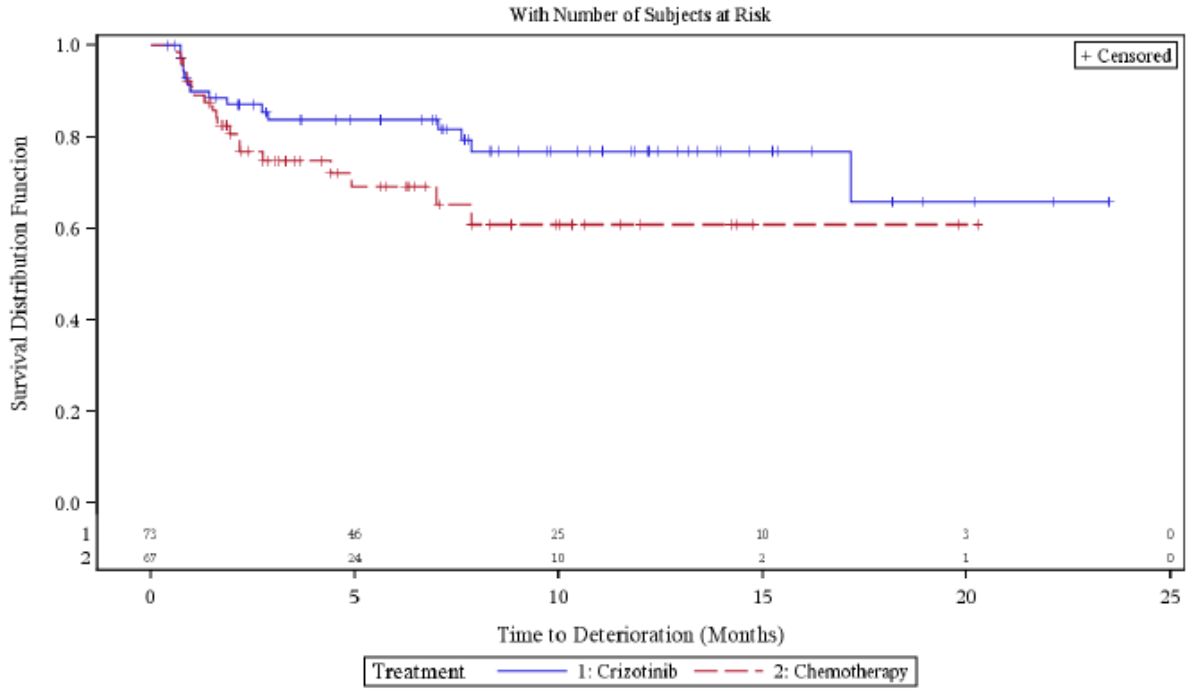
Scale=QLQ C30 Financial Difficulties, Geographical Region=Europe



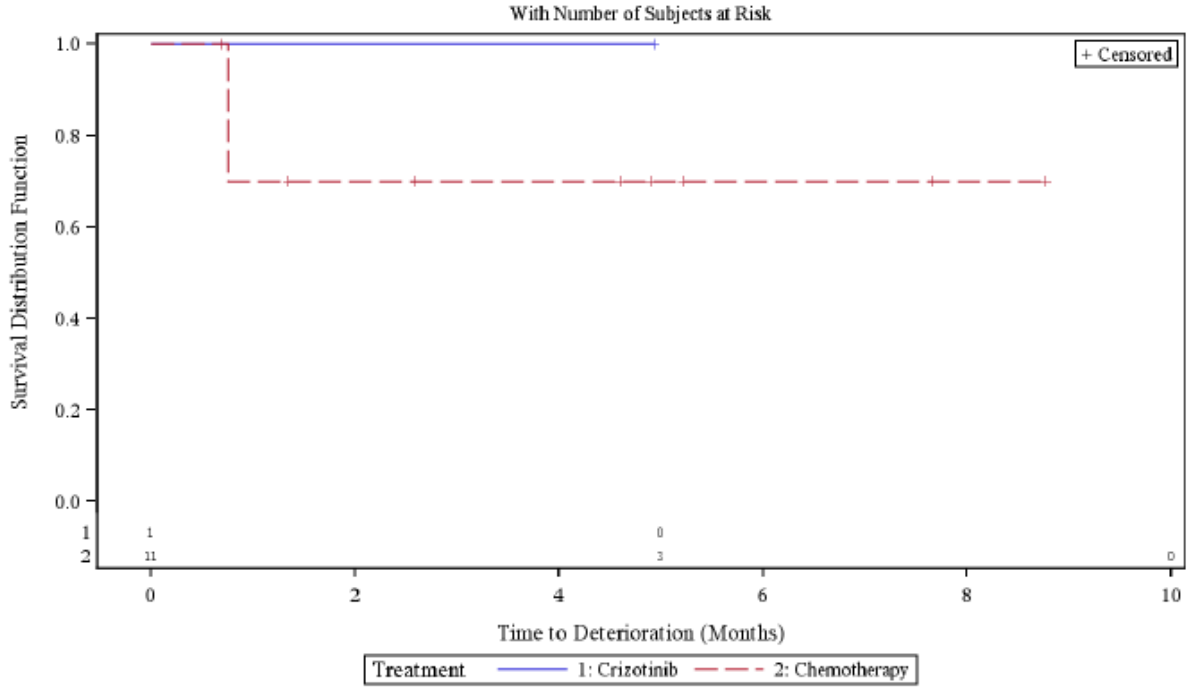
Scale=QLQ C30 Financial Difficulties, Geographical Region=North America



Scale=QLQ C30 Financial Difficulties, Geographical Region=Asia



Scale=QLQ C30 Financial Difficulties, Geographical Region=Other



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: ECOG-PS

Tabelle 4-136: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions-test**
Sub-gruppe	**Responder/N**	**Anteil Responder**	**Responder/N**	**Anteil Responder**	**RR (95%-KI) p-Wert**	**p-Wert**
Müdigkeit						
ECOG-PS=0-1	64/144	44,4%	30/140	21,4%	2,1 [1,4-3,0] <0,001	0,157
ECOG-PS=2	11/18	61,1%	1/11	9,1%	6,7 [>1,0-45,2] 0,006	
Schlaflosigkeit						
ECOG-PS=0-1	43/143	30,1%	37/140	26,4%	1,1 [0,8-1,7] 0,496	0,104
ECOG-PS=2	10/18	55,6%	2/11	18,2%	3,1 [0,8-11,4] 0,047	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
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 Müdigkeit und Schlaflosigkeit jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,157 bzw. p=0,104). Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib zeigt sich für Müdigkeit in beiden Subgruppen, für Schlaflosigkeit nur in der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS=2 (p=0,047).

Tabelle 4-137: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie Docetaxel/Pemetrexed**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions -test**
Subgruppe	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[2]**	**p-Wert**
Müdigkeit						
ECOG-PS=0-1	77/144 53,5%	8,3 [5,6-12,5]	97/140 69,3%	1,6 [1,4-1,9]	0,50 [0,37-0,68] <0,001	0,138
ECOG-PS=2	7/18 38,9%	7,7 [1,6-NA]	8/11 72,7%	1,0 [0,7-1,5]	0,17 [0,05-0,60] 0,002	
Übelkeit und Erbrechen						
ECOG-PS=0-1	92/144 63,9%	2,8 [1,5-4,9]	74/140 52,9%	3,7 [2,4-4,8]	1,10 [0,81-1,50] 0,524	0,130
ECOG-PS=2	14/18 77,8%	1,3 [0,8-4,0]	3/11 27,3%	3,4 [3,4-NA]	2,52 [0,72-8,86] 0,126	
Finanzielle Schwierigkeiten						
ECOG-PS=0-1	30/144 20,8%	NA [NA-NA]	33/138 23,9%	15,4 [15,4-NA]	0,64 [0,39-1,06] 0,082	0,171
ECOG-PS=2	3/18 16,7%	NA [NA-NA]	6/11 54,5%	2,2 [1,0-2,7]	0,26 [0,07-1,06] 0,043	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

[1] mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte

[2] zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests; Abweichungen zur Signifikanz der entsprechenden Konfidenzintervalle sind den unterschiedlichen methodischen Ansätzen geschuldet (Cox Proportional Hazards Modelle bzw. Log-Rank-Test)

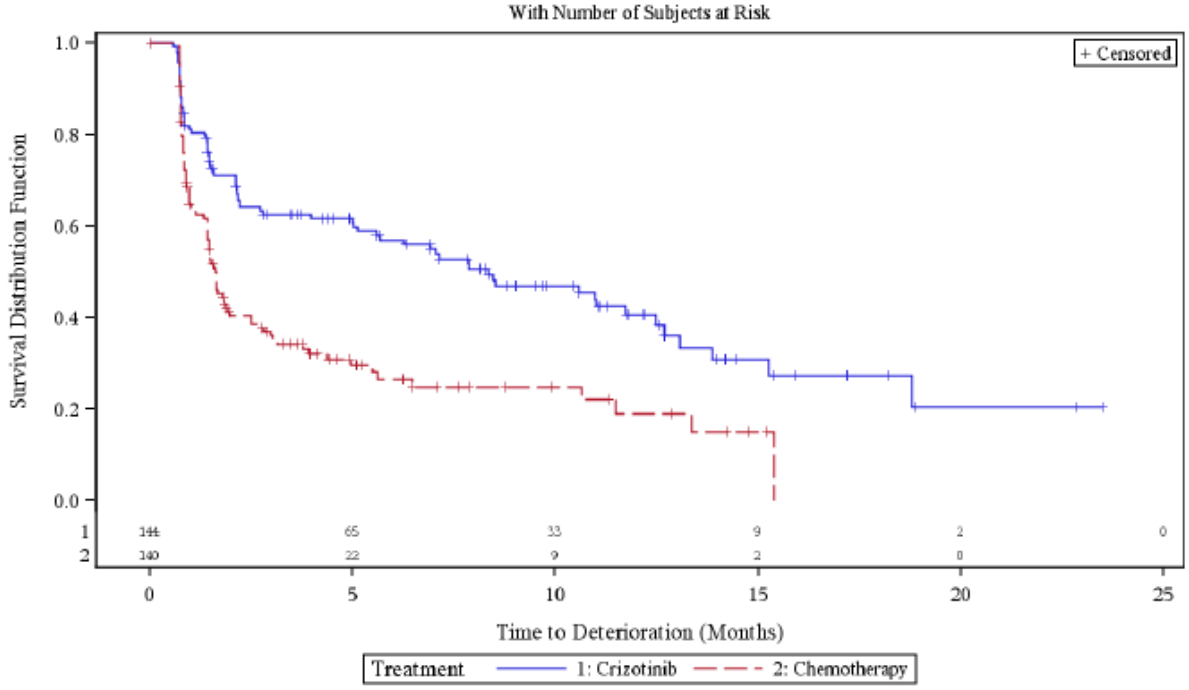
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population

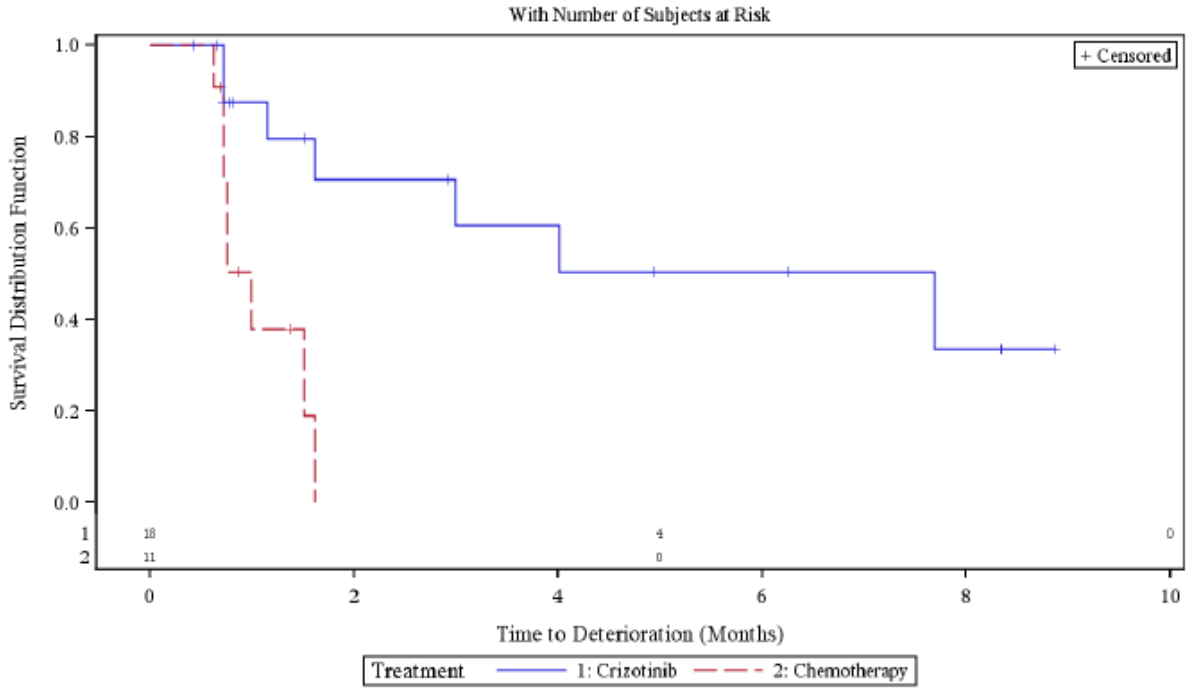
Für Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen und Finanzielle Schwierigkeiten liegt jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation in den Time-to-Deterioration Analysen vor (p=0,138, p=0,130 bzw. p=0,171). Im Falle von Müdigkeit liegt für beide Subgruppen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib vor, der für Patienten mit ECOG-PS=2 etwas stärker ausgeprägt ist als für Patienten mit ECOG-PS=0-1. Für Übelkeit und Erbrechen sind keine statistisch signifikanten Unterschiede in beiden Subgruppen zu erkennen. Für Finanzielle Schwierigkeiten liegt für die Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS=2 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib vor (p=0,043), für Patienten mit ECOG-PS=0-1 ist ein deutlicher numerischer Trend zugunsten von Crizotinib zu beobachten, der jedoch knapp die statistische Signifikanz verfehlt.

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Müdigkeit – Time-to-Deterioration Analysen (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2)

Scale=QLQ C30 Fatigue, ECOG PS=0/1



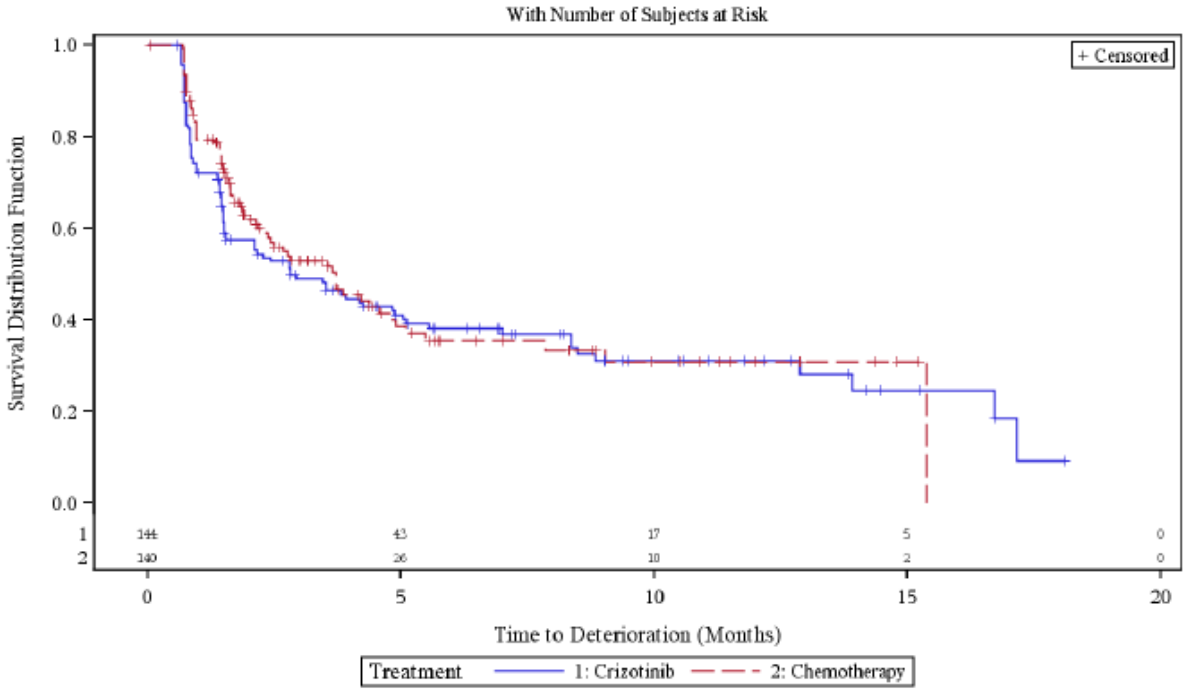
Scale=QLQ C30 Fatigue, ECOG PS=2



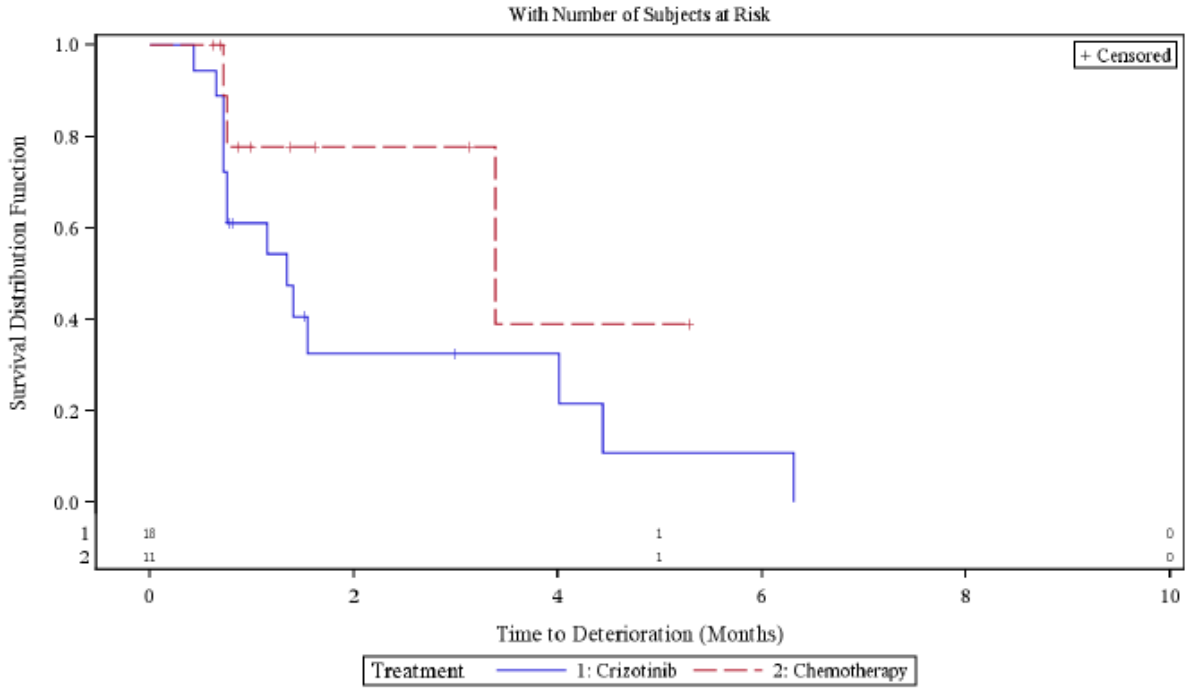
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen – Time-to-Deterioration Analysen (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2)

Scale=QLQ C30 Nausea and Vomiting, ECOG PS=0/1



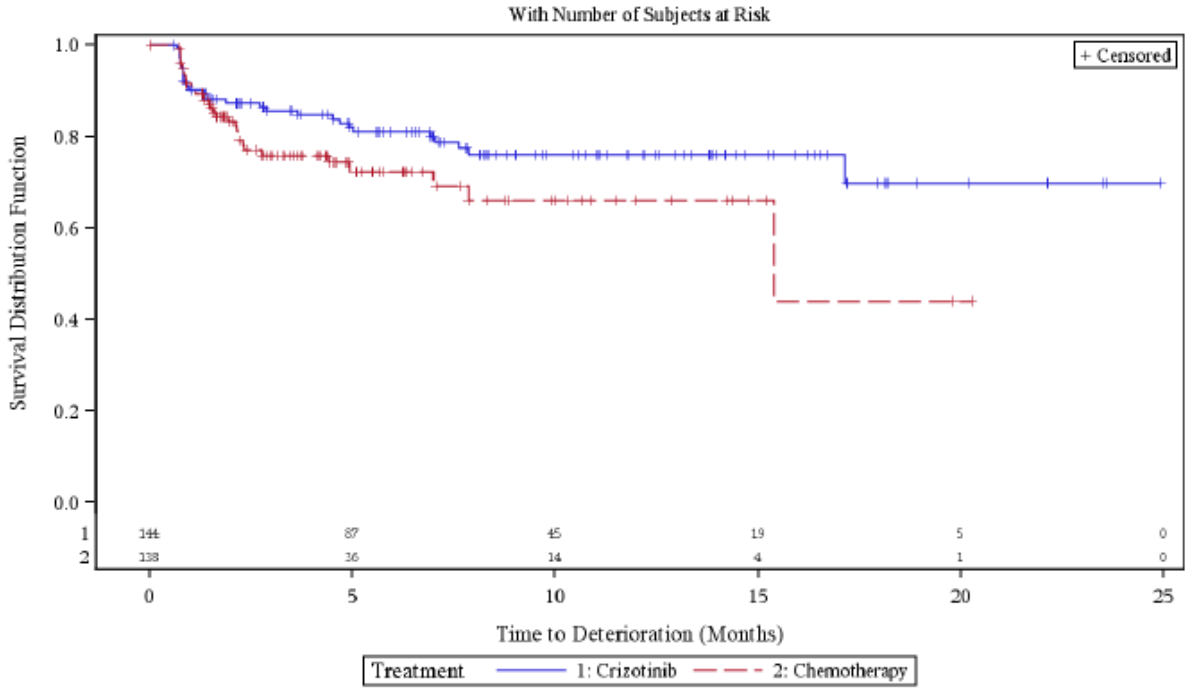
Scale=QLQ C30 Nausea and Vomiting, ECOG PS=2



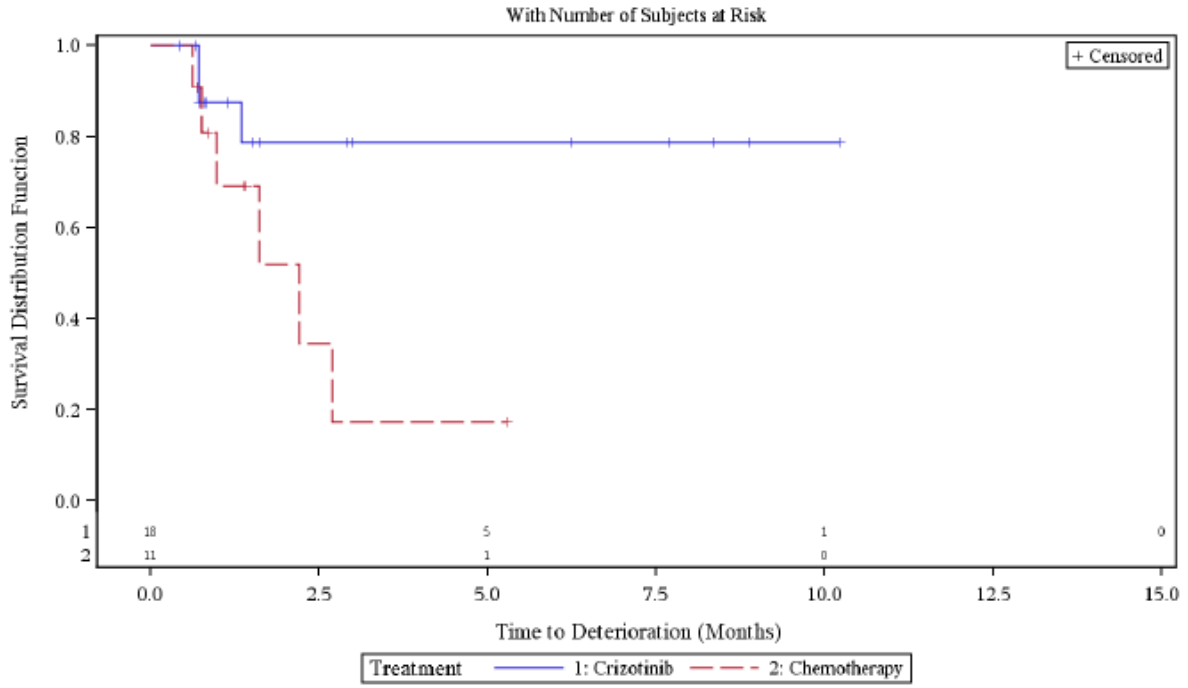
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten – Time-to-Deterioration Analysen (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2)

Scale=QLQ C30 Financial Difficulties, ECOG PS=0/1



Scale=QLQ C30 Financial Difficulties, ECOG PS=2



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-138: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions-test**
Sub-gruppe	**Responder/N**	**Anteil Responder**	**Responder/N**	**Anteil Responder**	**RR (95%-KI) p-Wert**	**p-Wert**
Kognitive Funktion						
Männlich	17/70	24,3%	10/68	14,7%	1,7 [0,8-3,3] 0,156	0,071
Weiblich	14/92	15,2%	18/82	22,0%	0,7 [0,4-1,3] 0,252	
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48) 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 die Kognitive Funktion ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,071). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

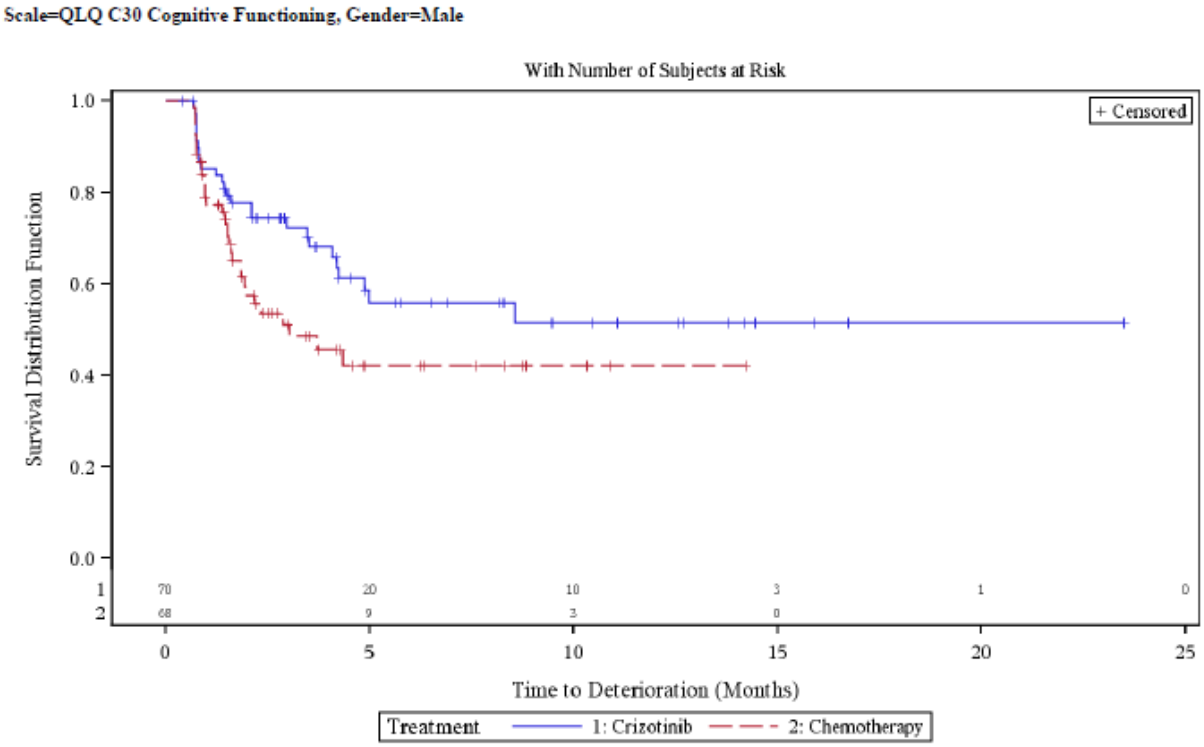
Tabelle 4-139: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

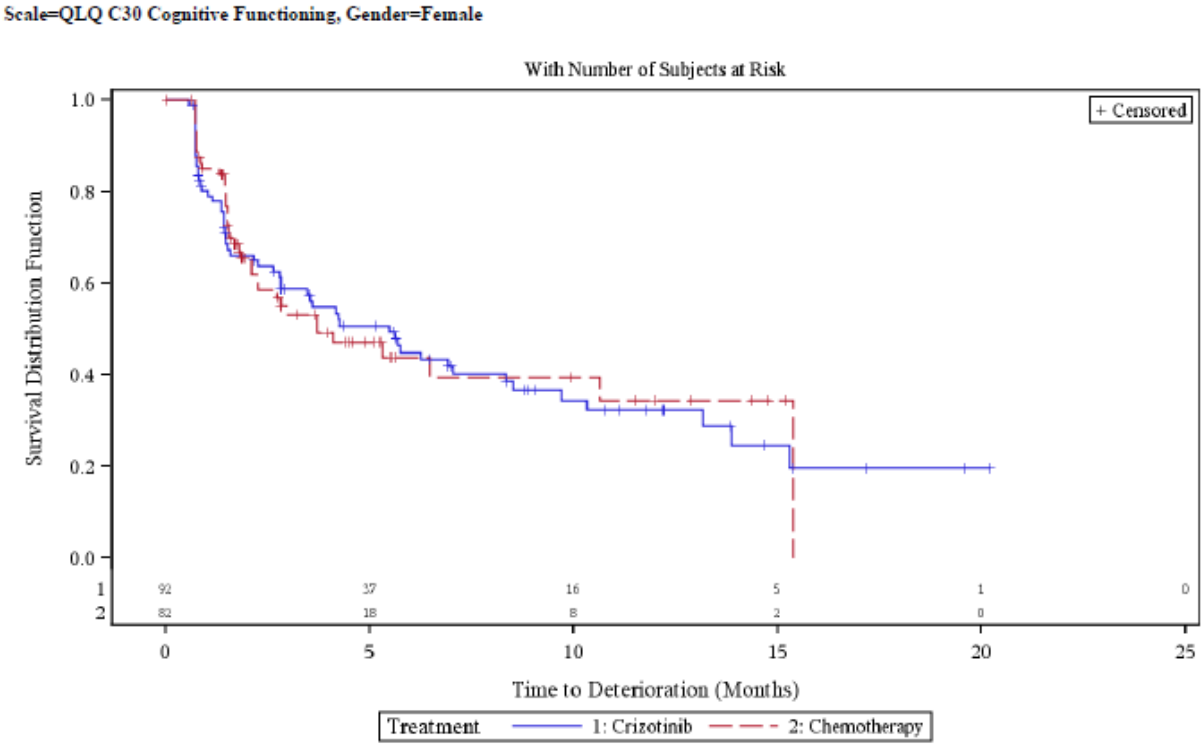
PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie Docetaxel/Pemetrexed**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions-test**
Subgruppe	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[2]**	**p-Wert**
Kognitive Funktion						
Männlich	26/70 37,1%	NA [4,2-NA]	32/68 47,1%	3,0 [1,8-NA]	0,62 [0,37-1,05] 0,069	0,084
Weiblich	56/92 60,9%	5,5 [2,8-8,3]	40/82 48,8%	3,7 [2,2-15,4]	1,02 [0,68-1,55] 0,909	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
[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 Kognitive Funktion liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation in den Time-to-Deterioration Analysen vor (p=0,084). Für die männlichen Patienten liegt ein deutlicher numerischer Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie vor, der allerdings nicht statistisch signifikant ist. Für die weiblichen Patienten ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapien zu erkennen.

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion – Time-to-Deterioration Analysen (oben: männlich, unten: weiblich)





Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Tabelle 4-140: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie Docetaxel/Pemetrexed**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions -test**
Subgruppe	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[2]**	**p-Wert**
Verstopfung						
Männlich	42/69 60,9%	3,0 [1,5-7,7]	25/68 36,8%	3,6 [2,2-NA]	1,44 [0,87-2,37] 0,149	0,139
Weiblich	63/92 68,5%	1,4 [0,9-2,2]	31/82 37,8%	7,2 [3,5-15,4]	2,33 [1,51-3,59] <0,001	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

[1] mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte

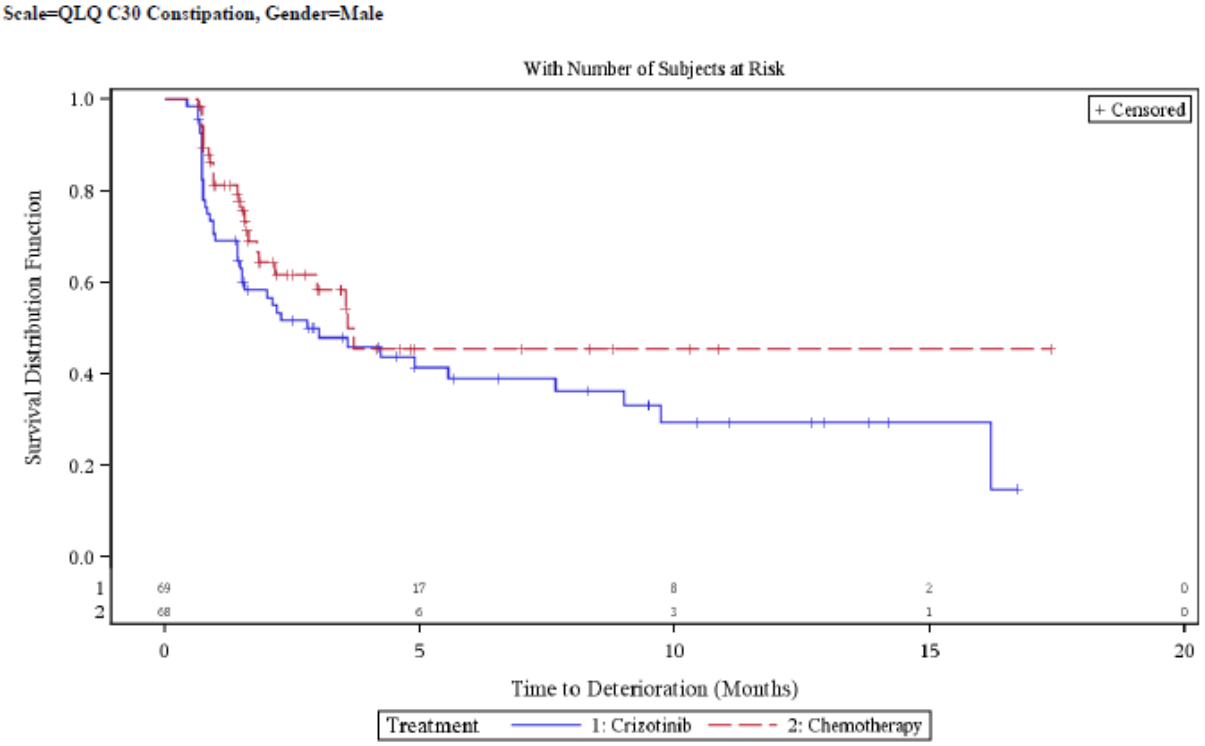
[2] zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests

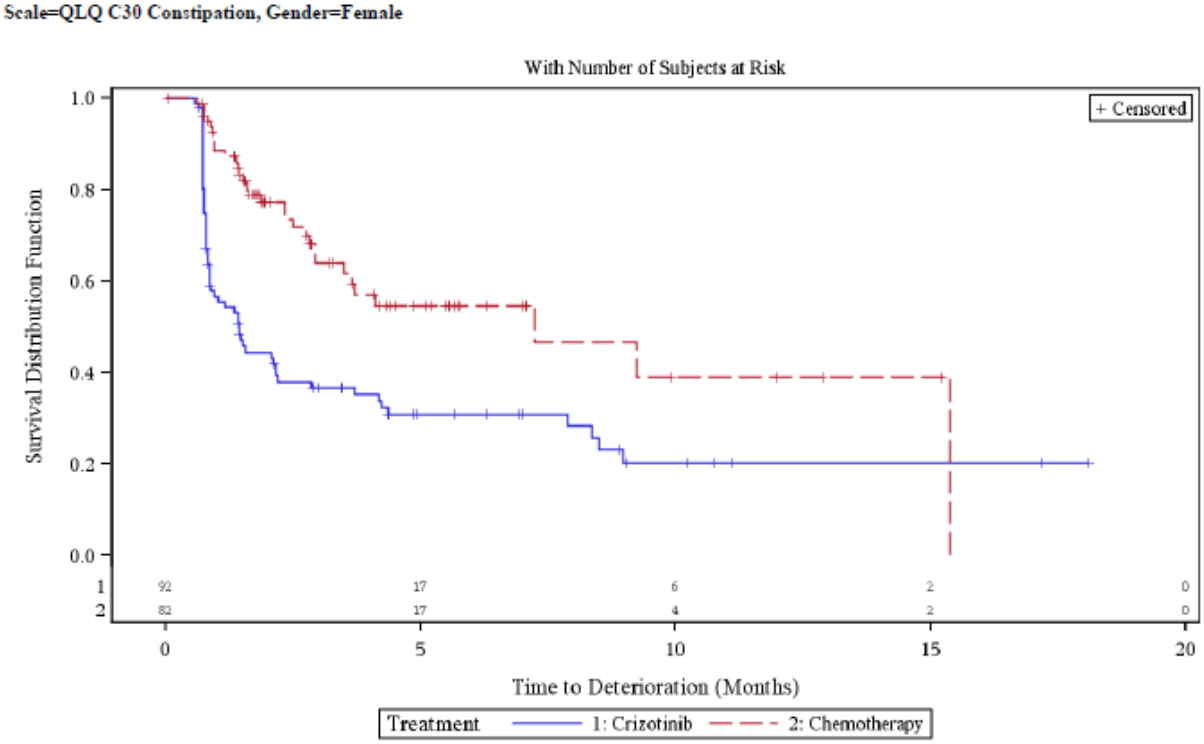
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population

Für Verstopfung liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation in den Time-to-Deterioration Analysen vor (p=0,139). Für die weiblichen Patienten liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Chemotherapie vor (p<0,001). Für die männlichen Patienten ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapien zu erkennen.

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Verstopfung – Time-to-Deterioration Analysen (oben: männlich, unten: weiblich)





Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Tabelle 4-141: Subgruppenergebnisse (EGFR-Vortherapie) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions -test**
Subgruppe	**Responder/N**	**Anteil Responder**	**Responder/N**	**Anteil Responder**	**RR (95%-KI) p-Wert**	**p-Wert**
Kognitive Funktion						
EGFR-Vortherapie	5/19	26,3%	1/17	5,9%	4,5 [0,6-34,6] 0,101	0,116
Keine EGFR-Vortherapie	26/143	18,2%	27/133	20,3%	0,9 [0,6-1,5] 0,655	
Soziale Funktion						
EGFR-Vortherapie	14/19	73,7%	4/17	23,5%	3,1 [1,3-7,7] 0,003	0,032
Keine EGFR-Vortherapie	53/143	37,1%	36/133	27,1%	1,4 [<1,0-1,9] 0,076	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
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 EGFR-Vortherapie liegt für die Kognitive Funktion ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,116). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils nicht statistisch signifikant; auch der Behandlungseffekt für die Gesamtstudie war für diese Lebensqualitäts-Dimension nicht statistisch signifikant.

Für die Soziale Funktion liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,032). In der sehr kleinen Subgruppe der Patienten mit EGFR-Vortherapie ist ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib zu sehen (p=0,003), während der Effekt in der Subgruppe der Patienten ohne EGFR-Vortherapie nicht statistisch signifikant ist.

Tabelle 4-142: Subgruppenergebnisse (EGFR-Vortherapie) für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie Docetaxel/Pemetrexed**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions -test**
Subgruppe	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[2]**	**p-Wert**
Kognitive Funktion						
EGFR-Vortherapie	8/19 42,1%	10,3 [5,0-NA]	11/17 64,7%	2,2 [1,3-NA]	0,42 [0,16-1,13] 0,077	0,178
Keine EGFR-Vortherapie	74/143 51,7%	5,6 [4,1-9,7]	61/133 45,9%	3,7 [2,3-15,4]	0,91 [0,65-1,29] 0,604	
Soziale Funktion						
EGFR-Vortherapie	4/19 21,1%	20,8 [12,4-20,8]	11/17 64,7%	1,6 [0,9-NA]	0,11 [0,02-0,49] <0,001	0,032
Keine EGFR-Vortherapie	60/143 42,0%	13,9 [6,2-NA]	67/133 50,4%	3,0 [2,1-6,5]	0,63 [0,44-0,89] 0,008	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

[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

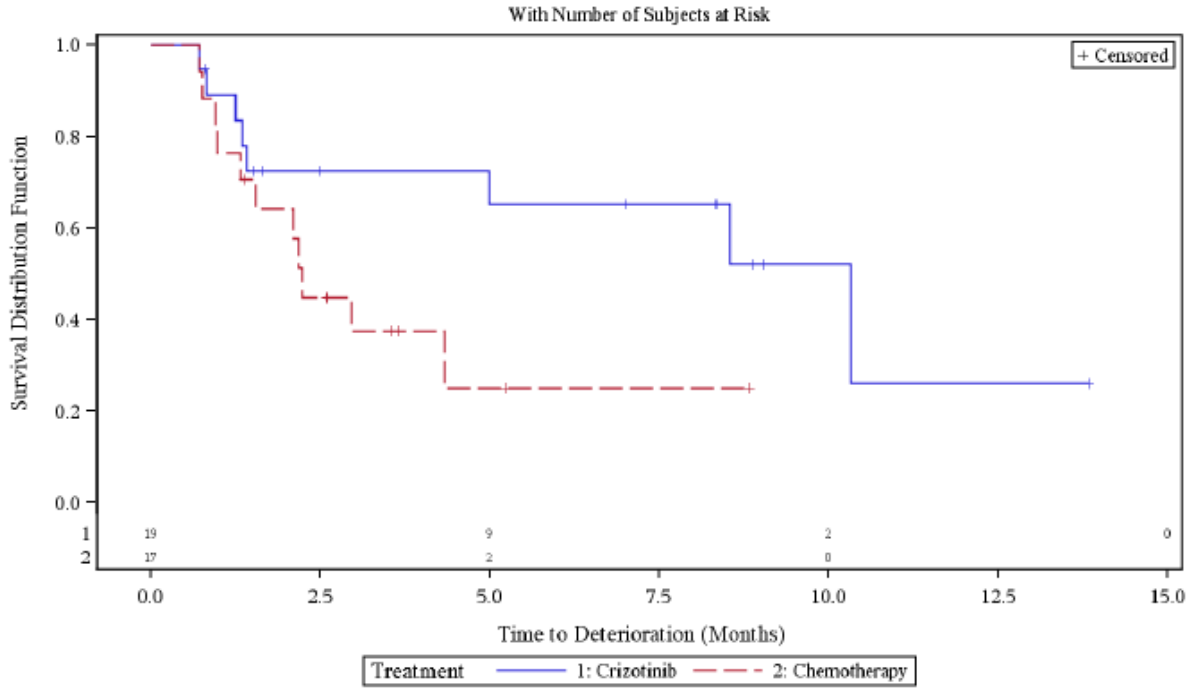
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population

Für die Kognitive Funktion liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,178). In beiden Subgruppen ist jeweils ein numerischer Trend zugunsten von Crizotinib gegeben, der jedoch in beiden Fällen nicht statistisch signifikant ist.

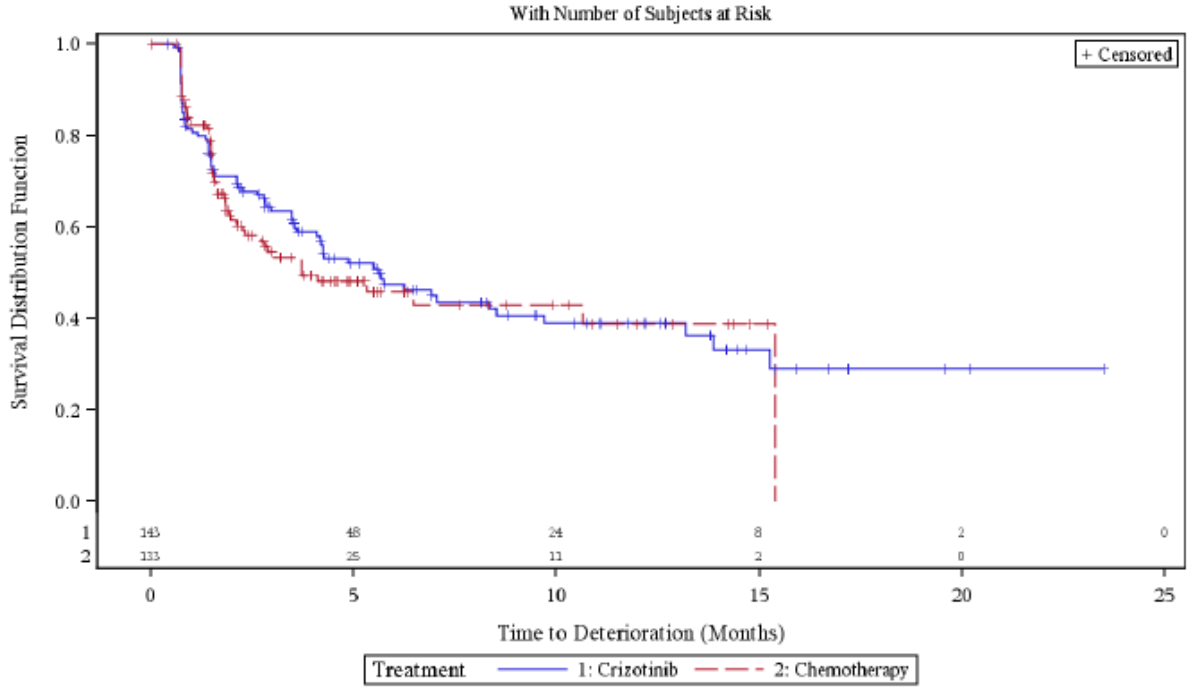
Für die Soziale Funktion ist ein Beleg für Effektmodifikation gegeben (p=0,032). In beiden Subgruppen liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib vor (p<0,001 bzw. p=0,032).

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion – Time-to-Deterioration Analysen (oben: EGFR-Vortherapie, unten: keine EGFR-Vortherapie)

Scale=QLQ C30 Cognitive Functioning, Prior EGFR TKI Treatment=Yes



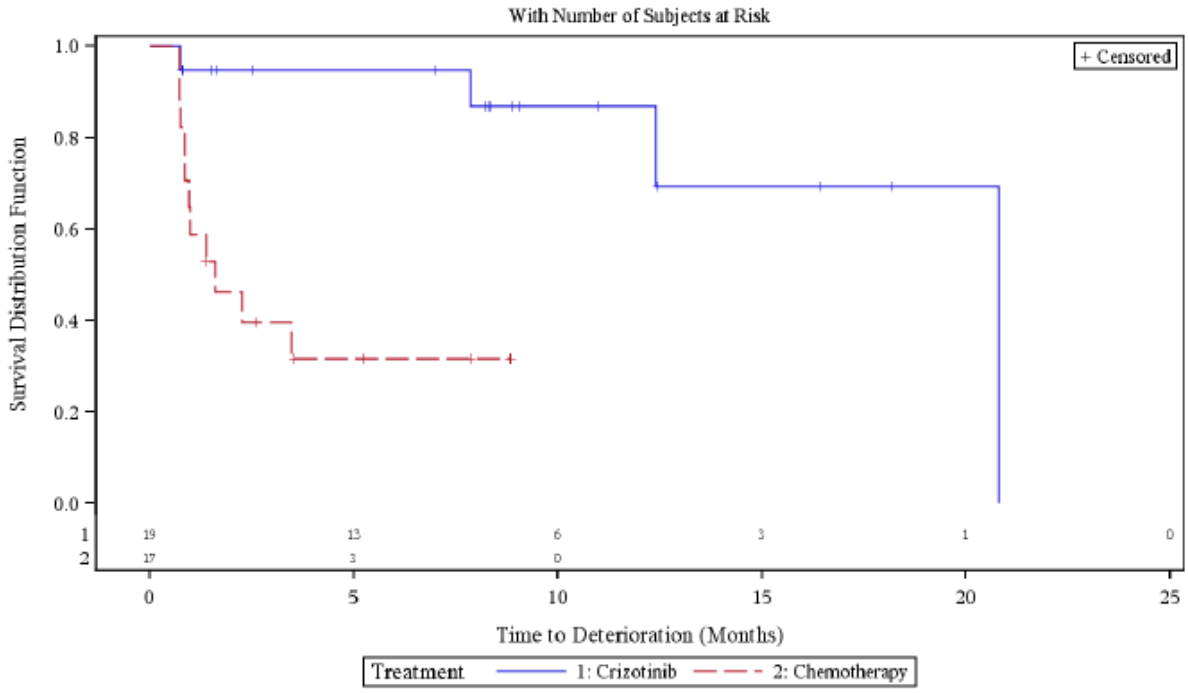
Scale=QLQ C30 Cognitive Functioning, Prior EGFR TKI Treatment=No



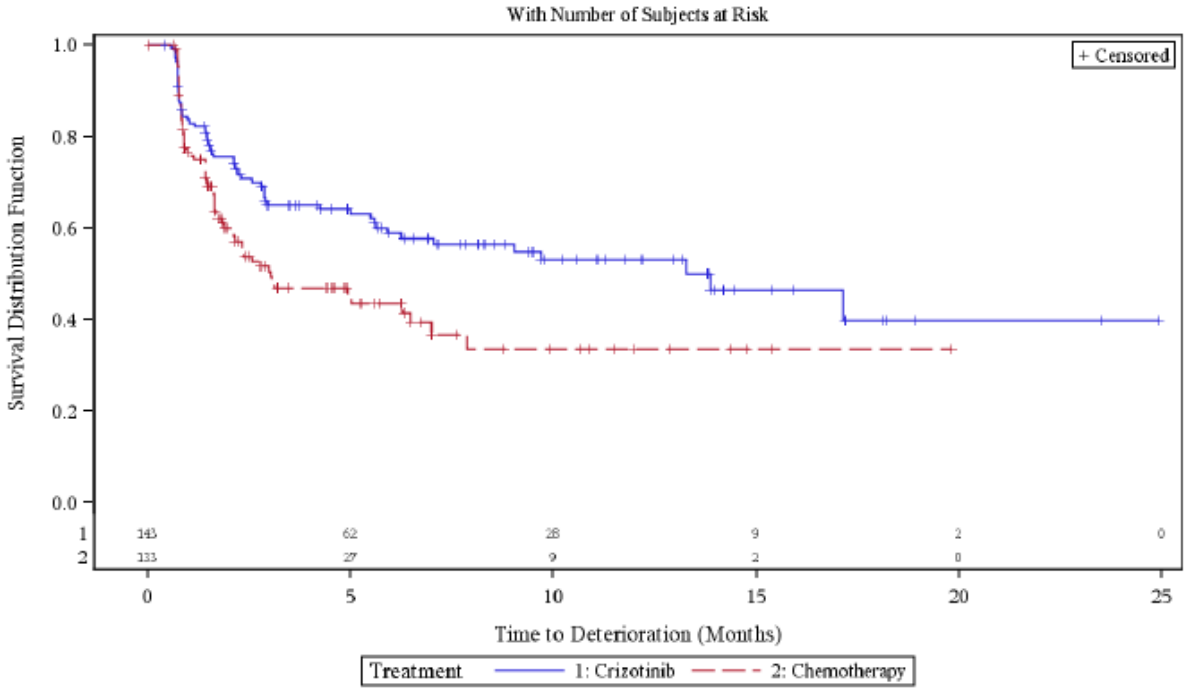
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion – Time-to-Deterioration Analysen (oben: EGFR-Vortherapie, unten: keine EGFR-Vortherapie)

Scale=QLQ C30 Social Functioning, Prior EGFR TKI Treatment=Yes



Scale=QLQ C30 Social Functioning, Prior EGFR TKI Treatment=No



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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 4-143: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13

Symptome	**Interaktions-p-Wert**					
	Alter	**Hirn-metastasen**	**Region**	**ECOG-PS**	**Geschlecht**	**EGFR-Vortherapie**
Responderanalysen (Verbesserung)						
Atemnot	p=0,952	p=0,792	p=0,568	p=0,668	p=0,180	p=0,675
Husten	p=0,986	p=0,301	p=0,660	p=0,441	p=0,845	p=0,976
Bluthusten	p=0,977	p=0,255	p=0,998	p=1,000	p=0,572	p=1,000
Mundschmerzen	p=0,354	p=0,546	p=0,277	p=0,978	p=0,922	p=0,922
Schluckbeschwerden	p=0,810	p=0,565	p=0,435	p=0,672	p=0,193	p=0,660
Periphere Neuropathie	p=0,435	p=0,101	p=0,537	p=0,599	p=0,526	p=0,745
Haarausfall	p=0,715	p=0,807	p=0,762	p=0,854	p=0,106	p=0,639
Schmerzen (Thorax)	p=0,581	p=0,008	p=0,524	p=0,960	p=0,801	p=0,869
Schmerzen (Arm oder Schulter)	p=0,345	p=0,754	p=0,786	p=0,714	p=0,068	p=0,423
Schmerzen (andere)	p=0,143	p=0,812	p=0,865	p=0,878	p=0,003	p=0,229
Time-to-Deterioration						
Atemnot	p=0,924	p=0,090	p=0,960	p=0,860	p=0,371	p=0,323
Husten	p=0,586	p=0,559	p=0,005	p=0,566	p=0,511	p=0,988
Bluthusten	p=0,970	p=0,348	p=0,855	p=0,793	p=0,386	p=0,152
Mundschmerzen	p=0,020	p=0,697	p=0,687	p=0,328	p=0,117	p=0,820
Schluckbeschwerden	p=0,332	p=0,295	p=0,739	p=0,947	p=0,055	p=0,114
Periphere Neuropathie	p=0,706	p=0,801	p=0,160	p=0,533	p=0,551	p=0,557
Haarausfall	p=0,008	p=0,014	p=0,162	p=0,831	p=0,007	p=0,220
Schmerzen (Thorax)	p=0,582	p=0,004	p=0,634	p=0,482	p=0,361	p=0,291
Schmerzen (Arm oder Schulter)	p=0,942	p=0,150	p=0,655	p=0,069	p=0,918	p=0,960
Schmerzen (andere)	p=0,949	p=0,239	p=0,946	p=0,292	p=0,390	p=0,338

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-144: Subgruppenergebnisse (Alter) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions-test**
Sub-gruppe	**Responder/N**	**Anteil Responder**	**Responder/N**	**Anteil Responder**	**RR (95%-KI) p-Wert**	**p-Wert**
Schmerzen (andere)						
< 65 Jahre	50/137	36,5%	42/128	32,8%	1,1 [0,8-1,6] 0,529	0,143
≥ 65 Jahre	12/23	52,2%	4/17	23,5%	2,2 [0,9-5,7] 0,068	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, PRO = Patient Reported Outcome
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population

Für die Subgruppen der Patienten < 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre liegt für Schmerzen (andere) ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,143). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils nicht statistisch signifikant; auch der Behandlungseffekt für die Gesamtstudie war für diese Symptomatik Lebensqualitäts-Dimension nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-145: Subgruppenergebnisse (Alter) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie Docetaxel/Pemetrexed**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions -test**
Subgruppe	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[2]**	**p-Wert**
Mundschmerzen						
< 65 Jahre	45/138 32,6%	18,1 [16,0-NA]	53/133 39,8%	4,8 [3,5-15,4]	0,57 [0,38-0,86] 0,007	0,020
≥ 65 Jahre	14/23 60,9%	2,8 [1,4-13,8]	5/17 29,4%	4,9 [4,9-NA]	1,96 [0,70-5,50] 0,189	
Haarausfall						
< 65 Jahre	30/138 21,7%	NA [16,1-NA]	69/133 51,9%	2,6 [1,7-10,1]	0,25 [0,16-0,39] <0,001	0,008
≥ 65 Jahre	10/22 45,5%	8,3 [2,1-NA]	6/17 35,3%	7,7 [2,8-NA]	1,07 [0,38-2,98] 0,900	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

[1] mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte

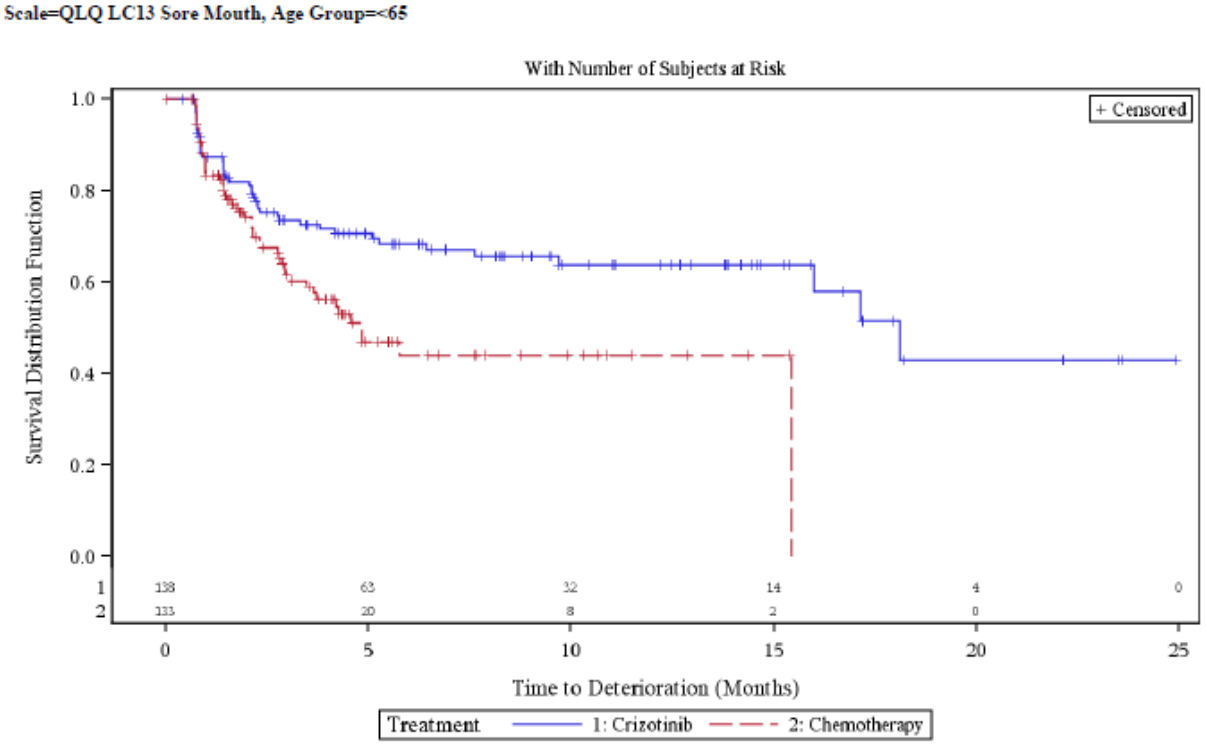
[2] zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests

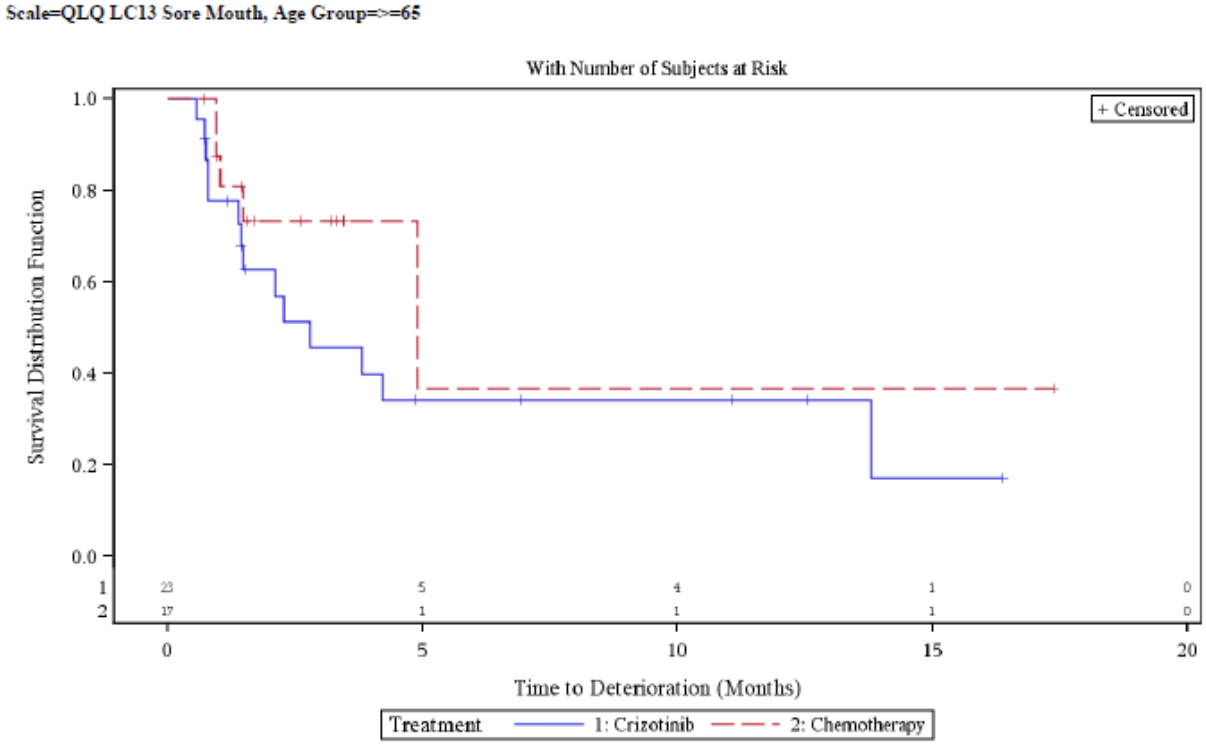
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population

Für die Subgruppen der Patienten < bzw. ≥ 65 Jahre liegt für die Symptome Mundschmerzen und Haarausfall jeweils ein Beleg für Effektmodifikation in den Time-to-Deterioration Analysen vor (p=0,020 bzw. p=0,008). Für die Subgruppe der < 65-Jährigen ist für beide Symptome jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie gegeben (p=0,007 bzw. p<0,001). Für die ≥ 65-Jährigen ist bei beiden Symptomen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapien zu erkennen.

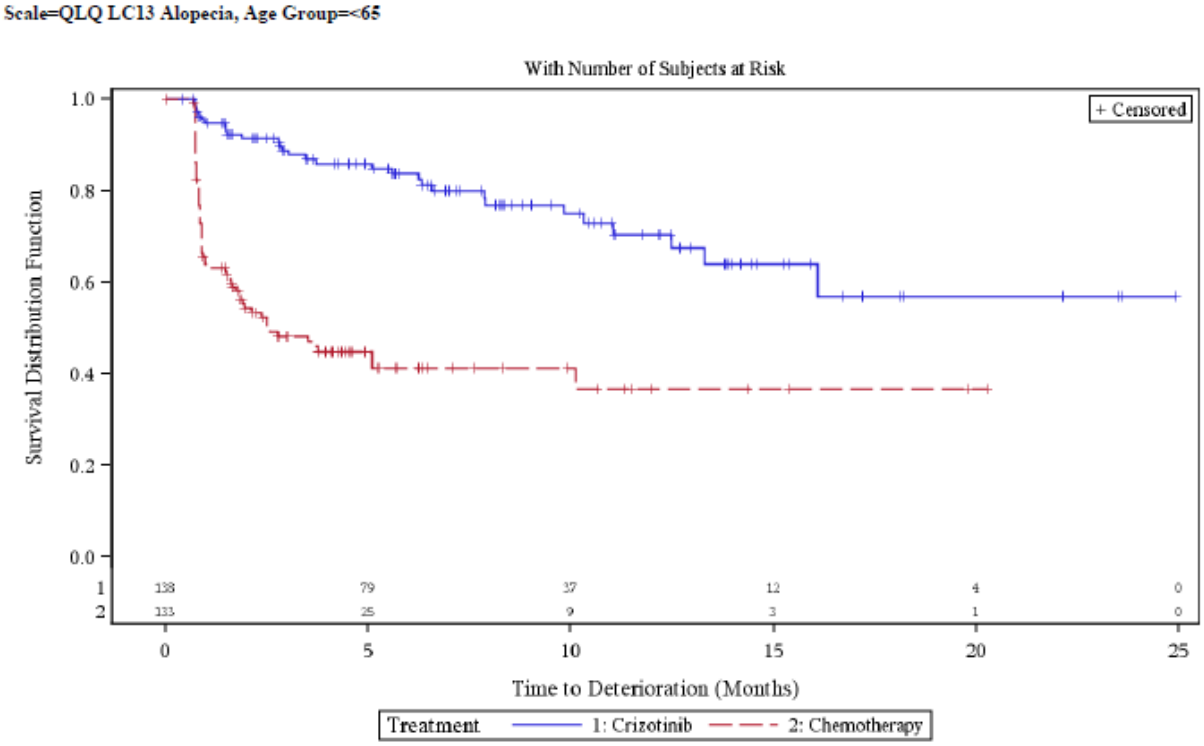
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Mundschmerzen – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Alter < 65 Jahre, unten: Alter ≥ 65 Jahre)

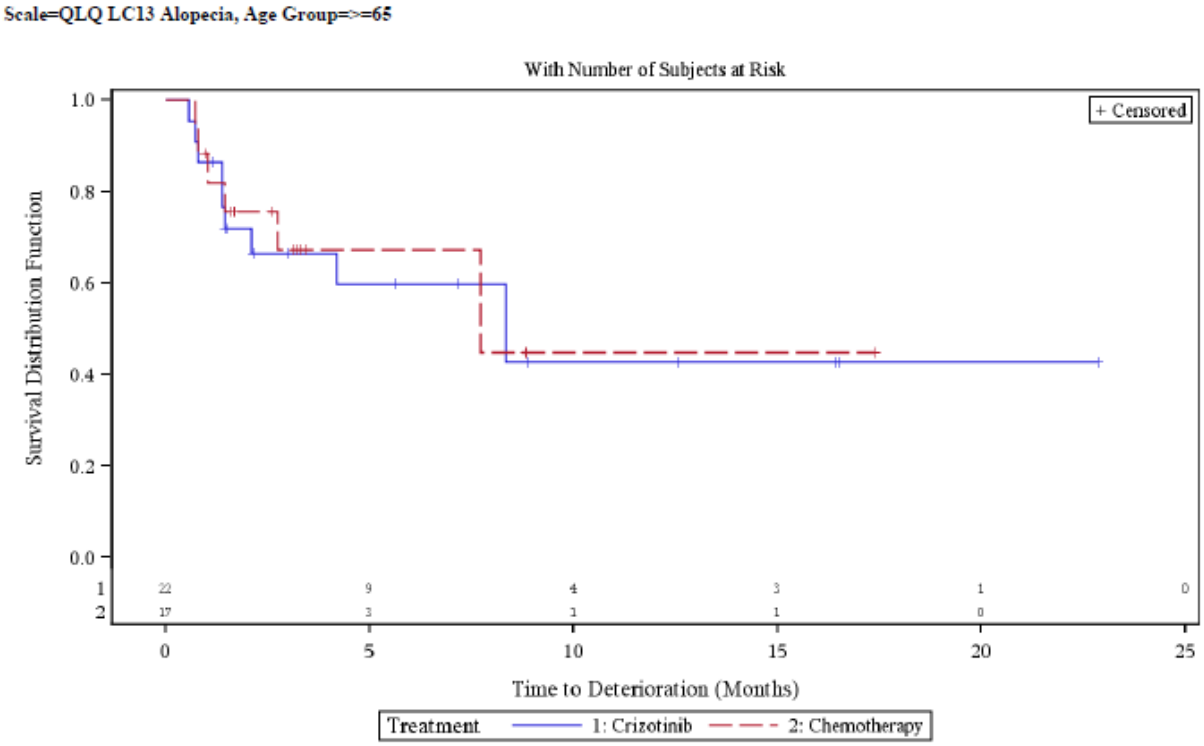




Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Haarausfall – Time-to-Deterioration Analysen (oben: Alter < 65 Jahre, unten: Alter ≥ 65 Jahre)





Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Hirnmetastasen

Tabelle 4-146: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions-test**
Sub-gruppe	**Responder/N**	**Anteil Responder**	**Responder/N**	**Anteil Responder**	**RR (95%-KI) p-Wert**	**p-Wert**
Periphere Neuropathie						
Hirn-metastasen	6/56	10,7%	10/48	20,8%	0,5 [0,2-1,3] 0,154	0,101
Keine Hirn-metastasen	19/105	18,1%	14/102	13,7%	1,3 [0,7-2,5] 0,391	
Schmerzen (Thorax)						
Hirn-metastasen	19/55	34,5%	17/48	35,4%	1,0 [0,6-1,7] 0,926	0,008
Keine Hirn-metastasen	45/105	42,9%	16/100	16,0%	2,7 [1,6-4,4] <0,001	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
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 die Periphere Neuropathie ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,101). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils nicht statistisch signifikant; auch der Behandlungseffekt für die Gesamtstudie war für diese Symptomatik nicht statistisch signifikant.

Für Schmerzen (Thorax) liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,008). In der Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen ist ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib zu sehen (p<0,001), während der Effekt in der Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen nicht statistisch signifikant ist.

Tabelle 4-147: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie Docetaxel/Pemetrexed**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions-test**
Subgruppe	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[2]**	**p-Wert**
Atemnot						
Hirn-metastasen	28/56 50,0%	6,2 [3,5-18,8]	23/48 47,9%	3,7 [1,4-NA]	0,79 [0,45-1,39] 0,403	0,090
Keine Hirn-metastasen	43/105 41,0%	13,9 [6,2-NA]	64/102 62,7%	1,9 [1,6-2,8]	0,41 [0,27-0,61] <0,001	
Haarausfall						
Hirn-metastasen	21/55 38,2%	9,8 [6,3-NA]	22/48 45,8%	3,5 [1,5-NA]	0,54 [0,29-1,01] 0,046	0,014
Keine Hirn-metastasen	19/105 18,1%	NA [NA-NA]	53/102 52,0%	2,8 [1,8-10,1]	0,21 [0,12-0,36] <0,001	
Schmerzen (Thorax)						
Hirn-metastasen	18/55 32,7%	18,1 [10,4-NA]	14/48 29,2%	NA [NA-NA]	0,77 [0,37-1,61] 0,486	0,004
Keine Hirn-metastasen	21/105 20,0%	22,9 [20,8-NA]	48/100 48,0%	4,8 [2,3-9,2]	0,20 [0,11-0,34] <0,001	
Schmerzen (Arm oder Schulter)						
Hirn-metastasen	20/56 35,7%	11,9 [7,9-21,4]	16/47 34,0%	NA [3,2-NA]	0,77 [0,39-1,50] 0,438	0,150
Keine Hirn-metastasen	31/105 29,5%	NA [10,4-NA]	44/102 43,1%	6,2 [3,6-7,9]	0,43 [0,27-0,69] <0,001	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

[1] mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte

[2] zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests; Abweichungen zur Signifikanz der entsprechenden Konfidenzintervalle sind den unterschiedlichen methodischen Ansätzen geschuldet (Cox Proportional Hazards Modelle bzw. Log-Rank-Test)

Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population

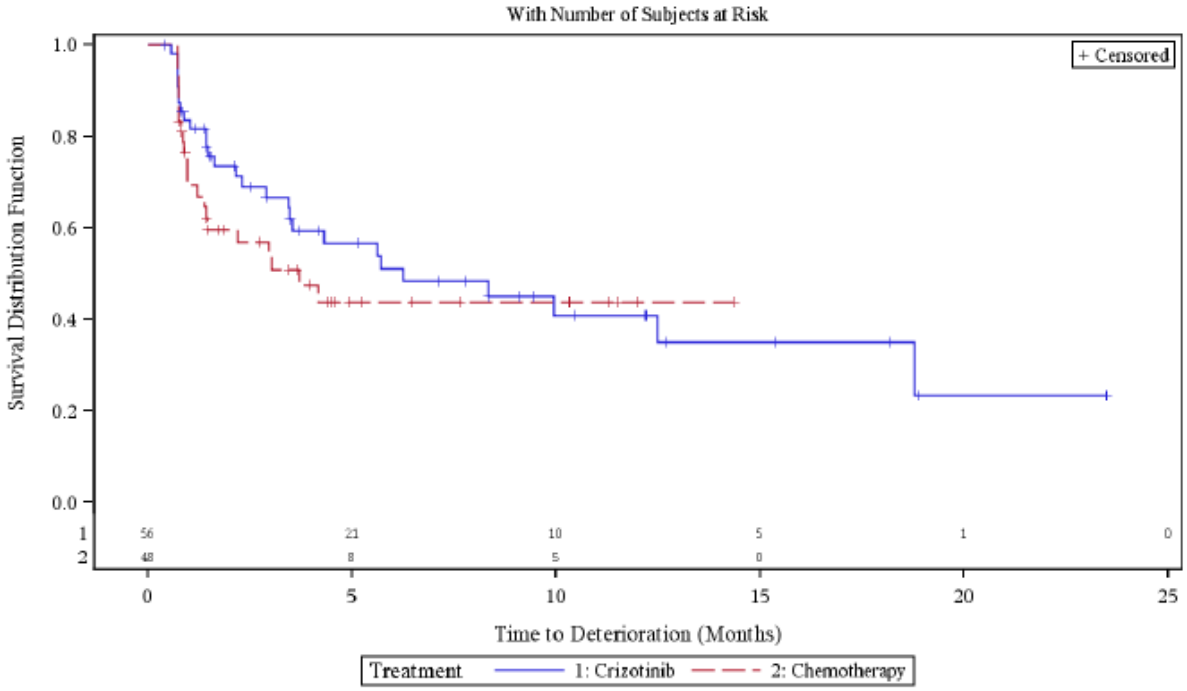
Für die Symptome Haarausfall und Schmerzen (Thorax) liegt jeweils ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,014 bzw. p=0,004). Im Falle von Haarausfall ist in beiden Subgruppen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib gegeben (p=0,046 bzw. p<0,001). Für Schmerzen (Thorax) liegen ebenfalls in beiden

Subgruppen numerische Trends zugunsten von Crizotinib vor, der für die Patienten ohne Hirnmetastasen auch statistisch signifikant ist (p<0,001).

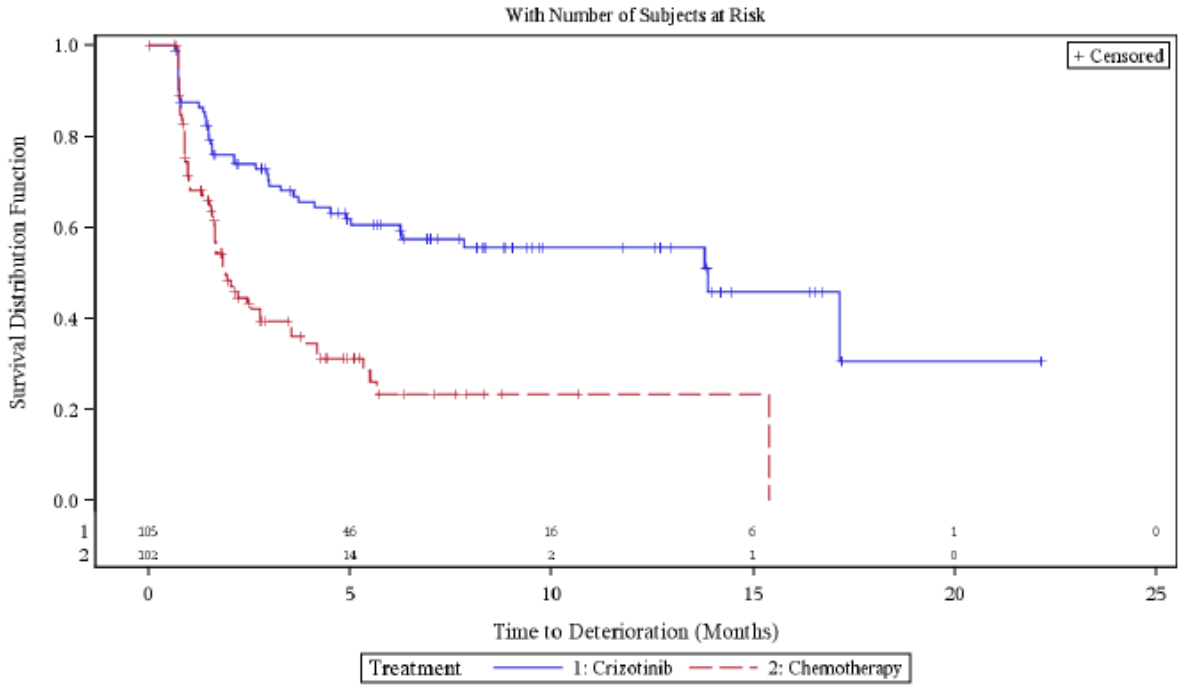
Für die Symptome Atemnot und Schmerzen (Arm oder Schulter) zeigt sich jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation (p=0,090 bzw. p=0,150). In beiden Fällen ist sowohl für die Patienten mit Hirnmetastasen als auch für diejenigen ohne Hirnmetastasen ein numerischer Trend zugunsten von Crizotinib zu erkennen. Für die Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen ist der beobachtete Unterschied zudem statistisch signifikant (jeweils p<0,001).

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Atemnot – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen)

Scale=QLQ LC13 Dyspnoea, Brain Metastases=Yes



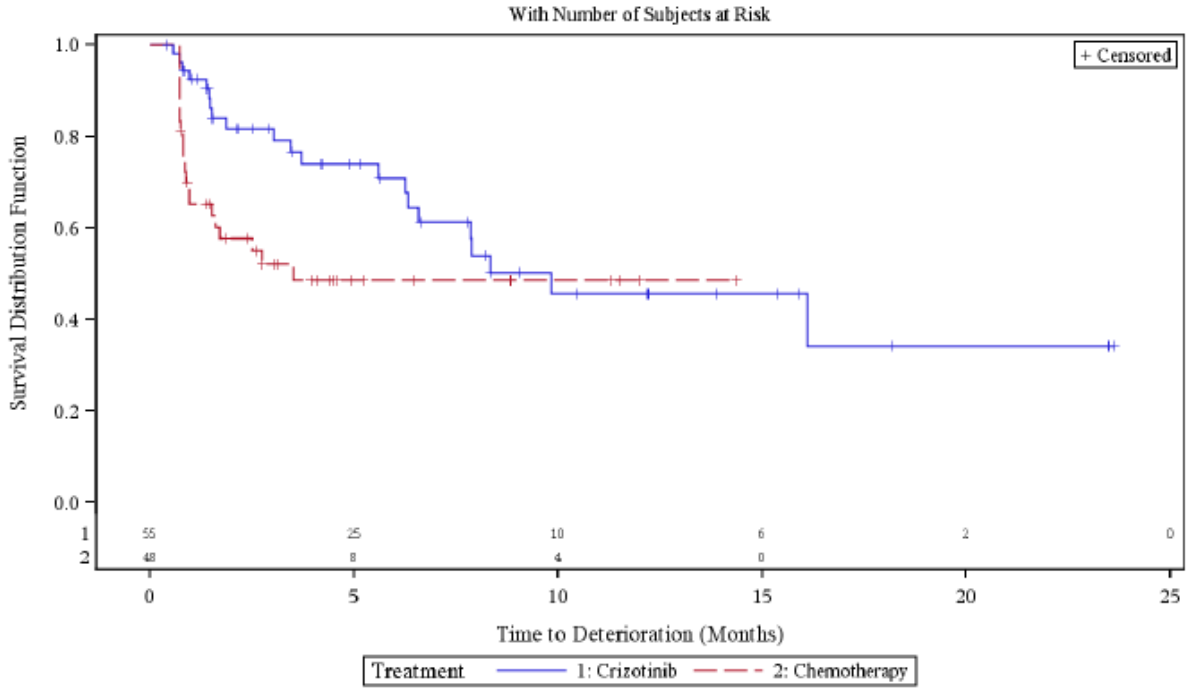
Scale=QLQ LC13 Dyspnoea, Brain Metastases=No



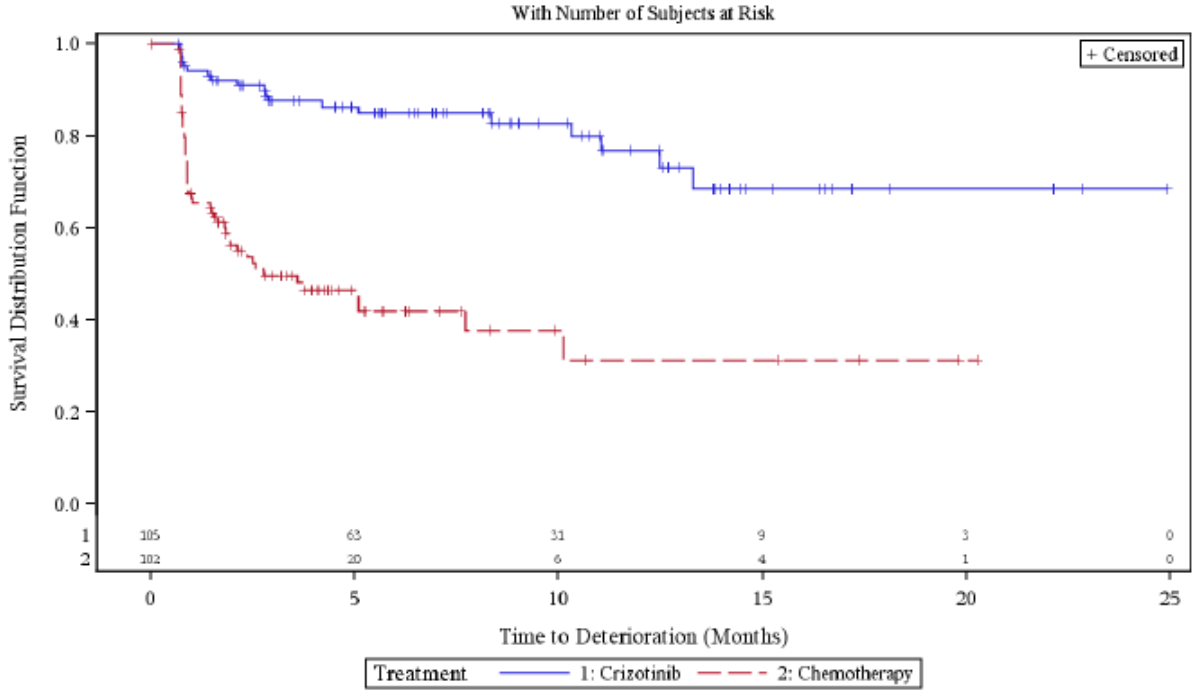
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Haarausfall – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen)

Scale=QLQ LC13 Alopecia, Brain Metastases=Yes



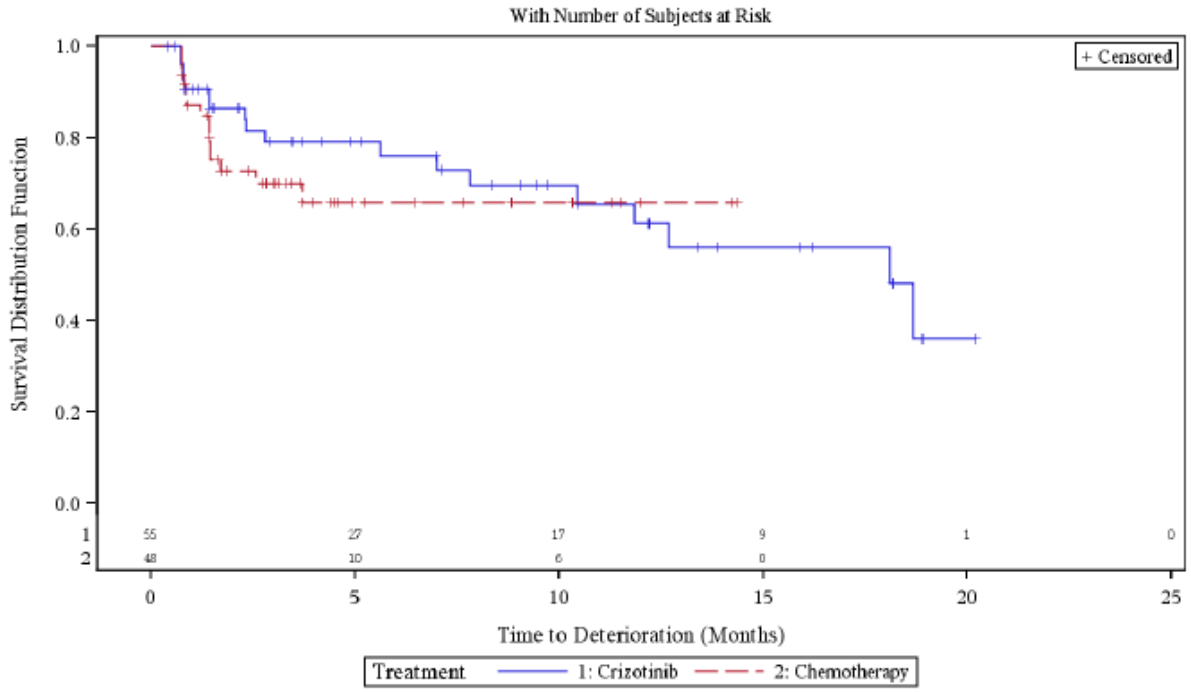
Scale=QLQ LC13 Alopecia, Brain Metastases=No



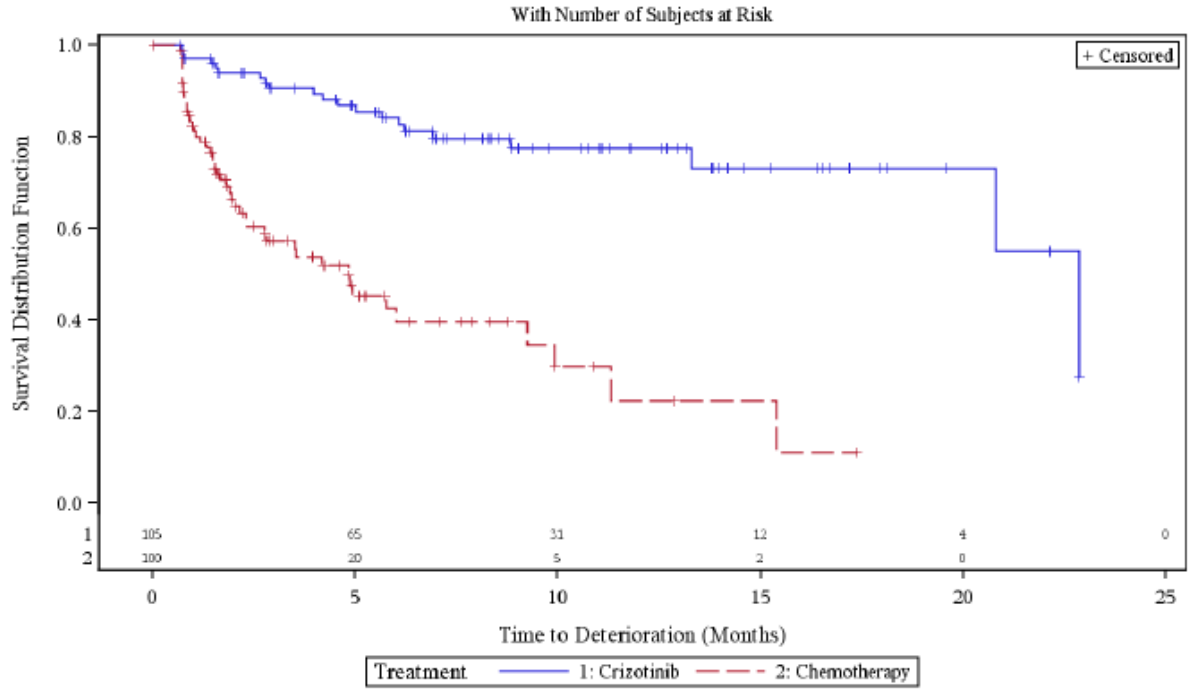
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Thorax) – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen)

Scale=QLQ LC13 Pain in Chest, Brain Metastases=Yes



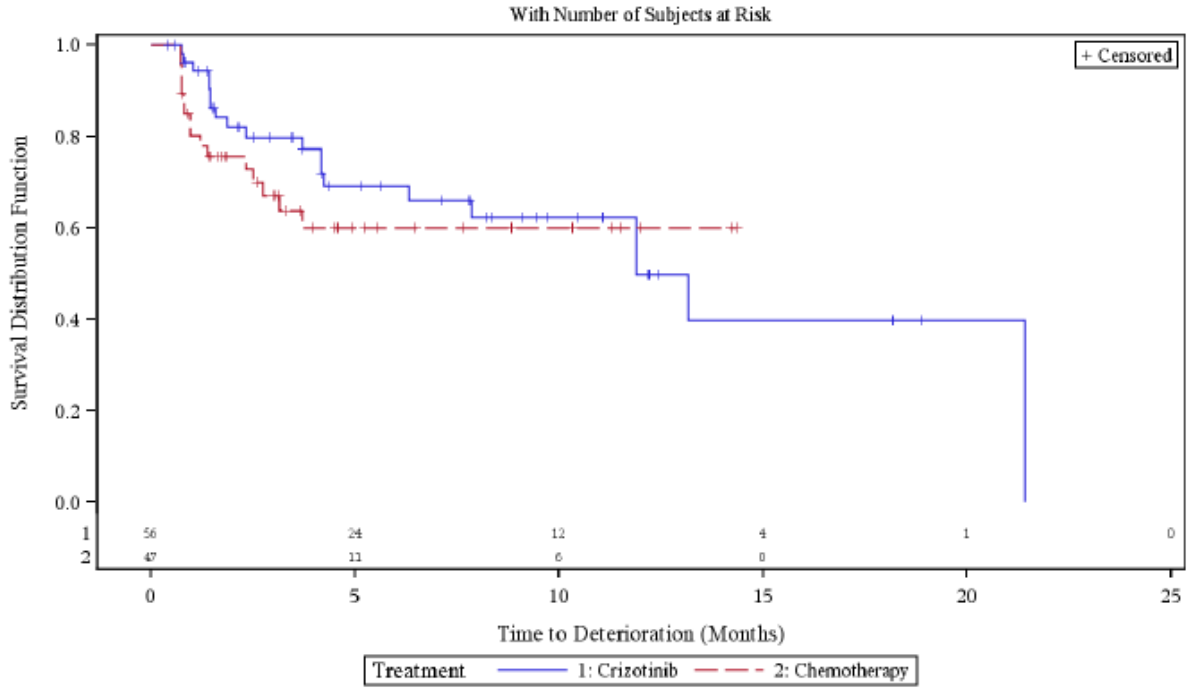
Scale=QLQ LC13 Pain in Chest, Brain Metastases=No



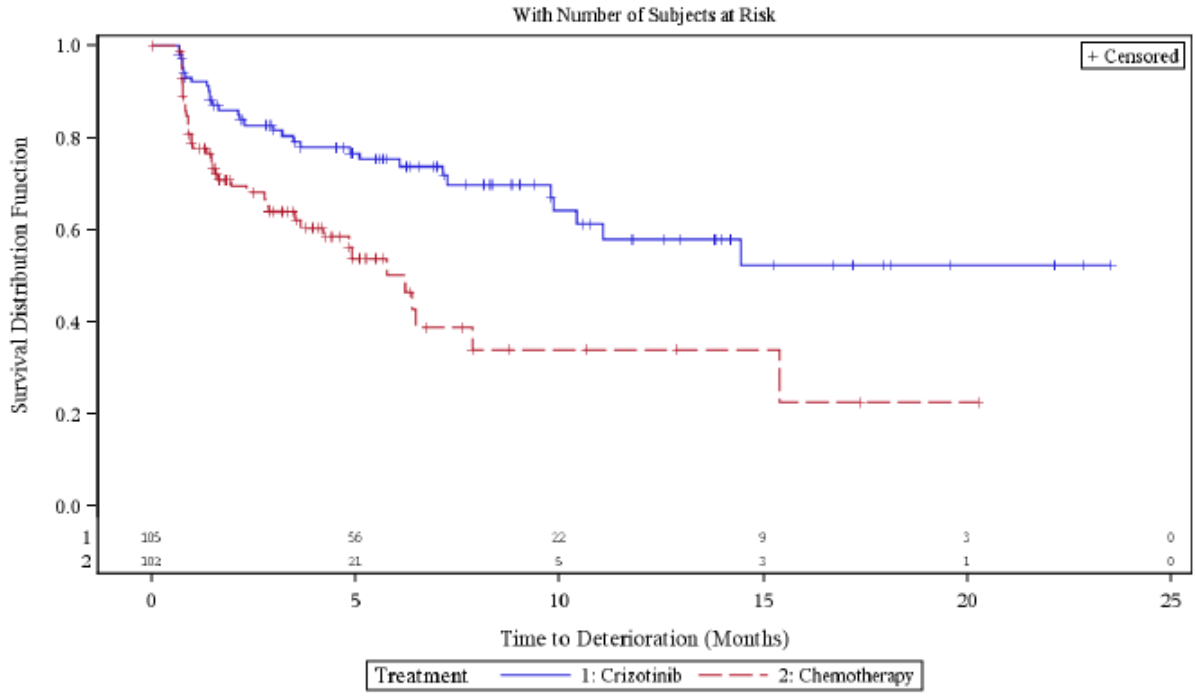
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Arm oder Schulter) – Time-to-Deterioration Analysen (oben: mit Hirnmetastasen, unten: ohne Hirnmetastasen)

Scale=QLQ LC13 Pain in Arm or Shoulder, Brain Metastases=Yes



Scale=QLQ LC13 Pain in Arm or Shoulder, Brain Metastases=No



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Region

Für die Responderanalysen liegen bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-148: Subgruppenergebnisse (Region) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie Docetaxel/Pemetrexed**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions-test**
Subgruppe	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[2]**	**p-Wert**
Husten						
Europa	10/61 16,4%	NA [11,5-NA]	21/55 38,2%	4,2 [2,4-NA]	0,21 [0,09-0,49] <0,001	0,005
Nordamerika	9/27 33,3%	22,9 [11,0-22,9]	7/16 43,8%	9,2 [1,6-NA]	0,39 [0,14-1,12] 0,069	
Asien	30/72 41,7%	13,9 [7,1-20,0]	18/67 26,9%	NA [8,8-NA]	1,30 [0,72-2,34] 0,387	
Andere	0/1 0,0%	NA [NA-NA]	2/12 16,7%	8,3 [NA-NA]	Ereigniszahl zu gering	
Periphere Neuropathie						
Europa	24/61 39,3%	11,0 [2,8-NA]	21/55 38,2%	5,1 [2,4-NA]	0,88 [0,48-1,60] 0,671	0,160
Nordamerika	12/27 44,4%	10,4 [2,1-NA]	8/16 50,0%	5,7 [2,2-15,4]	0,73 [0,30-1,81] 0,496	
Asien	33/72 45,8%	8,3 [5,7-NA]	34/67 50,7%	2,9 [2,2-NA]	0,75 [0,46-1,21] 0,231	
Andere	1/1 100,0%	0,8 [NA-NA]	5/12 41,7%	5,6 [0,8-NA]	3,37 [0,35-32,54] 0,232	

Haarausfall						
Europa	11/60 18,3%	NA [NA-NA]	32/55 58,2%	1,9 [1,4-5,1]	0,17 [0,08-0,35] <0,001	
Nordamerika	4/27 14,8%	NA [NA-NA]	7/16 43,8%	NA [0,8-NA]	0,22 [0,06-0,77] 0,009	
Asien	25/72 34,7%	13,3 [9,8-NA]	32/67 47,8%	7,7 [1,8-NA]	0,49 [0,29-0,83] 0,007	0,162
Andere	0/1 0,0%	NA [NA-NA]	4/12 33,3%	NA [2,1-NA]	Ereigniszahl zu gering	

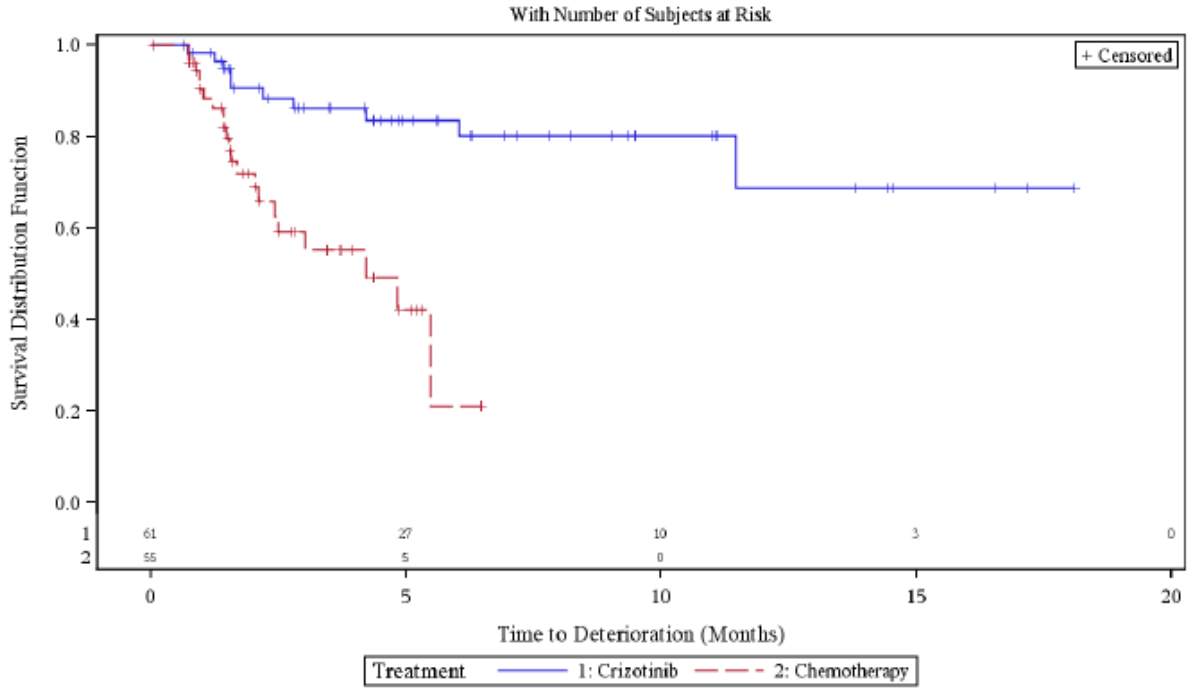
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
[1] mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte
[2] zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population

Für das Symptom Husten ist ein Beleg für Effektmodifikation (p=0,005) gegeben. In Europa liegt ein statistisch signfikanter Effekt zugunsten der Chemotherapie vor (p<0,001), während für die Regionen Nordamerika und Asien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Therapien zu erkennen sind.

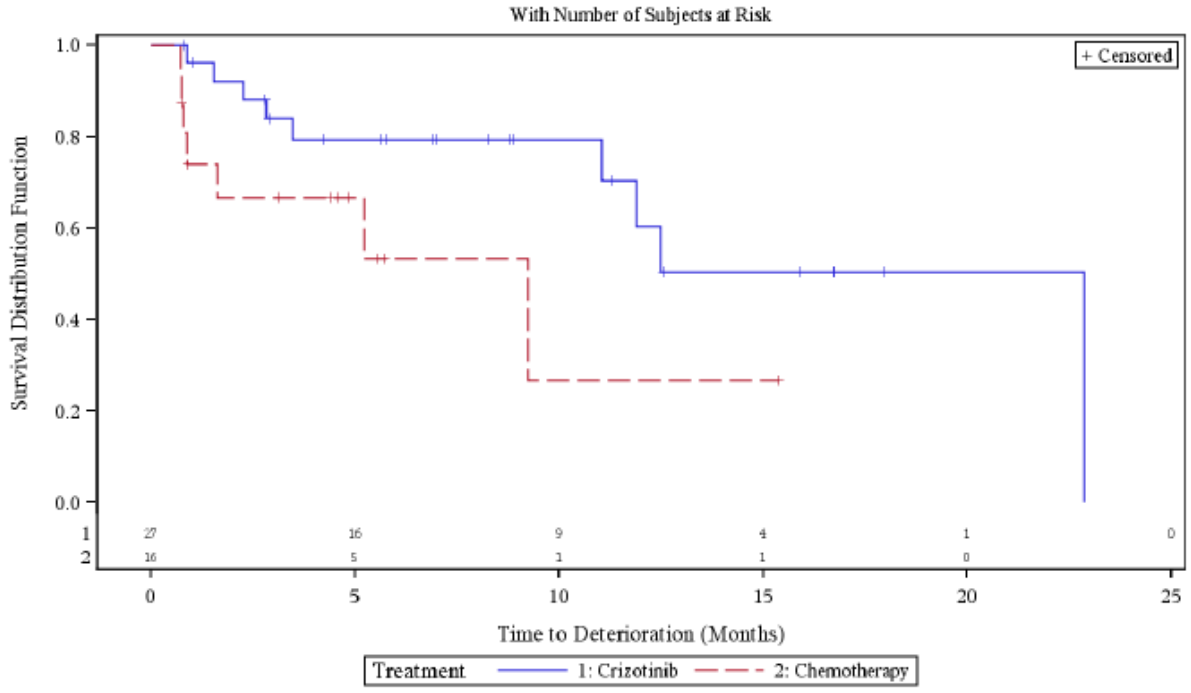
Für die Subgruppe Region liegt für Periphere Neuropathie und Haarausfall jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,160 bzw. p=0,162). Im Fall der Peripheren Neuropathie ist für Europa, Nordamerika und Asien jeweils ein numerischer Trend zugunsten von Crizotinib zu erkennen, der jedoch für keine der Regionen statistisch signifikant ist. Für Haarausfall liegen sowohl für Europa als auch für Nordamerika und Asien jeweils statistisch signifikante Vorteile für Crizotinib gegenüber Chemotherapie vor (p<0,001, p=0,009 bzw. p=0,007).

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Husten – Time-to-Deterioration Analysen (Reihenfolge: 1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: Andere)

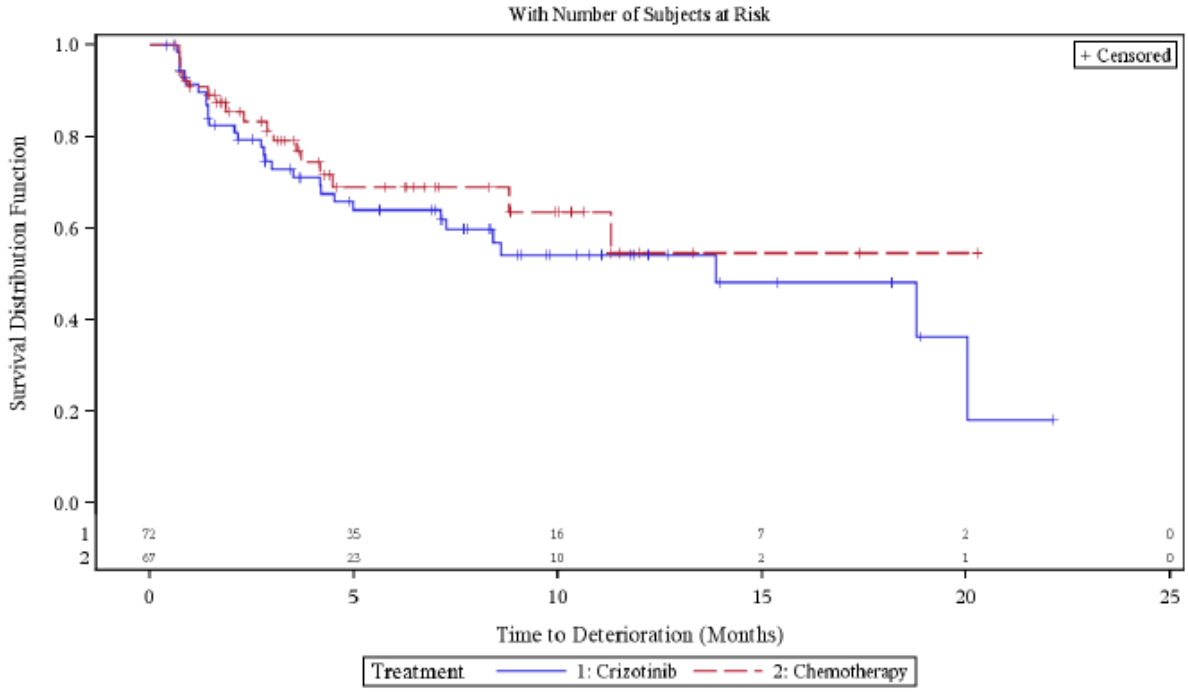
Scale=QLQ LC13 Coughing, Geographical Region=Europe



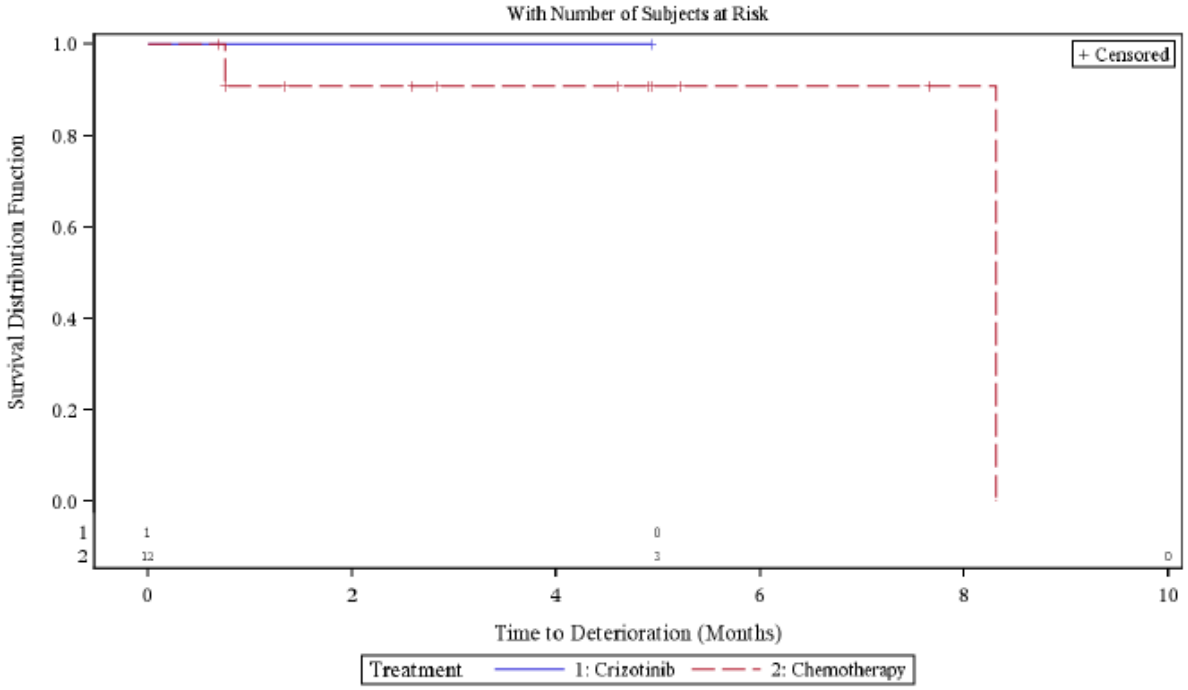
Scale=QLQ LC13 Coughing, Geographical Region=North America



Scale=QLQ LC13 Coughing, Geographical Region=Asia



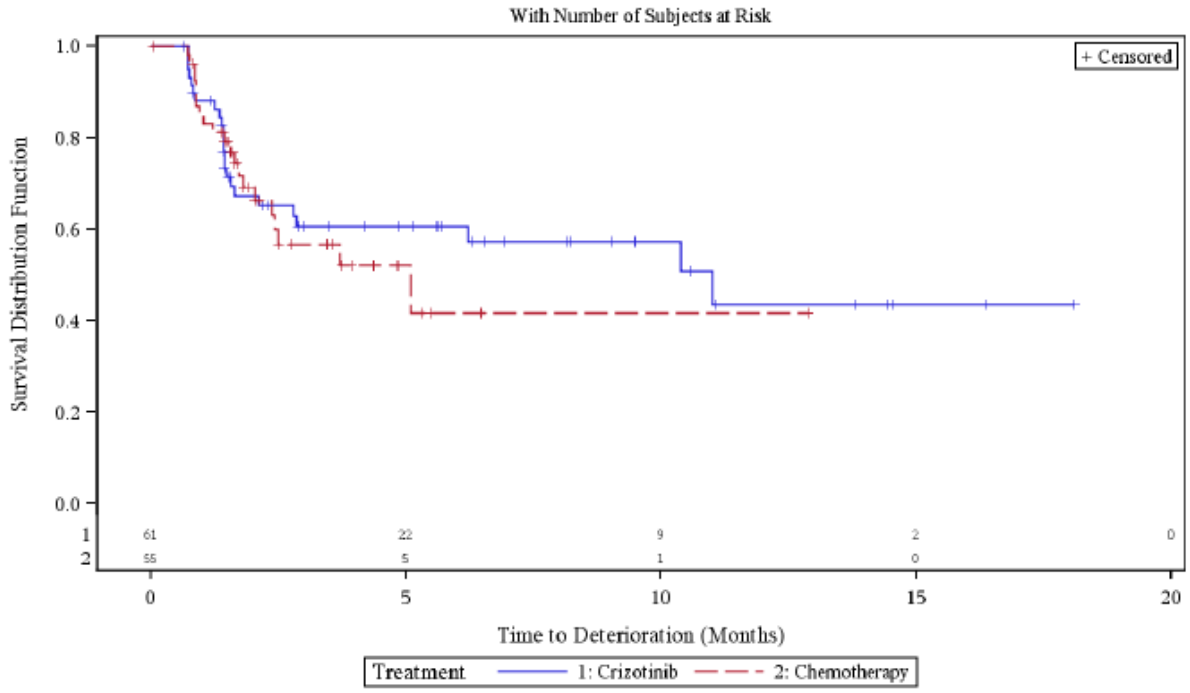
Scale=QLQ LC13 Coughing, Geographical Region=Other



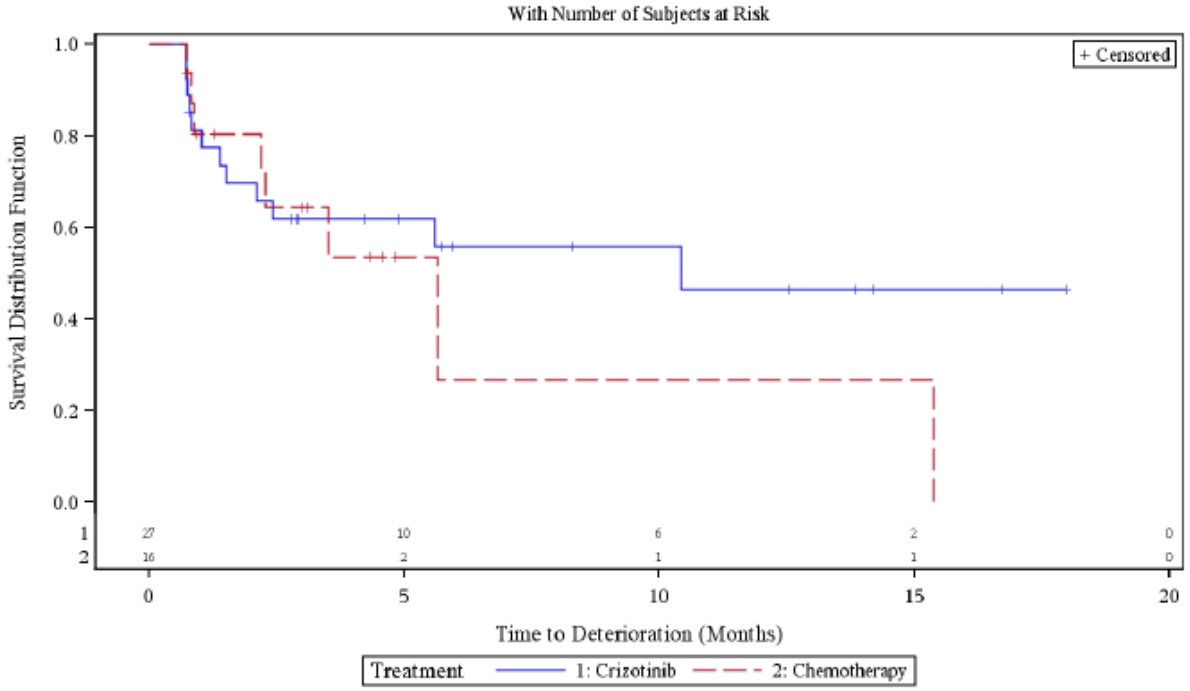
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Periphere Neuropathie – Time-to-Deterioration Analysen (Reihenfolge: 1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: Andere)

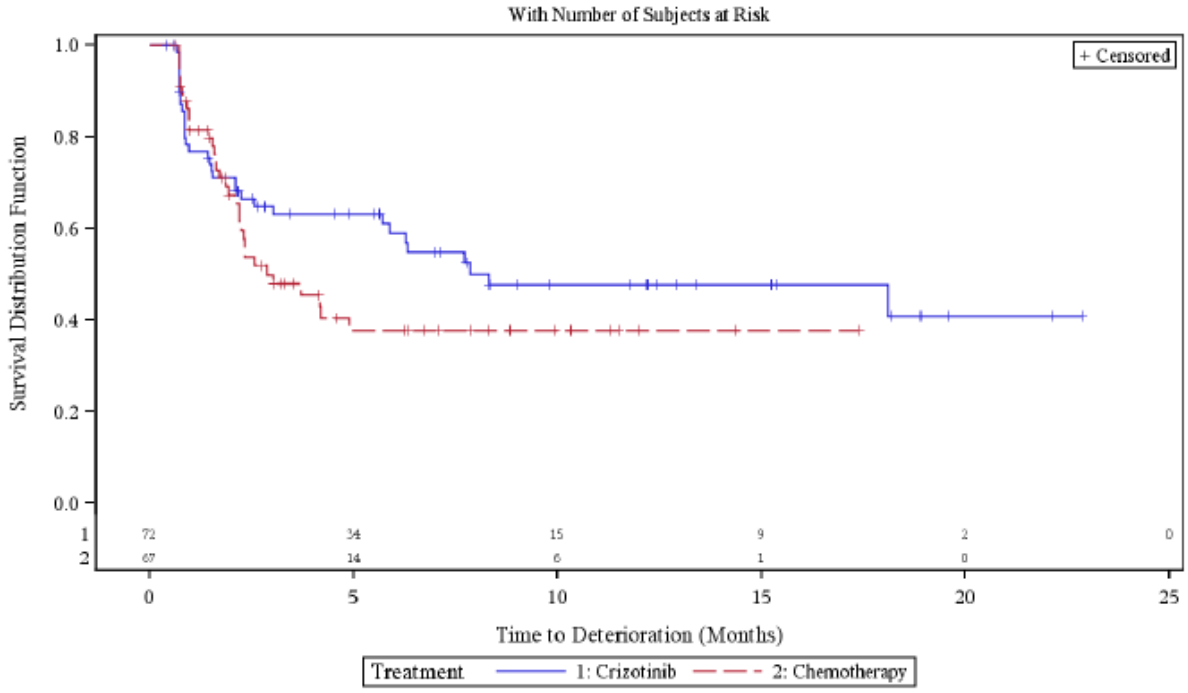
Scale=QLQ LC13 Peripheral Neuropathy, Geographical Region=Europe



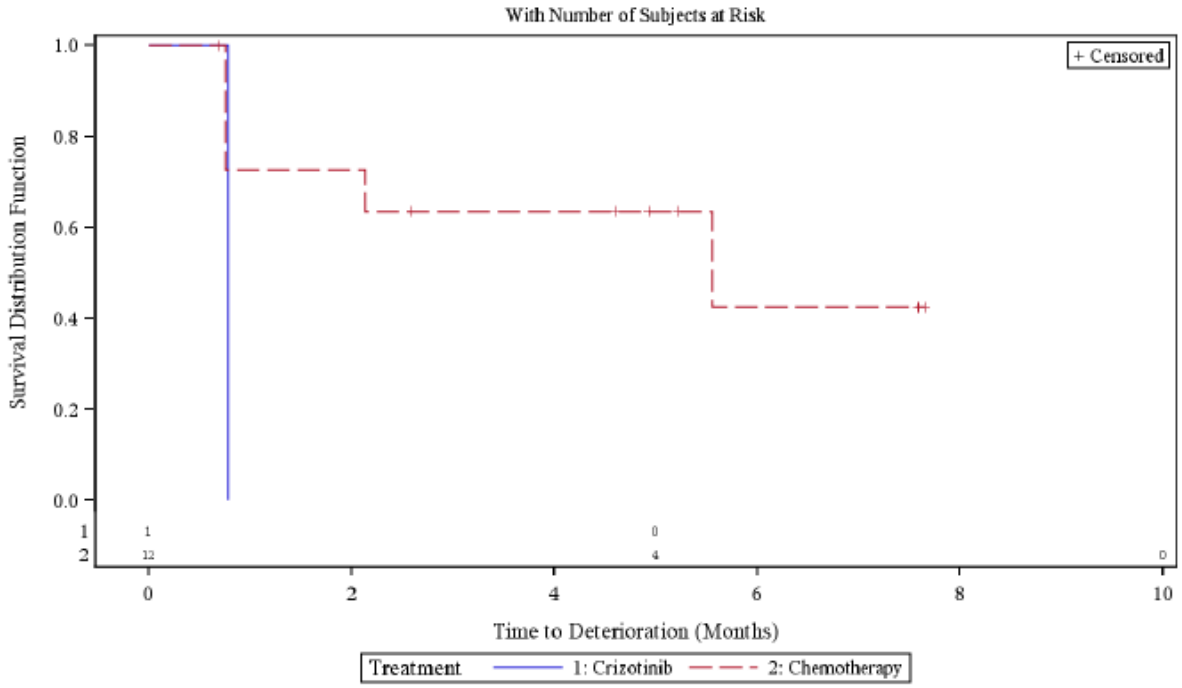
Scale=QLQ LC13 Peripheral Neuropathy, Geographical Region=North America



Scale=QLQ LC13 Peripheral Neuropathy, Geographical Region=Asia



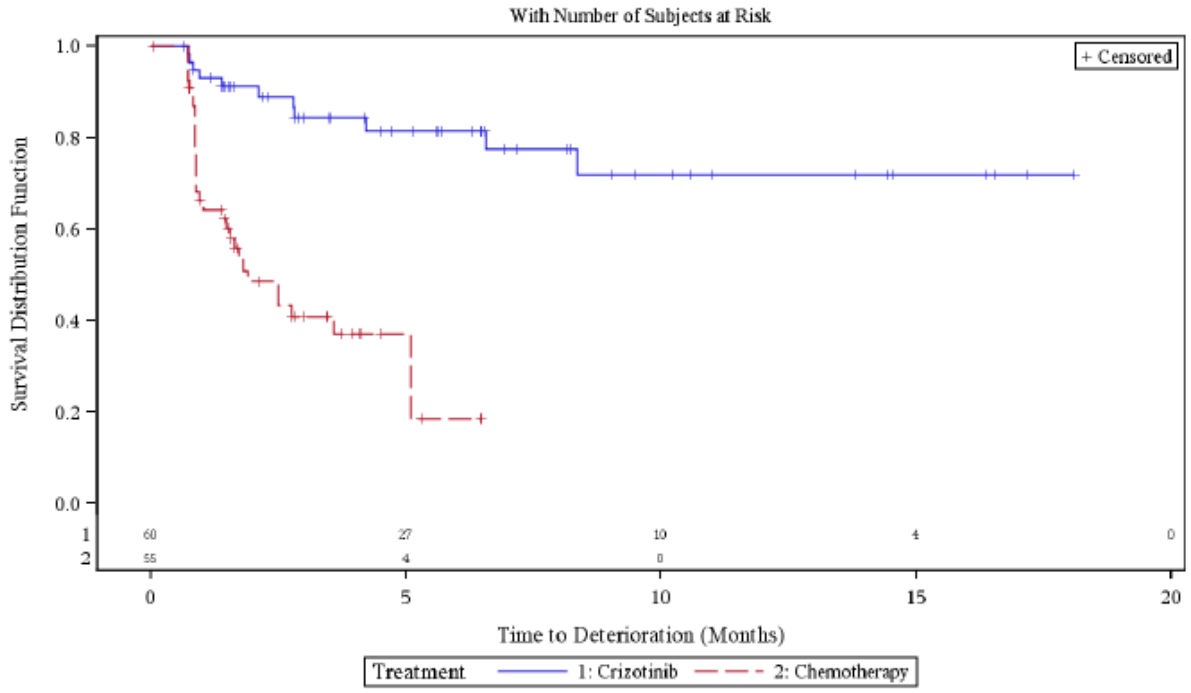
Scale=QLQ LC13 Peripheral Neuropathy, Geographical Region=Other



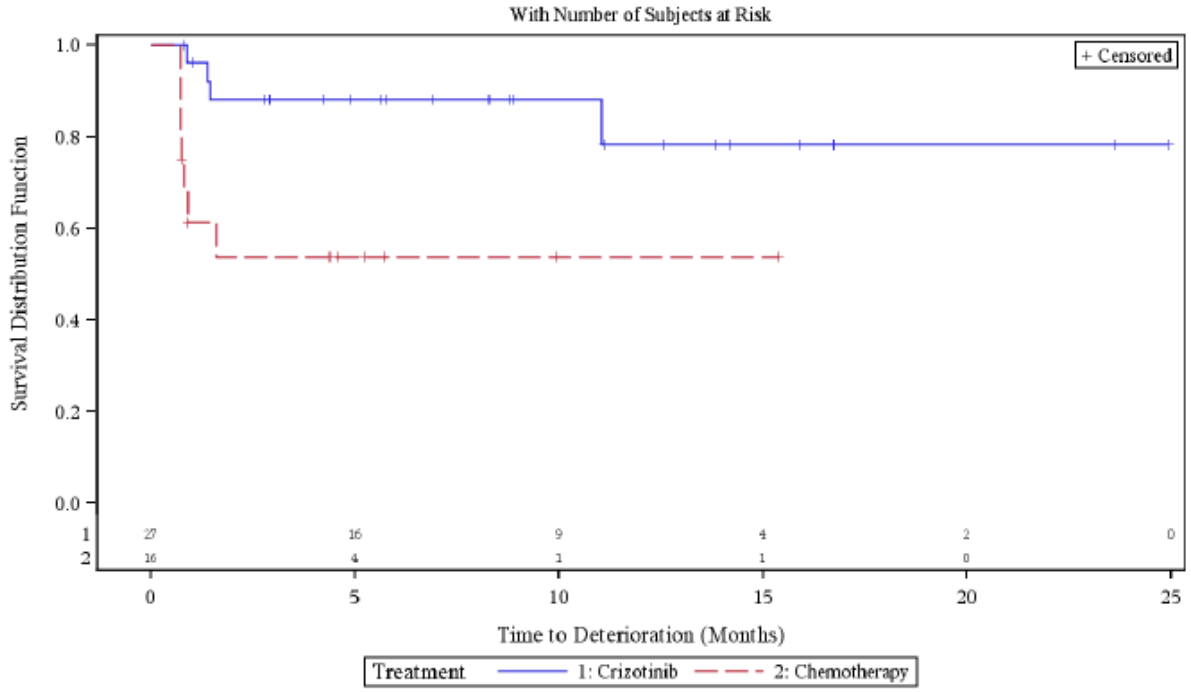
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Haarausfall – Time-to-Deterioration Analysen (Reihenfolge: 1: Europa, 2: Nordamerika, 3: Asien, 4: Andere)

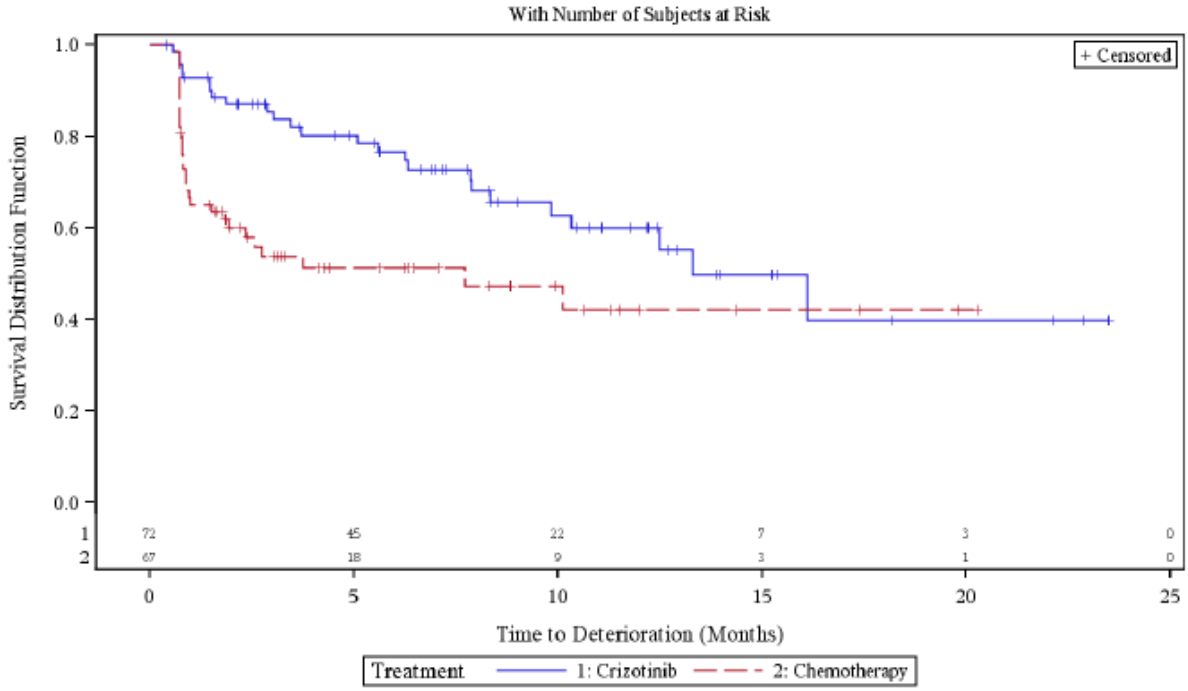
Scale=QLQ LC13 Alopecia, Geographical Region=Europe



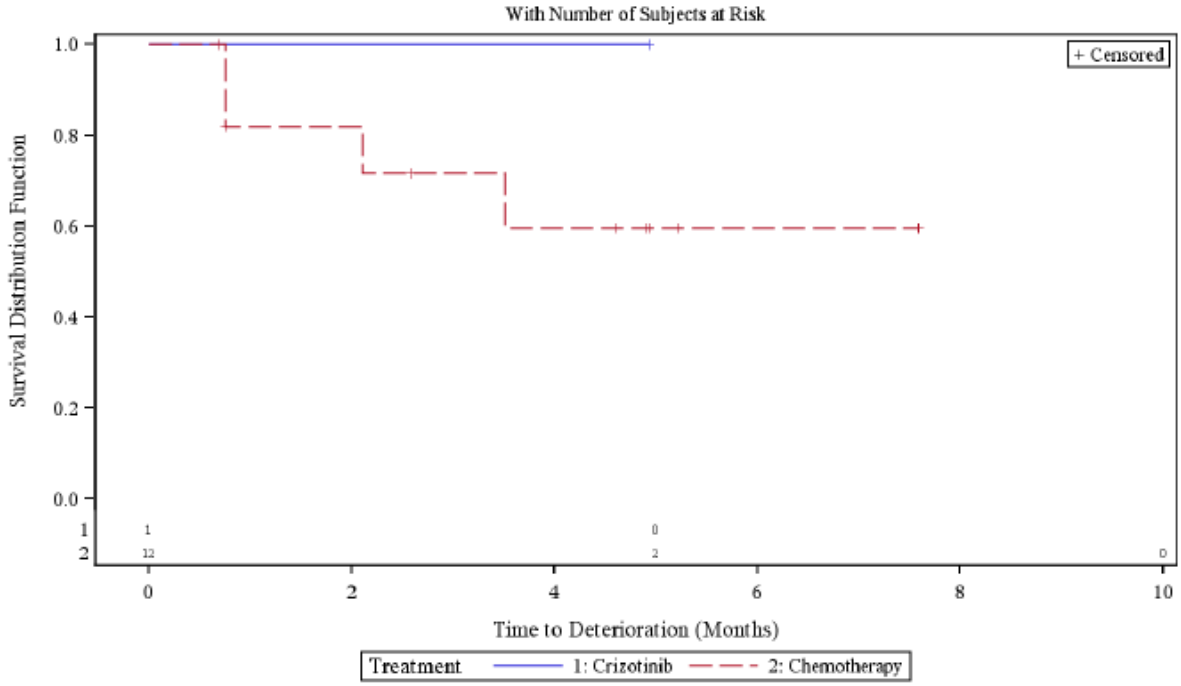
Scale=QLQ LC13 Alopecia, Geographical Region=North America



Scale=QLQ LC13 Alopecia, Geographical Region=Asia



Scale=QLQ LC13 Alopecia, Geographical Region=Other



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: ECOG-PS

Für die Responderanalysen liegen bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-149: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

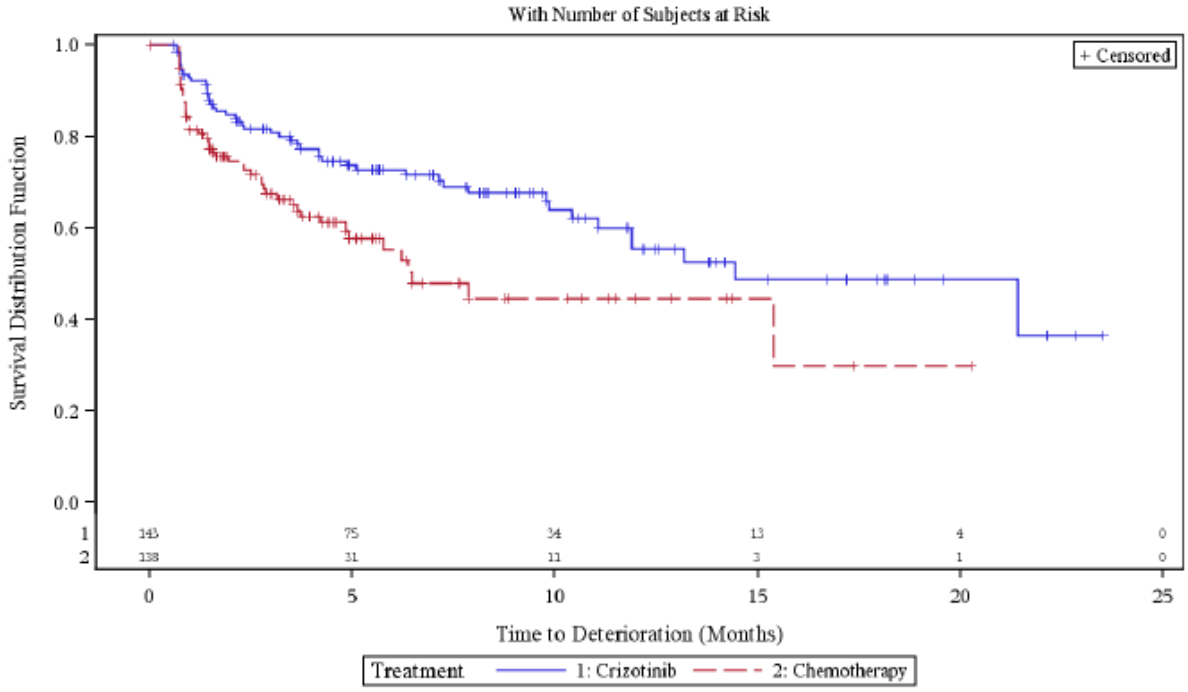
PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie Docetaxel/Pemetrexed**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions -test**
Subgruppe	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[2]**	**p-Wert**
Schmerzen (Arm oder Schulter)						
ECOG-PS=0-1	48/143 33,6%	14,5 [11,1-NA]	53/138 38,4%	6,5 [4,8-NA]	0,57 [0,38-0,85] 0,006	0,069
ECOG-PS=2	3/18 16,7%	NA [6,1-NA]	7/11 63,6%	1,0 [0,8-NA]	0,12 [0,03-0,60] 0,002	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
[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

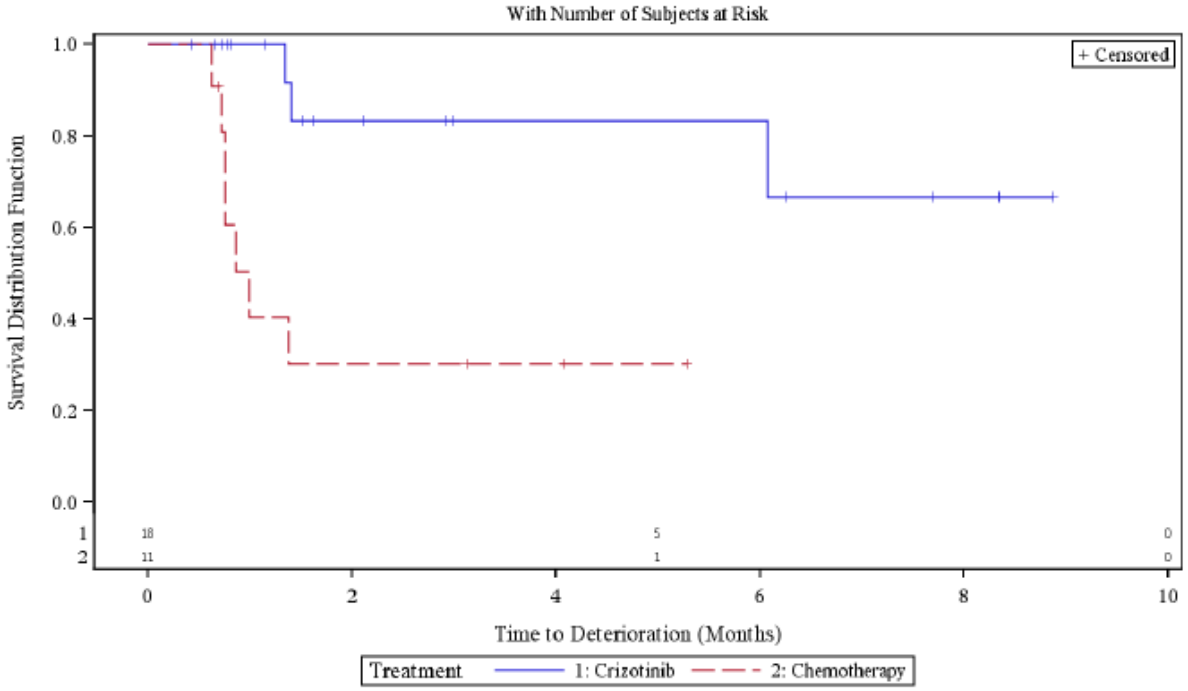
Für das Symptom Schmerzen (Arm oder Schulter) liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation in den Time-to-Deterioration Analysen vor (p=0,069). Sowohl für die Patienten mit ECOG-PS=0-1 als auch für die Patienten mit ECOG-PS=2 ist der beobachtete Unterschied zugunsten von Crizotinib statistisch signifikant (p=0,006 bzw. p=0,002).

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (Arm oder Schulter) – Time-to-Deterioration Analysen (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2)

Scale=QLQ LC13 Pain in Arm or Shoulder, ECOG PS=0/1



Scale=QLQ LC13 Pain in Arm or Shoulder, ECOG PS=2



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-150: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions-test**
Sub-gruppe	**Responder/N**	**Anteil Responder**	**Responder/N**	**Anteil Responder**	**RR (95%-KI) p-Wert**	**p-Wert**
Atemnot						
Männlich	21/70	30,0%	12/68	17,6%	1,7 [0,9-3,2] 0,089	0,180
Weiblich	42/91	46,2%	14/82	17,1%	2,7 [1,6-4,6] <0,001	
Schluckbeschwerden						
Männlich	6/70	8,6%	6/68	8,8%	1,0 [0,3-2,9] 0,958	0,193
Weiblich	16/91	17,6%	6/82	7,3%	2,4 [1,0-5,8] 0,043	
Haarausfall						
Männlich	21/70	30,0%	9/68	13,2%	2,3 [1,1-4,6] 0,017	0,106
Weiblich	24/90	26,7%	20/82	24,4%	1,1 [0,7-1,8] 0,733	
Schmerzen (Arm oder Schulter)						
Männlich	15/70	21,4%	13/67	19,4%	1,1 [0,6-2,1] 0,769	0,068
Weiblich	39/91	42,9%	16/82	19,5%	2,2 [1,3-3,6] 0,001	
Schmerzen (andere)						
Männlich	21/70	30,0%	27/65	41,5%	0,7 [0,5-1,1] 0,162	0,003
Weiblich	41/90	45,6%	19/80	23,8%	1,9 [1,2-3,0] 0,003	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, PRO = Patient Reported Outcome
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population

Für Atemnot, Schluckbeschwerden und Schmerzen (Arm oder Schulter) liegt jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation zwischen männlichen und weiblichen Patienten vor (p=0,180, p=0,193 bzw. p=0,068). Bei den weiblichen Patienten liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib vor (p<0,001, p=0,043 bzw. p=0,001). Der beobachtete Unterschied bei den männlichen Patienten ist für diese drei Symptome nicht statistisch signifikant.

Für Haarausfall liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation zwischen männlichen und weiblichen Patienten vor (p=0,106). Bei den männlichen Patienten ist der Unterschied statistisch signfikant (p=0,017) zugunsten von Crizotinib, bei den weiblichen Patienten ist der Unterschied nicht statistisch signfikant.

Ein Beleg für Effektmodifikation liegt für das Symptom Schmerzen (andere) vor (p=0,003). Bei den weiblichen Patienten ist der Unterschied zugunsten von Crizotinib statistisch signifikant (p=0,003), während bei den männlichen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt.

Tabelle 4-151: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie Docetaxel/Pemetrexed**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions-test**
Subgruppe	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[2]**	**p-Wert**
Mundschmerzen						
männlich	15/70 21,4%	NA [NA-NA]	22/68 32,4%	4,9 [2,9-NA]	0,48 [0,25-0,93] 0,026	0,117
weiblich	44/91 48,4%	9,7 [3,8-18,1]	36/82 43,9%	4,6 [2,9-15,4]	0,84 [0,54-1,33] 0,459	
Schluckbeschwerden						
männlich	17/70 24,3%	23,5 [18,4-23,5]	21/68 30,9%	9,5 [3,9-15,3]	0,46 [0,23-0,90] 0,020	0,055
weiblich	40/91 44,0%	13,2 [5,3-19,6]	28/82 34,1%	5,9 [4,6-NA]	1,03 [0,63-1,70] 0,894	
Haarausfall						
männlich	9/70 12,9%	NA [NA-NA]	35/68 51,5%	2,5 [1,6-NA]	0,14 [0,06-0,29] <0,001	0,007
weiblich	31/90 34,4%	16,1 [9,8-NA]	40/82 48,8%	5,1 [1,7-NA]	0,48 [0,30-0,77] 0,002	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

[1] mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte

[2] zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests

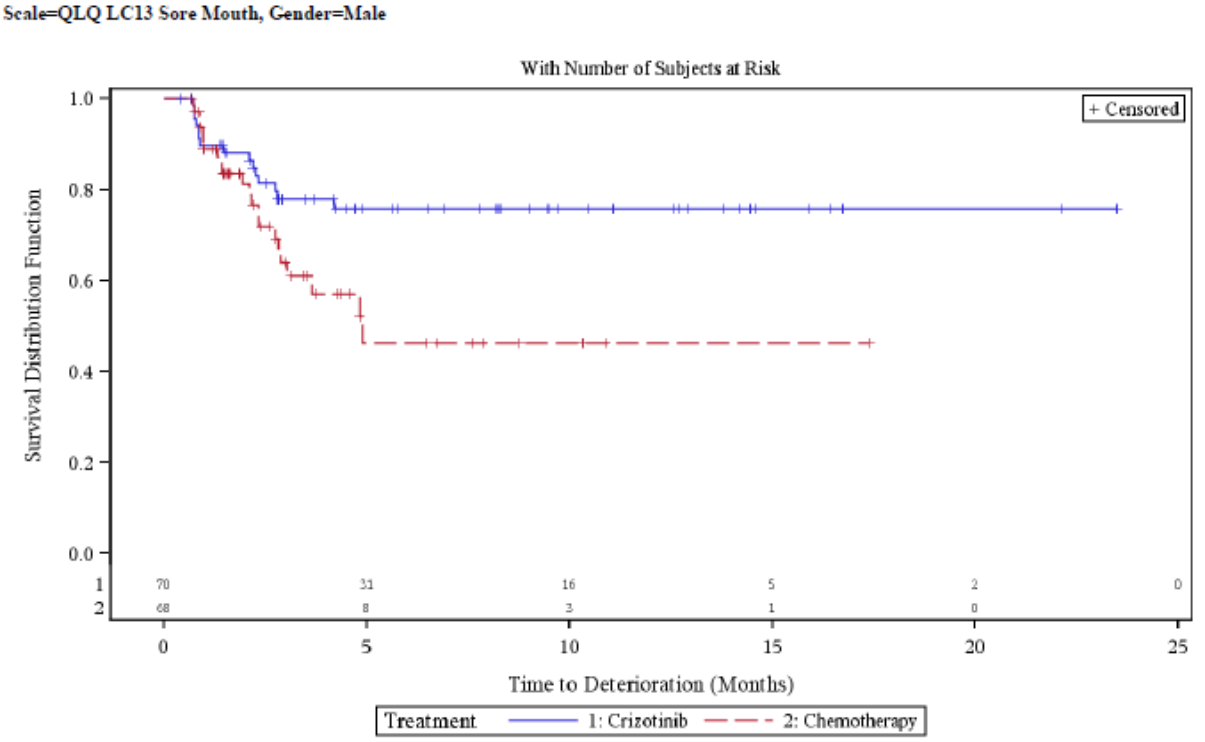
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

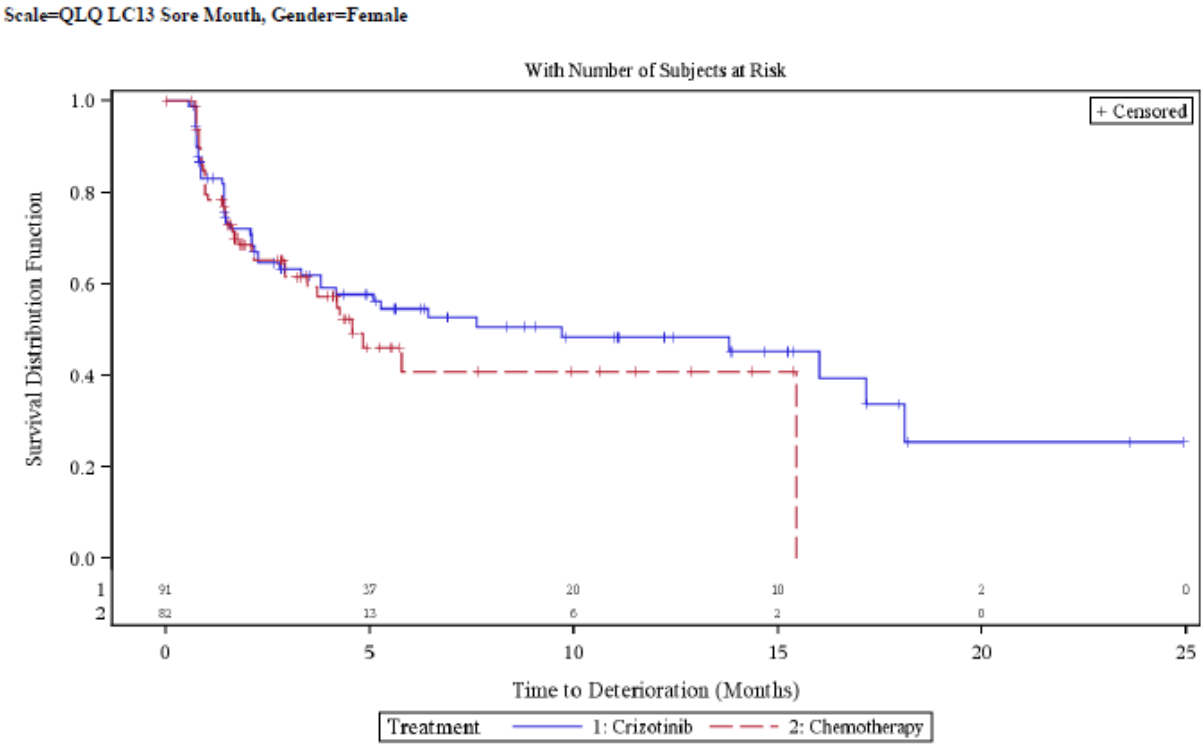
Auswertung basierend auf der PRO Evaluable Population

Für das Symptom Haarausfall liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,007). Sowohl für die männlichen als auch für die weiblichen Patienten sind statistisch signifikante Effekte zugunsten von Crizotinib vor (p<0,001 bzw. p=0,002), wobei der Effekt in der Subgruppe der Männer noch deutlicher ausgeprägt ist.

Für die Symptome Mundschmerzen und Schluckbeschwerden liegen jeweils Hinweise auf Effektmodifikation vor (p=0,117 bzw. p=0,055). Für beide Symptome gilt, dass in der Subgruppe der männlichen Patienten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Crizotinib gegeben sind (p=0,026 bzw. p=0,020). In der Subgruppe der Frauen hingegen sind für die beiden Symptome keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Therapien zu erkennen.

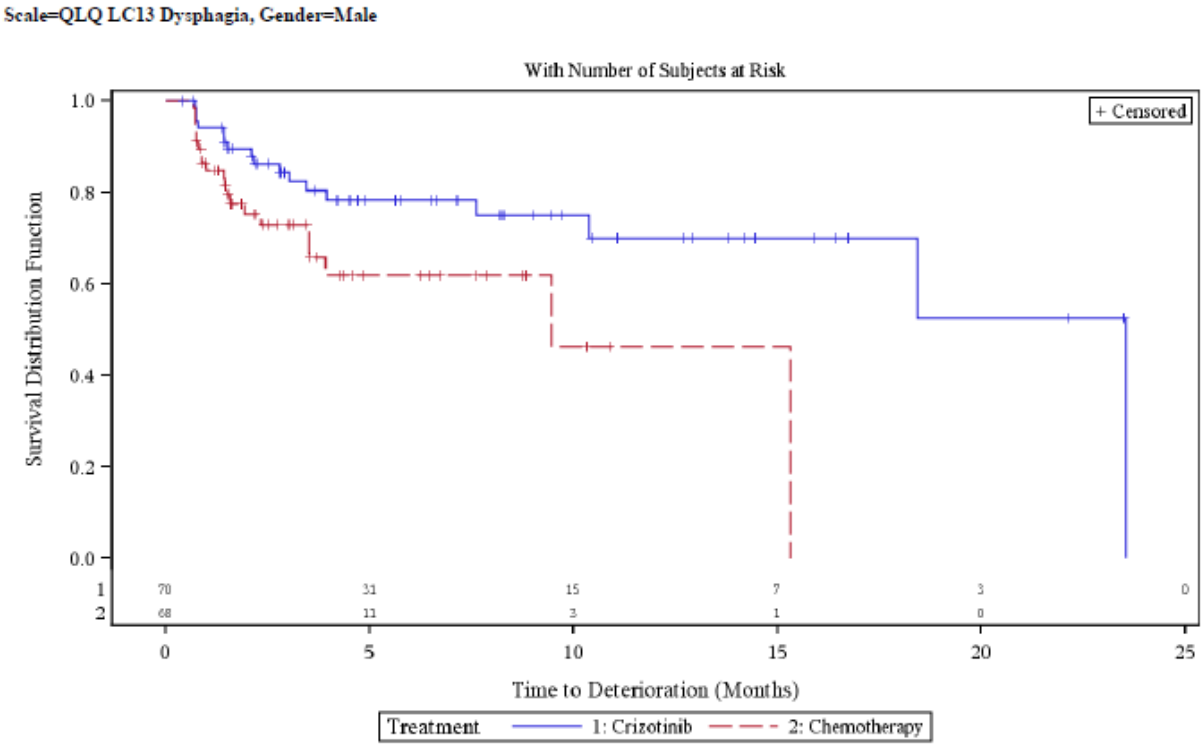
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Mundschmerzen – Time-to-Deterioration Analysen (oben: männlich, unten: weiblich)

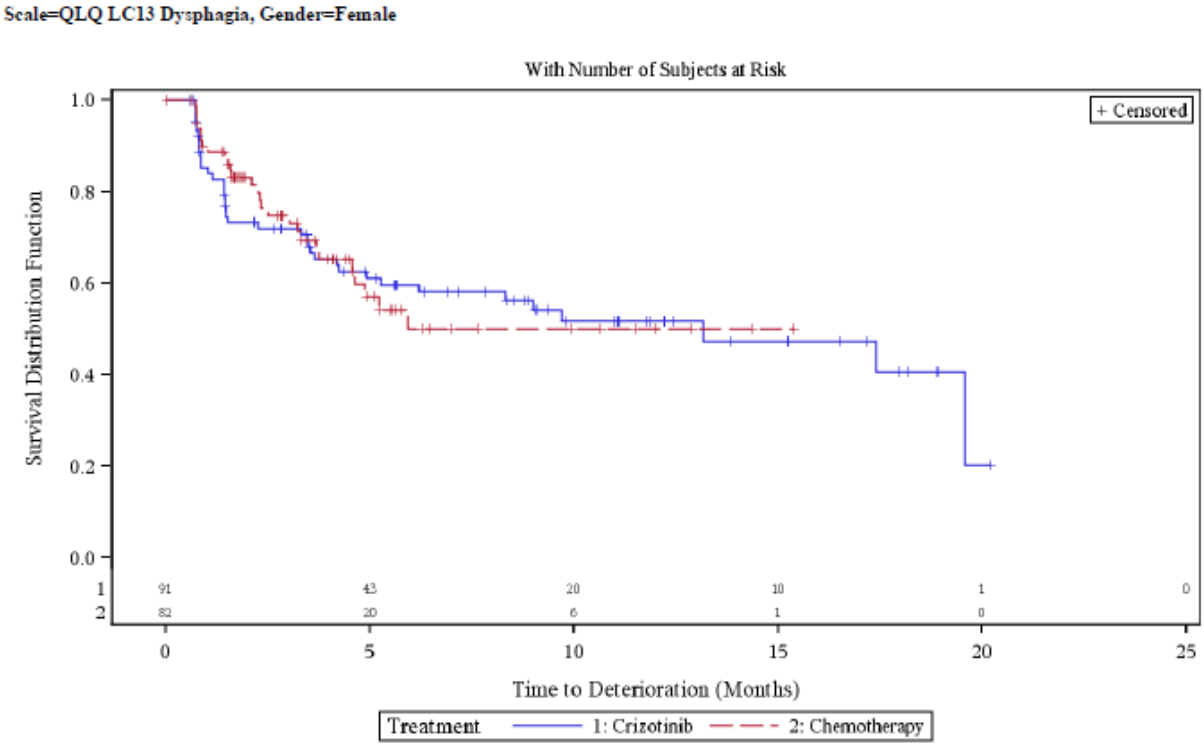




Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schluckbeschwerden – Time-to-Deterioration Analysen (oben: männlich, unten: weiblich)

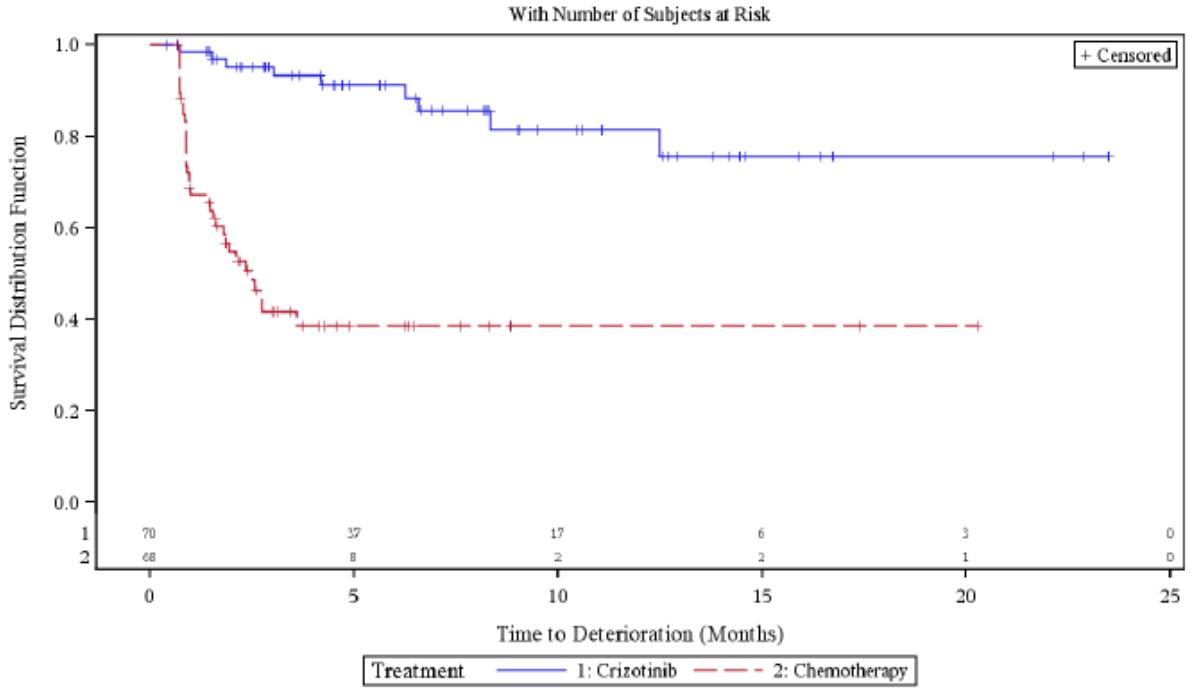




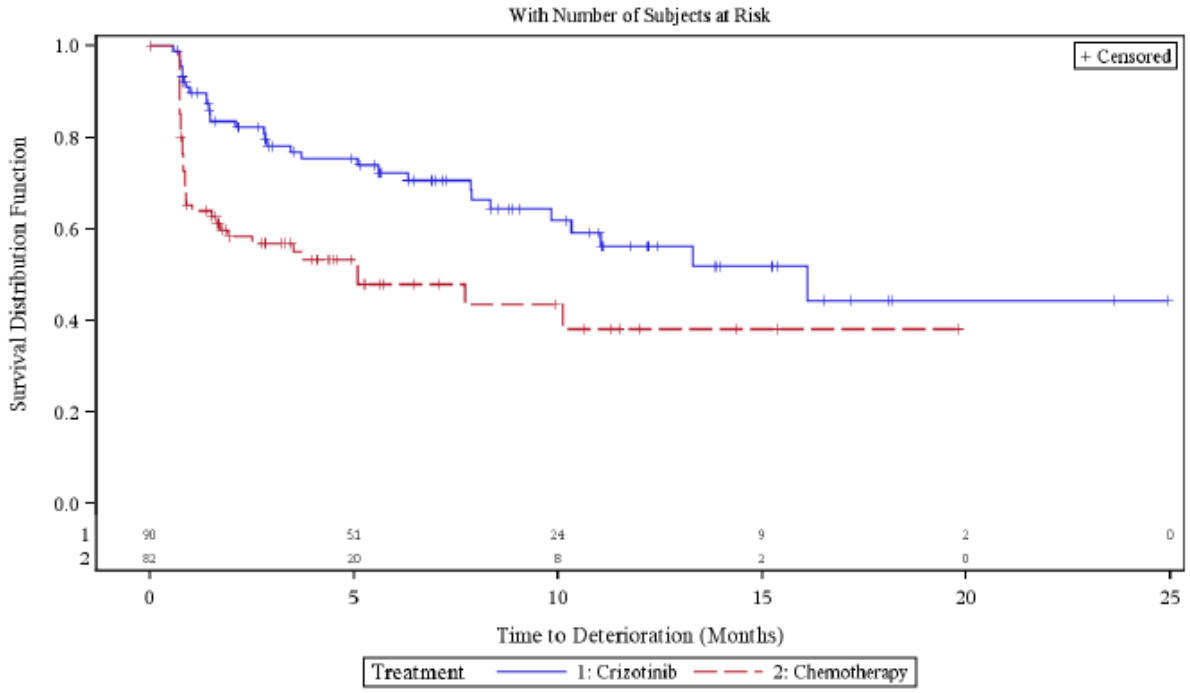
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Haarausfall – Time-to-Deterioration Analysen (oben: männlich, unten: weiblich)

Scale=QLQ LC13 Alopecia, Gender=Male



Scale=QLQ LC13 Alopecia, Gender=Female



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Für die Responderanalysen liegen bezüglich des Subgruppenmerkmals „EGFR-Vortherapie“ keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

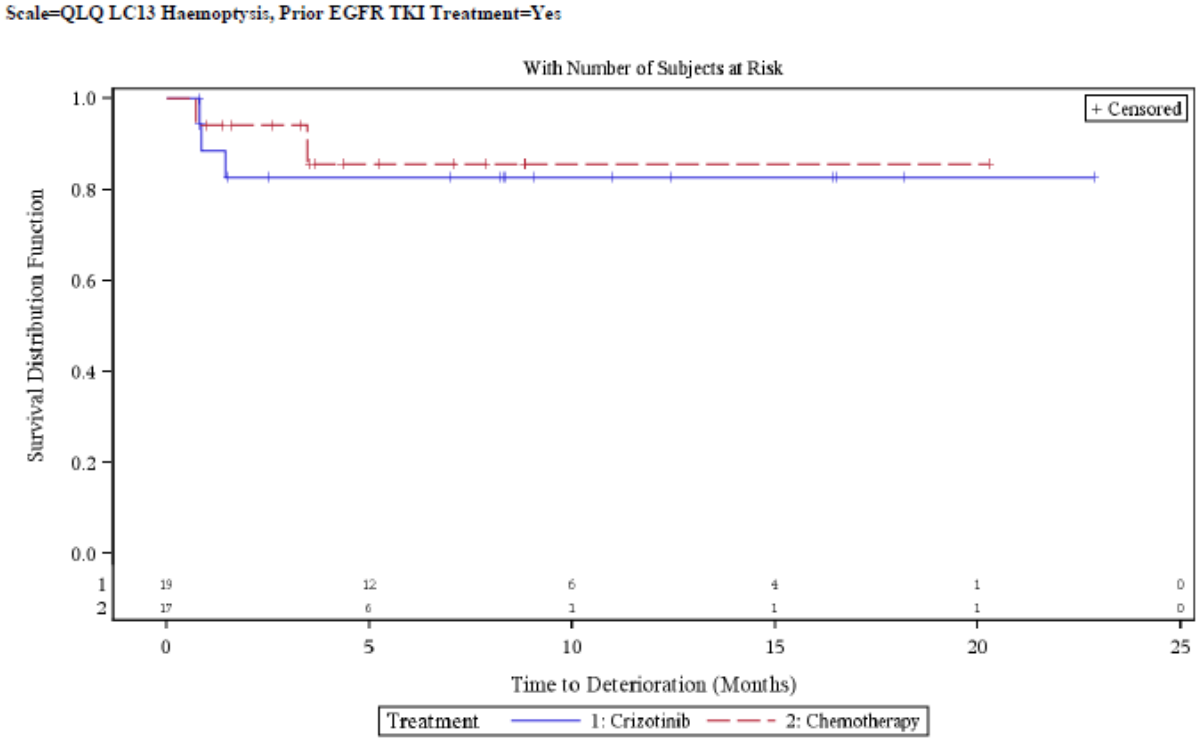
Tabelle 4-152: Subgruppenergebnisse (EGFR-Vortherapie) für Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Time-to-Deterioration Analysen

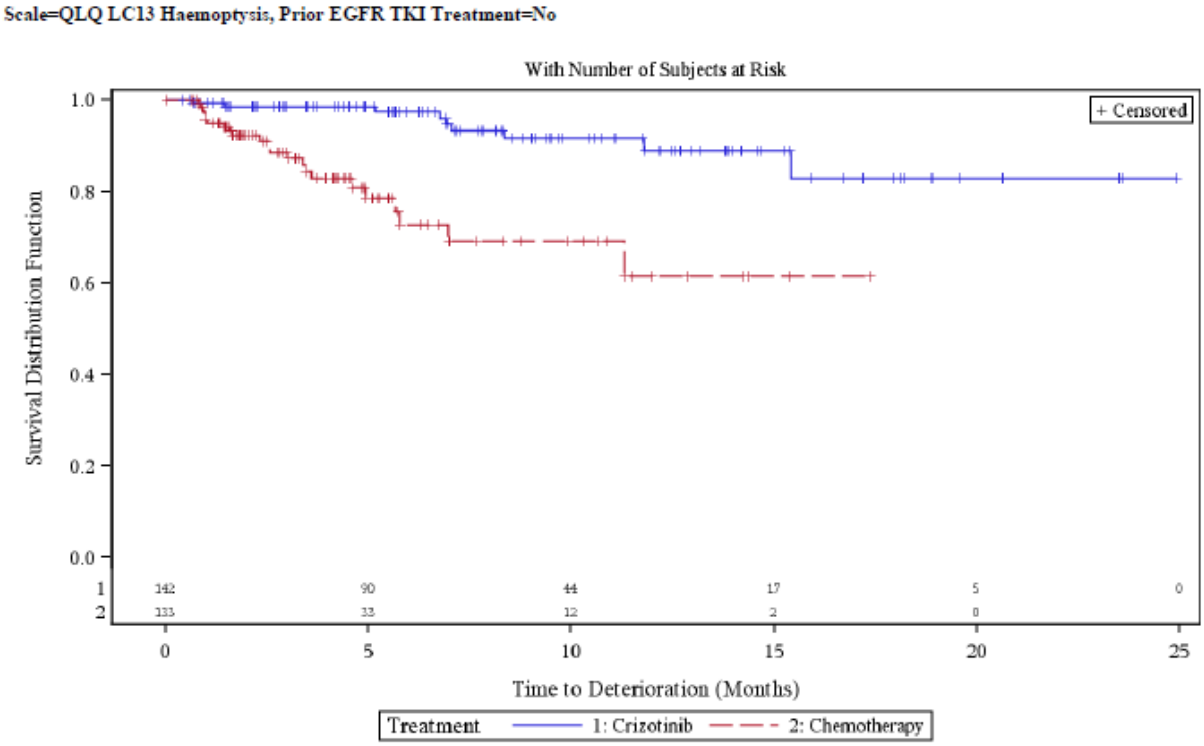
PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie Docetaxel/Pemetrexed**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions -test**
Subgruppe	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis/N (%)**	**Median[1] (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[2]**	**p-Wert**
Bluthusten						
EGFR-Vortherapie	3/19 15,8%	NA [NA-NA]	2/17 11,8%	NA [NA-NA]	1,39 [0,23-8,32] 0,718	0,152
keine EGFR-Vortherapie	9/142 6,3%	NA [NA-NA]	22/133 16,5%	NA [11,3-NA]	0,19 [0,08-0,42] <0,001	
Schluckbeschwerden						
EGFR-Vortherapie	5/19 26,3%	18,4 [8,3-18,4]	9/17 52,9%	4,9 [1,6-NA]	0,24 [0,07-0,82] 0,015	0,114
keine EGFR-Vortherapie	52/142 36,6%	17,4 [10,4-23,5]	40/133 30,1%	15,3 [4,6-NA]	0,90 [0,59-1,37] 0,618	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
[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 beiden Symptome Bluthusten und Schluckbeschwerden liegt jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,152 bzw. p=0,114). Im Fall von Bluthusten ist für die Subgruppe der Patienten ohne EGFR-Vortherapie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Crizotinib zu erkennen (p<0,001), im Fall von Schluckbeschwerden liegt für die Patienten mit EGFR-Vortherapie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib vor (p=0,015). Die übrigen beobachteten Effekte sind nicht statistisch signifikant.

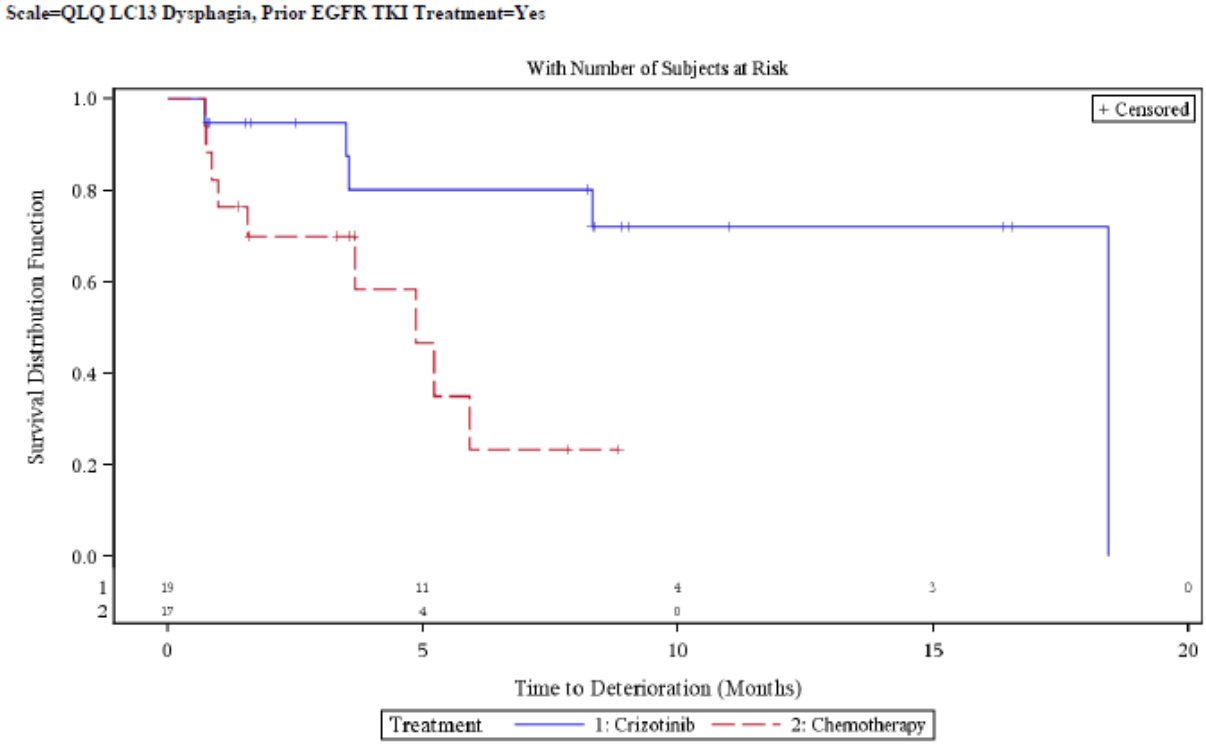
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Bluthusten – Time-to-Deterioration Analysen (oben: EGFR-Vortherapie, unten: keine EGFR-Vortherapie)

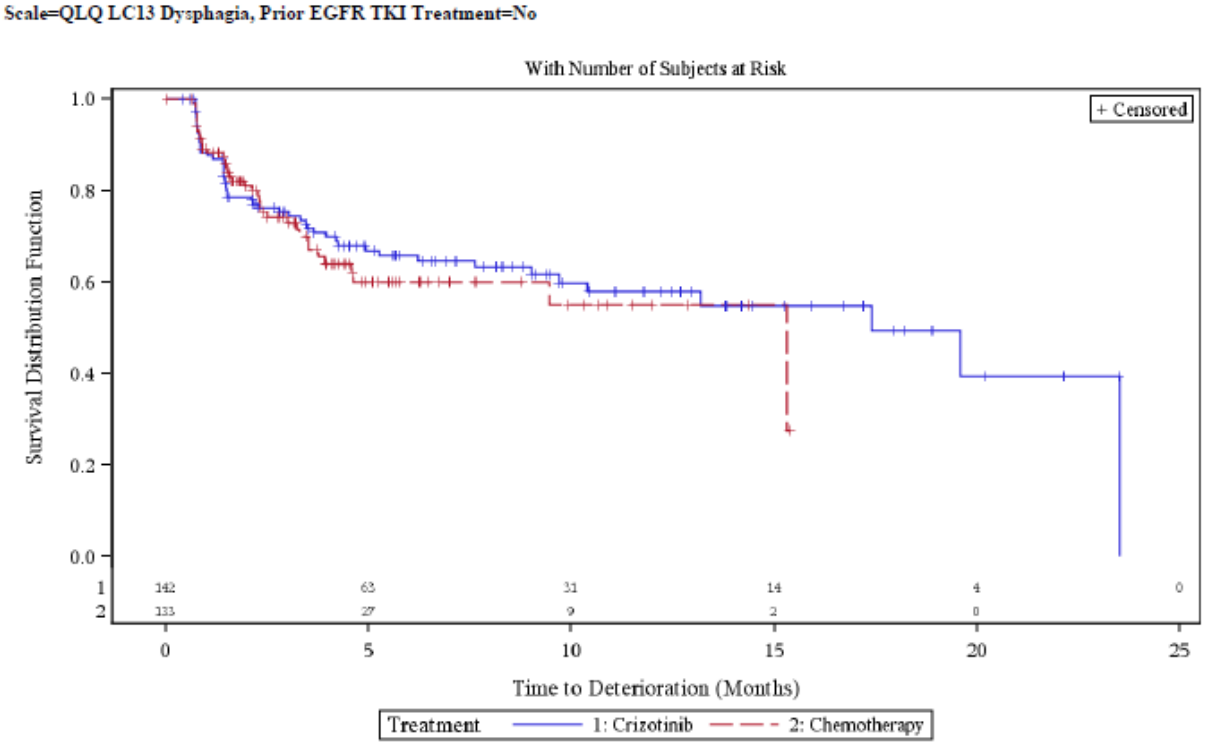




Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13: Schluckbeschwerden – Time-to-Deterioration Analysen (oben: EGFR-Vortherapie, unten: keine EGFR-Vortherapie)





Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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 4-153: p-Werte der Interaktionstests für Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,713
Hirnmetastasen	p = 0,006
Region	p = 0,482
ECOG-PS	p = 0,817
Geschlecht	p = 0,588
EGFR-Vortherapie	p = 0,225

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Tabelle 4-154: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Morbidität (PRO): Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions -test**
Subgruppe	**Ereignis/ N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**Ereignis/N (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
Hirn-metastasen	36/56 (64,3)	2,9 [1,4-5,7]	30/48 (62,5)	1,9 [1,0-4,5]	0,898 [0,549-1,469] 0,661	0,006
Keine Hirn-metastasen	55/105 (52,4)	6,2 [3,5-12,5]	81/102 (79,4)	1,1 [0,9-1,6]	0,368 [0,257-0,526] <0,001	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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

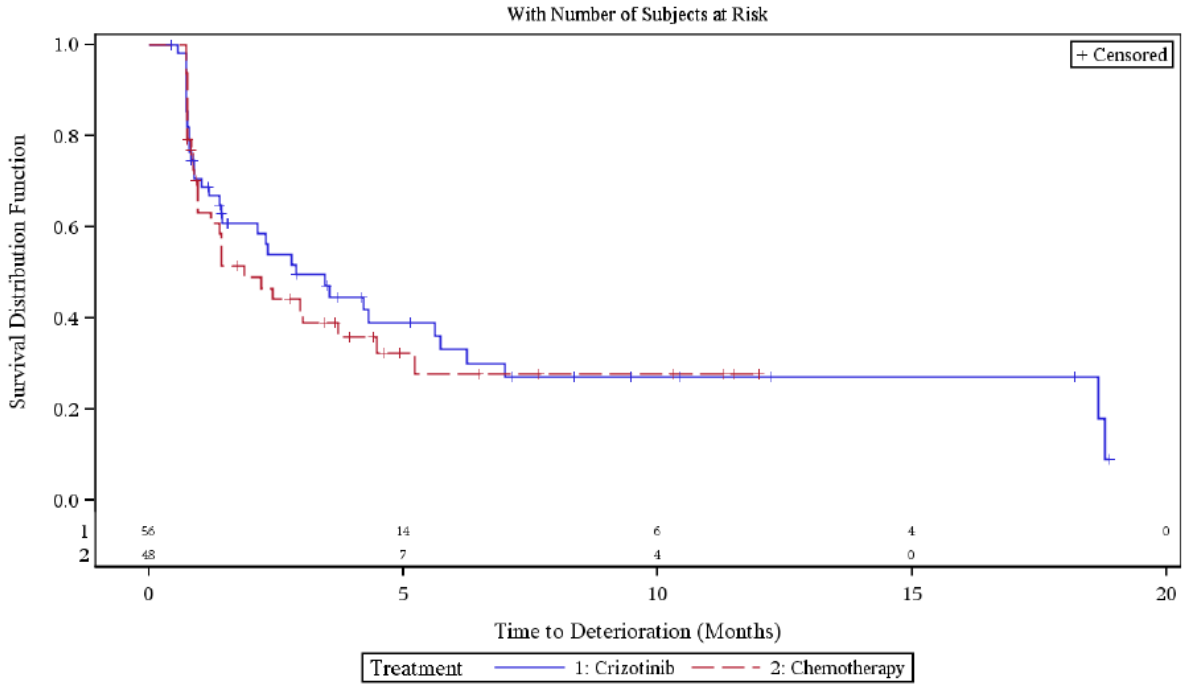
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe (PRO Evaluable Population)

p-Wert basiert auf einem zweiseitigen, unstratifizierten Log-Rank-Test

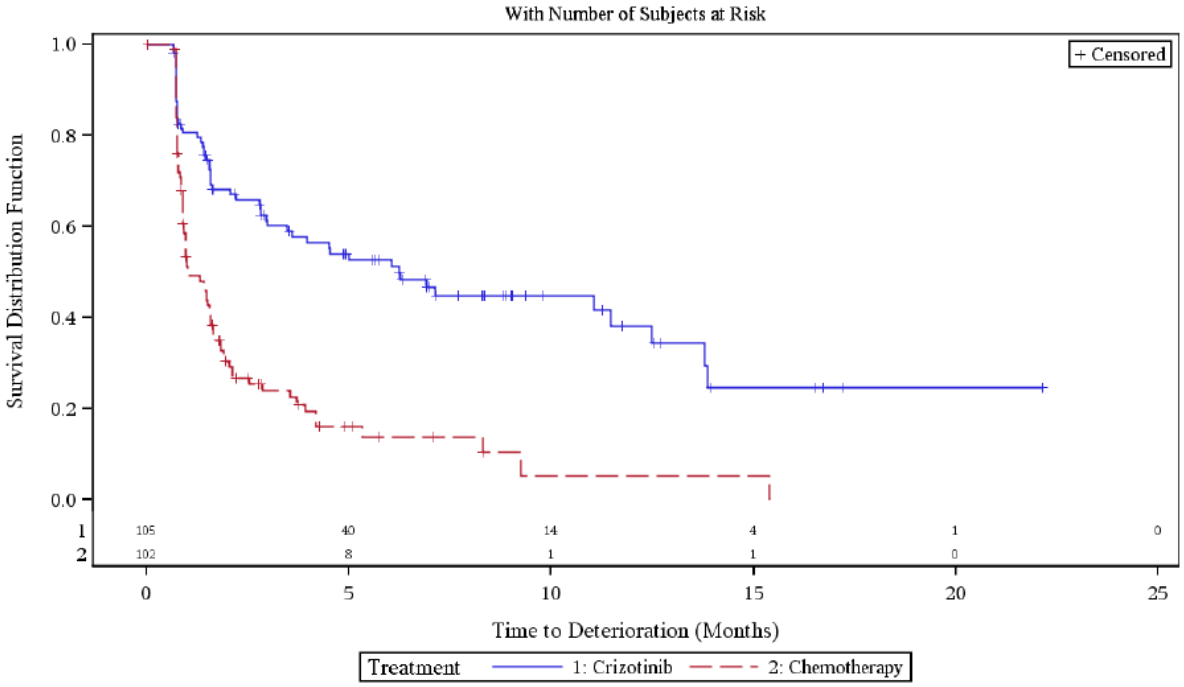
Es liegt ein Beleg für Effektmodifikation für die „Zeit bis zur Verschlechterung“ hinsichtlich der Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen vor (p=0,006). Bei den Patienten ohne Hirnmetastasen ist der Unterschied statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib (p<0,001), während bei den Patienten mit Hirnmetastasen kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt.

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) gemäß QLQ-LC13 (oben: Hirnmetastasen, unten: keine Hirnmetastasen)

Brain Metastases=Yes



Brain Metastases=No



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ 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.

4.3.1.3.2.6 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 4-155: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,046
Hirnmetastasen	p = 0,306
Region	p = 0,049
ECOG-PS	p = 0,783
Geschlecht	p = 0,858
EGFR-Vortherapie	p = 0,738

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-156: Subgruppenergebnisse (Alter) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1007	Crizotinib		Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)		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
< 65 Jahre	89/145 (61,4)	347 [154-463]	74/148 (50,0)	173 [53-764]	0,82 [0,60-1,13] p=0,219	0,046
≥ 65 Jahre	22/27 (81,5)	126 [24-190]	8/23 (34,8)	NA [51-NA]	1,72 [0,76-3,91] p=0,195	

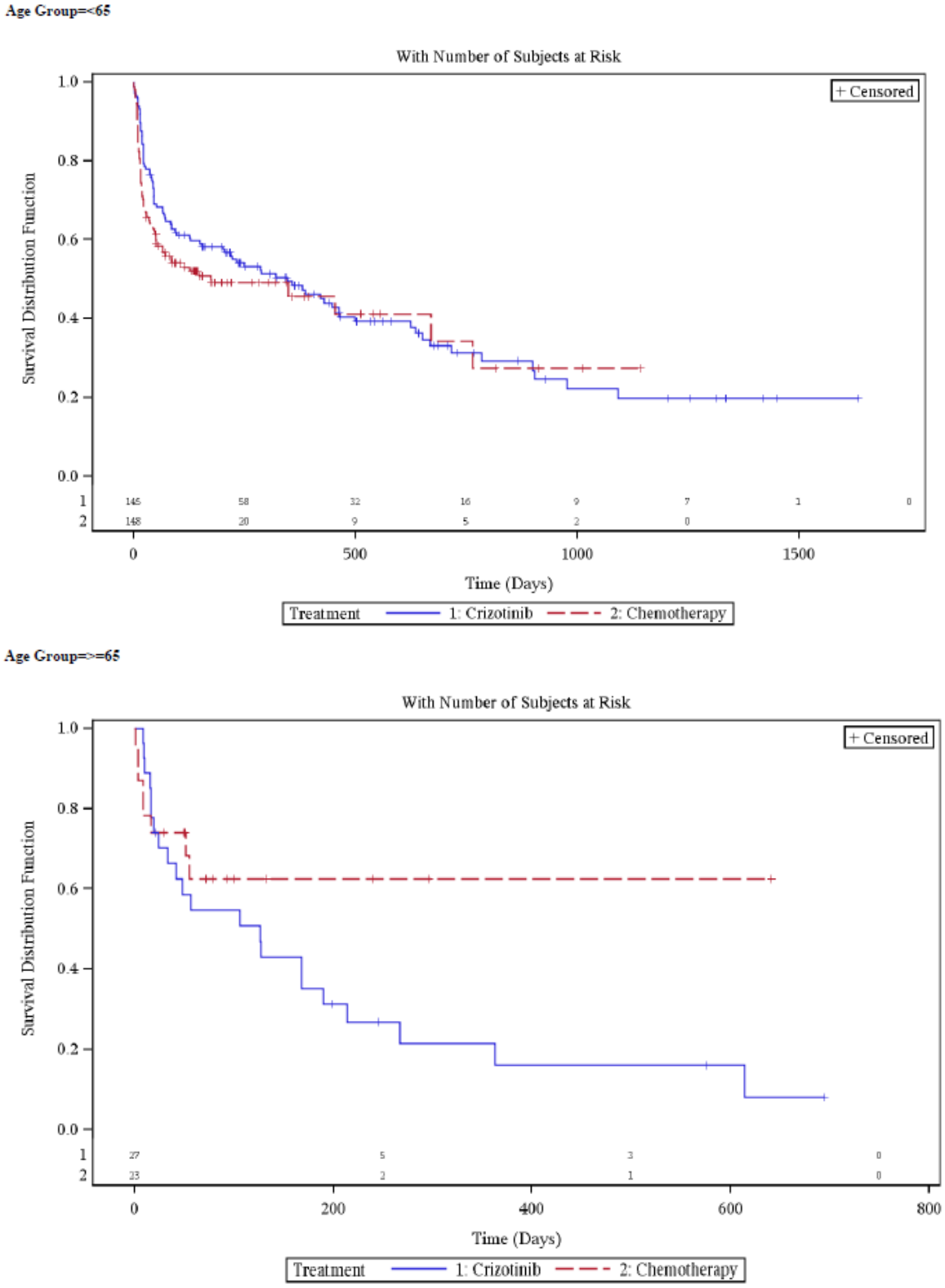
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

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 Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,046). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind

jeweils nicht statistisch signifikant; auch der Behandlungseffekt für die Gesamtstudie war für diesen Endpunkt nicht statistisch signifikant.

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre)



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Tabelle 4-157: Subgruppenergebnisse (Region) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)**		**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**
Europa	40/68 (58,8)	232 [69-785]	30/64 (46,9)	147 [55-NA]	0,76 [0,46-1,27] p=0,300	0,049
Nordamerika	18/29 (62,1)	286 [83-716]	16/23 (69,6)	21 [15-454]	0,47 [0,24-0,95] p=0,035	
Asien	52/74 (70,3)	154 [56-448]	32/72 (44,4)	671 [53-NA]	1,23 [0,79-1,92] p=0,352	
Andere	1/1 (100,0)	22 [NA-NA]	4/12 (33,3)	NA [22-NA]	6,92 [0,62-77,91] p=0,117	

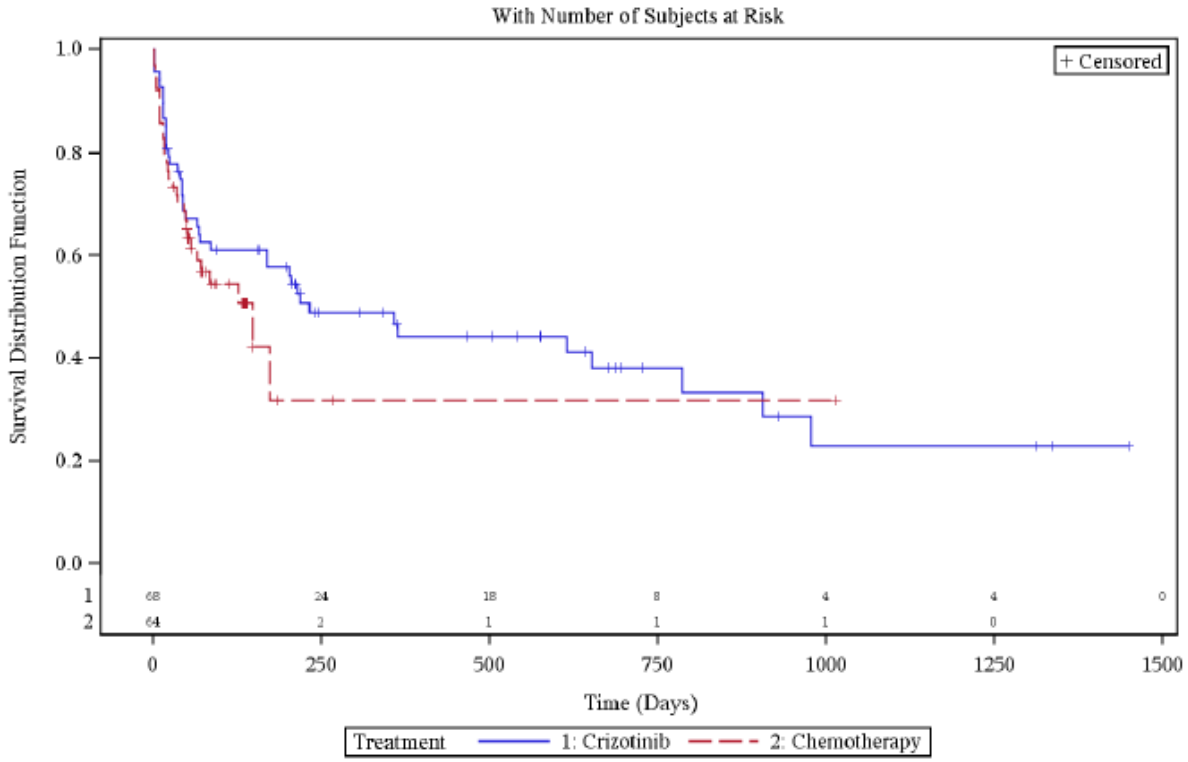
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Ereignis = Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 3 oder 4
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

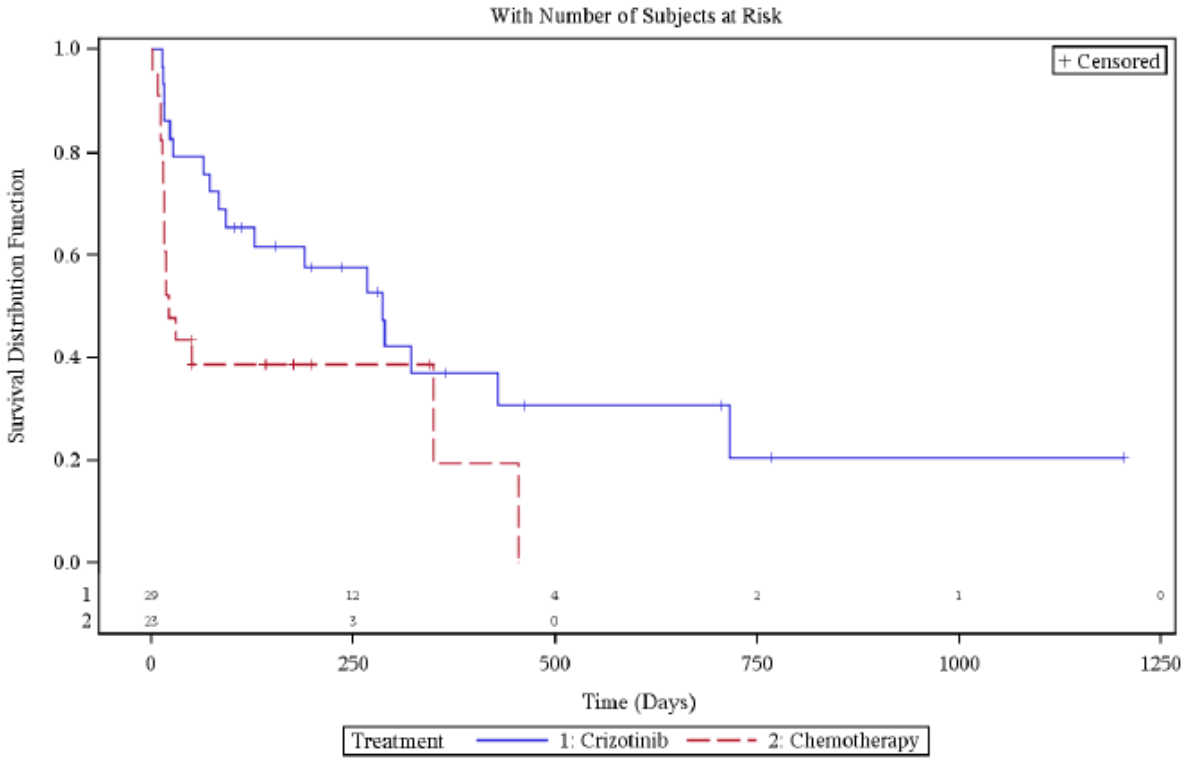
Für die Subgruppen der Patienten in den unterschiedlichen Regionen liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,049). Für Nordamerika liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib vor (p=0,035). In den anderen Regionen sind die beobachteten Unterschiede zwischen den Studienarmen jeweils nicht statistisch signifikant.

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 (Reihenfolge: Europa, Nordamerika, Asien, Andere)

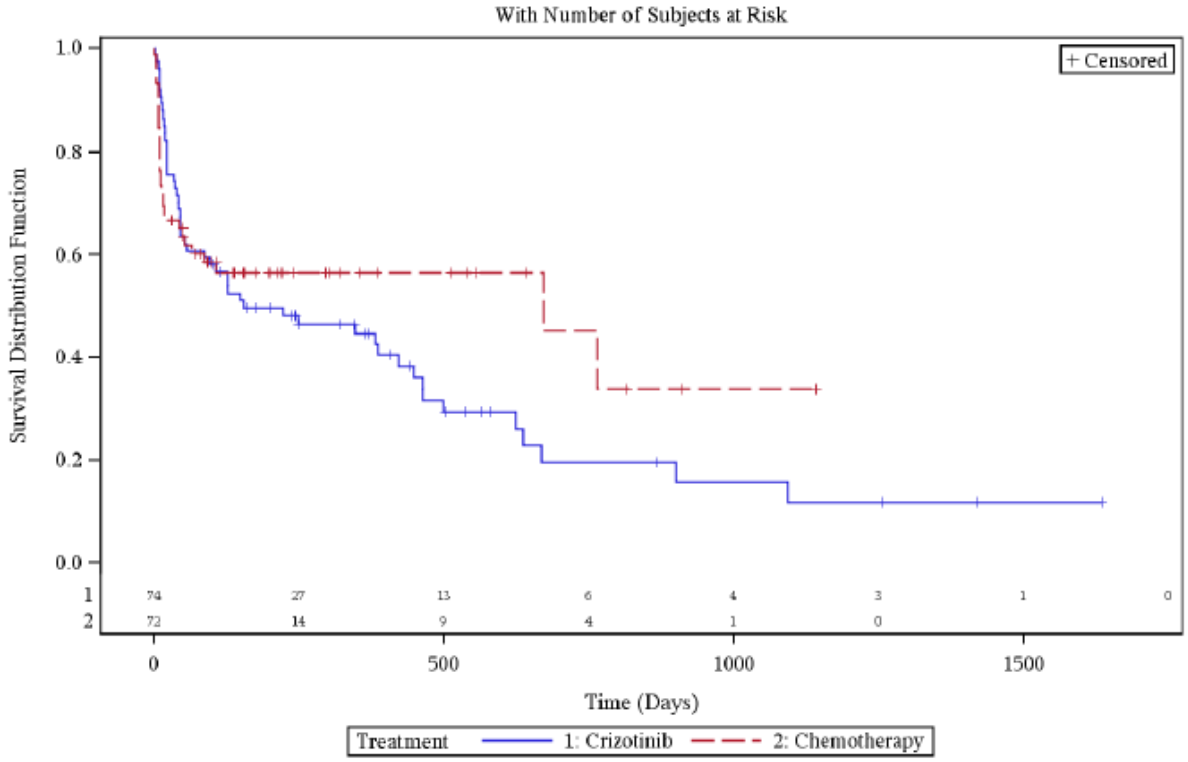
Geographical Region=Europe



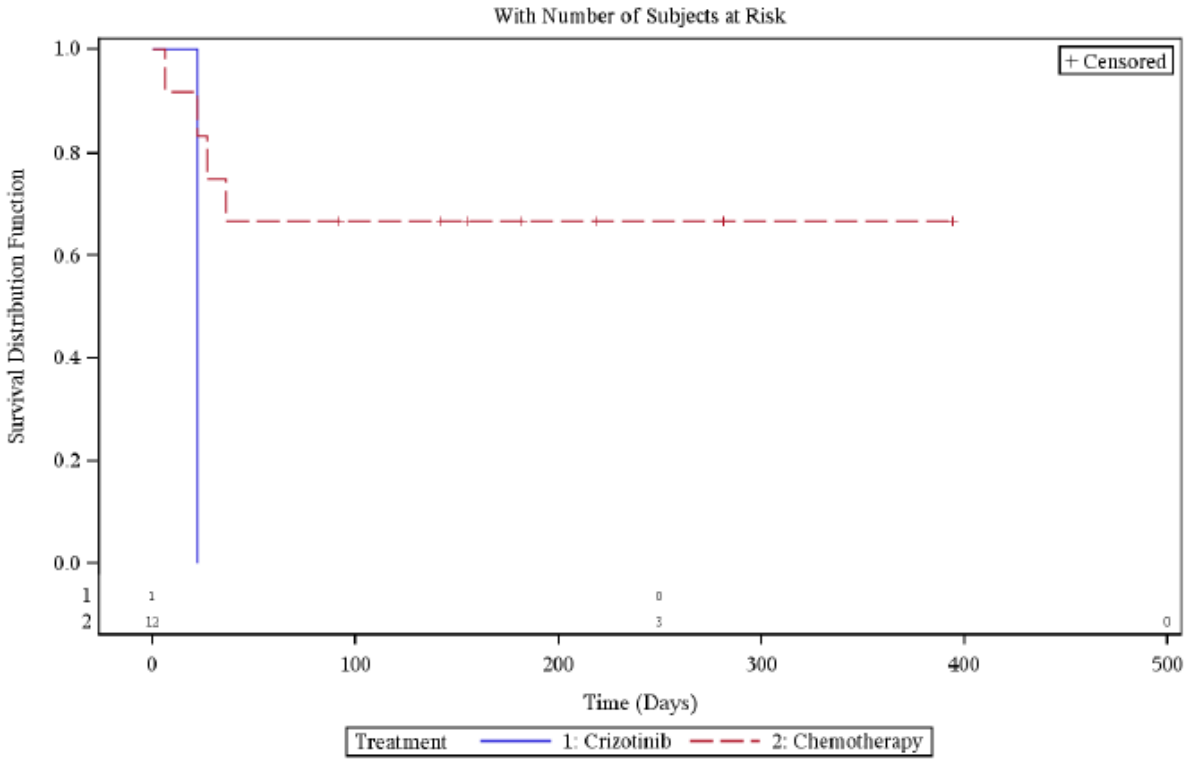
Geographical Region=North America



Geographical Region=Asia



Geographical Region=Other



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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.

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „EGFR-Vortherapie“ 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 4-158: p-Werte der Interaktionstests für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,321
Hirnmetastasen	p = 0,629
Region	p = 0,237
ECOG-PS	p = 0,306
Geschlecht	p = 0,882
EGFR-Vortherapie	p = 0,110

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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: 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.

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Tabelle 4-159: Subgruppenergebnisse (EGFR-Vortherapie) für Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)**		**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**
EGFR-Vortherapie	7/18 (38,9)	1101 [221-NA]	8/22 (36,4)	NA [11-NA]	0,64 [0,22-1,82] p=0,398	0,110
Keine EGFR-Vortherapie	73/154 (47,4)	636 [412-1087]	34/149 (22,8)	NA [454-NA]	1,21 [0,79-1,86] p=0,376	

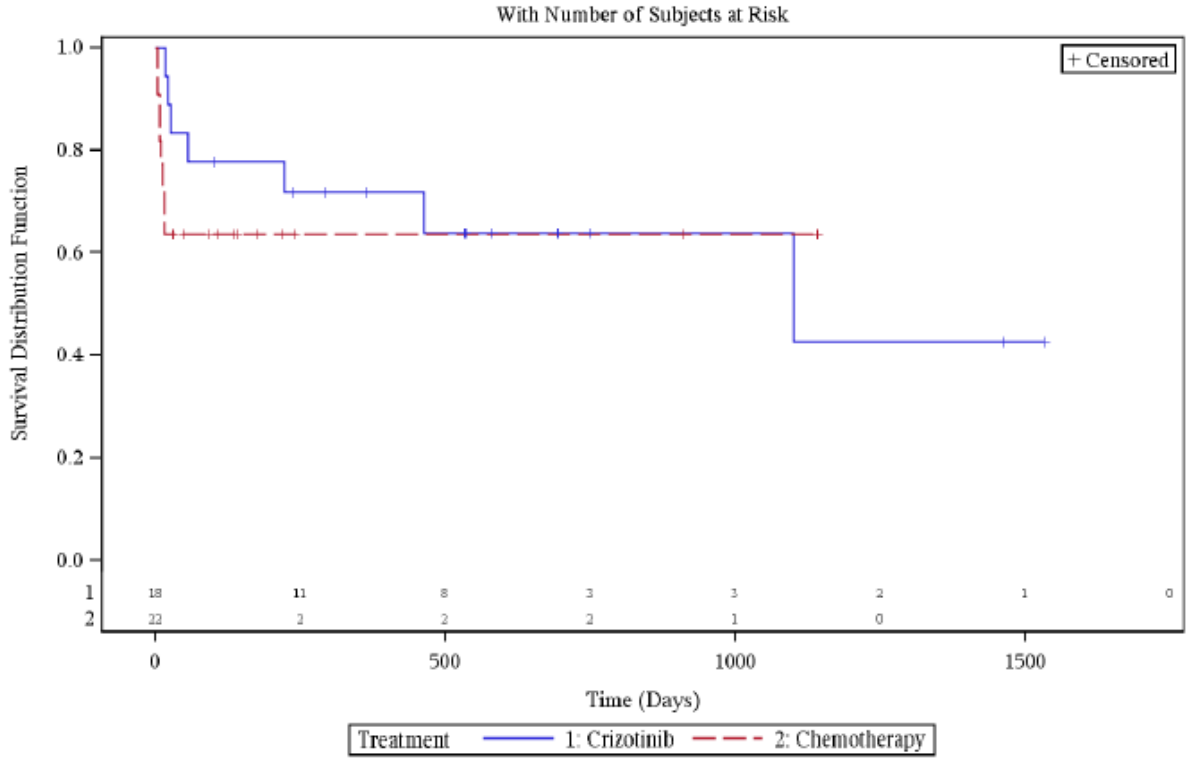
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Ereignis = Anzahl der Patienten mit SUE
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

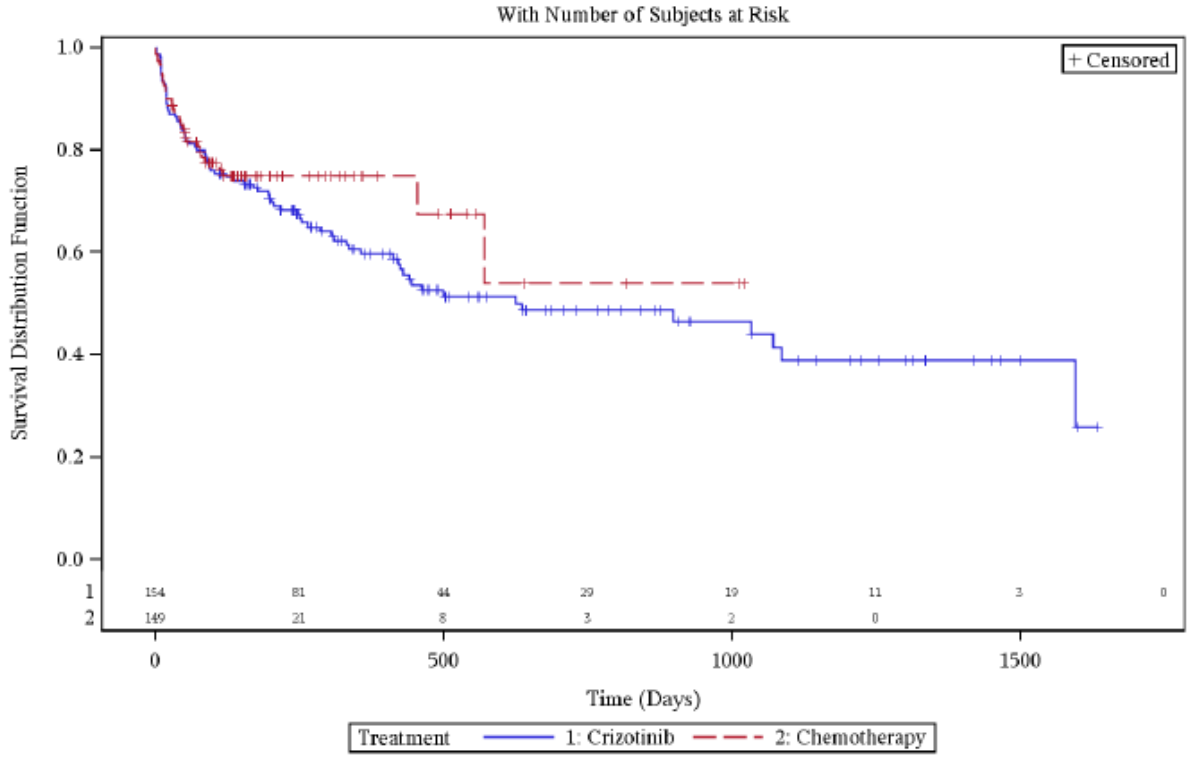
Für die Subgruppen der Patienten mit bzw. ohne EGFR-Vortherapie liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,110). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils nicht statistisch signifikant. Auch der Behandlungseffekt für die Gesamtstudie war für diesen Endpunkt nicht statistisch signifikant.

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) (oben: EGFR-Vortherapie, unten: keine EGFR-Vortherapie)

Prior EGFR TKI Treatment=Yes



Prior EGFR TKI Treatment=No



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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 4-160: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,425
Hirnmetastasen	p = 0,226
Region	p = 0,852
ECOG-PS	p = 0,108
Geschlecht	p = 0,373
EGFR-Vortherapie	p = 0,796

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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: ECOG-PS

Tabelle 4-161: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)**		**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**
ECOG-PS=0-1	23/153 (14,9)	NA [NA-NA]	31/157 (19,7)	764 [431-NA]	0,39 [0,22-0,68] p=0,001	0,108
ECOG-PS=2	11/18 (61,1)	205 [37-NA]	3/14 (21,4)	186 [51-186]	1,48 [0,38-5,71] p=0,572	

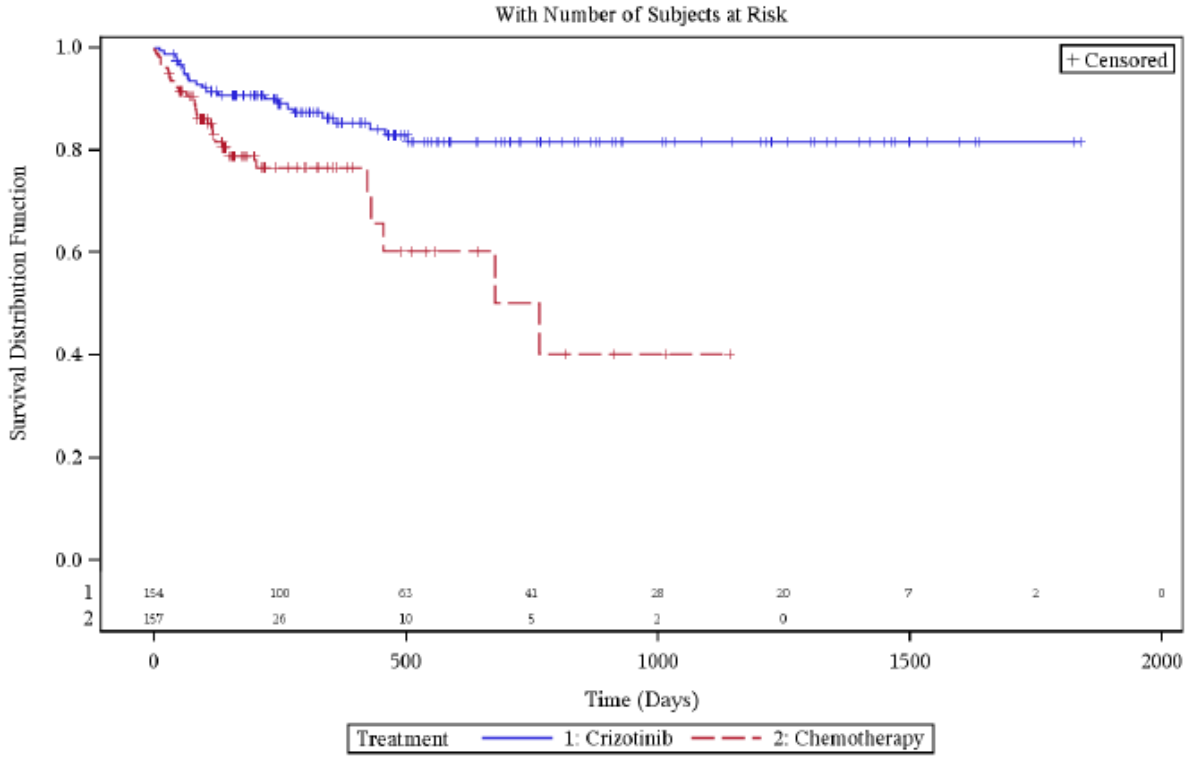
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Ereignis = Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

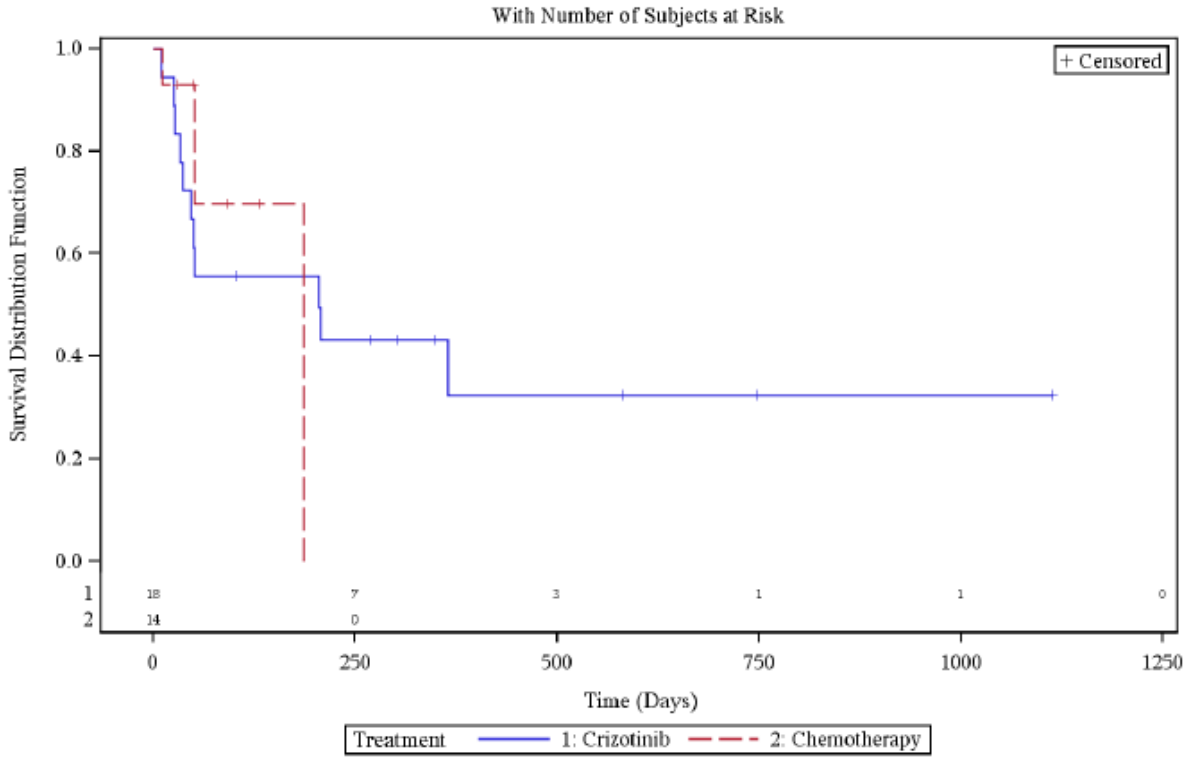
Für die Subgruppen der Patienten mit ECOG-PS 0-1 bzw. ECOG-PS 2 liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,108). In der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS=0-1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Crizotinib (p=0,001). Für die Patienten mit ECOG-PS=2 ist der beobachtete Unterschied nicht statistisch signifikant.

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2)

ECOG PS=0/1



ECOG PS=2



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „EGFR-Vortherapie“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-162: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,993
Hirnmetastasen	p = 0,994
Region	p = 1,000
ECOG-PS	p = 0,995
Geschlecht	p = 0,994
EGFR-Vortherapie	p = 0,994

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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: 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.

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „EGFR-Vortherapie“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-163: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,278
Hirnmetastasen	p = 0,578
Region	p = 0,655
ECOG-PS	p = 0,984
Geschlecht	p = 0,703
EGFR-Vortherapie	p = 0,796

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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: 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.

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „EGFR-Vortherapie“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.11 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-164: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,995
Hirnmetastasen	p = 0,994
Region	p = 1,000
ECOG-PS	p = 0,995
Geschlecht	p = 0,992
EGFR-Vortherapie	p = 1,000

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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: 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.

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „EGFR-Vortherapie“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.12 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-165: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 1,000
Hirnmetastasen	p = 1,000
Region	p = 1,000
ECOG-PS	p = 0,999
Geschlecht	p = 1,000
EGFR-Vortherapie	p = 0,998

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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: 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.

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „EGFR-Vortherapie“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.13 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-166: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 1,000
Hirnmetastasen	p = 1,000
Region	p = 1,000
ECOG-PS	p = 0,999
Geschlecht	p = 1,000
EGFR-Vortherapie	p = 1,000

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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: 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.

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „EGFR-Vortherapie“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.14 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörungen – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-167: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörungen

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,977
Hirnmetastasen	p = 0,282
Region	p = 0,475
ECOG-PS	p = 0,646
Geschlecht	p = 0,166
EGFR-Vortherapie	p = 0,609

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-168: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)**		**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	42/75 (56,0)	26 [15-NA]	3/78 (3,8)	NA [NA-NA]	19,77 [6,12-63,90] p<0,001	0,166
weiblich	65/97 (67,0)	13 [8-22]	12/93 (12,9)	NA [NA-NA]	7,82 [4,21-14,52] p<0,001	

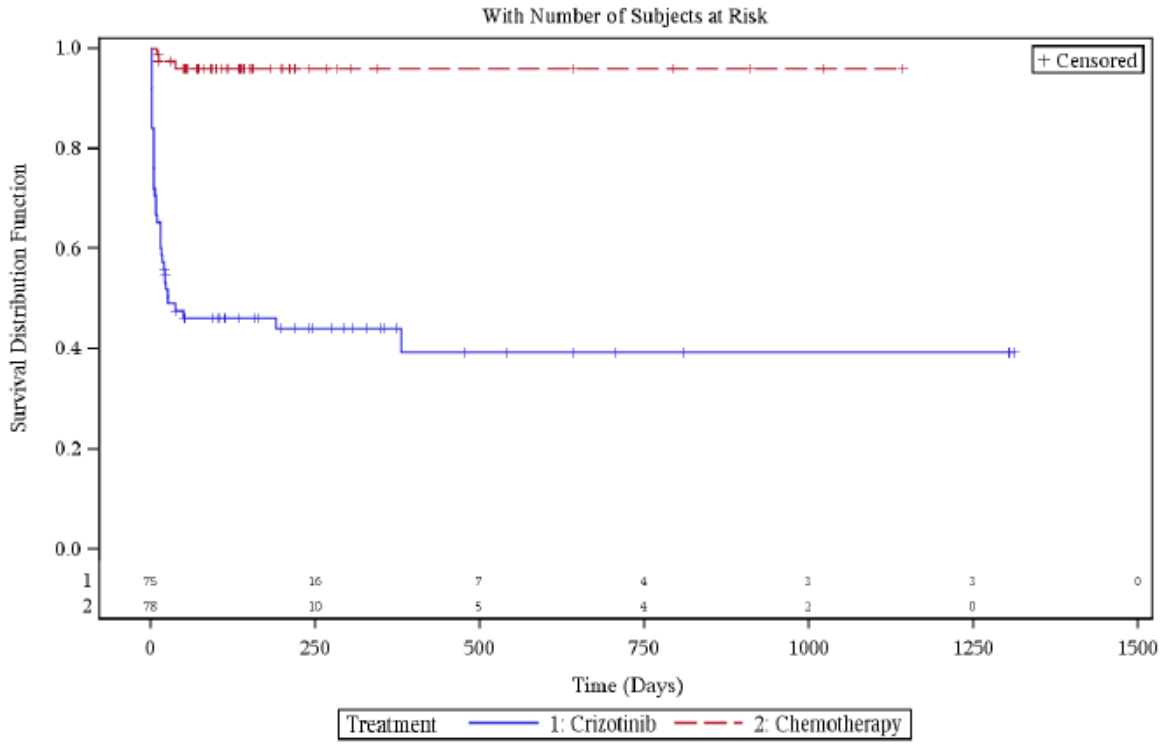
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Ereignis = Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen der Kategorie „Sehstörungen“
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

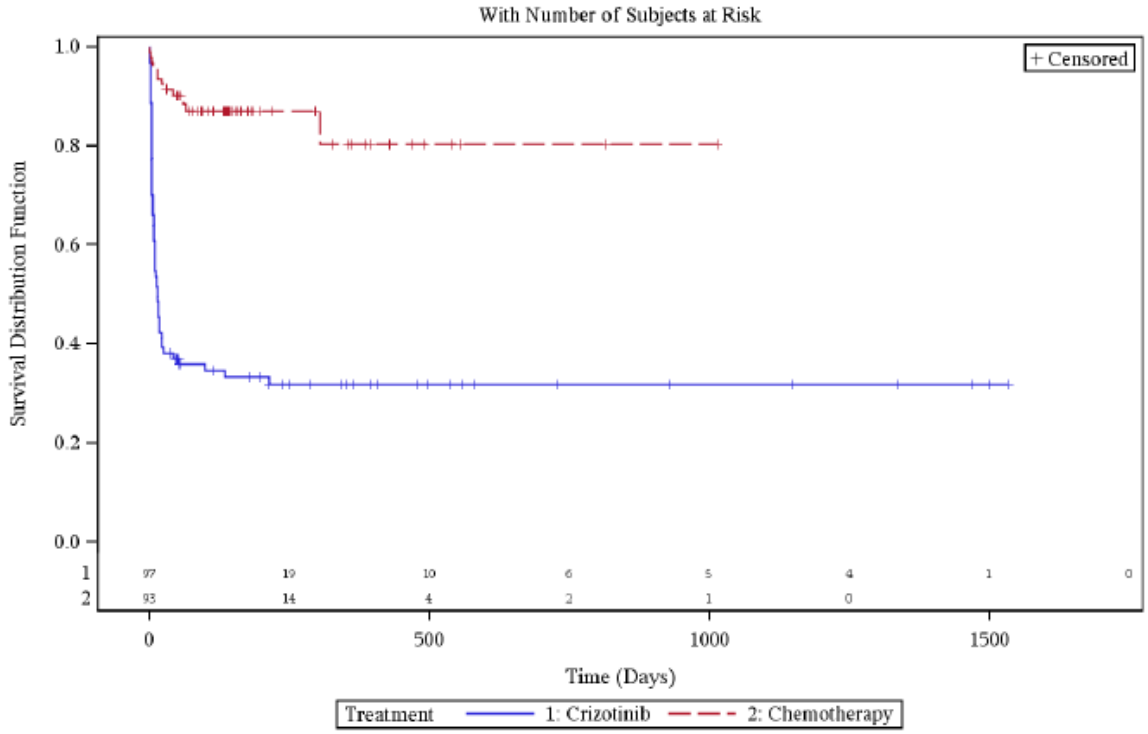
Für die Subgruppen der männlichen bzw. weiblichen Patienten liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,166). In beiden Subgruppen ist der Effekt statistisch signifikant zugunsten der Chemotherapie (jeweils p<0,001), wobei der Effekt bei den Männern stärker ausgeprägt ist.

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörungen (oben: männlich, unten: weiblich)

Gender=Male



Gender=Female



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „EGFR-Vortherapie“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.15 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-169: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,877
Hirnmetastasen	p = 0,924
Region	p = 0,433
ECOG-PS	p = 0,245
Geschlecht	p = 0,022
EGFR-Vortherapie	p = 0,469

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-170: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)**		**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	35/75 (46,7)	822 [53-1348]	29/78 (37,2)	548 [105-NA]	1,12 [0,67-1,86] p=0,672	0,022
weiblich	69/97 (71,1)	15 [2-84]	33/93 (35,5)	NA [141-NA]	2,43 [1,59-3,69] p<0,001	

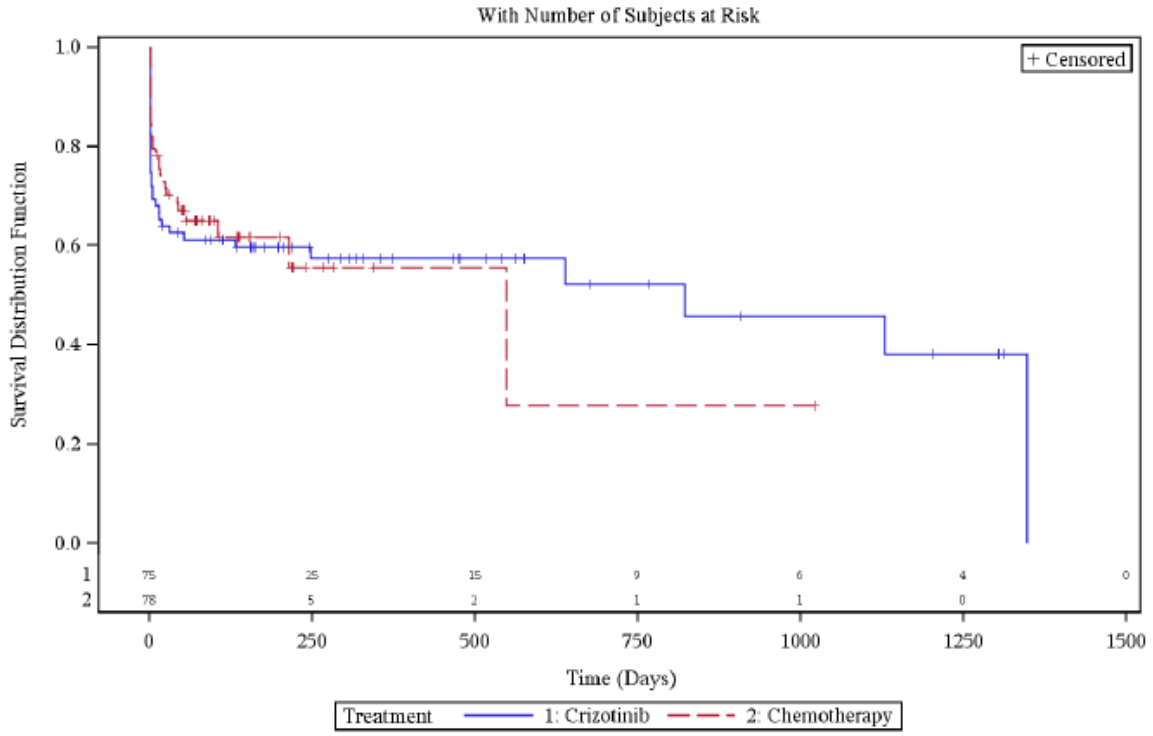
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Ereignis = Anzahl der Patienten mit unerwünschtem Ereignis der Kategorie „Übelkeit“
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

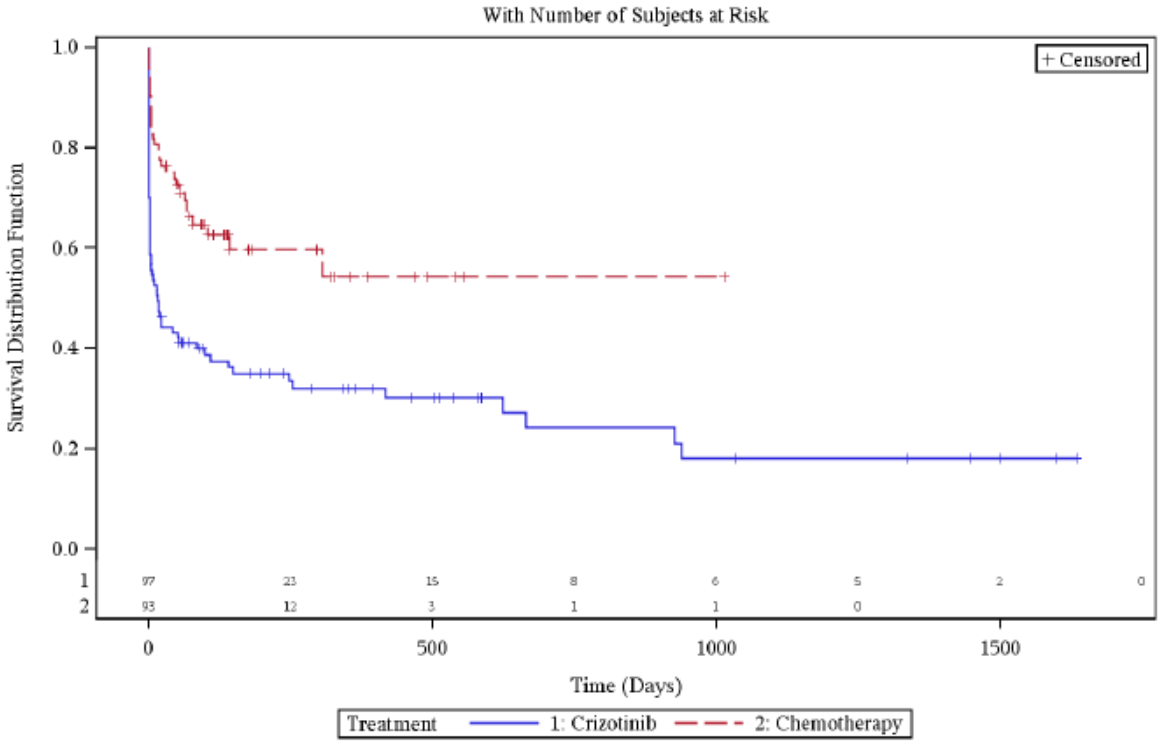
Für die Subgruppen der männlichen bzw. der weiblichen Patienten liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,022). Für die weiblichen Patienten liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Chemotherapie vor (p<0,001). In der Subgruppe der männlichen Patienten ist der beobachtete Unterschied in den Studienarmen nicht statistisch signifikant.

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit (oben: männlich, unten: weiblich)

Gender=Male



Gender=Female



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „EGFR-Vortherapie“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.16 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-171: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen

Subgruppe	**Interaktions-p-Wert**
Alter	p = 0,199
Hirnmetastasen	p = 0,794
Region	p = 0,983
ECOG-PS	p = 0,478
Geschlecht	p = 0,222
EGFR-Vortherapie	p = 0,467

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-172: Subgruppenergebnisse (Alter) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interessse: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

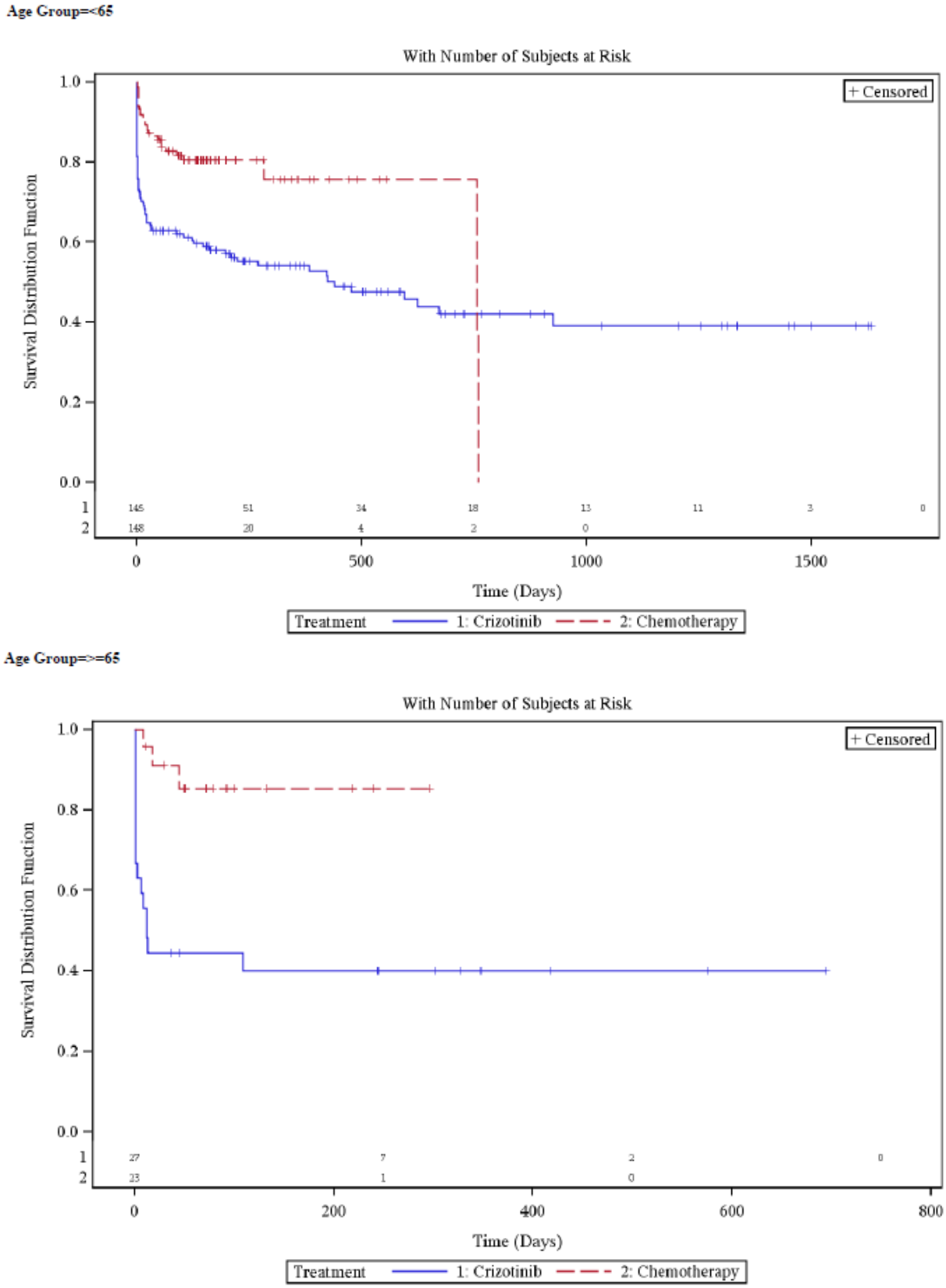
PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions-test**
Sub-gruppe	**Ereignis/N (%)**	**Median (Tage) [95%-KI]**	**Ereignis/N (%)**	**Median (Tage) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert**
< 65 Jahre	73/145 (50,3)	439 [162-927]	29/148 (19,6)	757 [757-759]	2,48 [1,59-3,85] p<0,001	0,199
≥ 65 Jahre	16/27 (59,3)	12 [1-NA]	3/23 (13,0)	NA [NA-NA]	6,35 [1,84-21,91] p=0,003	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Ereignis = Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen der Kategorie „Erbrechen“
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

Für die Subgruppen der Patienten < 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,199). In beiden Subgruppen ist der Unterschied statistisch signifikant zugunsten der Chemotherapie (p<0,001 bzw. p=0,003), wobei der Effekt bei den Älteren etwas stärker ausgeprägt ist.

Abbildung 4-104: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interessse: Erbrechen (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre)



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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: 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.

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „EGFR-Vortherapie“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.17 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-173: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,522
Hirnmetastasen	p = 0,068
Region	p = 0,933
ECOG-PS	p = 0,850
Geschlecht	p = 0,746
EGFR-Vortherapie	p = 0,262

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Tabelle 4-174: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)**		**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**
Hirnmetastasen	39/60 (65,0)	23 [4-168]	8/59 (13,6)	NA [NA-NA]	6,40 [2,98-13,73] p<0,001	0,068
Keine Hirnmetastasen	68/112 (60,7)	99 [43-257]	26/112 (23,2)	NA [310-NA]	2,73 [1,73-4,31] p<0,001	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

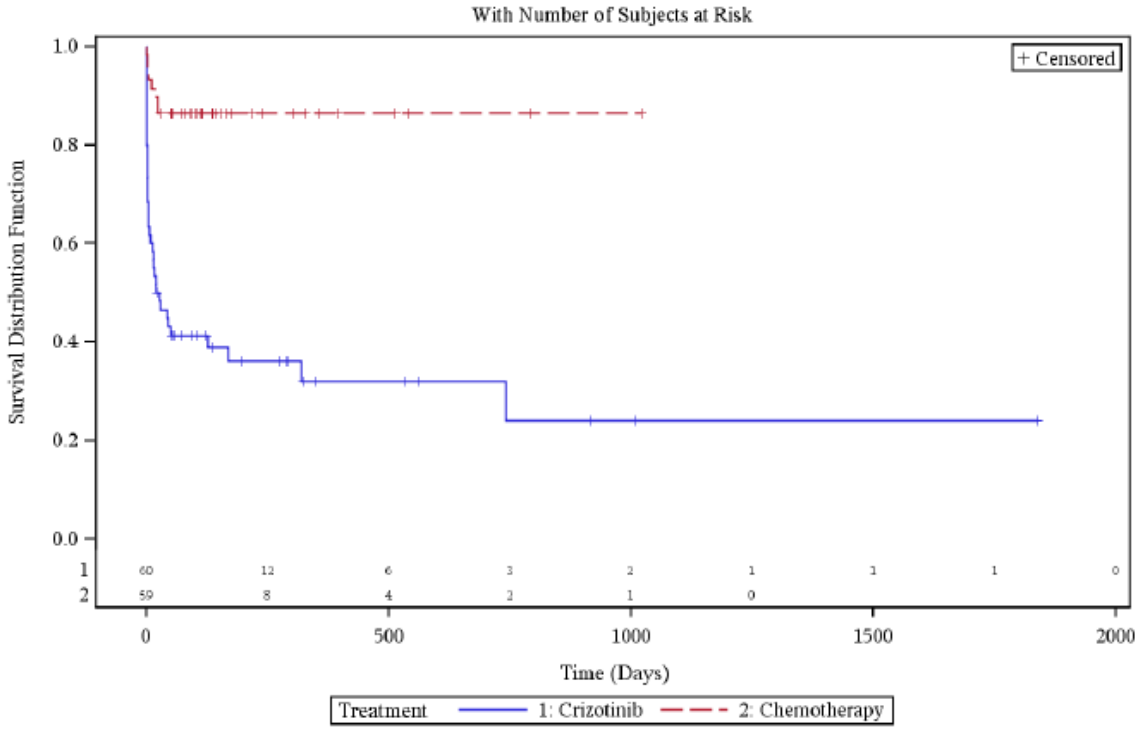
Ereignis = Anzahl der Patienten mit mit unerwünschtem Ereignis der Kategorie „Diarrhoe“

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

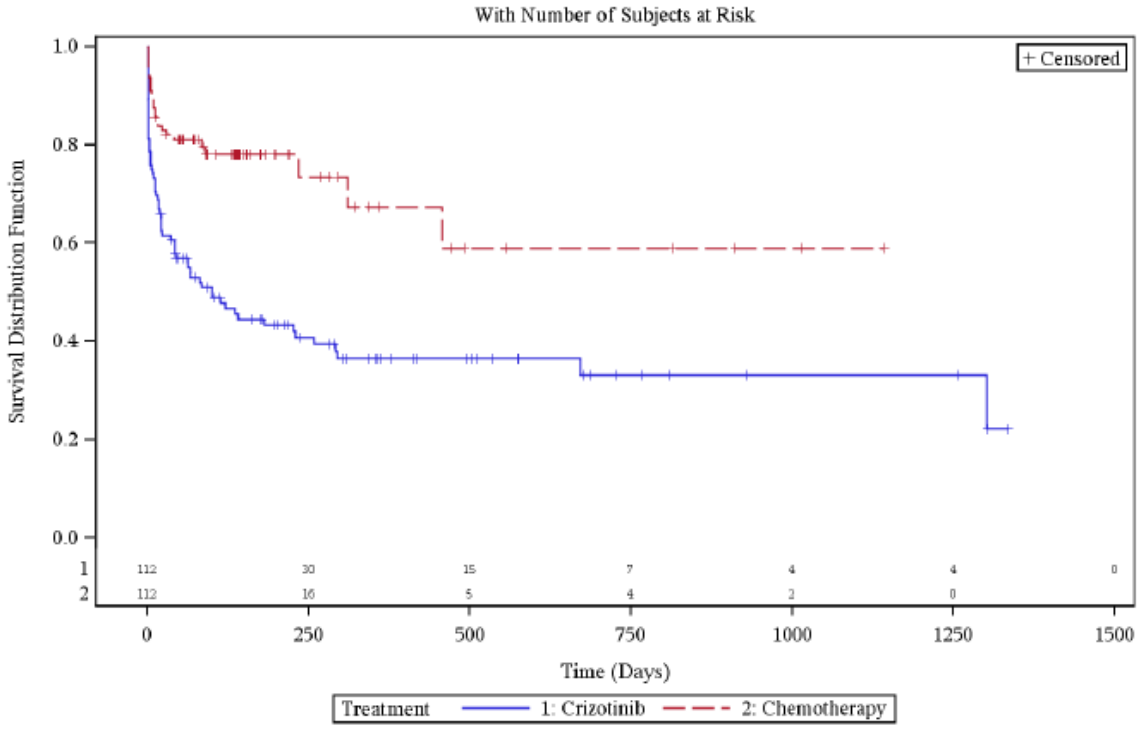
Für die Subgruppen der Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,068). In beiden Subgruppen ist der Effekt statistisch signifikant zugunsten der Chemotherapie (jeweils p<0,001), wobei der Effekt für die Patienten mit Hirnmetastasen stärker ausgeprägt ist.

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe (oben: Hirnmetastasen, unten: keine Hirnmetastasen)

Brain Metastases=Yes



Brain Metastases=No



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ 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.

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „EGFR-Vortherapie“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.18 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-175: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung

Subgruppe	**Interaktions-p-Wert**
Alter	p = 0,111
Hirnmetastasen	p = 0,467
Region	p = 0,952
ECOG-PS	p = 0,954
Geschlecht	p = 0,171
EGFR-Vortherapie	p = 0,761

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-176: Subgruppenergebnisse (Alter) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

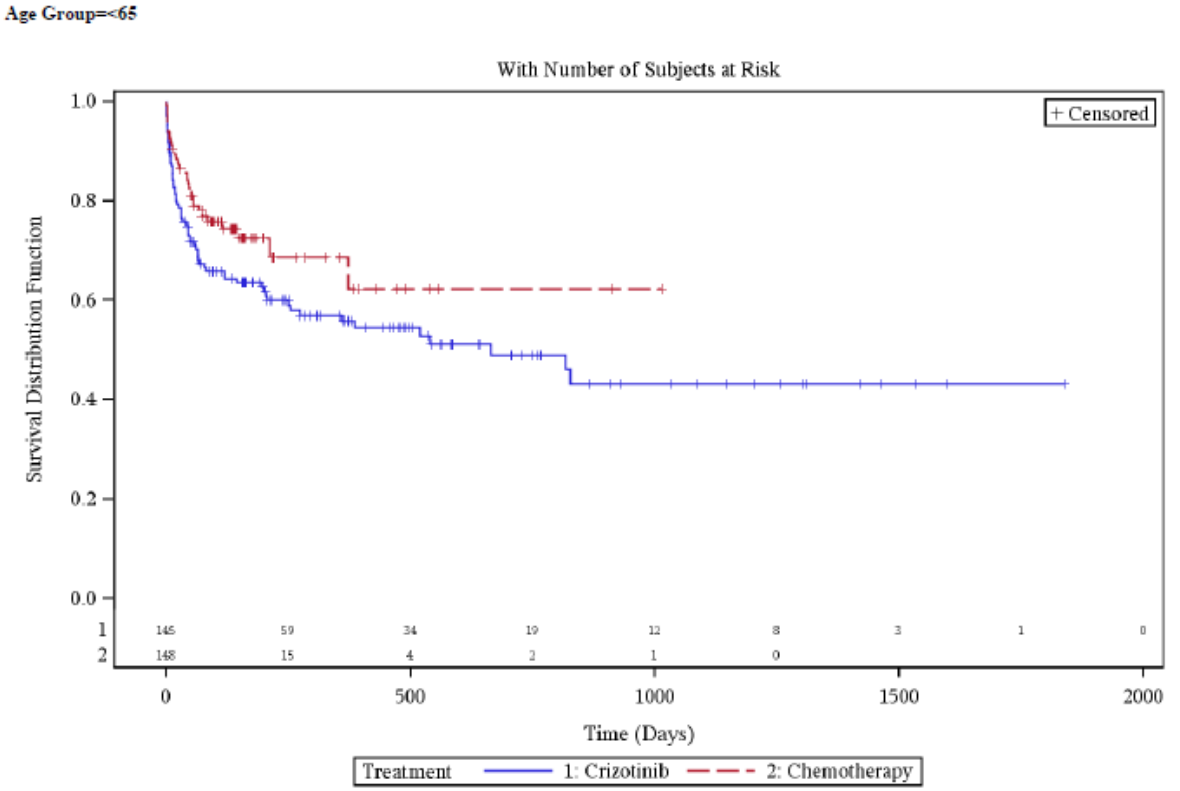
PROFILE 1007	Crizotinib		Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	Interaktions-test
Sub-gruppe	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	Ereignis/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert
<65 Jahre	66/145 (45,5)	664 [253-NA]	36/148 (24,3)	NA [371-NA]	1,49 [0,98-2,26] p=0,062	0,111
≥65 Jahre	17/27 (63,0)	74 [23-564]	3/23 (13,0)	NA [NA-NA]	4,23 [1,23-14,52] p=0,022	

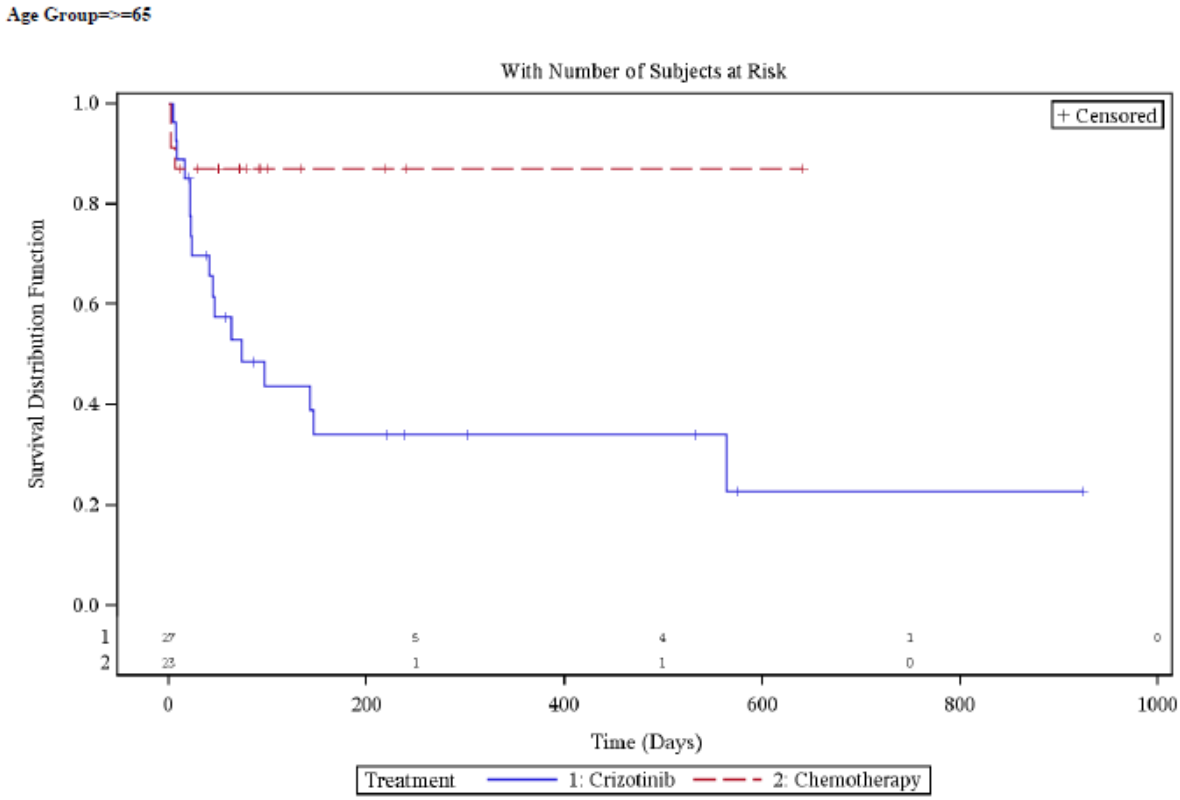
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Ereignis = Anzahl der Patienten mit mit unerwünschtem Ereignis der Kategorie „Verstopfung“
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

Für die Subgruppen der Patienten < 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,111). Für die Patienten ≥ 65 Jahre liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Chemotherapie vor (p=0,022). In der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre ist der beobachtete Unterschied in den Studienarmen nicht statistisch signifikant.

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre)





Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-177: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)**		**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	37/75 (49,3)	564 [142-NA]	22/78 (28,2)	371 [212-NA]	1,25 [0,73-2,16] p=0,419	0,171
weiblich	46/97 (47,4)	519 [120-NA]	17/93 (18,3)	NA [NA-NA]	2,36 [1,34-4,14] p=0,003	

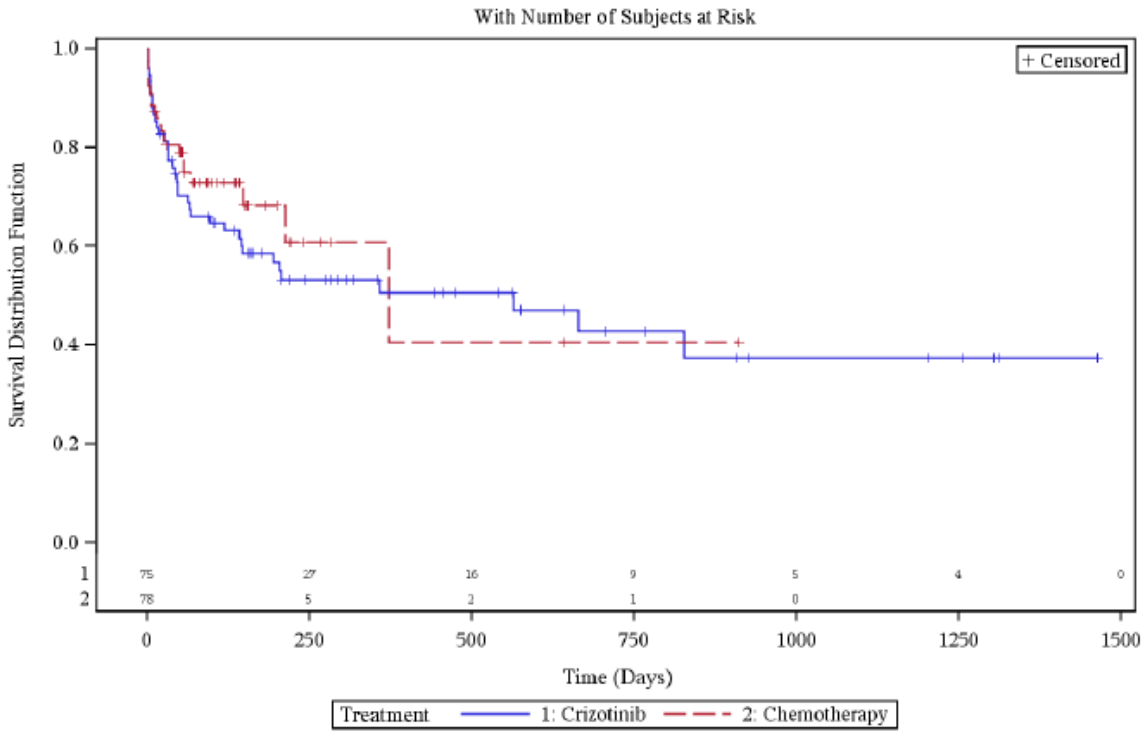
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Ereignis = Anzahl der Patienten mit unerwünschtem Ereignis der Kategorie „Verstopfung“
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

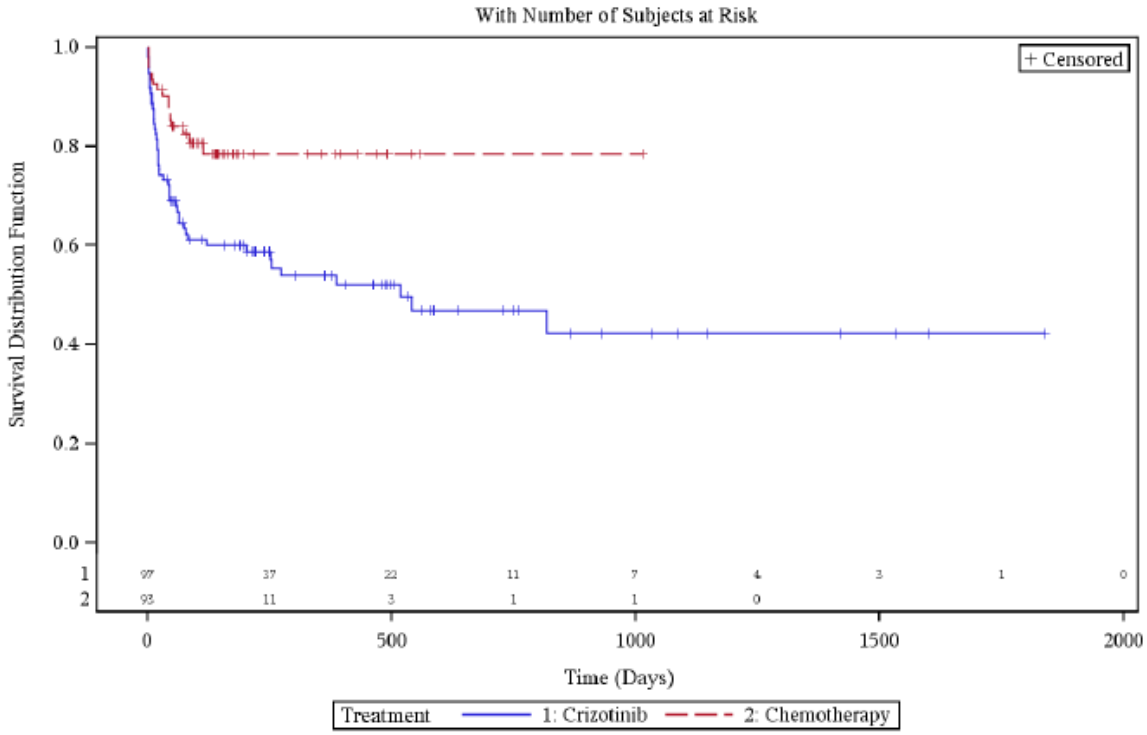
Für die Subgruppen der männlichen bzw. der weiblichen Patienten liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,171). Für die weiblichen Patienten liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Chemotherapie vor (p=0,003). In der Subgruppe der männlichen Patienten ist der beobachtete Unterschied in den Studienarmen nicht statistisch signifikant.

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung (oben: männlich, unten: weiblich)

Gender=Male



Gender=Female



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „EGFR-Vortherapie“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.19 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-178: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,991
Hirnmetastasen	p = 0,177
Region	p = 0,504
ECOG-PS	p = 0,981
Geschlecht	p = 0,192
EGFR-Vortherapie	p = 0,299

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Tabelle 4-179: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)**		**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**
Hirnmetastasen	11/60 (18,3)	NA [1056-NA]	10/59 (16,9)	NA [337-NA]	0,48 [0,18-1,27] p=0,139	0,177
Keine Hirnmetastasen	27/112 (24,1)	NA [895-NA]	14/112 (12,5)	NA [NA-NA]	1,30 [0,67-2,53] p=0,442	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

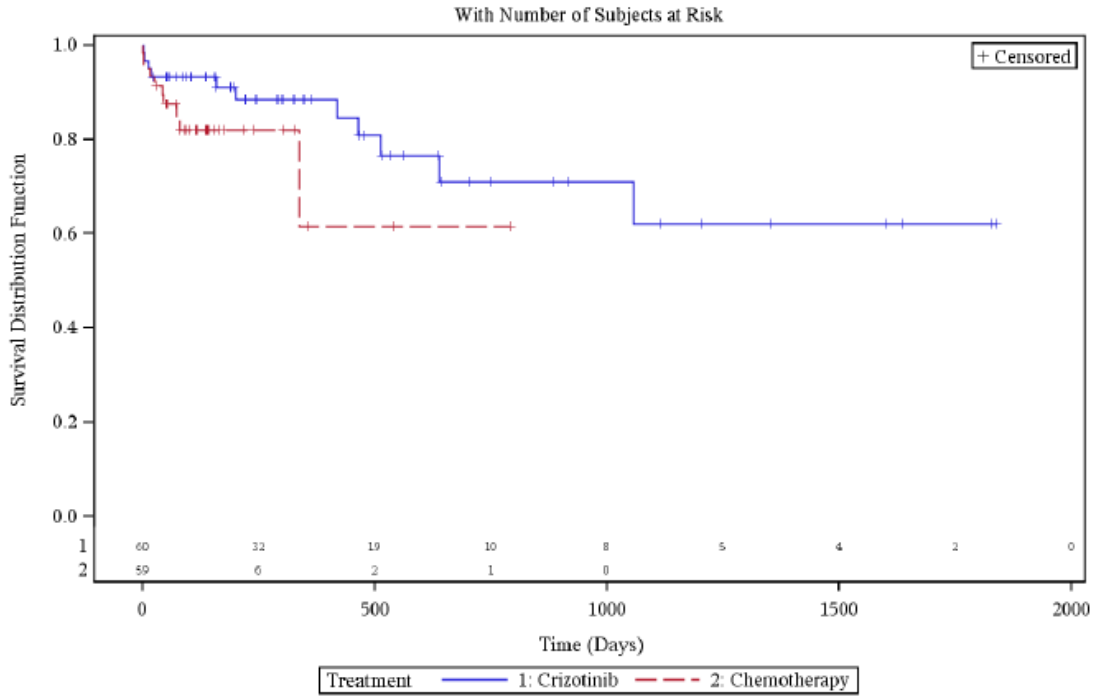
Ereignis = Anzahl der Patienten mit unerwünschtem Ereignis der Kategorie „Abdominale Schmerzen“

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

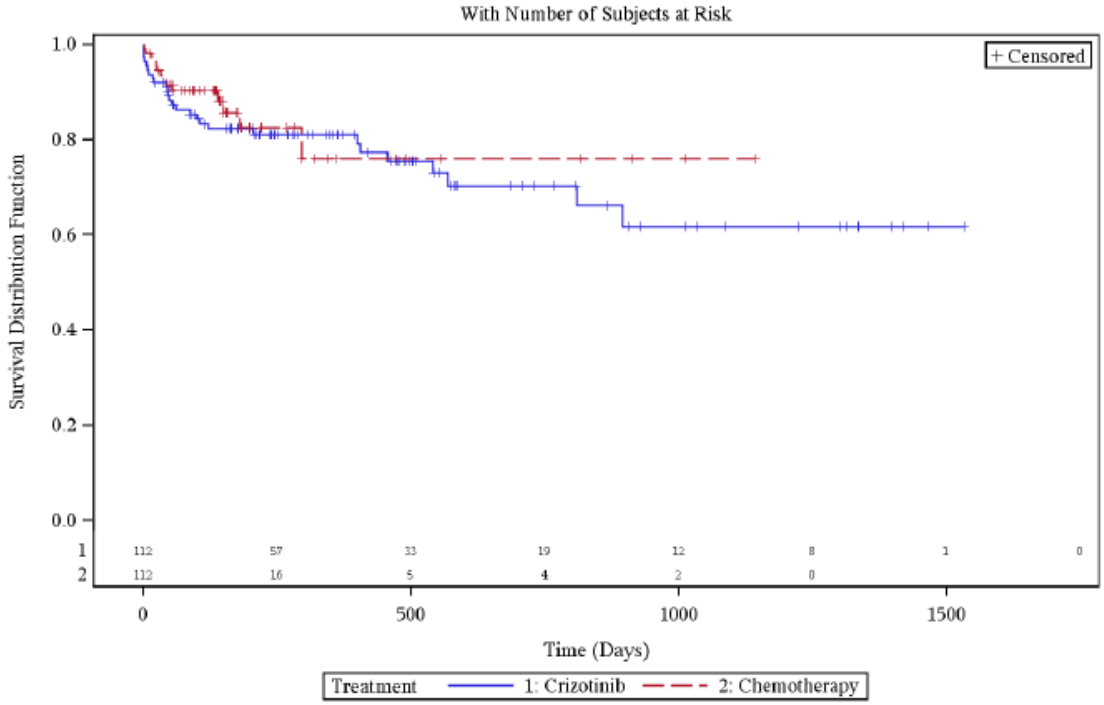
Für die Subgruppen der Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,177). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils nicht statistisch signifikant; der Effekt war ebenfalls für die Gesamtstudie nicht statistisch signifikant.

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen (oben: Hirnmetastasen, unten: keine Hirnmetastasen)

Brain Metastases=Yes



Brain Metastases=No



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ 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 4-180: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)**		**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	16/75 (21,3)	1056 [568-NA]	7/78 (9,0)	NA [NA-NA]	1,37 [0,54-3,48] p=0,508	0,192
weiblich	22/97 (22,7)	NA [NA-NA]	17/93 (18,3)	NA [337-NA]	0,79 [0,41-1,53] p=0,486	

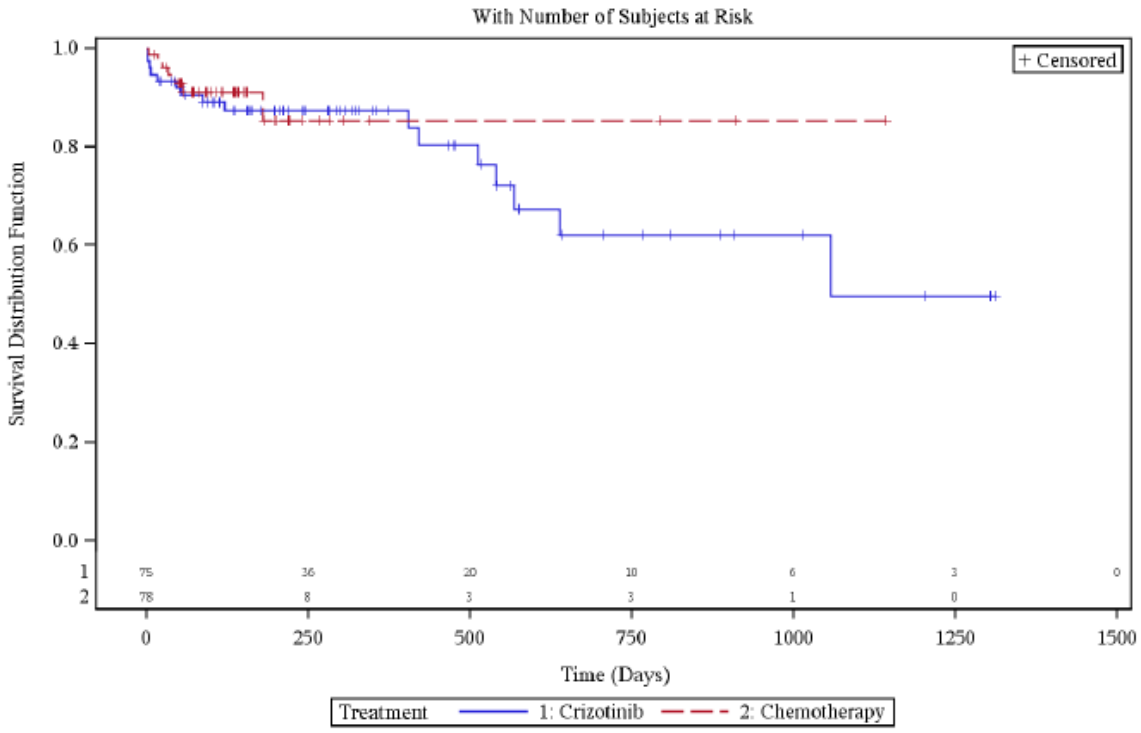
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Ereignis = Anzahl der Patienten mit unerwünschtem Ereignis der Kategorie „Abdominale Schmerzen“
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

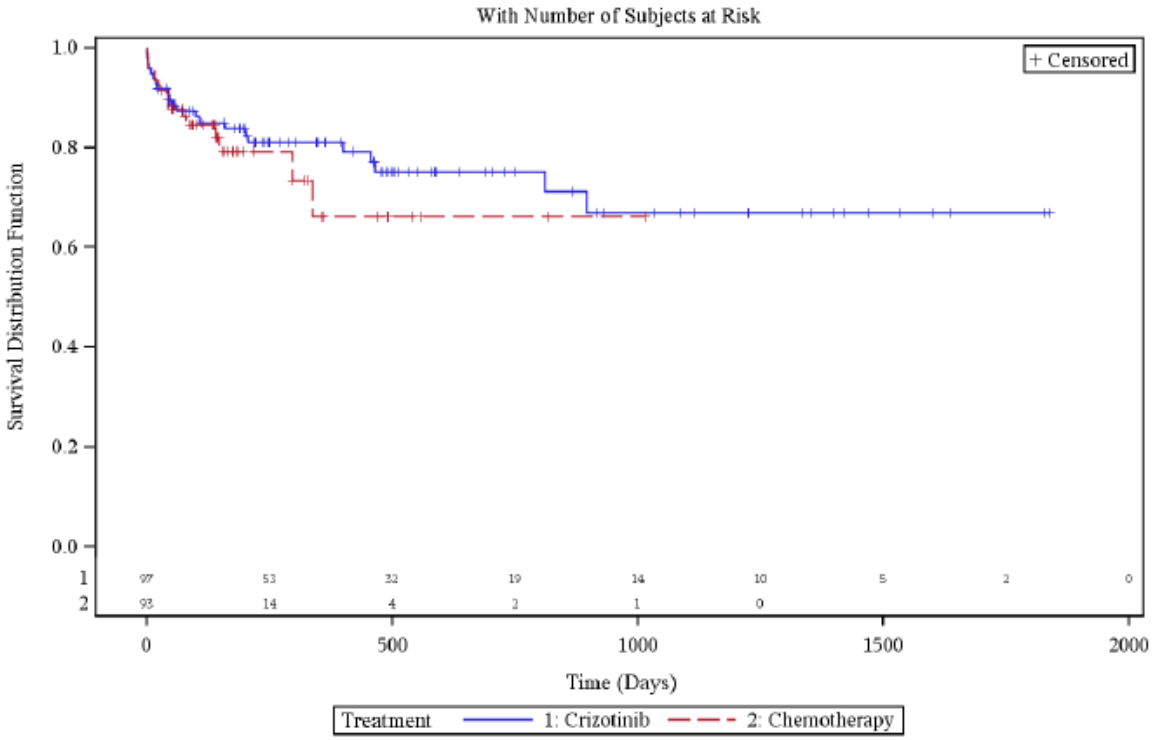
Für die Subgruppen der männlichen bzw. der weiblichen Patienten liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,192). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils nicht statistisch signifikant; der Effekt war ebenfalls für die Gesamtstudie nicht statistisch signifikant.

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen (oben: männlich, unten: weiblich)

Gender=Male



Gender=Female



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „EGFR-Vortherapie“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.20 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-181: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie

Subgruppe	**Interaktions-p-Wert**
Alter	p = 0,058
Hirnmetastasen	p = 0,446
Region	p = 0,861
ECOG-PS	p = 0,336
Geschlecht	p = 0,399
EGFR-Vortherapie	p = 0,648

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-182: Subgruppenergebnisse (Alter) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

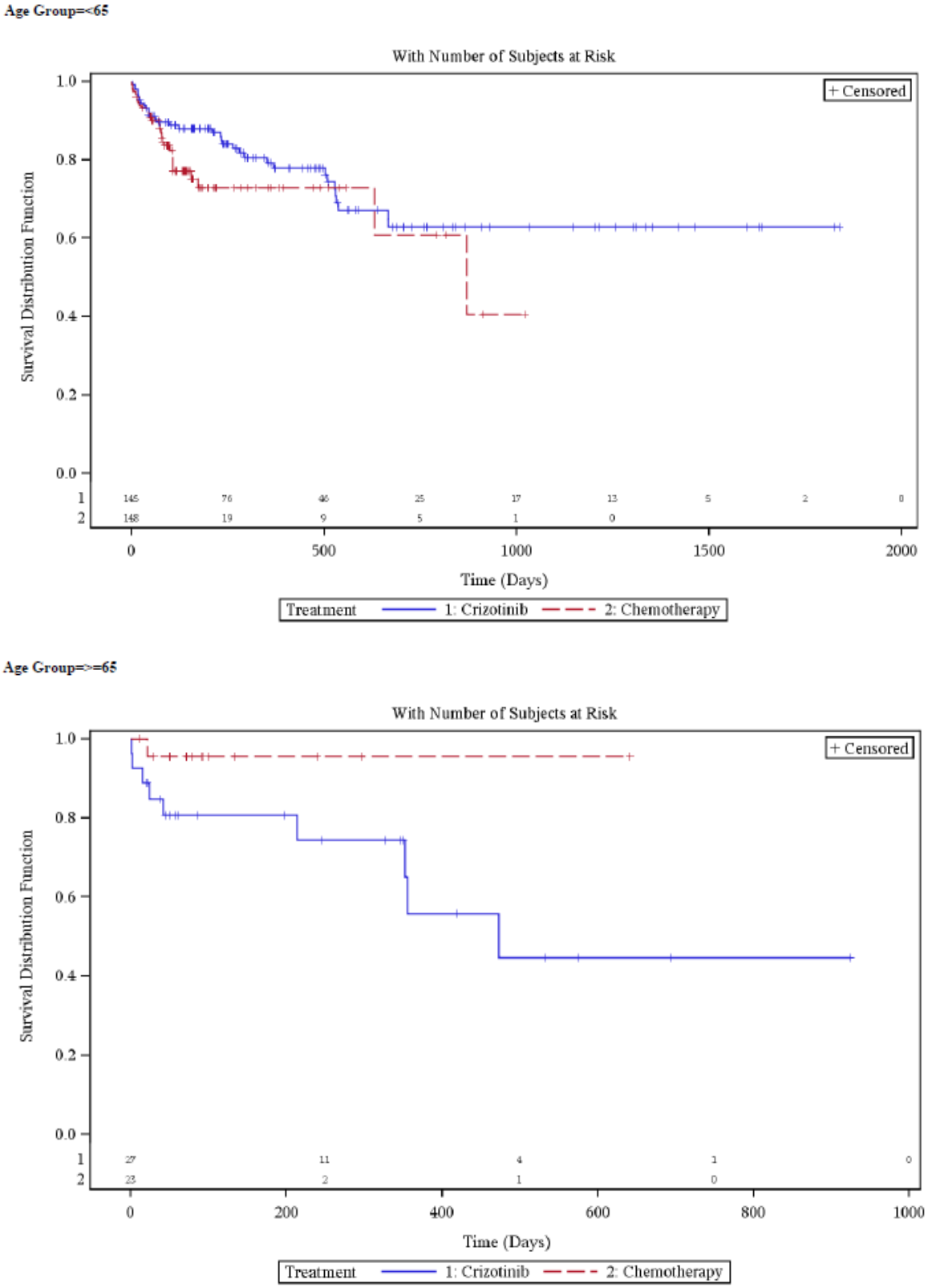
PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	**Interaktions-test**
Sub-gruppe	**Ereignis/N (%)**	**Median (Tage) [95%-KI]**	**Ereignis/N (%)**	**Median (Tage) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert**
<65 Jahre	34/145 (23,4)	NA [NA-NA]	29/148 (19,6)	870 [631-NA]	0,64 [0,38-1,08] p=0,094	0,058
≥65 Jahre	9/27 (33,3)	473 [352-NA]	1/23 (4,3)	NA [NA-NA]	5,23 [0,64-42,80] p=0,123	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Ereignis = Anzahl der Patienten mit unerwünschtem Ereignis der Kategorie „Neuropathie“
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

Für die Subgruppen der Patienten < 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,058). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils nicht statistisch signifikant. Der Effekt war auch für die Gesamtstudie nicht statistisch signifikant.

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre)



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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: 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.

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „EGFR-Vortherapie“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.21 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-183: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie

Subgruppe	**Interaktions-p-Wert**
Alter	p = 0,180
Hirnmetastasen	p = 0,555
Region	p = 0,022
ECOG-PS	p = 0,138
Geschlecht	p = 0,385
EGFR-Vortherapie	p = 0,889

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-184: Subgruppenergebnisse (Alter) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)**		**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**
<65 Jahre	46/145 (31,7)	NA [638-NA]	38/148 (25,7)	NA [615-NA]	0,84 [0,54-1,31] p=0,448	0,180
≥65 Jahre	8/27 (29,6)	NA [190-NA]	2/23 (8,7)	NA [NA-NA]	2,09 [0,43-10,25] p=0,362	

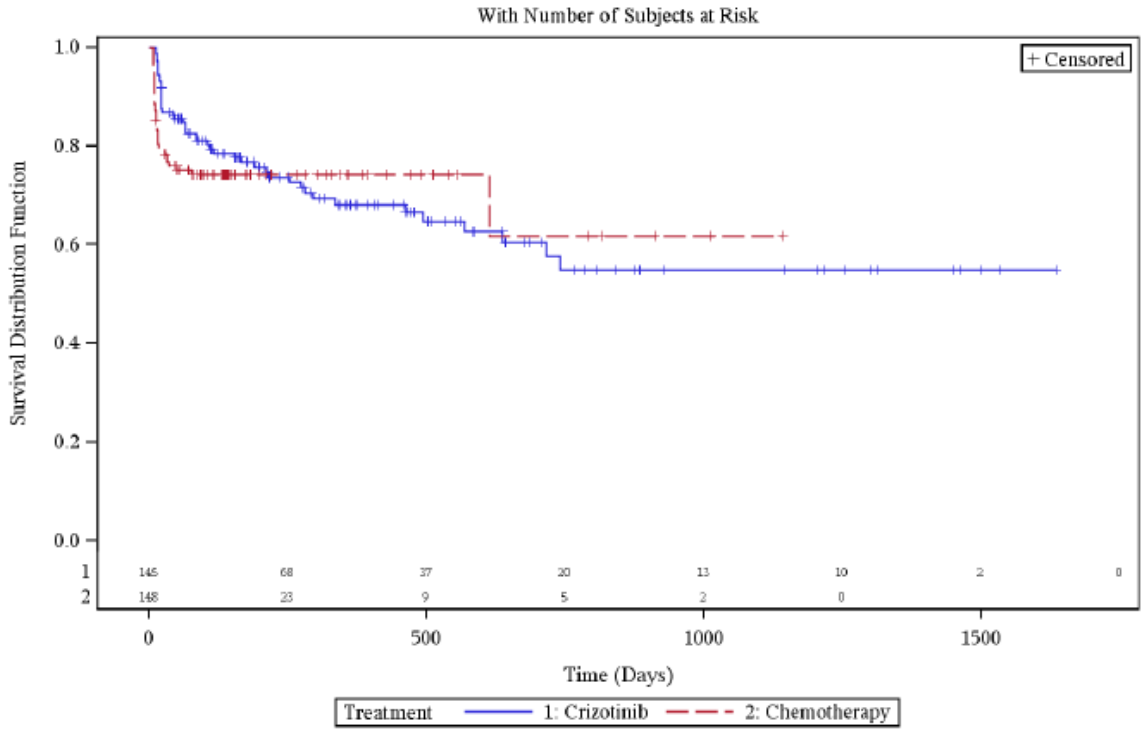
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Ereignis = Anzahl der Patienten mit unerwünschtem Ereignis der Kategorie „Neutropenie“
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

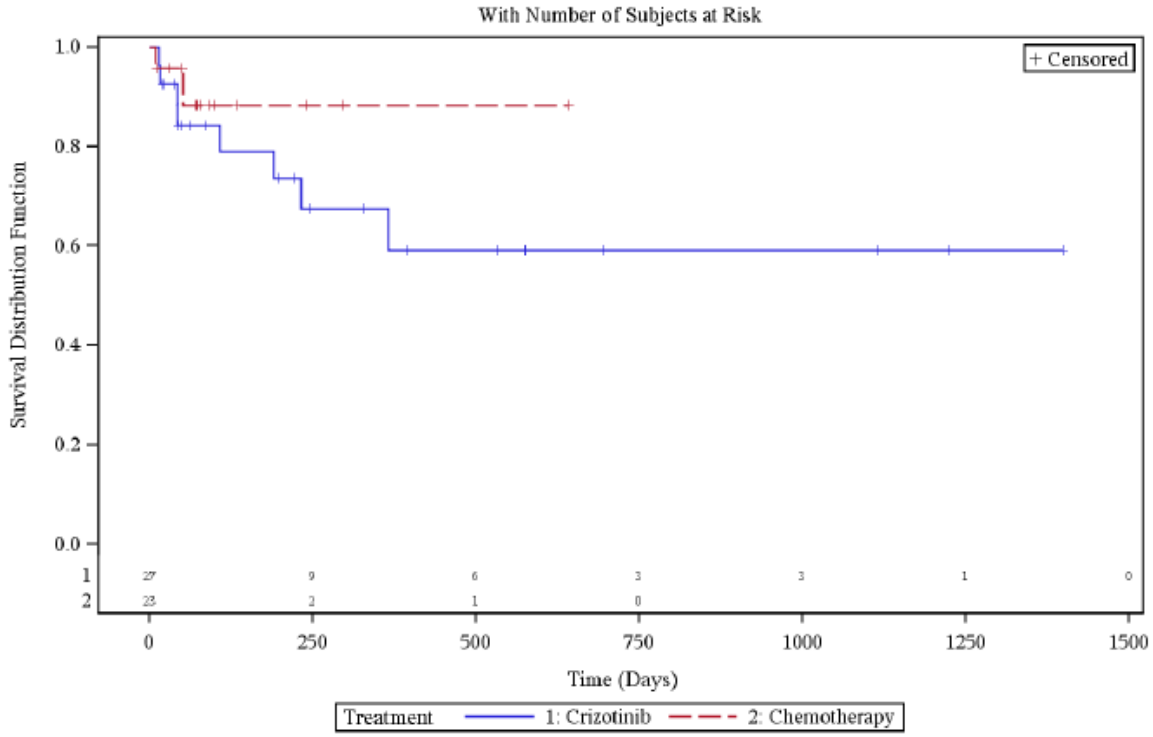
Für die Subgruppen der Patienten < 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,180). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils nicht statistisch signifikant. Der Effekt war auch für die Gesamtstudie nicht statistisch signifikant.

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie (oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre)

Age Group=<65



Age Group=>=65



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Hirnmetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Hirnmetastasen“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Tabelle 4-185: Subgruppenergebnisse (Region) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1007	Crizotinib		Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)		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
Europa	15/68 (22,1)	NA [NA-NA]	10/64 (15,6)	NA [NA-NA]	0,93 [0,40-2,16] p=0,873	0,022
Nordamerika	6/29 (20,7)	NA [568-NA]	9/23 (39,1)	NA [15-NA]	0,29 [0,10-0,88] p=0,029	
Asien	32/74 (43,2)	494 [272-NA]	20/72 (27,8)	NA [615-NA]	1,15 [0,66-2,02] p=0,619	
Andere	1/1 (100,0)	22 [NA-NA]	1/12 (8,3)	NA [NA-NA]	11,49 [0,72-183,79] p=0,084	

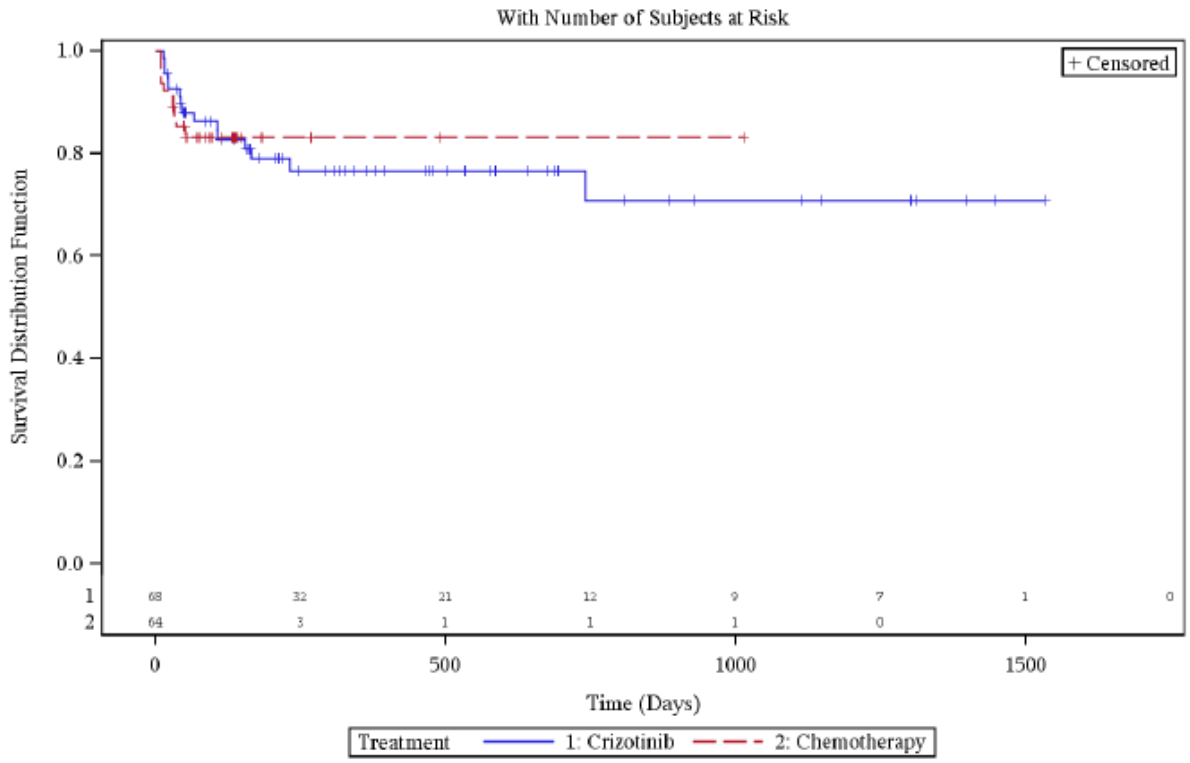
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Ereignis = Anzahl der Patienten mit unerwünschtem Ereignis der Kategorie „Neutropenie“
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

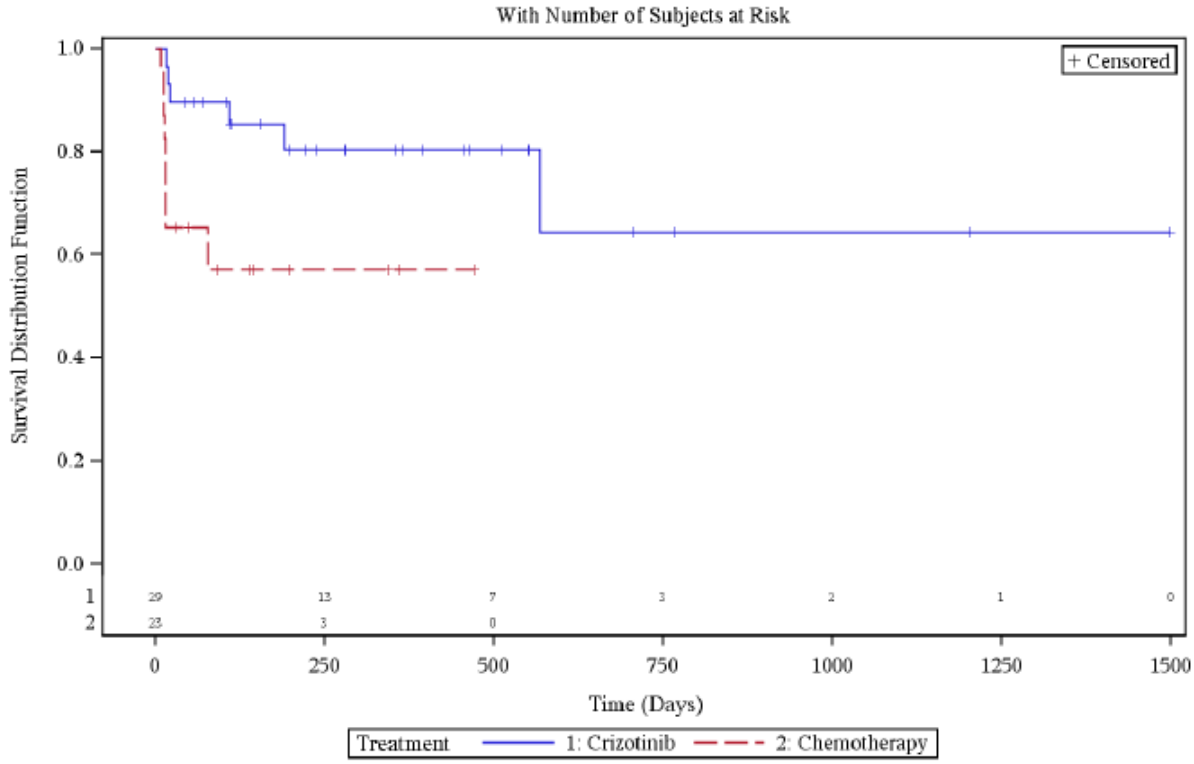
Für die Subgruppen der Patienten in den unterschiedlichen Regionen liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,022). Für Nordamerika liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib vor (p=0,029). In den anderen Regionen sind die beobachteten Unterschiede zwischen den Studienarmen jeweils nicht statistisch signifikant, wobei sich in der Region „Europa“ ein zu Nordamerika prinzipiell gleichgerichteter Effekt zeigt.

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie (Reihenfolge: Europa, Nordamerika, Asien, Andere)

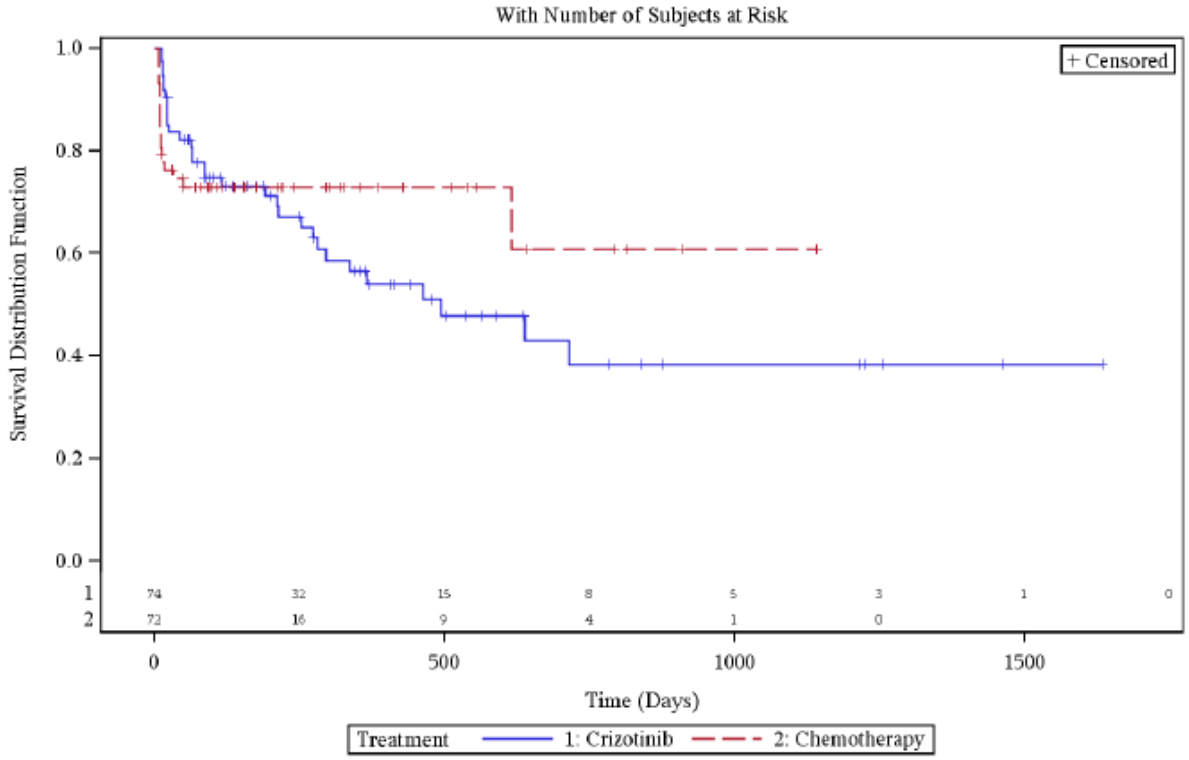
Geographical Region=Europe



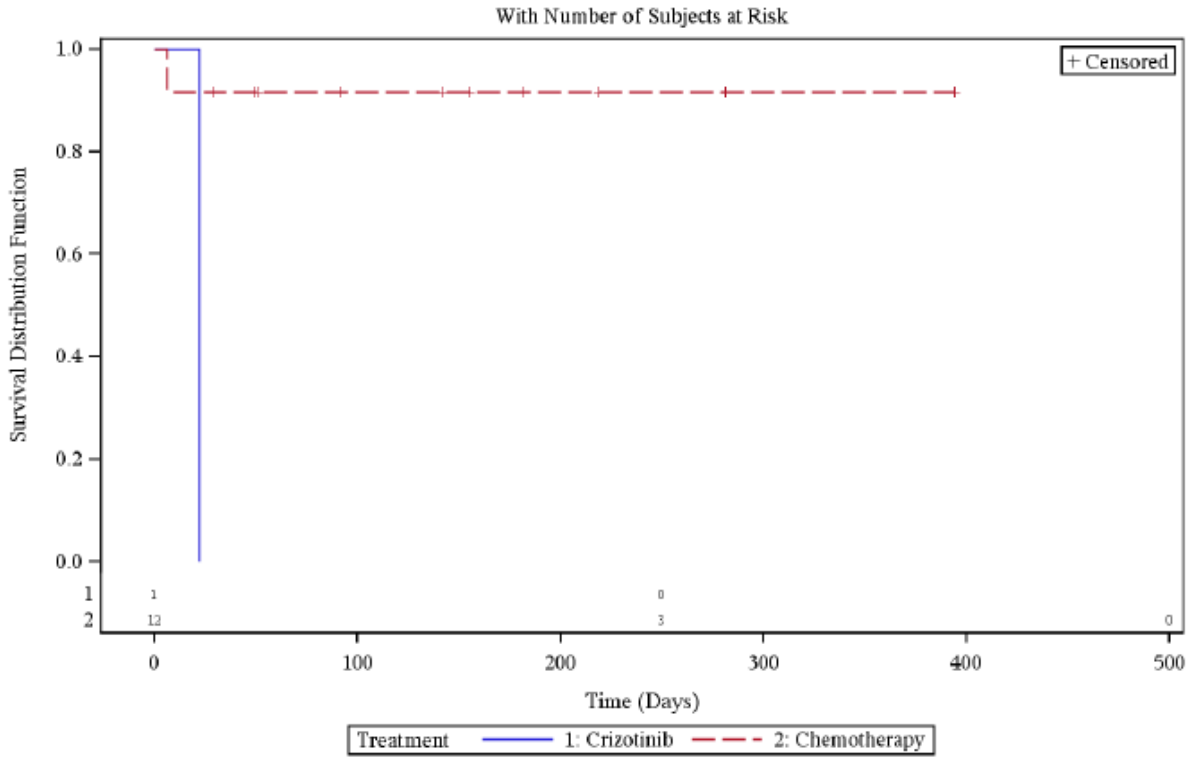
Geographical Region=North America



Geographical Region=Asia



Geographical Region=Other



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: ECOG-PS

Tabelle 4-186: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)**		**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**
ECOG-PS=0-1	47/154 (30,5)	NA [716-NA]	39/157 (24,8)	NA [615-NA]	0,83 [0,54-1,29] p=0,415	0,138
ECOG-PS=2	7/18 (38,9)	232 [65-NA]	1/14 (7,1)	NA [NA-NA]	3,03 [0,35-26,19] p=0,315	

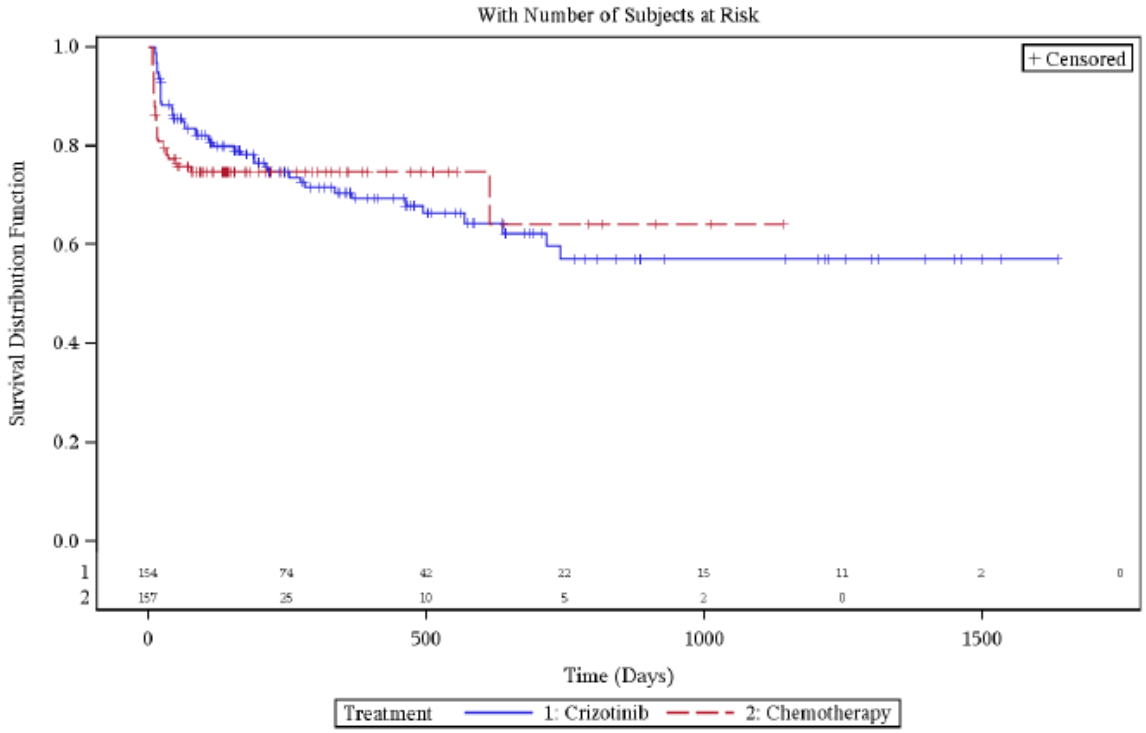
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Ereignis = Anzahl der Patienten mit unerwünschtem Ereignis der Kategorie „Neutropenie“
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

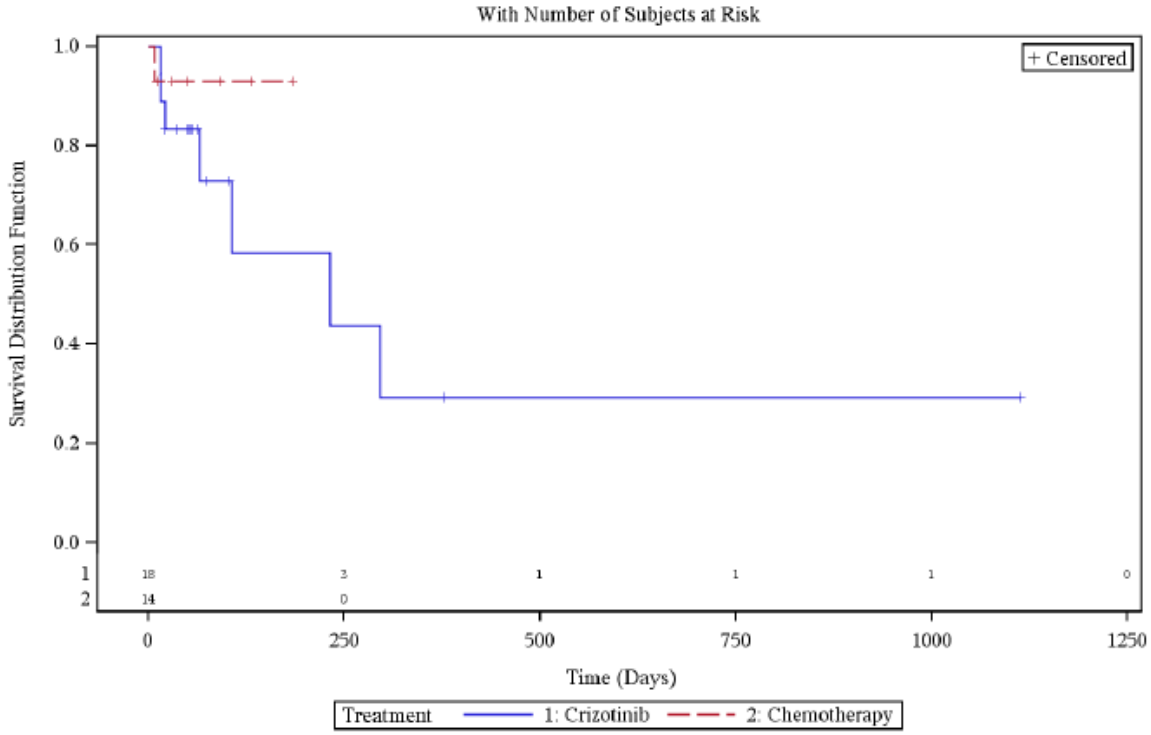
Für die Subgruppen der Patienten mit ECOG-PS=0-1 bzw. ECOG-PS=2 liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,138). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils nicht statistisch signifikant. Der Effekt war auch für die Gesamtstudie nicht statistisch signifikant.

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2)

ECOG PS=0/1



ECOG PS=2



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „EGFR-Vortherapie“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.22 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-187: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,956
Hirnmetastasen	p = 0,882
Region	p = 0,159
ECOG-PS	p = 0,988
Geschlecht	p = 0,016
EGFR-Vortherapie	p = 0,673

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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 4-188: Subgruppenergebnisse (Region) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)**		**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**
Europa	9/68 (13,2)	NA [NA-NA]	3/64 (4,7)	NA [NA-NA]	1,60 [0,40-6,37] p=0,501	0,159
Nordamerika	3/29 (10,3)	NA [652-NA]	6/23 (26,1)	NA [121-NA]	0,21 [0,04-1,04] p=0,056	
Asien	25/74 (33,8)	716 [490-NA]	14/72 (19,4)	NA [NA-NA]	1,22 [0,63-2,37] p=0,555	
andere	1/1 (100,0)	85 [NA-NA]	0/12 (0,0)	NA [NA-NA]	Ereigniszahl zu gering	

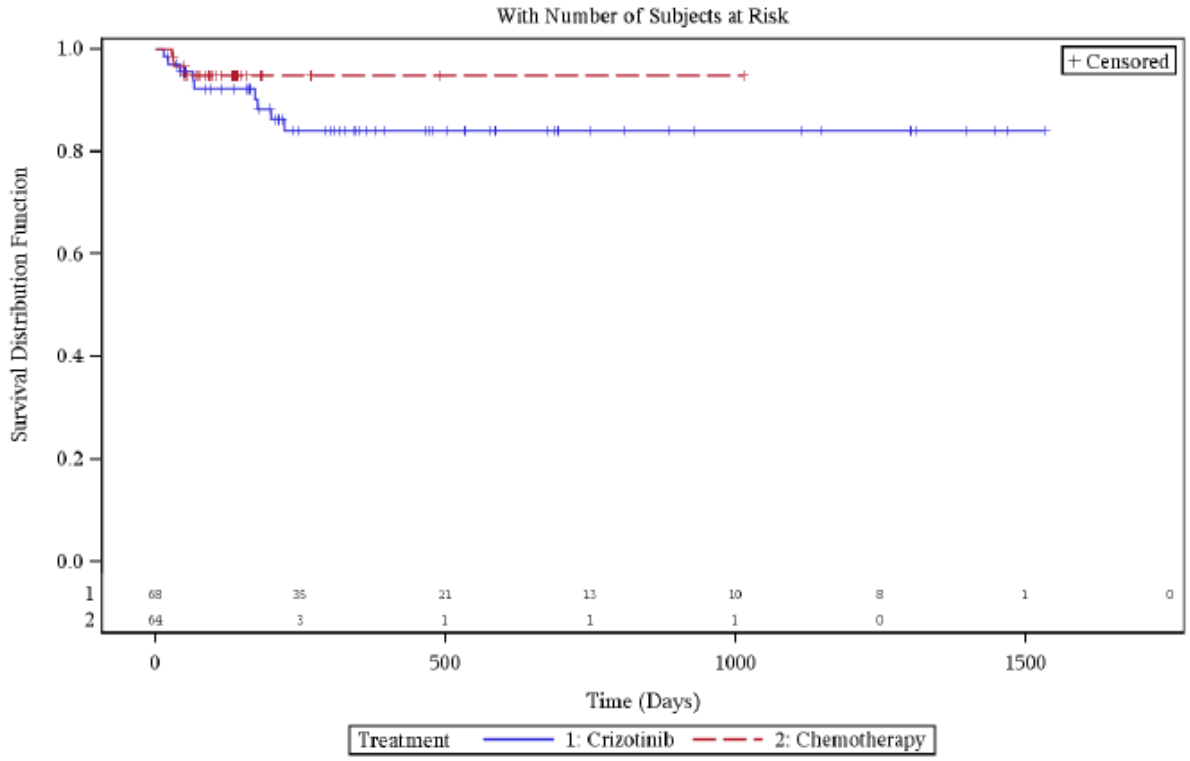
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis der Kategorie „Leukopenie“
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

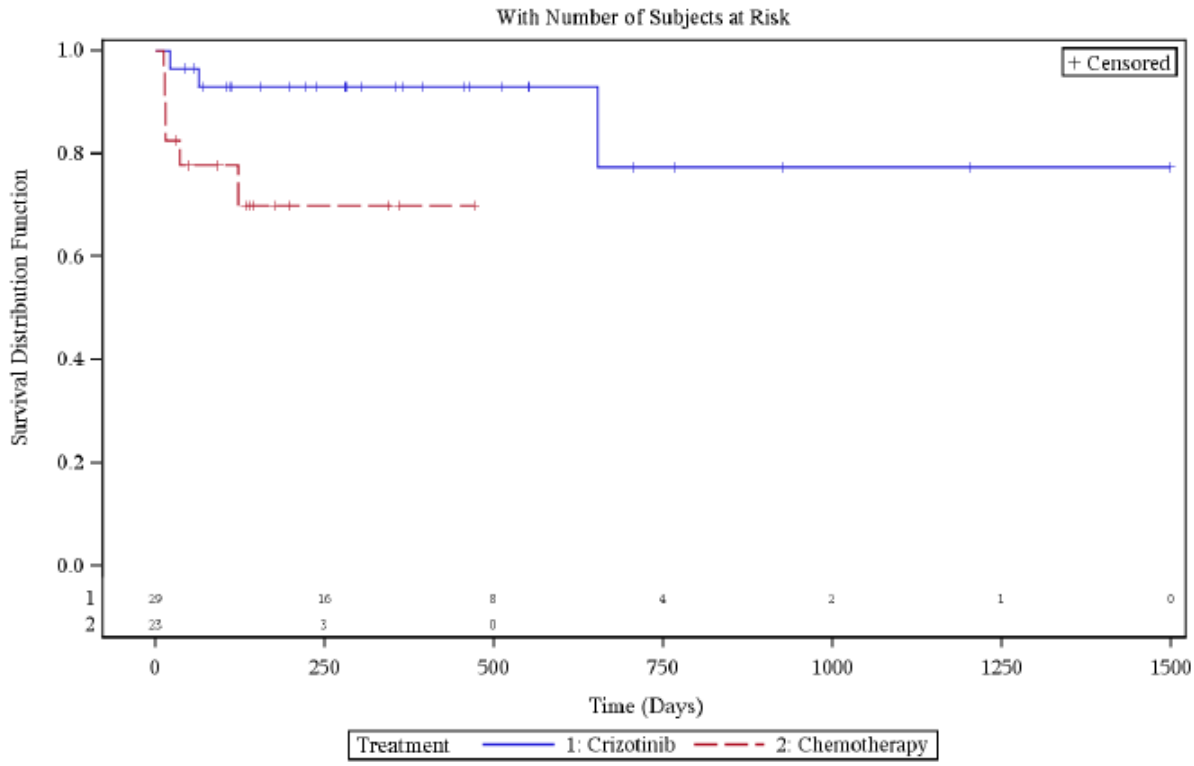
Für die Subgruppen der Regionen liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,159). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils nicht statistisch signifikant. Auch der Effekt für die Gesamtstudie war nicht statistisch signifikant.

Abbildung 4-114: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie (Reihenfolge: Europa, Nordamerika, Asien, andere)

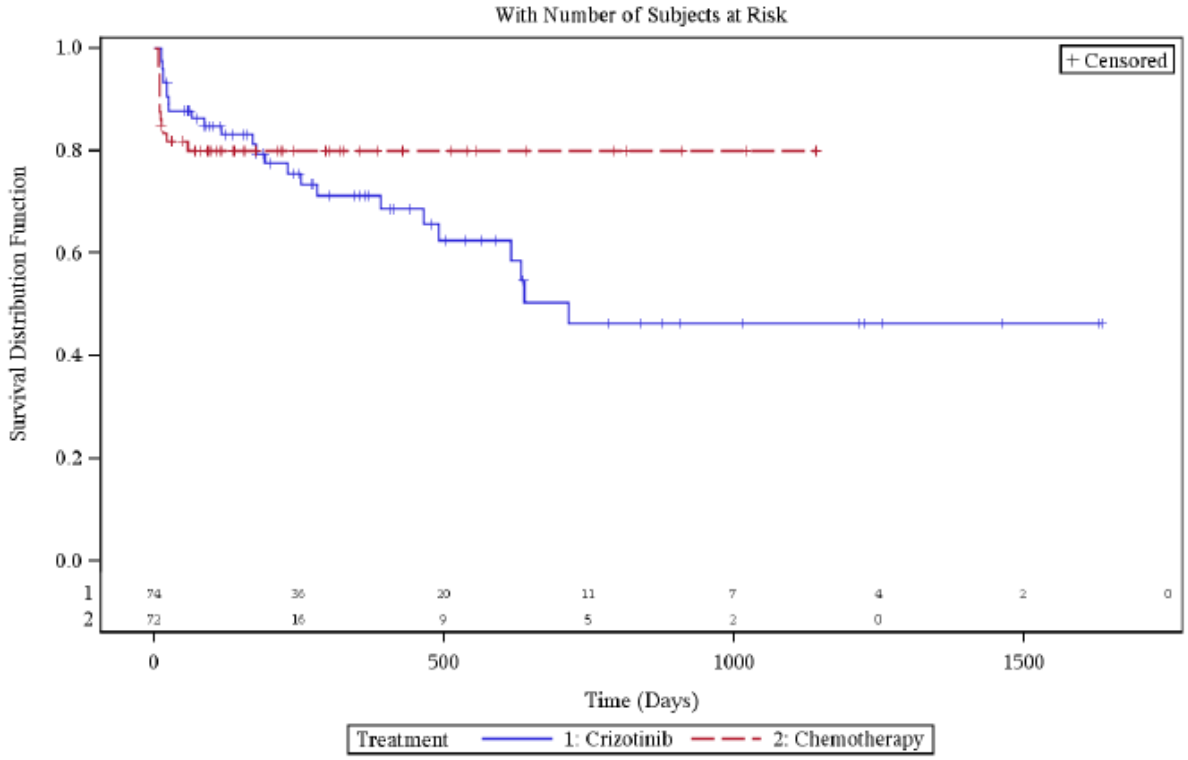
Geographical Region=Europe



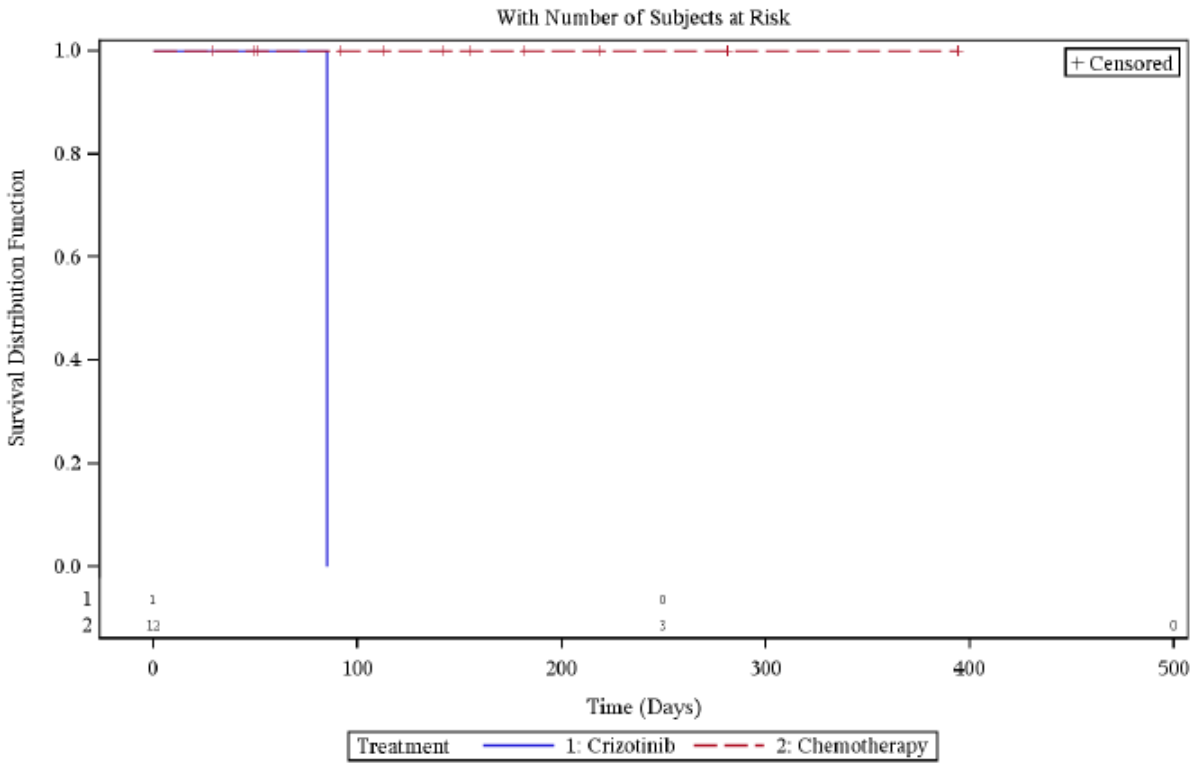
Geographical Region=North America



Geographical Region=Asia



Geographical Region=Other



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-189: Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)**		**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	6/75 (8,0)	NA [NA-NA]	10/78 (12,8)	NA [NA-NA]	0,44 [0,16-1,25] p=0,124	0,016
weiblich	32/97 (33,0)	716 [615-NA]	13/93 (14,0)	NA [NA-NA]	1,51 [0,78-2,94] p=0,221	

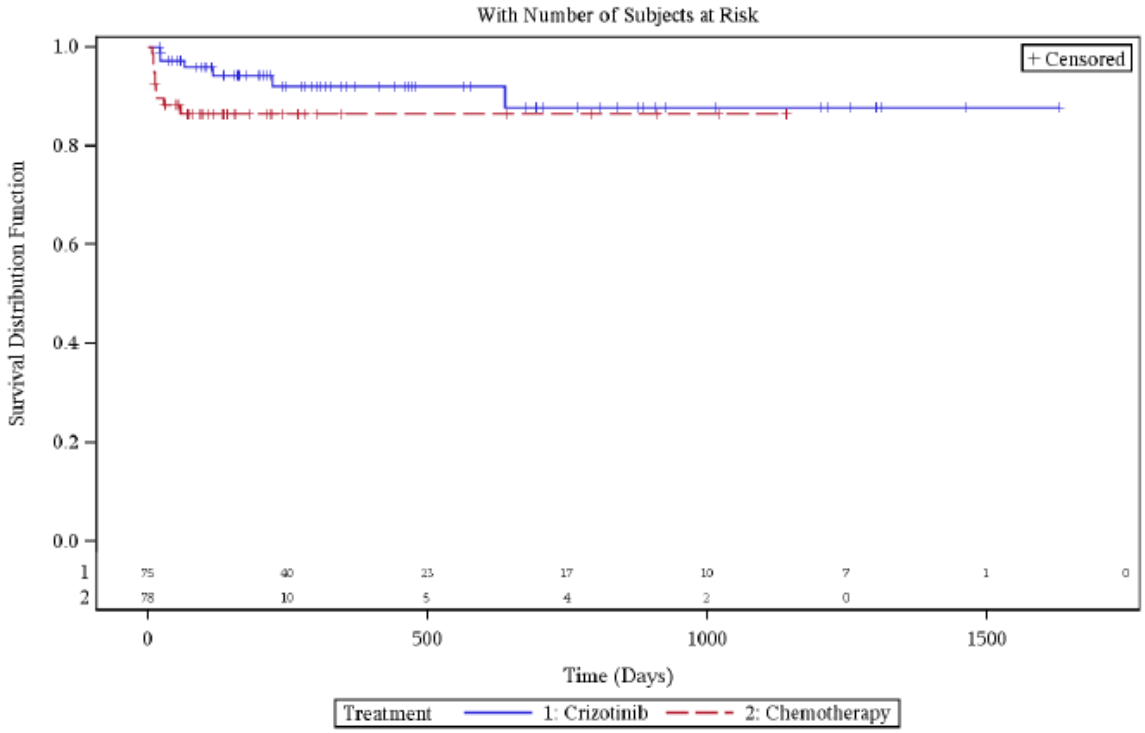
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis der Kategorie „Leukopenie“
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

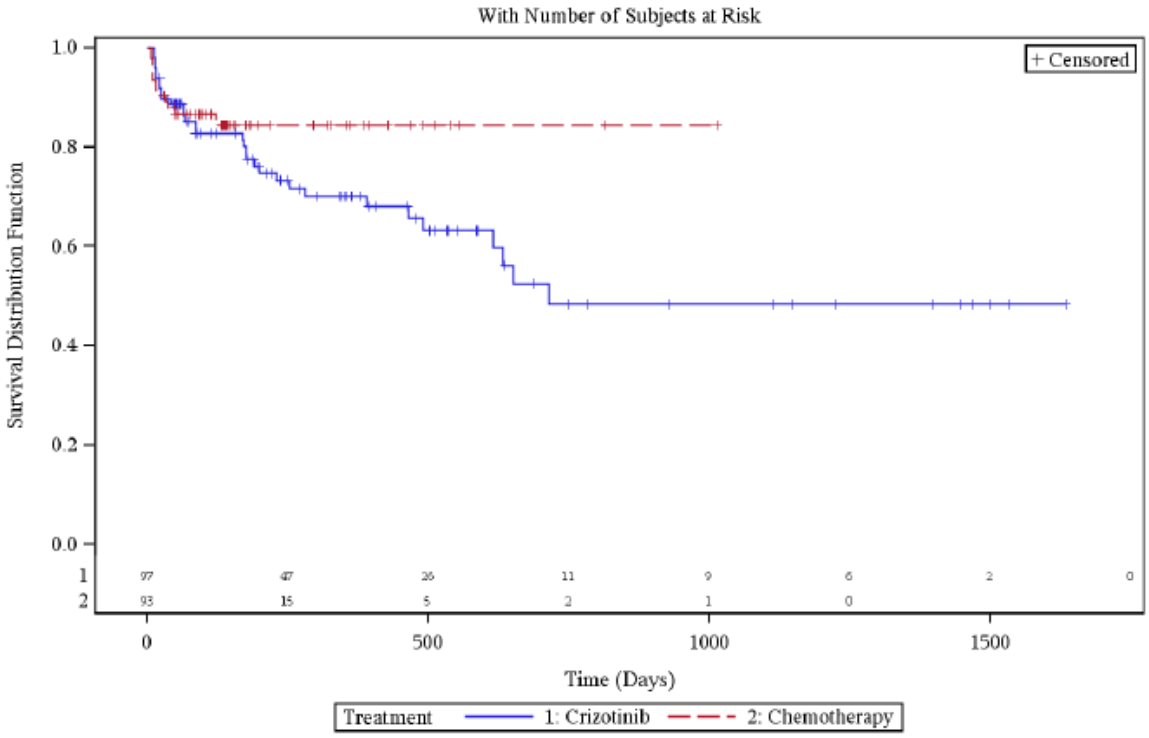
Für die Subgruppen der männlichen bzw. der weiblichen Patienten liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,016). Die beobachteten Unterschiede in den Studienarmen sind jeweils nicht statistisch signifikant. Auch der Effekt für die Gesamtstudie war nicht statistisch signifikant.

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie (oben: männlich, unten: weiblich)

Gender=Male



Gender=Female



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „EGFR-Vortherapie“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.23 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-190: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,994
Hirnmetastasen	p = 0,995
Region	p = 1,000
ECOG-PS	p = 0,992
Geschlecht	p = 0,995
EGFR-Vortherapie	p = 1,000

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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: 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.

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „EGFR-Vortherapie“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.24 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-191: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem

Subgruppe	**Interaktions-p-Wert**
Alter	p = 0,363
Hirnmetastasen	p = 0,448
Region	p = 0,386
ECOG-PS	p = 0,094
Geschlecht	p = 0,527
EGFR-Vortherapie	p = 0,941

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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: ECOG-PS

Tabelle 4-192: Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)**		**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**
ECOG-PS=0-1	67/154 (43,5)	506 [332-779]	23/157 (14,6)	510 [422-NA]	1,73 [1,06-2,83] p=0,028	0,094
ECOG-PS=2	6/18 (33,3)	NA [44-NA]	4/14 (28,6)	NA [21-NA]	0,70 [0,19-2,58] p=0,596	

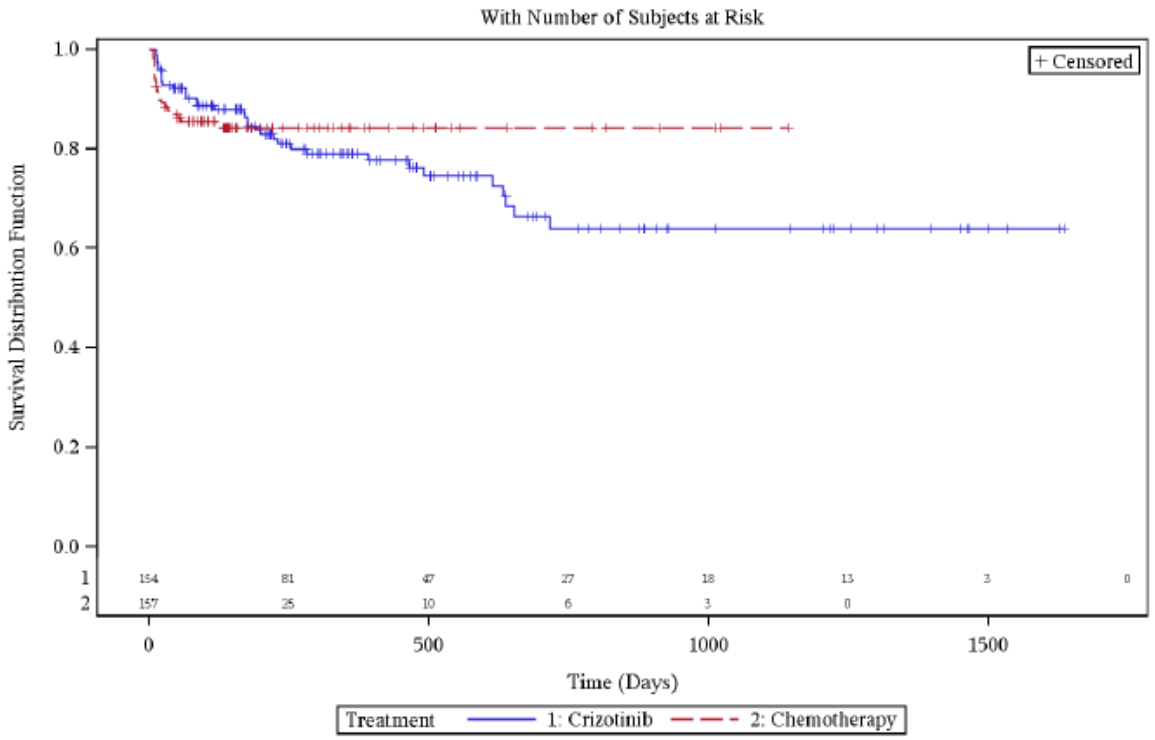
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Ereignis = Anzahl der Patienten mit unerwünschtem Ereignis der Kategorie „Ödem“
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

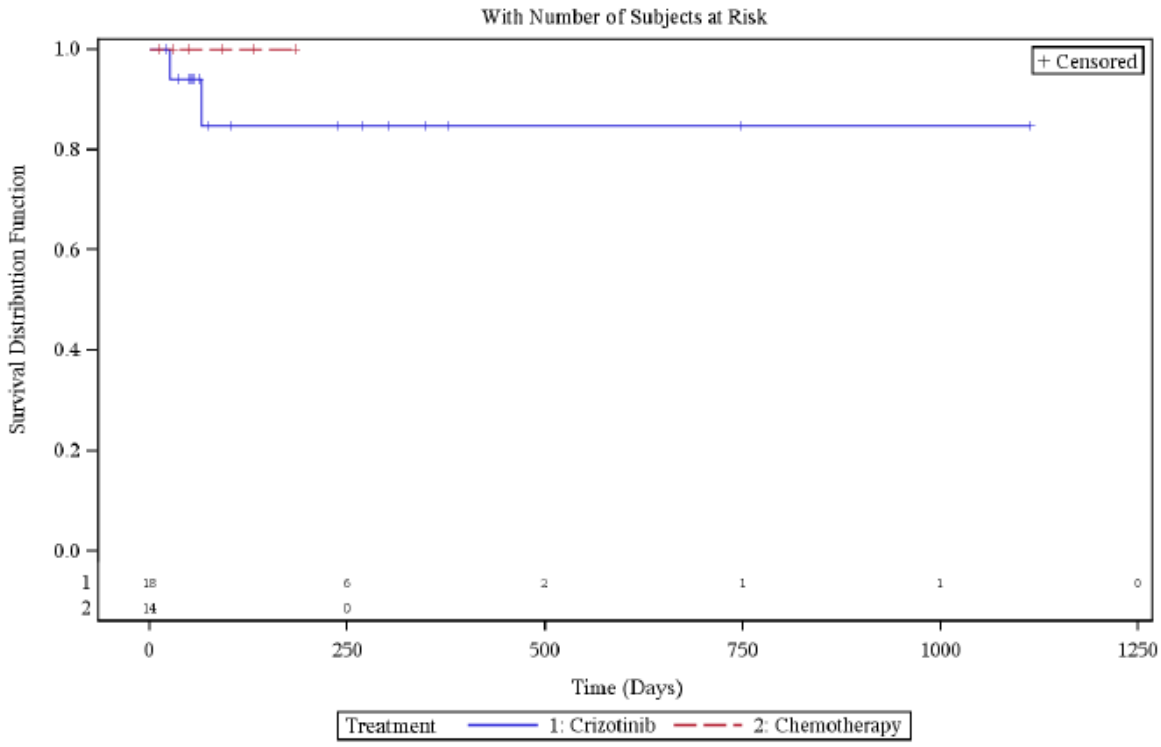
Für die Subgruppen der Patienten mit ECOG-PS=0-1 bzw. ECOG-PS=2 liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,094). Für die Patienten mit ECOG-PS=0-1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Chemotherapie (p=0,028), während der Effekt in der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS=2 nicht statistisch signifikant ist.

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem (oben: ECOG-PS=0-1, unten: ECOG-PS=2)

ECOG PS=0/1



ECOG PS=2



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „EGFR-Vortherapie“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.25 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-193: 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
ECOG-PS	p = 1,000
Geschlecht	p = 1,000
EGFR-Vortherapie	p = 0,999

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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: 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.

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „EGFR-Vortherapie“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.26 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-194: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,865
Hirnmetastasen	p = 0,369
Region	p = 0,757
ECOG-PS	p = 0,419
Geschlecht	p = 0,350
EGFR-Vortherapie	p = 0,626

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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: 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.

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „EGFR-Vortherapie“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.27 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 4-195: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,987
Hirnmetastasen	p = 0,135
Region	p = 0,062
ECOG-PS	p = 0,896
Geschlecht	p = 0,585
EGFR-Vortherapie	p = 0,808

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Hirnmetastasen

Tabelle 4-196: Subgruppenergebnisse (Hirnmetastasen) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)**		**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**
Hirnmetastasen	13/60 (21,7)	NA [468-NA]	15/59 (25,4)	NA [NA-NA]	0,40 [0,18-0,89] p=0,024	0,135
Keine Hirnmetastasen	8/112 (7,1)	NA [NA-NA]	20/112 (17,9)	NA [NA-NA]	0,22 [0,09-0,53] p<0,001	

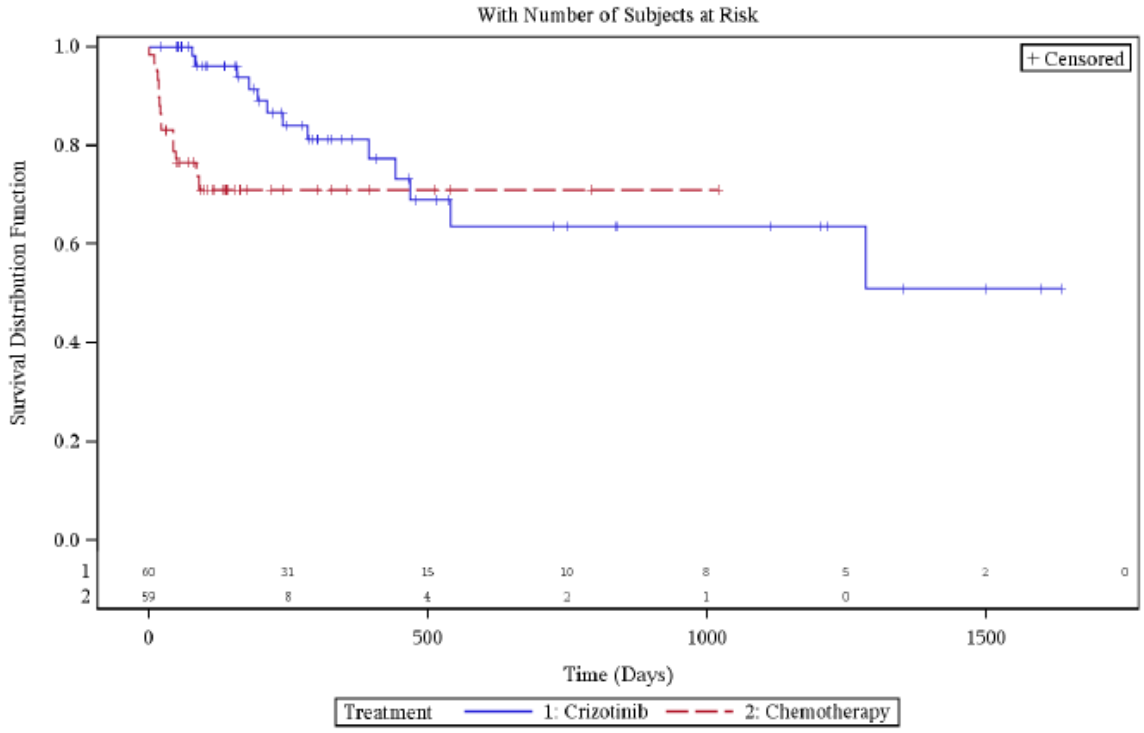
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Ereignis = Anzahl der Patienten mit unerwünschtem Ereignis der Kategorie „Alopezie“
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

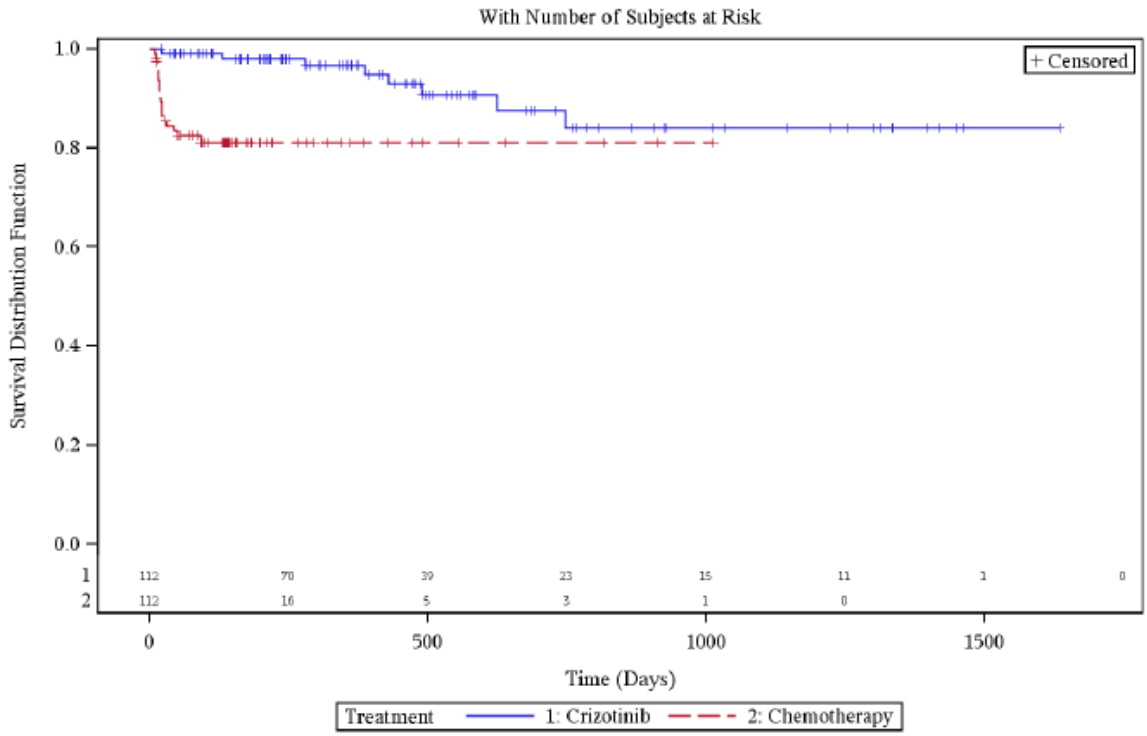
Für die Subgruppen der Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,135). In beiden Subgruppen ist der Effekt statistisch signifikant zugunsten von Crizotinib (p=0,024 bzw. p<0,001), wobei der Effekt für die Patienten ohne Hirnmetastasen etwas stärker ausgeprägt ist.

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie (oben: Hirnmetastasen, unten: keine Hirnmetastasen)

Brain Metastases=Yes



Brain Metastases=No



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Subgruppen: Region

Tabelle 4-197: Subgruppenergebnisse (Region) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)**		**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**
Europa	5/68 (7,4)	NA [NA-NA]	14/64 (21,9)	NA [NA-NA]	0,14 [0,05-0,46] p=0,001	0,062
Nordamerika	1/29 (3,4)	NA [NA-NA]	6/23 (26,1)	NA [48-NA]	0,09 [0,01-0,79] p=0,030	
Asien	15/74 (20,3)	NA [1285-NA]	12/72 (16,7)	NA [NA-NA]	0,63 [0,28-1,39] p=0,249	
Andere	0/1 (0,0)	NA [NA-NA]	3/12 (25,0)	NA [15-NA]	Ereigniszahl zu gering	

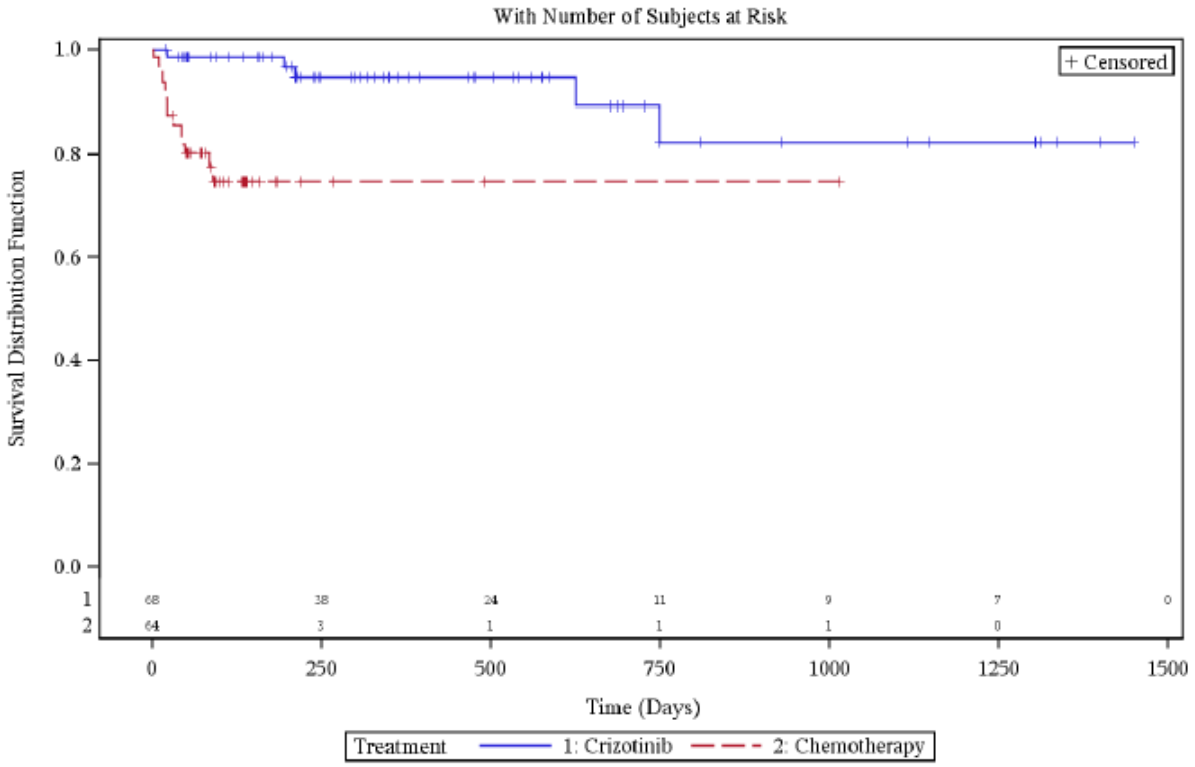
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Ereignis = Anzahl der Patienten mit unerwünschtem Ereignis der Kategorie „Alopezie“
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

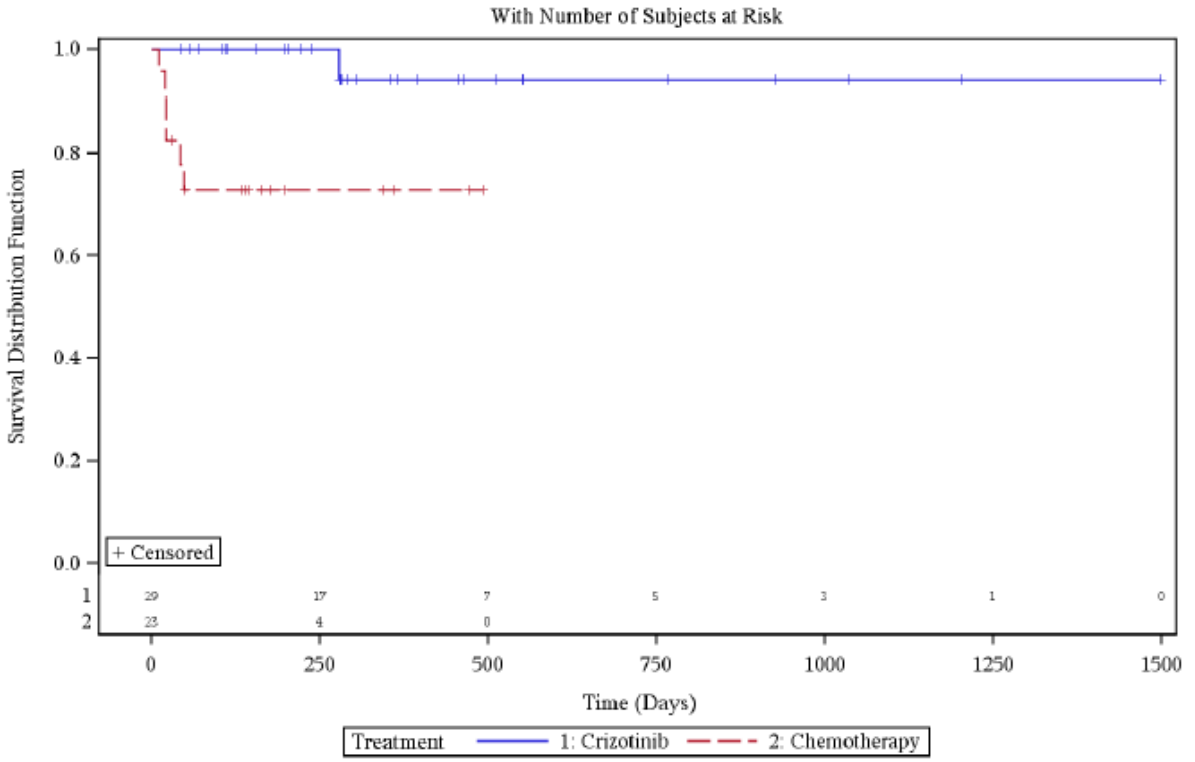
Für die Subgruppen der Patienten in den unterschiedlichen Regionen liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,062). Für Europa und Nordamerika liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib vor (p=0,001 bzw. p=0,030). In Asien ist der beobachtete Unterschied zwischen den Studienarmen nicht statistisch signifikant.

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie (Reihenfolge: Europa, Nordamerika, Asien, Andere)

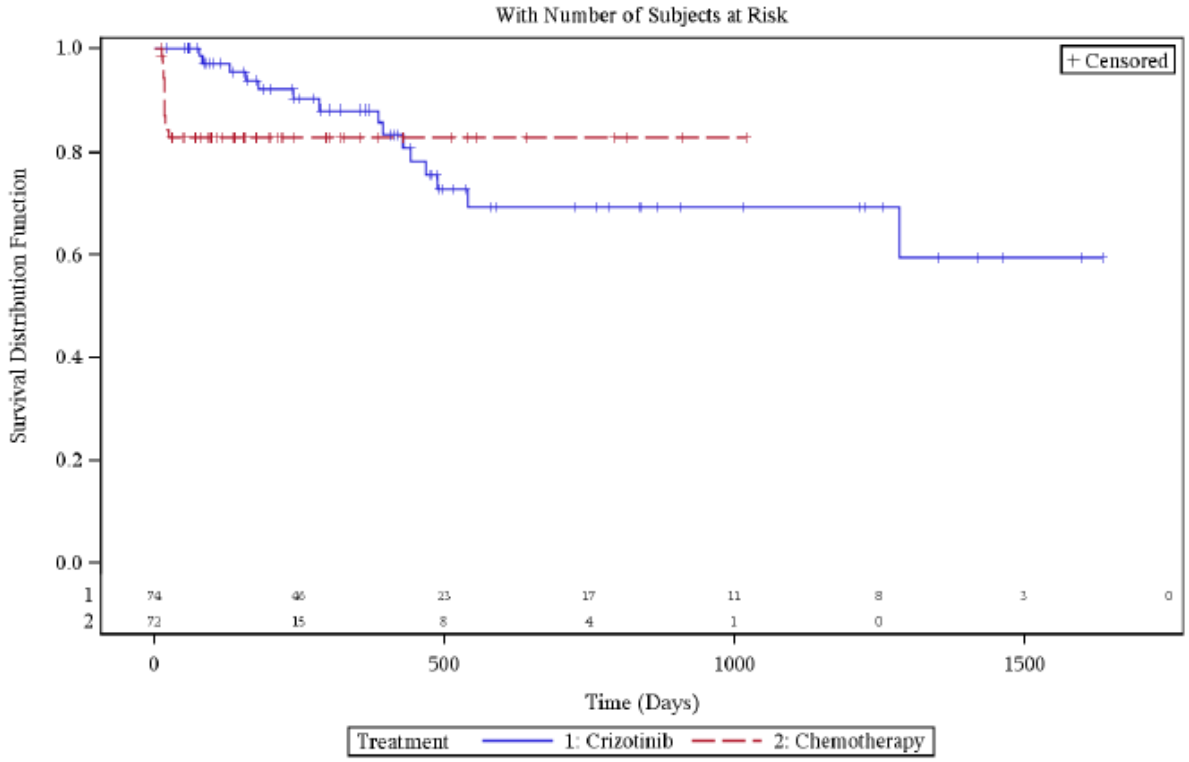
Geographical Region=Europe



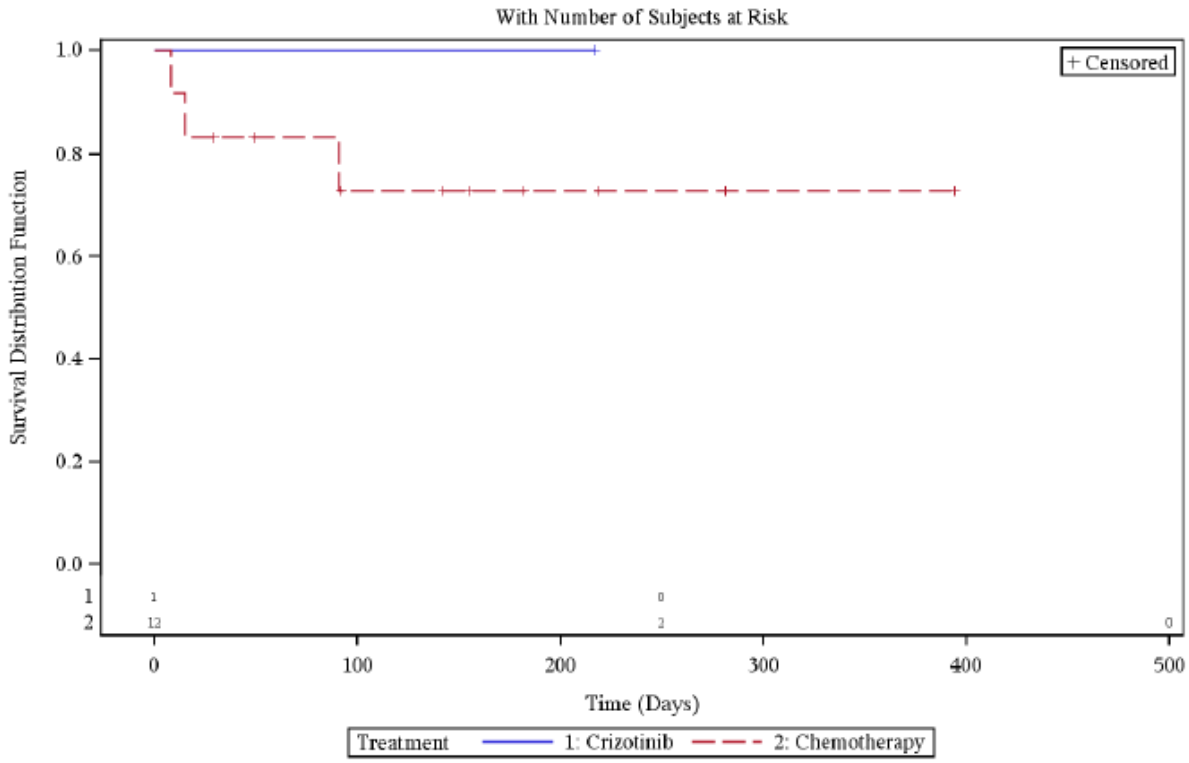
Geographical Region=North America



Geographical Region=Asia



Geographical Region=Other



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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.

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „EGFR-Vortherapie“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.28 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-198: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,874
Hirnmetastasen	p = 0,839
Region	p = 0,635
ECOG-PS	p = 0,983
Geschlecht	p = 0,495
EGFR-Vortherapie	p = 0,746

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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: 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.

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „EGFR-Vortherapie“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.29 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-199: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,243
Hirnmetastasen	p = 0,940
Region	p = 0,162
ECOG-PS	p = 0,854
Geschlecht	p = 0,808
EGFR-Vortherapie	p = 0,121

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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 4-200: Subgruppenergebnisse (Region) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)**		**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**
Europa	13/68 (19,1)	NA [NA-NA]	16/64 (25,0)	414 [169-414]	0,42 [0,19-0,95] p=0,038	0,162
Nordamerika	9/29 (31,0)	773 [422-NA]	15/23 (65,2)	89 [14-423]	0,19 [0,07-0,49] p<0,001	
Asien	29/74 (39,2)	NA [291-NA]	24/72 (33,3)	459 [172-NA]	0,73 [0,42-1,27] p=0,270	
Andere	0/1 (0,0)	NA [NA-NA]	6/12 (50,0)	238 [3-NA]	Ereigniszahl zu gering	

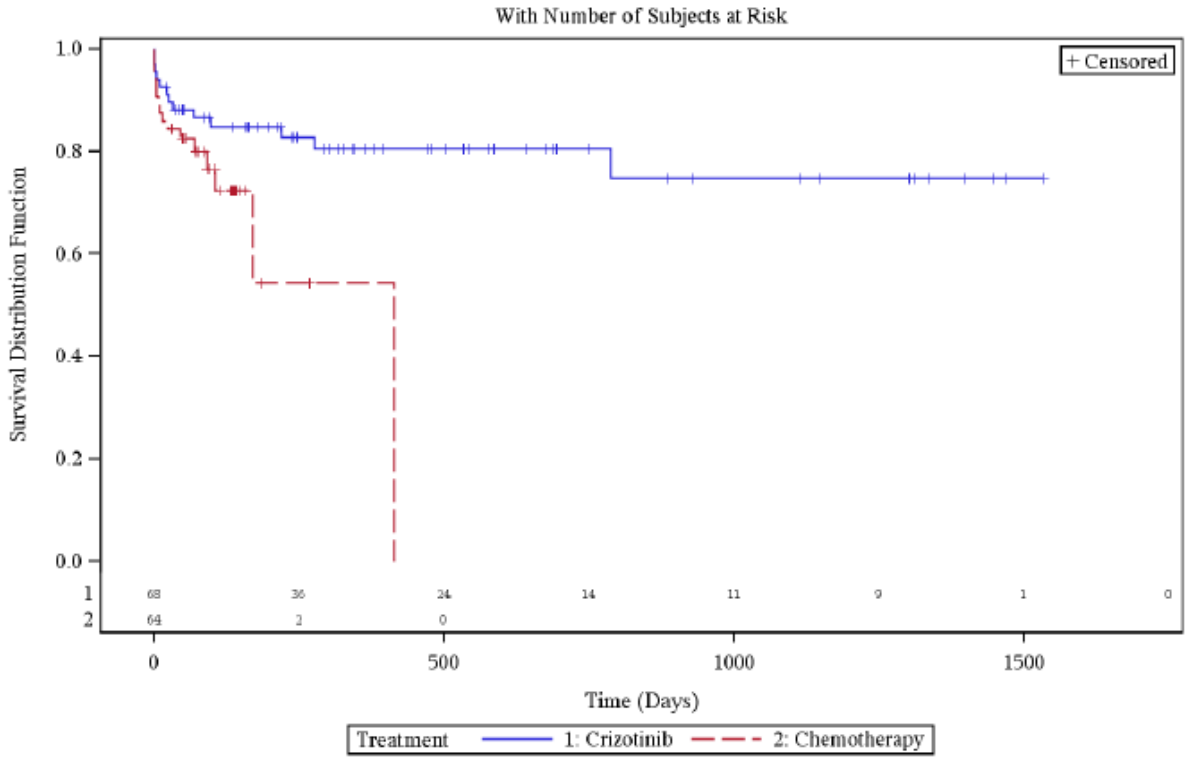
Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

Ereignis = Anzahl der Patienten mit unerwünschtem Ereignis der Kategorie „Müdigkeit“
N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

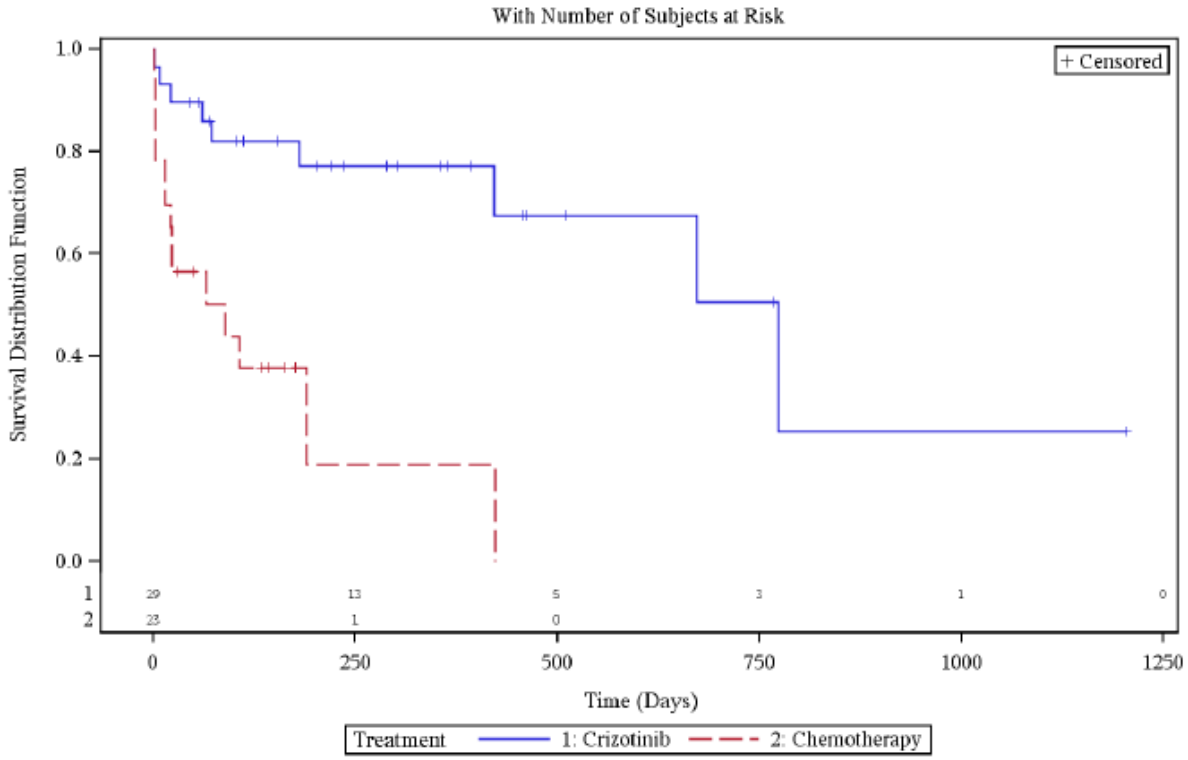
Für die Subgruppen der Patienten in den unterschiedlichen Regionen liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,162). Für Europa und Nordamerika liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib vor (p=0,038 bzw. p<0,001). In der Region Asien ist der beobachtete Unterschied zwischen den Studienarmen nicht statistisch signifikant.

Abbildung 4-119: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit (Reihenfolge: Europa, Nordamerika, Asien, Andere)

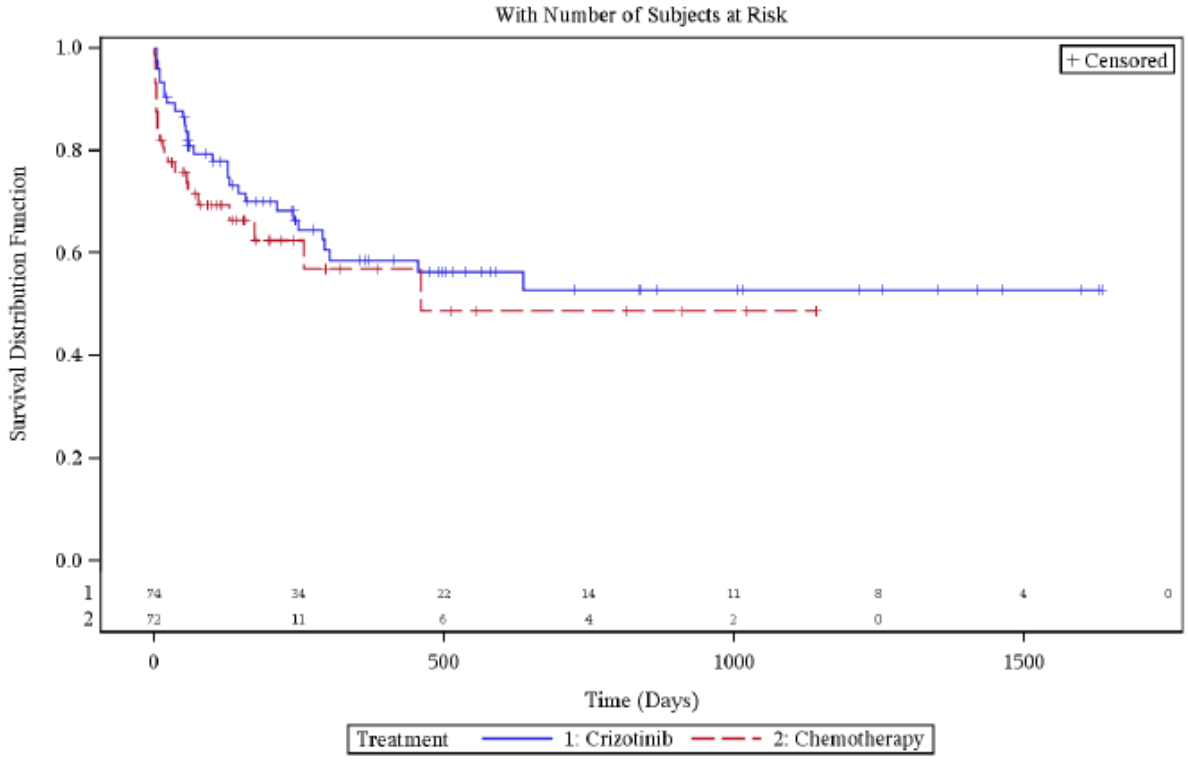
Geographical Region=Europe



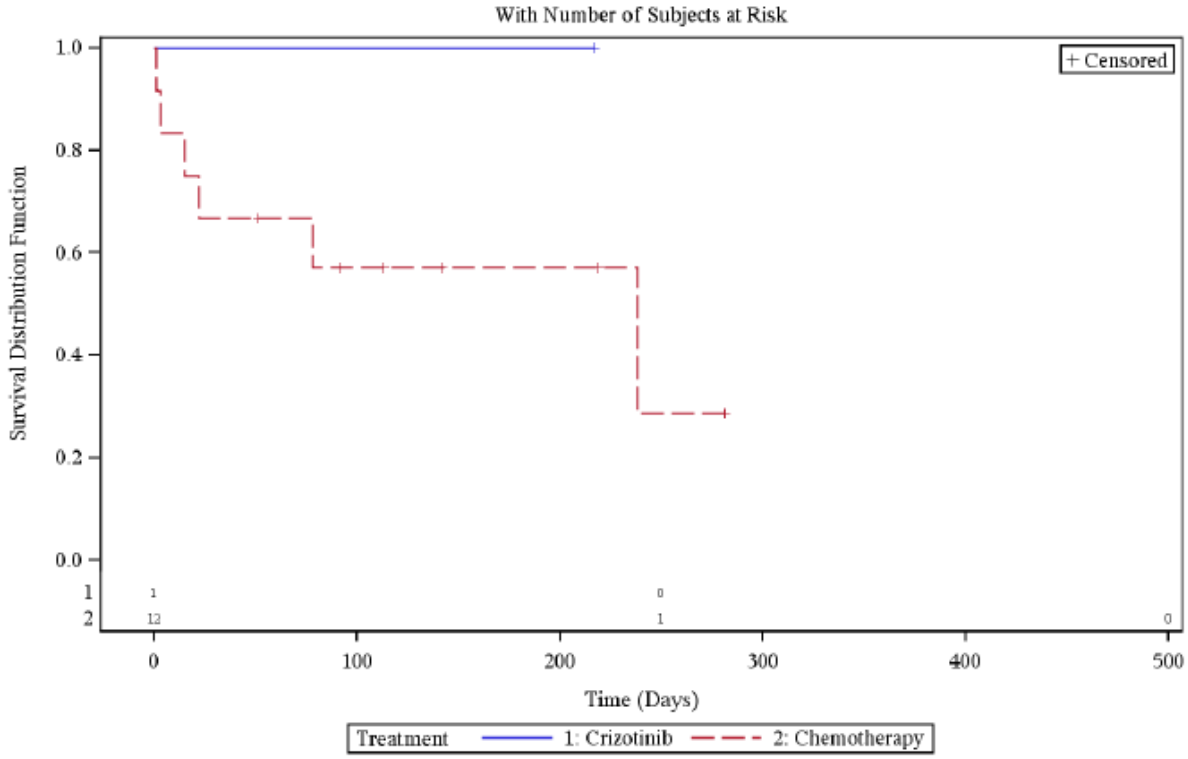
Geographical Region=North America



Geographical Region=Asia



Geographical Region=Other



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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.

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Tabelle 4-201: Subgruppenergebnisse (EGFR-Vortherapie) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROFILE 1007	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)**		**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**
EGFR-Vortherapie	1/18 (5,6)	NA [NA-NA]	6/22 (27,3)	NA [21-NA]	0,12 [0,01-1,11] p=0,062	0,121
Keine EGFR-Vortherapie	50/154 (32,5)	NA [773-NA]	55/149 (36,9)	257 [169-459]	0,49 [0,33-0,74] p<0,001	

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreffend

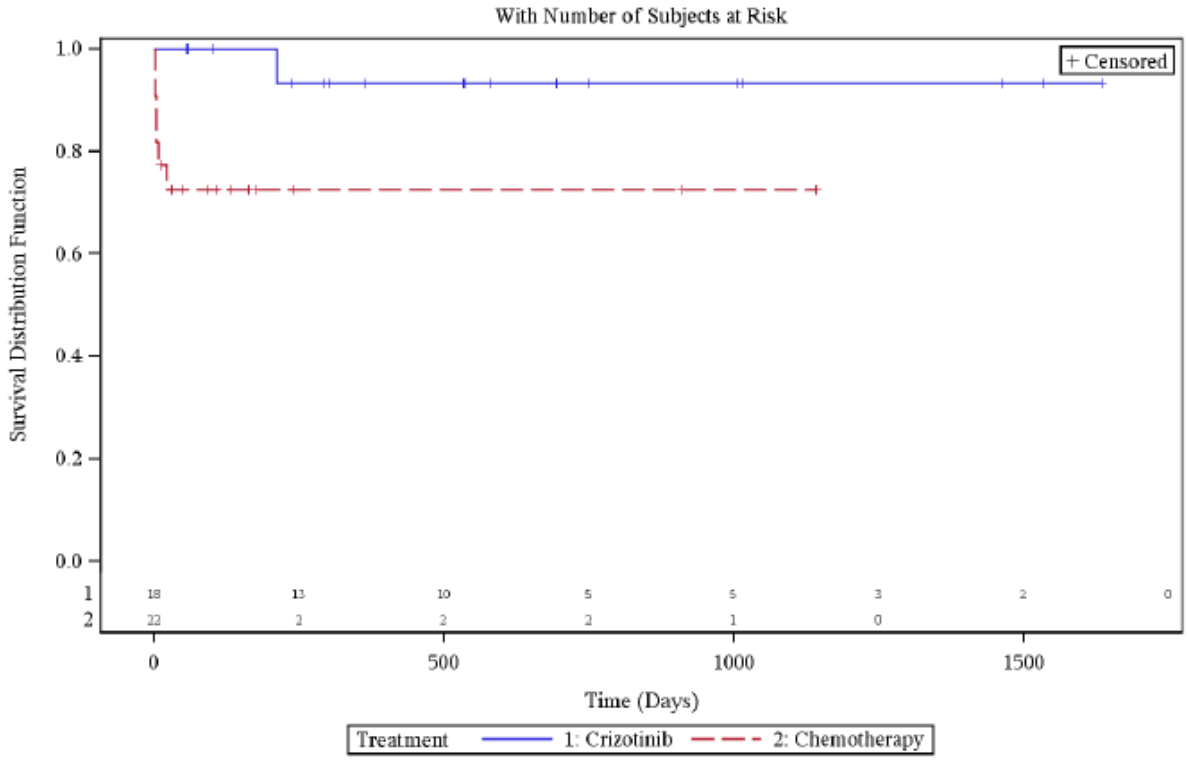
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Ereignis der Kategorie „Müdigkeit“

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

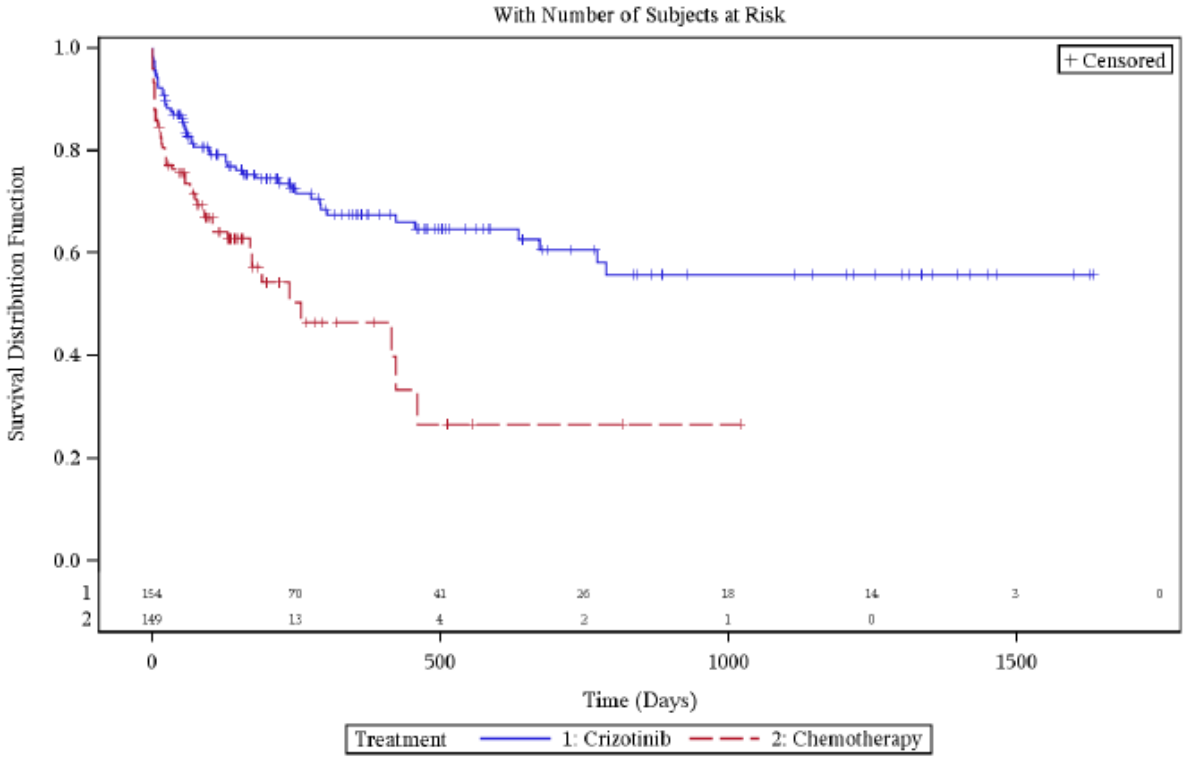
Für die Subgruppen der Patienten mit bzw. ohne EGFR-Vortherapie liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,121). Während bei den Patienten ohne EGFR-Vortherapie ein statistisch signifikanter Unterschied (p<0,001) zugunsten von Crizotinib vorliegt, wird die statistische Signifikanz in der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Vortherapie knapp verfehlt.

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit (oben: EGFR-Vortherapie, unten: keine EGFR-Vortherapie)

Prior EGFR TKI Treatment=Yes



Prior EGFR TKI Treatment=No



Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

4.3.1.3.2.30 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatinin-Blutwerte – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-202: p-Werte der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatinin-Blutwerte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Alter	p = 0,992
Hirnmetastasen	p = 0,262
Region	p = 1,000
ECOG-PS	p = 0,313
Geschlecht	p = 0,543
EGFR-Vortherapie	p = 0,992

Quelle: Zusatzanalysen (Subgruppen) (48)

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: 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.

Subgruppen: EGFR-Vortherapie

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „EGFR-Vortherapie“ liegen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.31 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation – RCT

Aufgrund der geringen Ereigniszahl für diesen Endpunkt werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt.

4.3.1.3.2.32 Subgruppenanalysen für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen – RCT

Aufgrund der geringen Ereigniszahl für diesen Endpunkt werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt.

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 1007 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).

Tabelle 4-203: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene

Studie: PROFILE 1007	**RR, HR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert**	**Interaktionstest[a] p-Wert**
Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR: 0,49 [0,37-0,64], p<0,001	
Hirnmetastasen	HR: 0,67 [0,44-1,03], p=0,066	0,103
Keine Hirnmetastasen	HR: 0,43 [0,31-0,60], p<0,001	
Gesamtüberleben (OS)	HR: 0,85 [0,66-1,10], p=0,228	
gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 Responderanalysen (Verbesserung)		
- Globaler Gesundheitszustand	RR: 2,1 [1,4-3,0], p<0,001	
- Körperliche Funktion	RR: 2,3 [1,4-3,8], p<0,001	
Hirnmetastasen	RR: 1,3 [0,6-2,9], p=0,535	0,091
Keine Hirnmetastasen	RR: 3,1 [1,6-6,0], p<0,001	
- Rollenfunktion	RR: 2,1 [1,4-3,3], p<0,001	
- Emotionale Funktion	RR: 1,5 [1,1-2,2], p=0,013	
- Kognitive Funktion	RR: 1,0 [0,6-1,6], p=0,916	
Hirnmetastasen	RR: 0,7 [0,3-1,3], p=0,237	0,118
Keine Hirnmetastasen	RR: 1,4 [0,7-2,6], p=0,302	
Männlich	RR: 1,7 [0,8-3,3], p=0,156	0,071
Weiblich	RR: 0,7 [0,4-1,3], p=0,252	
EGFR-Vortherapie	RR: 4,5 [0,6-34,6], p=0,101	0,116
Keine EGFR-Vortherapie	RR: 0,9 [0,6-1,5], p=0,655	
- Soziale Funktion	RR: 1,6 [1,1-2,1], p=0,006	
EGFR-Vortherapie	RR: 3,1 [1,3-7,7], p=0,003	0,032
Keine EGFR-Vortherapie	RR: 1,4 [<1,0-1,9], p=0,076	

gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30 Risiko zur Verschlechterung (Time-to-Deterioration)		
- Globaler Gesundheitszustand	HR: 0,59 [0,43-0,81], p<0,001	
Europa	HR: 0,39 [0,23-0,66], p<0,001	
Nordamerika	HR: 0,32 [0,12-0,82], p=0,012	0,092
Asien	HR: 0,88 [0,56-1,40], p=0,596	
Andere	HR: Ereigniszahl zu gering	
- Körperliche Funktion	HR: 0,47 [0,33-0,67], p<0,001	
Hirnmetastasen	HR: 0,95 [0,53-1,71], p=0,856	0,005
Keine Hirnmetastasen	HR: 0,31 [0,19-0,49], p<0,001	
- Rollenfunktion	HR: 0,57 [0,42-0,77], p<0,001	
- Emotionale Funktion	HR: 0,61 [0,41-0,91], p=0,015	
< 65 Jahre	HR: 0,52 [0,34-0,81], p=0,003	0,104
≥ 65 Jahre	HR: 1,23 [0,42-3,61], p=0,702	
- Kognitive Funktion	HR: 0,84 [0,61-1,16], p=0,281	
Europa	HR: 0,95 [0,54-1,67], p=0,856	
Nordamerika	HR: 0,61 [0,24-1,54], p=0,292	0,086
Asien	HR: 0,79 [0,51-1,22], p=0,279	
Andere	HR: 4,98 [0,45-54,99], p=0,146	
Männlich	HR: 0,62 [0,37-1,05], p=0,069	0,084
Weiblich	HR: 1,02 [0,68-1,55], p=0,909	
EGFR-Vortherapie	HR: 0,42 [0,16-1,13], p=0,077	0,178
Keine EGFR-Vortherapie	HR: 0,91 [0,65-1,29], p=0,604	
- Soziale Funktion	HR: 0,54 [0,39-0,76], p<0,001	
EGFR-Vortherapie	HR: 0,11 [0,02-0,49], p<0,001	0,032
Keine EGFR-Vortherapie	HR: 0,63 [0,44-0,89], p=0,008	
Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 Responderanalysen (Verbesserung)		
- Müdigkeit	RR: 2,3 [1,6-3,2], p<0,001	
ECOG-PS=0-1	RR: 2,1 [1,4-3,0], p<0,001	0,157

ECOG-PS=2	RR: 6,7 [>1,0-45,2], p=0,006	
- Übelkeit und Erbrechen	RR: 0,8 [0,5-1,4], p=0,463	
- Schmerzen	RR: 2,1 [1,5-3,1], p<0,001	
- Atemnot	RR: 2,0 [1,4-2,9], p<0,001	
Europa	RR: 1,3 [0,8-2,3], p=0,281	
Nordamerika	RR: 8,9 [1,3-61,1], p=0,001	0,182
Asien	RR: 2,1 [1,2-3,9], p=0,008	
Andere	RR: 4,0 [1,5-10,7], p=0,119	
- Schlaflosigkeit	RR: 1,3 [0,9-1,8], p=0,170	
Hirnmetastasen	RR: 0,9 [0,5-1,6], p=0,800	0,189
Keine Hirnmetastasen	RR: 1,5 [1,0-2,4], p=0,062	
ECOG-PS=0-1	RR: 1,1 [0,8-1,7], p=0,496	0,104
ECOG-PS=2	RR: 3,1 [0,8-11,4], p=0,047	
- Appetitlosigkeit	RR: 1,6 [1,1-2,3], p=0,015	
- Verstopfung	RR: 0,7 [0,4-1,1], p=0,101	
- Diarrhoe	RR: 0,9 [0,5-1,5], p=0,660	
- Finanzielle Schwierigkeiten	RR: 1,6 [1,1-2,3], p=0,023	
Hirnmetastasen	RR: 1,1 [0,6-1,8], p=0,850	0,108
Keine Hirnmetastasen	RR: 2,1 [1,2-3,8], p=0,007	
Europa	RR: 0,7 [0,3-1,5], p=0,329	
Nordamerika	RR: 2,0 [0,6-6,1], p=0,207	0,072
Asien	RR: 2,2 [1,3-3,8], p=0,003	
Andere	zu geringe Ereignis- & Fallzahl	
Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 Risiko zur Verschlechterung (Time-to-Deterioration)		
- Müdigkeit	HR: 0,48 [0,36-0,64], p<0,001	
ECOG-PS=0-1	HR: 0,50 [0,37-0,68], p<0,001	0,138
ECOG-PS=2	HR: 0,17 [0,05-0,60], p=0,002	

- Übelkeit und Erbrechen	HR: 1,20 [0,89-1,61], p=0,221	
Hirnmetastasen	HR: 1,79 [1,07-2,98], p=0,022	0,049
Keine Hirnmetastasen	HR: 0,98 [0,68-1,41], p=0,897	
Europa	HR: 0,76 [0,46-1,23], p=0,254	
Nordamerika	HR: 1,54 [0,64-3,73], p=0,328	0,144
Asien	HR: 1,65 [1,06-2,59], p=0,025	
Andere	HR: 1,21 [0,14-10,17], p=0,853	
ECOG-PS=0-1	HR: 1,10 [0,81-1,50], p=0,524	0,130
ECOG-PS=2	HR: 2,52 [0,72-8,86], p=0,126	
- Schmerzen	HR: 0,57 [0,41-0,78], p<0,001	
Hirnmetastasen	HR: 0,83 [0,49-1,42], p=0,490	0,096
Keine Hirnmetastasen	HR: 0,45 [0,30-0,69], p<0,001	
- Atemnot	HR: 0,41 [0,28-0,60], p<0,001	
Hirnmetastasen	HR: 0,75 [0,38-1,46], p=0,385	0,054
Keine Hirnmetastasen	HR: 0,32 [0,20-0,50], p<0,001	
- Schlaflosigkeit	HR: 0,62 [0,43-0,89], p=0,009	
< 65 Jahre	HR: 0,54 [0,37-0,81], p=0,002	0,123
≥ 65 Jahre	HR: 1,33 [0,45-3,92], p=0,605	
Hirnmetastasen	HR: 0,87 [0,48-1,59], p=0,646	0,165
Keine Hirnmetastasen	HR: 0,52 [0,33-0,82], p=0,004	
- Appetitlosigkeit	HR: 0,65 [0,46-0,91], p=0,010	
Hirnmetastasen	HR: 1,02 [0,56-1,84], p=0,951	0,130
Keine Hirnmetatasen	HR: 0,51 [0,34-0,78], p=0,001	
Europa	HR: 0,35 [0,20-0,61], p<0,001	
Nordamerika	HR: 0,37 [0,13-1,01], p=0,043	0,052
Asien	HR: 1,04 [0,63-1,69], p=0,890	
Andere	HR: Ereigniszahl zu gering	
- Verstopfung	HR: 1,88 [1,36-2,61], p<0,001	
Männlich	HR: 1,44 [0,87-2,37], p=0,149	0,139

Weiblich	HR: 2,33 [1,51-3,59], p<0,001	
- Diarrhoe	HR: 2,22 [1,59-3,09], p<0,001	
- Finanzielle Schwierigkeiten	HR: 0,59 [0,37-0,95], p=0,028	
Hirnmetastasen	HR: 0,98 [0,41-2,32], p=0,960	0,190
Keine Hirnmetastasen	HR: 0,49 [0,27-0,86], p=0,012	
Europa	HR: 0,996 [0,45-2,20], p=0,992	
Nordamerika	HR: 0,14 [0,03-0,70], p=0,006	0,192
Asien	HR: 0,58 [0,29-1,15], p=0,115	
Andere	HR: Ereigniszahl zu gering	
ECOG-PS=0-1	HR: 0,64 [0,39-1,06], p=0,082	0,171
ECOG-PS=2	HR: 0,26 [0,07-1,06], p=0,043	
Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 Responderanalysen (Verbesserung)		
- Atemnot	RR: 2,3 [1,5-3,4], p<0,001	
Männlich	RR: 1,7 [0,9-3,2], p=0,089	0,180
Weiblich	RR: 2,7 [1,6-4,6], p<0,001	
- Husten	RR: 1,7 [1,3-2,2], p<0,001	
- Bluthusten	RR: 0,9 [0,4-2,3], p=0,877	
- Mundschmerzen	RR: 1,0 [0,5-2,2], p=0,968	
- Schluckbeschwerden	RR: 1,7 [0,9-3,3], p=0,110	
Männlich	RR: 1,0 [0,3-2,9], p=0,958	0,193
Weiblich	RR: 2,4 [1,0-5,8], p=0,043	
- Periphere Neuropathie	RR: 1,0 [0,6-1,6], p=0,909	
Hirnmetastasen	RR: 0,5 [0,2-1,3], p=0,154	0,101
Keine Hirnmetastasen	RR: 1,3 [0,7-2,5], p=0,391	
- Haarausfall	RR: 1,5 [1,0-2,2], p=0,070	
Männlich	RR: 2,3 [1,1-4,6], p=0,017	0,106
Weiblich	RR: 1,1 [0,7-1,8], p=0,733	

- Schmerzen (Thorax)	RR: 1,8 [1,3-2,6], p<0,001	
Hirnmetastasen	RR: 1,0 [0,6-1,7], p=0,926	0,008
Keine Hirnmetastasen	RR: 2,7 [1,6-4,4], p<0,001	
- Schmerzen (Arm oder Schulter)	RR: 1,7 [1,2-2,6], p=0,005	
Männlich	RR: 1,1 [0,6-2,1], p=0,769	0,068
Weiblich	RR: 2,2 [1,3-3,6], p=0,001	
- Schmerzen (andere)	RR: 1,2 [0,9-1,7], p=0,200	
< 65 Jahre	RR: 1,1 [0,8-1,6], p=0,529	0,143
≥ 65 Jahre	RR: 2,2 [0,9-5,7], p=0,068	
Männlich	RR: 0,7 [0,5-1,1], p=0,162	0,003
Weiblich	RR: 1,9 [1,2-3,0], p=0,003	
Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 Risiko zur Verschlechterung (Time-to-Deterioration)		
- Atemnot	HR: 0,51 [0,37-0,70], p<0,001	
Hirnmetastasen	HR: 0,79 [0,45-1,39], p=0,403	0,090
Keine Hirnmetastasen	HR: 0,41 [0,27-0,61], p<0,001	
- Husten	HR: 0,64 [0,43-0,96], p=0,031	
Europa	HR: 0,21 [0,09-0,49], p<0,001	
Nordamerika	HR: 0,39 [0,14-1,12], p=0,069	0,005
Asien	HR: 1,30 [0,72-2,34], p=0,387	
Andere	HR: Ereigniszahl zu gering	
- Bluthusten	HR: 0,26 [0,13-0,53], p<0,001	
EGFR-Vortherapie	HR: 1,39 [0,23-8,32], p=0,718	0,152
Keine EGFR-Vortherapie	HR: 0,19 [0,08-0,42], p<0,001	
- Mundschmerzen	HR: 0,70 [0,48-1,02], p=0,059	
< 65 Jahre	HR: 0,57 [0,38-0,86], p=0,007	0,020
≥ 65 Jahre	HR: 1,96 [0,70-5,50], p=0,189	
Männlich	HR: 0,48 [0,25-0,93], p=0,026	0,117
Weiblich	HR: 0,84 [0,54-1,33], p=0,459	

- Schluckbeschwerden	HR: 0,77 [0,52-1,14], p=0,182	
Männlich	HR: 0,46 [0,23-0,90], p=0,020	0,055
Weiblich	HR: 1,03 [0,63-1,70], p=0,894	
EGFR-Vortherapie	HR: 0,24 [0,07-0,82], p=0,015	0,114
Keine EGFR-Vortherapie	HR: 0,90 [0,59-1,37], p=0,618	
- Periphere Neuropathie	HR: 0,79 [0,56-1,11], p=0,166	
Europa	HR: 0,88 [0,48-1,60], p=0,671	
Nordamerika	HR: 0,73 [0,30-1,81], p=0,496	0,160
Asien	HR: 0,75 [0,46-1,21], p=0,231	
Andere	HR: 3,37 [0,35-32,54], p=0,232	
- Haarausfall	HR: 0,31 [0,21-0,46], p<0,001	
< 65 Jahre	HR: 0,25 [0,16-0,39], p<0,001	0,008
≥ 65 Jahre	HR: 1,07 [0,38-2,98], p=0,900	
Hirnmetastasen	HR: 0,54 [0,29-1,01], p=0,046	0,014
Keine Hirnmetastasen	HR: 0,21 [0,12-0,36], p<0,001	
Europa	HR: 0,17 [0,08-0,35], p<0,001	
Nordamerika	HR: 0,22 [0,06-0,77], p=0,009	0,162
Asien	HR: 0,49 [0,29-0,83], p=0,007	
Andere	HR: Ereigniszahl zu gering	
Männlich	HR: 0,14 [0,06-0,29], p<0,001	0,007
Weiblich	HR: 0,48 [0,30-0,77], p=0,002	
- Schmerzen (Thorax)	HR: 0,31 [0,20-0,48], p<0,001	
Hirnmetastasen	HR: 0,77 [0,37-1,61], p=0,486	0,004
Keine Hirnmetastasen	HR: 0,20 [0,11-0,34], p<0,001	
- Schmerzen (Arm oder Schulter)	HR: 0,53 [0,36-0,77], p<0,001	
Hirnmetastasen	HR: 0,77 [0,39-1,50], p=0,438	0,150
Keine Hirnmetastasen	HR: 0,43 [0,27-0,69], p<0,001	
ECOG-PS=0-1	HR: 0,57 [0,38-0,85], p=0,006	0,069
ECOG-PS=2	HR: 0,12 [0,03-0,60], p=0,002	

- Schmerzen (andere)	HR: 0,75 [0,52-1,07], p=0,105	
Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) Hirnmetastasen Keine Hirnmetastasen	HR: 0,50 [0,37-0,66], p<0,001 HR: 0,90 [0,55-1,47], p=0,661 HR: 0,37 [0,26-0,53], p<0,001	0,006
Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4 < 65 Jahre ≥ 65 Jahre Europa Nordamerika Asien Andere	HR: 0,92 [0,69-1,23], p=0,580 HR: 0,82 [0,60-1,13], p=0,219 HR: 1,72 [0,76-3,91], p=0,195 HR: 0,76 [0,46-1,27], p=0,300 HR: 0,47 [0,24-0,95], p=0,035 HR: 1,23 [0,79-1,92], p=0,352 HR: 6,92 [0,62-77,91], p=0,117	0,046 0,049
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) EGFR-Vortherapie Keine EGFR-Vortherapie	HR: 1,11 [0,75-1,64], p=0,600 HR: 0,64 [0,22-1,82], p=0,398 HR: 1,21 [0,79-1,86], p=0,376	0,110
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten ECOG-PS=0-1 ECOG-PS=2	HR: 0,54 [0,33-0,89], p=0,015 HR: 0,39 [0,22-0,68], p=0,001 HR: 1,48 [0,38-5,71], p=0,572	0,108
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität	HR: 5,14 [0,63-42,24], p=0,128	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte	HR: 2,28 [1,44-3,59], p<0,001	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis	HR: 4,12 [0,49-34,65], p=0,192	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung	HR: Ereigniszahl zu gering	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie	HR: Ereigniszahl zu gering	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörungen Männlich Weiblich	HR: 10,17 [5,92-17,50], p<0,001 HR: 19,77 [6,12-63,90], p<0,001 HR: 7,82 [4,21-14,52], p<0,001	0,166
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit	HR: 1,75 [1,27-2,42], p<0,001	

Männlich	HR: 1,12 [0,67-1,86], p=0,672	0,022
Weiblich	HR: 2,43 [1,59-3,69], p<0,001	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen	HR: 2,84 [1,88-4,29], p<0,001	
< 65 Jahre	HR: 2,48 [1,59-3,85], p<0,001	0,199
≥ 65 Jahre	HR: 6,35 [1,84-21,91], p=0,003	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe	HR: 3,59 [2,44-5,29], p<0,001	
Hirnmetastasen	HR: 6,40 [2,98-13,73], p<0,001	0,068
Keine Hirnmetastasen	HR: 2,73 [1,73-4,31], p<0,001	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung	HR: 1,72 [1,17-2,54], p=0,006	
< 65 Jahre	HR: 1,49 [0,98-2,26], p=0,062	0,111
≥ 65 Jahre	HR: 4,23 [1,23-14,52], p=0,022	
Männlich	HR: 1,25 [0,73-2,16], p=0,419	0,171
Weiblich	HR: 2,36 [1,34-4,14], p=0,003	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen	HR: 0,94 [0,55-1,61], p=0,826	
Hirnmetastasen	HR: 0,48 [0,18-1,27], p=0,139	0,177
Keine Hirnmetastasen	HR: 1,30 [0,67-2,53], p=0,442	
Männlich	HR: 1,37 [0,54-3,48], p=0,508	0,192
Weiblich	HR: 0,79 [0,41-1,53], p=0,486	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie	HR: 0,80 [0,49-1,30], p=0,361	
< 65 Jahre	HR: 0,64 [0,38-1,08], p=0,094	0,058
≥ 65 Jahre	HR: 5,23 [0,64-42,80], p=0,123	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie	HR: 0,91 [0,60-1,39], p=0,668	
< 65 Jahre	HR: 0,84 [0,54-1,31], p=0,448	0,180
≥ 65 Jahre	HR: 2,09 [0,43-10,25], p=0,362	
Europa	HR: 0,93 [0,40-2,16], p=0,873	0,022
Nordamerika	HR: 0,29 [0,10-0,88], p=0,029	
Asien	HR: 1,15 [0,66-2,02], p=0,619	
Andere	HR: 11,49 [0,72-183,79], p=0,084	
ECOG-PS=0-1	HR: 0,83 [0,54-1,29], p=0,415	0,138

ECOG-PS=2	HR: 3,03 [0,35-26,19], p=0,315	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie	HR: 1,05 [0,62-1,79], p=0,855	
Europa	HR: 1,60 [0,40-6,37], p=0,501	0,159
Nordamerika	HR: 0,21 [0,04-1,04], p=0,056	
Asien	HR: 1,22 [0,63-2,37], p=0,555	
Andere	HR: Ereigniszahl zu gering	
Männlich	HR: 0,44 [0,16-1,25], p=0,124	0,016
Weiblich	HR: 1,51 [0,78-2,94], p=0,221	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste	HR: 2,64 [0,33-21,45], p=0,363	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem	HR: 1,63 [1,03-2,57], p=0,036	
ECOG-PS=0-1	HR: 1,73 [0,06-2,83], p=0,028	0,094
ECOG-PS=2	HR: 0,70 [0,19-2,58], p=0,596	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope	HR: Ereigniszahl zu gering	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie	HR: 0,79 [0,48-1,29], p=0,349	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie	HR: 0,30 [0,17-0,54], p<0,001	
Hirnmetastasen	HR: 0,40 [0,18-0,89], p=0,024	0,135
Keine Hirnmetastasen	HR: 0,22 [0,09-0,53], p<0,001	
Europa	HR: 0,14 [0,05-0,46], p=0,001	
Nordamerika	HR: 0,09 [0,01;0,79], p=0,030	0,062
Asien	HR: 0,63 [0,28-1,39], p=0,249	
Andere	HR: Ereigniszahl zu gering	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag	HR: 0,41 [0,22-0,73], p=0,003	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit	HR: 0,46 [0,31-0,69], p<0,001	
Europa	HR: 0,42 [0,19-0,95], p=0,038	
Nordamerika	HR: 0,19 [0,07-0,49], p<0,001	0,162
Asien	HR: 0,73 [0,42-1,27], p=0,270	
Andere	HR: Ereigniszahl zu gering	
EGFR-Vortherapie	HR: 0,12 [0,01-1,11], p=0,062	0,121
Keine EGFR-Vortherapie	HR: 0,49 [0,33-0,74], p<0,001	

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatinin-Blutwerte	HR: 3,59 [1,02-12,72], p=0,047	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation	HR: Ereigniszahl zu gering	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen	HR: Ereigniszahl zu gering	

Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall
[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 4-204: 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 4.3.1.3.1.1.**

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

Tabelle 4-205: 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 4-206: 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 4-207: 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 4-208: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1.1)**
<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 die übliche 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 4-209: 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 4-210: 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 4-211: 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 4-212: 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.

4.3.2.3.3.2 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 klinischen 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 trotzdem ein niedriges 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 aus Sicht von Pfizer patientenrelevante 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 besondere Analysenmethoden erforderlich wurden, um diese unterschiedliche Expositionsdauer geeignet handzuhaben. 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 prinzipiell hohes Verzerrungspotenzial für die vorliegende Nutzenbewertung.

Evidenzstufe:

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen einer randomisierten klinischen 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.

Tabelle 4-213: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene

Studie: PROFILE 1007	**RR bzw. HR [95% KI], p-Wert**		**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR: 0,49 [0,37-0,64], p<0,001		Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Mortalität: Gesamtüberleben (OS)	HR: 0,85 [0,66-1,10], p=0,228		kein Zusatznutzen belegt
Studie: PROFILE 1007 **gesundheitsbezogene Lebensqualität (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**
- Globaler Gesundheitszustand	RR: 2,1 [1,4-3,0], p<0,001	HR: 0,59 [0,43-0,81], p<0,001	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
- Körperliche Funktion gesamte Zielpopulation Hirnmetastasen Keine Hirnmetastasen	RR: 2,3 [1,4-3,8], p<0,001	 HR: 0,95 [0,53-1,71], p=0,856 HR: 0,31 [0,19-0,49], p<0,001	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen kein Zusatznutzen belegt Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
- Rollenfunktion	RR: 2,1 [1,4-3,3], p<0,001	HR: 0,57 [0,42-0,77], p<0,001	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
- Emotionale Funktion	RR: 1,5 [1,1-2,2], p=0,013	HR: 0,61 [0,41-0,91], p=0,015	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
- Kognitive Funktion	RR: 1,0 [0,6-1,6], p=0,916	HR: 0,84 [0,61-1,16], p=0,281	kein Zusatznutzen belegt
- Soziale Funktion gesamte Zielpopulation EGFR-Vortherapie Keine EGFR-Vortherapie	RR: 1,6 [1,1-2,1], p=0,006 RR: 3,1 [1,3-7,7], p=0,003	HR: 0,54 [0,39-0,76], p<0,001 HR: 0,11 [0,02-0,49], p<0,001 HR: 0,63 [0,44-0,89], p=0,008	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Studie: PROFILE 1007 **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: 2,3 [1,6-3,2], p<0,001	HR: 0,48 [0,36-0,64], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Übelkeit und Erbrechen gesamte Zielpopulation Hirnmetastasen keine Hirnmetastasen	RR: 0,8 [0,5-1,4], p=0,463	 HR: 1,79 [1,07-2,98], p=0,022 HR: 0,98 [0,68-1,41], p=0,897	kein Zusatznutzen belegt Anhaltspunkt für geringerer Nutzen kein Zusatznutzen belegt
- Schmerzen	RR: 2,1 [1,5-3,1], p<0,001	HR: 0,57 [0,41-0,78], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen

- Atemnot	RR: 2,0 [1,4-2,9], p<0,001	HR: 0,41 [0,28-0,60], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Schlaflosigkeit	RR: 1,3 [0,9-1,8], p=0,170	HR: 0,62 [0,43-0,89], p=0,009	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
- Appetitlosigkeit	RR: 1,6 [1,1-2,3], p=0,015	HR: 0,65 [0,46-0,91], p=0,010	kein Zusatznutzen belegt
- Verstopfung	RR: 0,7 [0,4-1,1], p=0,101	HR: 1,88 [1,36-2,61], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
- Diarrhoe	RR: 0,9 [0,5-1,5], p=0,660	HR: 2,22 [1,59-3,09], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
- Finanzielle Schwierigkeiten	RR: 1,6 [1,1-2,3], p=0,023	HR: 0,59 [0,37-0,95], p=0,028	kein Zusatznutzen belegt
Studie: PROFILE 1007 **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: 2,3 [1,5-3,4], p<0,001	HR: 0,51 [0,37-0,70], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Husten	RR: 1,7 [1,3-2,2], p<0,001	HR: 0,64 [0,43-0,96], p=0,031	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Europa		HR: 0,21 [0,09-0,49], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Nordamerika		HR: 0,39 [0,14-1,12], p=0,069	kein Zusatznutzen belegt
Asien		HR: 1,30 [0,72-2,34], p=0,387	kein Zusatznutzen belegt
Andere		HR: Ereigniszahl zu gering	kein Zusatznutzen belegt
- Bluthusten	RR: 0,9 [0,4-2,3], p=0,877	HR: 0,26 [0,13-0,53], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Mundschmerzen	RR: 1,0 [0,5-2,2], p=0,968		kein Zusatznutzen belegt
< 65 Jahre		HR: 0,57 [0,38-0,86], p=0,007	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
≥ 65 Jahre		HR: 1,96 [0,70-5,50], p=0,189	kein Zusatznutzen belegt
- Schluckbeschwerden	RR: 1,7 [0,9-3,3], p=0,110	HR: 0,77 [0,52-1,14], p=0,182	kein Zusatznutzen belegt
- Periphere Neuropathie	RR: 1,0 [0,6-1,6], p=0,909	HR: 0,79 [0,56-1,11], p=0,166	kein Zusatznutzen belegt
- Haarausfall gesamte Zielpopulation	RR: 1,5 [1,0-2,2], p=0,070	HR: 0,31 [0,21-0,46], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
< 65 Jahre		HR: 0,18 [0,11-0,30], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
≥ 65 Jahre		HR: 1,07 [0,38-2,98], p=0,900	kein Zusatznutzen belegt
Hirnmetastasen		HR: 0,54 [0,29-1,01], p=0,046	kein Zusatznutzen belegt
Keine Hirnmetastasen		HR: 0,21 [0,12-0,36], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen

Männlich		HR: 0,14 [0,06-0,29], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Weiblich		HR: 0,48 [0,30-0,77], p=0,002	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Schmerzen (Thorax)			
Hirnmetastasen	RR: 1,0 [0,6-1,7], p=0,926	HR: 0,77 [0,37-1,61], p=0,486	kein Zusatznutzen belegt
Keine Hirnmetastasen	RR: 2,7 [1,6-4,4], p<0,001	HR: 0,20 [0,11-0,34], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Schmerzen (Arm oder Schulter)	RR: 1,7 [1,2-2,6], p=0,005	HR: 0,53 [0,36-0,77], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Schmerzen (andere) gesamte Zielpopulation		HR: 0,75 [0,52-1,07], p=0,105	kein Zusatznutzen belegt
Männlich	RR: 0,7 [0,5-1,1], p=0,162		kein Zusatznutzen belegt
Weiblich	RR: 1,9 [1,2-3,0], p=0,003		Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen

Studie: PROFILE 1007	**HR [95% KI], p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz)		
Hirnmetastasen	HR: 0,50 [0,37-0,66], p<0,001	kein Zusatznutzen belegt
Keine Hirnmetastasen	HR: 0,90 [0,55-1,47], p=0,661	kein Zusatznutzen belegt
	HR: 0,37 [0,26-0,53], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4	HR: 0,92 [0,69-1,23], p=0,580	kein Zusatznutzen belegt
< 65 Jahre	HR: 0,82 [0,60-1,13], p=0,219	kein Zusatznutzen belegt
≥ 65 Jahre	HR: 1,72 [0,76-3,91], p=0,195	kein Zusatznutzen belegt
Europa	HR: 0,76 [0,46-1,27], p=0,300	kein Zusatznutzen belegt
Nordamerika	HR: 0,47 [0,24-0,95], p=0,035	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Asien	HR: 1,23 [0,79-1,92], p=0,352	kein Zusatznutzen belegt
Andere	HR: 6,92 [0,62-77,91], p=0,117	kein Zusatznutzen belegt
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)	HR: 1,11 [0,75-1,64], p=0,600	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten	HR: 0,54 [0,33-0,89], p=0,015	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität	HR: 5,14 [0,63-42,24], p=0,128	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte	HR: 2,28 [1,44-3,59], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle		

Lungenerkrankung/Pneumonitis	HR: 4,12 [0,49-34,65], p=0,192	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung	HR: Ereigniszahl zu gering	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie	HR: Ereigniszahl zu gering	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörungen	HR: 10,17 [5,92-17,50], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit	HR: 1,75 [1,27-2,42], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Männlich	HR: 1,12 [0,67-1,86], p=0,672	kein Zusatznutzen belegt
Weiblich	HR: 2,43 [1,59-3,69], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen	HR: 2,84 [1,88-4,29], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe	HR: 3,59 [2,44-5,29], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung	HR: 1,72 [1,17-2,54], p=0,006	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen	HR: 0,94 [0,55-1,61], p=0,826	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie	HR: 0,80 [0,49-1,30], p=0,361	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie	HR: 0,91 [0,60-1,39], p=0,668	kein Zusatznutzen belegt
Europa	HR: 0,93 [0,40-2,16], p=0,873	kein Zusatznutzen belegt
Nordamerika	HR: 0,29 [0,10-0,88], p=0,029	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Asien	HR: 1,15 [0,66-2,02], p=0,619	kein Zusatznutzen belegt
Andere	HR: 11,49 [0,72-183,79], p=0,084	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie	HR: 1,05 [0,62-1,79], p=0,855	kein Zusatznutzen belegt
Männlich	HR: 0,44 [0,16-1,25], p=0,124	kein Zusatznutzen belegt
Weiblich	HR: 1,51 [0,78-2,94], p=0,221	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste	HR: 2,64 [0,33-21,45], p=0,363	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem	HR: 1,63 [1,03-2,57], p=0,036	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope	HR: Ereigniszahl zu gering	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie	HR: 0,79 [0,48-1,29], p=0,349	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie	HR: 0,30 [0,17-0,54], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag	HR: 0,41 [0,22-0,73], p=0,003	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit	HR: 0,46 [0,31-0,69], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatinin-Blutwerte	HR: 3,59 [1,02-12,72], p=0,047	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation	HR: Ereigniszahl zu gering	kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen	HR: Ereigniszahl zu gering	kein Zusatznutzen belegt

Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall

§ 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:

Für den Vergleich von Crizotinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) ergibt sich ein HR von 0,85 (95%-KI: 0,66-1,10) mit dem zugehörigen p-Wert von 0,228. Auf Basis der Ergebnisse zum OS aus dem finalen Studienbericht vom 29.05.2016 lässt sich kein Überlebensvorteil für einen der beiden Therapiearme ableiten. Die 6-Monats- und 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit betrugen 87% und 70% für Patienten im Crizotinibarm und 84% bzw. 67% für Patienten im Chemotherapiearm. Es ist hervorzuheben, dass 151 Patienten (87%) aus dem Chemotherapiearm nach dem Erreichen des Endpunkts PFS, d.h. nach Progression der Erkrankung, in die Studie A8081005 aufgenommen wurden (*Treatment Switching*), um eine Behandlung mit Crizotinib zu erhalten. 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.

Eine ausführliche Sensitivitätsanalyse mittels des *Rank-Preserving Structural Failure Time Modells* (RPSFTM), welches für den *Treatment Switching*-Effekt (Therapiewechsel) 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 statistisch signifikantes Hazard Ratio von 0,383 zu Gunten von Crizotinib (95% Bootstrap-KI: 0,04 – 0,99, p<0.0001, stratifizierter Log-Rank-Test). Dieser Effekt unterstützt die Vermutung, dass der unadjustierte Schätzer für das Hazard Ratio bezüglich des Gesamtüberlebens gemäß der primären ITT-Analyse durch die stark unterschiedlichen *Switching*-Anteile in den beiden Behandlungsarmen stark im Sinne einer Unterschätzung des Therapieeffektes von Crizotinib ist.

Im Folgenden werden die Endpunkte bzw. Dimensionen des Zusatznutzens aus der vorstehenden **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** im Einzelnen iskutiert und ihre Wahrscheinlichkeit und ihr Ausmaß begründet. Der dargestellte Zusatznutzen gilt für die **Population mit Zusatznutzen**, d.h. für alle Patienten mit ALK-positivem NCSLC, die im Rahmen einer Therapie für eine Chemotherapie geeignet sind (damit Patienten mit einem ECOG-PS 0, 1 und gegebenenfalls 2).

Hinsichtlich des **progressionsfreien Überlebens (PFS)** liegt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** vor, da für diesen aus Sicht von Pfizer, wie in Abschnitt 4.2.5.2. dargelegt, beim Lungenkarzinom als patientenrelevant zu erachteten Endpunkt der Morbidität mit einem Hazard Ratio von knapp 0,5 eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gezeigt werden konnte. Der nachgewiesene Zugewinn an progressionsfreier Überlebenszeit von im Median 7,7 Monaten unter Crizotinib bei einer medianen progressionsfreien

Überlebenszeit von 3 Monaten unter Chemotherapie veranschaulicht dies deutlich. Die erreichte mediane progressionsfreie Überlebenszeit unter Crizotinib erreicht damit bereits bisher typische mediane Gesamtüberlebenszeiten unter Chemotherapie (6 - 8 Monate mediane Gesamtüberlebenszeit) für das Patientenkollektiv in der Indikation (1-3).

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. Aus den Empfehlungen der S3 Leitlinie geht 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 (2, 4, 5).

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 Osoba 1998 (6) und Kapitel 4.2.5.2 in diesem Modul 4A). 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. Durch diesen zeitbezogenen Ansatz handelt es sich folglich 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 zu Chemotherapie und/oder einer Verzögerung (bis hin zum Ausbleiben) einer relevanten Verschlechterung unter Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie. 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 1007 für keine Dimension der Morbidität aus den PRO-Werkzeugen vor.

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

Trotz des auf Studienebene vorliegenden niedrigen Verzerrungspotenzials besitzen die Lebensqualitäts- und Morbiditätsendpunkte wegen der fehlenden Verblindung der Studienmedikation und der unmittelbaren Einschätzung durch die Patienten 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.

Unter Verwendung des **EORTC QLQ-C30** wurde eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachhaltige und bisher nicht erreichte erhebliche Verbesserung der Lebensqualität in den Dimensionen **Globaler Gesundheitszustand**, **Körperliche Funktion** und **Rollenfunktion** gezeigt. Für diese Dimensionen liegt damit jeweils ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen vor. Für die Dimensionen **Globaler Gesundheitszustand** und **Rollenfunktion** liegen keinerlei Belege für Subgruppeneffekte vor, weshalb es sich jeweils um Anhaltspunkte für einen erheblichen Zusatznutzen für die gesamte Population mit

Zusatznutzen handelt. Für die **Körperliche Funktion** liegt in der *Time-To-Event* Analyse ein Beleg für Effektmodifikation bezüglich des Vorhandenseins von Hirnmetastasen vor. Da dies nicht für die Responderanalyse gilt, wird der Zusatznutzen dennoch für die gesamte Population mit Zusatznutzen bewertet.

Für die Dimension **Soziale Funktion** wurde eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität gezeigt. Für diese Dimension lag bei insgesamt statistisch signifikanter Verbesserung zugunsten von Crizotinib ein Beleg auf Subgruppeneffekt für das Merkmal „EGFR-Vortherapie (ja/nein)“ vor, so dass die Interpretation des Zusatznutzens zunächst auf Subgruppenniveau erfolgen musste. Ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen konnte für die Dimension **Soziale Funktion** in der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Vortherapie belegt werden. Der Effekt zugunsten von Crizotinib in der alternativen Subgruppe der Patienten ohne EGFR-Vortherapie ist bei identischer Effektrichtung (Verlängerung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung) insgesamt schwächer ausgeprägt und erreicht in dieser Subgruppe aber ebenfalls statistische Signifikanz und ein beträchtliches Ausmaß. Da die Effekte in beiden Subgruppen mithin als gleichgerichtet interpretierbar sind, ist eine Interpretation in dem Sinne hier gerechtfertigt, dass der **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bezüglich der Lebensqualitäts-Dimension Soziale Funktion** für die gesamte Population mit Zusatznutzen vorhanden ist.

Für die Dimension **Emotionale Funktion** liegt eine relevante Verbesserung der Lebensqualität vor, womit sich aus diesem Ergebnis ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ergibt. Für diese Dimension der Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 liegen keinerlei Belege für Subgruppeneffekte vor, weshalb es sich für die Dimension **Emotionale Funktion** um einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die gesamte Population mit Zusatznutzen handelt.

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

Unter Verwendung des **EORTC QLQ-C30** wurde eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bezüglich der Symptome **Müdigkeit, Schmerzen** und **Atemnot** gezeigt. Für alle drei Symptome beruht dieser therapierelevante Nutzen sowohl auf einer höheren Rate an Verbesserungen (Responder) als auch aus einer Verlängerung der Zeit bis zu einer Verschlechterung. Für diese Symptome liegt damit jeweils ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

Für die beiden Dimensionen **Verstopfung** und **Diarrhoe** liegt unter Crizotinib ein gegenüber der Chemotherapie **Anhaltspunkt für einen geringerer Nutzen** vor. Für die Dimension **Übelkeit und Erbrechen** liegt in der **Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen** ein **Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen** unter Crizotinib vor. Diese drei Einschätzungen resultieren aus einem im Mittel früheren Auftreten einer Verschlechterung unter Crizotinib.

Hinsichtlich der Rate der Patienten, die eine relevante Verbesserung erleben, gibt es zwischen Crizotinib und Chemotherapie keinen Unterschied.

Unter Verwendung des **EORTC QLQ-LC13** wurde eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bezüglich der Symptome **Atemnot, Husten, Bluthusten, Haarausfall und Schmerzen (Arm oder Schulter)** gezeigt. Für die genannten Symptome bzw. Dimensionen der Morbidität des EORTC QLQ-LC13 liegen außer bei Husten und Haarausfall keinerlei Belege für Subgruppeneffekte vor. Bei Husten ergibt sich ein Beleg auf Effektmodifikation bezüglich der Region. Demnach liegt nur in Europa ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bezüglich der Verlängerung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung vor. Für die gesamte Zielpopulation beruht der Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen auf der statistisch signifikant höheren Responderrate hinsichtlich mittleren Verbesserungen. Bei Haarausfall liegen Belege auf Effektmodifikation hinsichtlich des Geschlechts, des Vorliegens von Hirnmetastasen und des Alters vor. Da für die Strata bezüglich des Geschlechts und des Vorliegens von Hirnmetastasen jedoch jeweils als gleichgerichtet interpretierbare Effekte vorliegen, kann der Effekt für Haarausfall für die gesamte Zielpopulation interpretiert werden. Zusammenfassend handelt es sich damit um jeweils einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Atemnot, Husten, Bluthusten, Haarausfall und Schmerzen (Arm oder Schulter)** in der Gesamtpopulation mit Zusatznutzen.

Für die Symptomkategorien **Mundschmerz und Schmerzen (andere)** wurde ebenfalls eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gezeigt. Da Belege für Effektmodifikation vorlagen, besteht der resultierende Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Mundschmerzen bei Patienten jünger als 65 Jahre und für Schmerzen (andere) in der Subgruppe der Patientinnen. Für die Symptome **Mundschmerz** und **Schmerzen (andere)** liegt damit in den **Subgruppen** jeweils ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für Crizotinib vor.

Für die Symptomkategorien **Schmerzen (Thorax)** wurde eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gezeigt. Da ein Beleg für Effektmodifikation bezüglich des Vorhandenseins von Hirnmetastasen vorliegt, liegt ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen** vor.

Für die **Zeit bis zur ersten Verschlechterung** in (mindestens) einem der bei Lungenkrebs besonders bedeutsamen Symptome **Atemnnot, Husten und Thoraxschmerzen** (kombinierte Betrachtung der drei Symptome) liegt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Da ein Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich des Faktors „Hirnmetastasen bei Baseline“ auftrat, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Patienten ohne Hirnmetastasen. Für die Einzelsymptombetrachtung von Atemnot und Husten darf für die gesamte Zielpopulation ein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Hirnmetastasen entwickeln sich im Verlaufe der Lungenkarzinom Erkrankung häufig. So lassen sich bei etwa 7,5% der Patienten bereits bei Erstdiagnose Hirnmetastasen nachweisen und bei bis zu 50 % entwickeln sie sich im Krankheitsverlauf (7). Die Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen ist besonders schlecht bei einem medianen Gesamtüberleben von knapp 4 Monaten (8). Die Prognose hängt hier im Detail von weiteren Faktoren wie beispielsweise Alter, körperlicher Verfassung und Präsenz extrazerebraler Metastasen ab (9). Oftmals sind Patienten mit Hirnmetastasen von der Teilnahme an klinischen Studien ganz ausgeschlossen (10).

Zur Würdigung der Schwere und Bedeutung der Morbiditätsendpunkte, sei noch einmal erläutert, dass besonders die Symptome Atemnot, Husten, Schmerzen und Fatigue schwerwiegende tumorassoziierte oder therapieassoziierte Symptome sind. Die Behandlung mit Crizotinib führte im Vergleich zur Chemotherapie zu einer bedeutsamen Vermeidung und Linderung dieser Symptome. Damit ist eine wesentliche 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 (11).

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 24 spezifischen Kategorien zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bewertet. Wegen der dargestellten Besonderheit der stark unterschiedlichen Expositionsdauer für das zu bewertende Arzneimittel Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde die Nutzenbewertung über Analysen vorgenommen, die die Zeit bis zum Auftreten der jeweils ersten Nebenwirkung der entsprechenden Definition für jeden Patienten betrachtet (sogenannte *Time-To-Event* Analysen). Daraus konnte dann ein Hazard Ratio geschätzt werden, das wiederum eine unverzerrte Beurteilung bezüglich des Risikos, 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 Zusatzschadens unverzerrt möglich.

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

Bei **unerwünschten Ereignissen des CTCAE Grad 3 oder 4** trat bei insgesamt nicht statistisch signifikantem Effekt ein Beleg auf Effektmodifikation bezüglich der Region auf. Es wird darin nur in Nordamerika eine statistisch signifikante Verringerung des Auftretens solcher schwereren Ereignisse beobachtet, die in dieser Region einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen rechtfertigt. Da der tatsächliche Einfluss der Region hierbei aber nicht

geklärt ist, wird dieser Effekt nicht als separater Zusatznutzenbeleg interpretiert, es ist also für die gesamte Zielpopulation kein Zusatznutzen belegt.

Bezüglich **unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben**, liegt eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zu deren Auftreten (und damit ein geringeres zeitbezogenes Auftretensrisiko) unter Crizotinib vor, das vom Ausmaß her eine relevante Vermeidung bzw. Abschwächung ist und daher einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** rechtfertigt. Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, sind als schwere Ereignisse bzw. Komplikationen einzustufen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungskategorien **Alopezie, Hautausschlag** und **Müdigkeit** wurde gezeigt, dass unter Crizotinib das zeitbezogene Risiko für das Auftreten dieser beiden nicht durchgängig als schwerwiegend bzw. schwer einzustufenden Ereigniskategorien eine statistisch signifikante, bedeutsame Vermeidung des Auftretens anzeigt. Damit liegt für die Nebenwirkungen **Alopezie, Hautausschlag und Müdigkeit** jeweils ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

Bei **Neutropenien** trat bei insgesamt nicht statistisch signifikantem Effekt ein Beleg auf Effektmodifikation bezüglich der Region auf. Es wird darin nur in Nordamerika eine statistisch signifikante Verringerung des Auftretens von Neutropenien beobachtet, die in dieser Region einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen rechtfertigt. Da der tatsächliche Einfluss der Region hierbei aber nicht geklärt ist und auch der Gesamteffekt sehr gering ausgeprägt ist, wird dieser Effekt nicht als separater Zusatznutzenbeleg interpretiert, es ist also für die gesamte Zielpopulation hinsichtlich des Auftretens von Neutropenien kein Zusatznutzen belegt.

Hinsichtlich der Nebenwirkungskategorien **Erhöhte Transaminasen-Werte**, **Sehstörungen**, **Übelkeit**, **Erbrechen**, **Diarrhoe** und **Verstopfung** 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 Nutzen** für Crizotinib vor. Es handelt sich dabei nicht pauschal um schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen, denen auch durch entsprechende Gegenmaßnahmen lindernd begegnet werden kann.

Zur Interpretation dieser spezifischen Nebenwirkungskategorien sei auch darauf hingewiesen, dass sich im Studienverlauf deutliche Unterschiede bei der Anwendung supportiver Medikationen in einigen Substanzklassen zeigten, um erwarteten Nebenwirkungen im Chemotherapie-Arm vorzubeugen bzw. zu begegnen. Dies geschah auf Basis der Fachinformationen und der langjährigen Erfahrung bei der Behandlung mit Docetaxel- oder Pemetrexed. Laut Fachinformation sollen Patienten vor Beginn der Chemotherapie präventiv mit Kortikosteroiden vorbehandelt werden. Dadurch sollen besonders allergische

Hautreaktionen durch die Chemotherapie verhindert werden. So betrug die Verabreichung von Kortikosteroiden im Crizotinib-Arm 44,8%, im Chemotherapie-Arm hingegen 97,7%. Zudem haben Kortikosteroide einen antiemetischen Effekt (12-15). Die niedrigere Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen im Chemotherapie-Arm kann darüber hinaus sicher auch zum Teil auf die häufigere Anwendung von Antiemetika zurückgeführt werden. Die supportive Therapie mit Antiemetika betrug im Crizotinib Arm 20,3%, im Chemotherapie-Arm hingegen 67,3%, so dass es möglich ist, dass der Effekt der Chemotherapie auf die unerwünschten Ereignisse Übelkeit und Erbrechen zuungunsten von Crizotinib in der vorliegenden Studie überschätzt ist. Durch Crizotinib verursachte Übelkeit wird in der Praxis durch die zunehmende Erfahrung mit dem Medikament, durch Einnahme nach den Mahlzeiten und/oder durch supportive Antiemetikagabe im Versorgungsgeschehen besser handhabbar (16).

Weitere Einzelheiten zu den „Sehstörungen“ bezüglich des Schweregrades dieser Ereignisse und der im Zusammenhang gänzlich ausgebliebenen Implikationen bezüglich Reduktion der Crizotinib-Dosierung oder eines Therapie-Abbruchs sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.14 zur genaueren Beurteilung detailliert dargestellt. Wenngleich die puren 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. Schwerere Sehstörungen (Grad 3 oder höher) wurden in dieser Studie nicht berichtet.

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

Weitere Endpunkte

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

In Tabelle 4-214 ist ein Überblick über den Zusatznutzen nach Zusatznutzen-Dimension und Endpunkt gegeben, wobei zwischen höherem Zusatznutzen und geringerem Nutzen für Crizotinib unterschieden wird.

Tabelle 4-214: Übersicht über den Zusatznutzen auf Endpunktebene

Höherer Zusatznutzen für Crizotinib		
Zusatznutzen-Dimension	**Endpunkt**	**Zusatznutzen**
Morbidität	PFS	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Globaler Gesundheitszustand	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
	Körperliche Funktion	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
	Rollenfunktion	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
	Emotionale Funktion	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
	Soziale Funktion	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität (EORTC QLQ-C30)	Müdigkeit	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Schmerzen	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Atemnot	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Schlaflosigkeit	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Morbidität (EORTC QLQ-LC13)	Atemnot	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Husten	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Bluthusten	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Mundschmerzen	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen in der Subgruppe von Patienten < 65 Jahre
	Haarausfall	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Schmerzen (Thorax)	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen in der Subgruppe von Patienten ohne Hirnmetastasen
	Schmerzen (Arm oder Schulter)	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Schmerzen (andere)	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen in der Subgruppe Frauen
Morbidität (EORTC QLQ-LC13)	kombinierter Endpunkt: Atemnot, Husten, Thoraxschmerz	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen in der Subgruppe von Patienten ohne Hirnmetastasen
Schwerwiegende bzw.	Unerwünschte	Anhaltspunkt für beträchtlichen

schwere Symptome und Nebenwirkungen	Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten	Zusatznutzen
Nicht schwerwiegende Symptome (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)	Alopezie	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Hautausschlag	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Müdigkeit	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Geringerer Nutzen für Crizotinib		
Zusatznutzen-Dimension	**Endpunkt**	**Zusatznutzen**
Morbidität (EORTC QLQ-C30)	Verstopfung	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
	Diarrhoe	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
	Übelkeit und Erbrechen	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Nicht schwerwiegende Symptome (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)	Erhöhte Transaminasen-Werte	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
	Sehstörungen	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
	Übelkeit	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
	Erbrechen	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
	Diarrhoe	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
	Verstopfung	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen

Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Die dargestellten und diskutierten Ergebnisse zu Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen führen für mehrere patientenrelevante Endpunkte zu einem Hinweis und zu Anhaltspunkten vom Ausmaß eines erheblichen, beträchtlichen und geringen Zusatznutzens. Bezüglich des progressionsfreien Überlebens liegt ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen vor. Für die Gesamtschau aller anderen 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 1007, wegen des bestimmungsgemäßen Gebrauchs von Crizotinib und Chemotherapie in dieser Studie und wegen des Fehlens relevanter Effektmodifikationen bezüglich der Region sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zusammenfassend führen die Ergebnisse zu Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen für mehrere patientenrelevante Endpunkte zu einem Hinweis und zu Anhaltspunkten für einen erheblichen, beträchtlichen und geringen Zusatznutzen. Vereinzelt aufgetretene Belege für Subgruppeneffekte ergeben kein biologisch plausibles Gesamtbild, sowohl bezüglich der

Faktoren, die dazu beitragen, als auch bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte, bei denen diese Subgruppeneffekte auffällig geworden sind. Hierbei ist das Problem der - durch die hohe Multiplizität statistischen Testens (330 Testungen auf Subgruppeneffekte wurden durchgeführt) - nicht mehr gegebenen Kontrolle der Wahrscheinlichkeit falsch positiver Testergebnisse. Insofern führen diese Subgruppen-Resultate nicht zu einer Beeinflussung der Einstufung des Zusatznutzens für Crizotinib in der Gesamtschau.

Insgesamt ist damit für Crizotinib für Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC, die für eine Chemotherapie geeignet sind, wegen der bedeutsamen Vermeidung und Linderung tumorassoziierter Symptome, der erheblichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitigem Vorliegen eines vor dem Hintergrund der Erkrankungsschwere moderaten, mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien vergleichbaren sowie insgesamt nicht in Frage stehenden Verträglichkeitsprofils ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben.

Diese Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens beruht auf der Auffassung, 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 analog zu der vorherigen G-BA Bewertung in der Gesamtschau einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ab.

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 4-215: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2), sowie wenige Einzefälle von Patienten mit einem ECOG-PS von 3 oder 4	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 klinischen Studie handelt es sich um valdide 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 2005[13], Molenberghs 2010[14]). 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 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) 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 1007 verwendet:

- Studienberichte (vorläufig und final) (59, 60)
- Zusatzanalysen für die Nutzenbewertung (48)
- Publikationen (52-54)
- Studienregistereinträge (55-58)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. 2014. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland; Abrufbar unter: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf [Zugriff am: 10.03.2016].
2. 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.
3. Kris, MG, Johnson, BE, Berry, LD, Kwiatkowski, DJ, Iafrate, AJ, Wistuba, II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. JAMA. 2014;311(19):1998-2006.
4. 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.
5. McCannon, J, Temel, J. Comprehensive Management of Respiratory Symptoms in Patients with Advanced Lung Cancer. J Support Oncol. 2012;10(1):1-9.
6. 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.
7. Schuette, W. Treatment of brain metastases from lung cancer: chemotherapy. Lung Cancer. 2004;45 Suppl 2:S253-7.
8. Langer, CJ, Mehta, MP. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options. J Clin Oncol. 2005;23(25):6207-19.
9. Gaspar, L, Scott, C, Rotman, M, Asbell, S, Phillips, T, Wasserman, T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;37(4):745-51.
10. Costa, DB, Shaw, AT, Ou, SH, Solomon, BJ, Riely, GJ, Ahn, MJ, et al. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. J Clin Oncol. 2015.
11. Mühlbacher, AC, Bethge, S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. Eur J Health Econ. 2014.
12. Ettinger, DS, Berger, MJ, Barbour, S, Bierman, PJ, for the National Comprehensive Cancer Network Panel Members. Antiemesis, Version 1.2015. 2015.
13. Grunberg, SM. Antiemetic activity of corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: dosing, efficacy, and tolerability analysis. Ann Oncol. 2007;18(2):233-40.
14. Hesketh, PJ, Bohlke, K, Lyman, GH, Basch, E, Chesney, M, Clark-Snow, RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. J Clin Oncol. 2016;34(4):381-6.
15. Jordan, K, Sippel, C, Schmoll, HJ. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. Oncologist. 2007;12(9):1143-50.

16. Cappuzzo, F, Moro-Sibilot, D, Gautschi, O, Boleti, E, Felip, E, Groen, HJ, et al. Management of crizotinib therapy for ALK-rearranged non-small cell lung carcinoma: an expert consensus. Lung Cancer. 2015;87(2):89-95.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimittlen mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib, vom 16.04.2015 2015 [cited 2016 May 06]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3186/2015-04-16_AM-RL-XII_Crizotinib_2012-11-15-D-040_Fristverlaengerung_TrG.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimittlen mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib, vom 07.01.2016 2016 [cited 2016 May 06]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3529/2016-01-07_AM-RL-XII_Crizotinib_2012-11-15-D-040_Fristverlaengerung_TrG.pdf.
19. 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.
20. Pazdur, R. Endpoints for Assessing Drug Activity in Clinical Trials. Oncologist. 2008;13(Suppl. 2):19-21.
21. 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.
22. 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). Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics. Draft Guidance 2011 [cited 2016 May 06]. Available from: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM259421.pdf.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report. Auftrag A10-05. Version 1.1 vom 21.11.2011 2011 [cited 2016 May 06]. Available from: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
24. EMA. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Version vom 13.12.2012. London2012 [cited 2016 May 06]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf.
25. 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.
26. 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.

27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Plunkett, TA, Chrystal, KF, Harper, PG. Quality of Life and the Treatment of Advanced Lung Cancer. Clin Lung Cancer. 2003;5(1):28-32.
32. Cella, D. Quality of Life Considerations in Patients With Advanced Lung Cancer. Semin Oncol. 2004;31(6 Suppl 11):16-20.
33. 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.
34. 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.
35. Coleman, RE. Skeletal complications of malignancy. Cancer. 1997;80(8 Suppl):1588-94.
36. 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.
37. 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.
38. Neragi-Miandoab, S. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management. Lung Cancer. 2006;54(1):1-9.
39. 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.
40. Lassman, AB, DeAngelis, LM. Brain metastases. Neurol Clin. 2003;21(1):1-23, vii.
41. 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.
42. 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.
43. 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.

44. 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.
45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015 2015 [cited 2016 May 06]. Available from: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
46. 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.
47. 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.
48. Pfizer. Reanalyses of Study A8081007. 2016.
49. Andersen, PK, Gill, RD. Cox's regression model for counting processes: a large sample study. The Annals of Statistics. 1982;10(4):1100-20.
50. Pfizer. Technical Report for Evaluation the Impact of Follow-Up Therapy on Overall Survival in Study A8081007. Version: Final 1.0. 2016 March 31. 2016.
51. 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.
52. Blackhall, F, Kim, DW, Besse, B, Nokihara, H, Han, JY, Wilner, K, et al. Erratum : Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: A randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer (Journal of Thoracic Oncology). Journal of Thoracic Oncology. 2015;10(11):1657.
53. Blackhall, F, Kim, DW, Besse, B, Nokihara, H, Han, JY, Wilner, KD, et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2014;9(11):1625-33.
54. Shaw, AT, Kim, DW, Nakagawa, K, Seto, T, Crino, L, Ahn, MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2013;368(25):2385-94.
55. ClinicalTrials.gov. 2014. 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: 06.05.2016].
56. 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 (Nsclc) Harboring A Translocation Or Inversion Event Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (Alk) Gene Locus; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 06.05.2016].
57. 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; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012595-27 [Zugriff am: 06.05.2016].

58. 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) Harboring A Translocation Or Inversion Event Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (Alk) Gene Locus; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 06.05.2016].
59. Pfizer. Preliminary Clinical Study Report A8081007. 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 Involving the Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus. Version: 2012 December 02. 2012.
60. Pfizer. Clinical Study Report A8081007. 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 Involving the Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus. Version: 2016 May 29. 2016.
61. Pfizer. Clinical Protocol A8081007. 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 Involving the Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus. Version: Amendment 10. 2011 November 10. 2011.

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. 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
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	12.04.2016 (Update-Recherche)
Zeitsegment	03.02.2015 bis 12.04.2016
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	27761133
2	CT=CRIZOTINIB?	3819
3	CRIZOTINIB?	3854
4	PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR XALKORI OR 877399-52-5	717
5	TE=(CRIZOTINIB? OR PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR XALKORI OR 877399-52-5)	2520
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	4050
7	CT D LUNG NON SMALL CELL CANCER	94376
8	CT D LUNG CANCER#	253798
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#.	85841
10	NSCLC	46309
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.	35196
12	(LUNG OR PULMONARY)/TI OR (LUNG OR PULMONARY)/AB	1009596
13	7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	1075791
14	CT D ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE	3775
15	ANAPLASTIC LYMPHOMA # # KINASE?	4597
16	ALK OR CD246 OR NBLST3	10616
17	TE=(ALK OR CD246 OR ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE? OR NBLST3)	2752
18	14 OR 15 OR 16 OR 17	11718
19	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	1075944

20	PLACEBO?	370115
21	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	168000
22	19 OR 20 OR 21	1302358
23	6 AND 13 AND 18 AND 22 AND RD=03.02.2015 TO 12.04.2016	57
24	check duplicates: unique in s=23; state=update	45

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	12.04.2016 (Update-Recherche)
Zeitsegment	03.02.2015 bis 12.04.2016
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	25925522
2	CT=CRIZOTINIB?	0
3	CRIZOTINIB?	1048
4	PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR XALKORI OR 877399-52-5	79
5	TE=(CRIZOTINIB? OR PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR XALKORI OR 877399-52-5)	503
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	1056
7	CT D “CARCINOMA, NON-SMALL-CELL LUNG”	36741
8	CT D LUNG CANCER#	188624
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#.	50376
10	NSCLC	25732
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.	18488
12	(LUNG OR PULMONARY)/TI OR (LUNG OR PULMONARY)/AB	779289
13	7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	830707
14	ANAPLASTIC LYMPHOMA # # KINASE?	2721
15	ALK OR CD246 OR NBLST3	5443
16	TE=(ALK OR CD246 OR ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE? OR NBLST3)	1696
17	14 OR 15 OR 16	5866
18	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	408587
19	RANDOMIZED OR RANDOMISED	665565
20	CT=RANDOMIZED?	436250

21	PLACEBO	175180
22	CT=PLACEBO?	35980
23	18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22	1040129
24	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	4195801
25	23 NOT 24	1005017
26	6 AND 13 AND 17 AND 25 AND RD=02.11.2015 TO 12.04.2016	11
27	check duplicates: unique in s=26; state=update	7

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	12.04.2016	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung: ab 1993	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	CCTR93	927687
2	CT=CRIZOTINIB?	17
3	CRIZOTINIB?	22
4	PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR XALKORI OR 877399-52-5	3
5	2 OR 3 OR 4	22
6	check duplicates: unique in s=5	22

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), 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	12.04.2016
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 nsclc) [Feld condition] AND (crizotinib OR “PF-02341066” OR PF02341066 OR “PF 02341066” OR xalkori) [Feld intervention]
Treffer	47

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	12.04.2016
Suchstrategie	Einfache Suche: crizotinib OR "PF-02341066" OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR xalkori
Treffer	35

Studienregister	WHO – ICTRP-Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	12.04.2016
Suchstrategie	Basic Search: crizotinib OR PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR xalkori
Treffer	90

Studienregister	PharmnetBund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	12.04.2016
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	20

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	Ausschluss-kriterium
1	Blackhall F, Hirsh V, Kim DW, Besse B, Nokihara H, Han JY, et al. Impact of crizotinib on patient-reported general health status compared with single-agent chemotherapy in a phase III study of advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Eur J Cancer. 2013;49(Supplement 2):S799-S800.	A6
2	Blackhall, F, Hirsh, V, Kim, DW, Besse, B, Nokihara, H, Han, JY, et al. Impact of crizotinib on patient-reported symptoms and global quality of life (QoL) compared with chemotherapy in a phase III study of advanced alk-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Eur J Cancer. 2013;49:795.	A6
3	Blackhall F, Shaw AT, Jänne PA, Kim DW, Wilner KD, Schnell P, et al. Crizotinib safety profile in elderly and non-elderly patients (pts) with advanced ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). Eur J Cancer. 2013;49(Supplement 2):S821.	A6
4	Kim DW, Janne PA, Nakagawa K, Seto T, Crinò L, Ahn M, et al. Crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in advanced, ALK-positive non-small cell lung cancer: A randomized phase iii study (profile 1007). J Thorac Oncol. 2012;7(11 (Supplement 5)):445-6.	A6
5	Nickens, D, Tan, W. Exposure-response analsysis of efficacy and safety endpoints for crizotinib in the treatment of patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2015;42(1):60-1.	A6
6	Nishio M, Hirsh V, Kim DW, Wilner KD, Polli A, Reisman A, et al. Efficacy, safety, and patient-reported outcomes (PROS) with crizotinib versus chemotherapy in Asian patients in a phase iii study of previously treated advanced ALK-positive nonsmall cell lung cancer (NSCLC). J Thorac Oncol. 2013;8(Supplement 2):198-9.	A6
7	Nokihara H, Hirsh V, Blackhall F, Kim DW, Besse B, Han JY, et al. Phase III study of crizotinib vs. chemotherapy in advanced ALK+ NSCLC: Patient-reported symptoms and quality of life. Ann Oncol. 2013;24(Supplement 9):43.	A6
8	Shaw AT, Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wilner KD, Selaru P, et al. Effect of treatment duration on incidence of adverse events (AES) in a phase iii study of crizotinib versus chemotherapy in advanced alk-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). J Thorac Oncol. 2013;8(Supplement 2):S911-2.	A6
9	Shaw, AT, Kim, DW, Nakagawa, K, Seto, T, Crinò, L, Ahn, M, et al. Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (profile 1007). Ann Oncol. 2012;23:21.	A6
10	Yamamoto N, Nokihara H, Han JY, Hida T, Riely GJ, Baldini E, et al. Crizotinib vs. Pemetrexed or docetaxel in advanced ALK+ non-small cell lung cancer: Subgroup analysis in profile 1007. Ann Oncol. 2013;24(Supplement 9):43.	A6
11	Zhao, J, Zhang, K, Zhang, LY, Wang, H. Clinical efficacy of crizotinib in advanced ALK positive non-small cell lung cancer. [Chinese]. Chinese Journal of Lung Cancer. 2015;18(10 // 81372827 (NSFC) *National Natural Science Foundation of China*):616-20.	A1

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	Ausschluss-kriterium
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]	A5
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. 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]	A1
4	*ClinicalTrials.gov.* 2014. 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
5	*ClinicalTrials.gov.* 2014. 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]	A1
6	*ClinicalTrials.gov.* 2014. Combination Checkpoint Inhibitor Plus Erlotinib or Crizotinib for EGFR or ALK Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer . Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998126. [Zugriff am: 03.02.2015]	A2
7	*ClinicalTrials.gov.* 2014. Crizotinib and Ganetespib (STA-9090) in ALK Positive Lung Cancers. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579994. [Zugriff am: 03.02.2015]	A2
8	*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

9	*ClinicalTrials.gov.* 2014. Crizotinib in Treating Patients With Stage IB-IIIA 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]	A1
10	*ClinicalTrials.gov.* 2014. 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
11	*ClinicalTrials.gov.* 2014. EUCROSS: European Trial on Crizotinib in ROS1 Translocated Lung Cancer. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02183870. [Zugriff am: 03.02.2015]	A1
12	*ClinicalTrials.gov.* 2014. 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]	A2
13	*ClinicalTrials.gov.* 2014. 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]	A2
14	*ClinicalTrials.gov.* 2014. 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]	A5
15	*ClinicalTrials.gov.* 2014. 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
16	*ClinicalTrials.gov.* 2014. 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
17	*ClinicalTrials.gov.* 2014. 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]	A2
18	*ClinicalTrials.gov.* 2014. Study to Evaluate Real-world Pharmacoeconomics of Crizotinib in NSCLC Patients. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228421. [Zugriff am: 03.02.2015]	A5
19	*ClinicalTrials.gov.* 2014. 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]	A5
20	*ClinicalTrials.gov.* 2015. A Phase 2, Multicenter, Randomized Study of AP26113. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094573. [Zugriff am: 03.02.2015]	A2
21	*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
22	*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]	A2
23	*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	A1

	am: 03.02.2015]	
24	*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]	A5
25	*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]	A2
26	*ClinicalTrials.gov.* 2015. ALEX Study: A Randomized, Phase III Study Comparing Alectinib With Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075840. [Zugriff am: 03.02.2015]	A1
27	*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]	A5
28	*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]	A1
29	*ClinicalTrials.gov.* 2015. LDK378 in Adult Chinese Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02040870. [Zugriff am: 03.02.2015]	A2
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]	A2
31	*ClinicalTrials.gov.* 2016. 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: 26.04.2016].	A1
32	*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
33	*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
34	*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 [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
35	*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: 12.04.2016].	A1
36	*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: 12.04.2016].	A2

37	*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: 12.04.2016].	A3
38	*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: 12.04.2016].	A3
39	*ClinicalTrials.gov.* 2016. Description of Clinical Anatomical Features and Long Term Follow-up for Patients With ALK Rearrangements; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02727335 [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
40	*ClinicalTrials.gov.* 2016. Alectinib Versus Pemetrexed or Docetaxel in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy and Crizotinib; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604342 [Zugriff am: 12.04.2016].	A2
41	*ClinicalTrials.gov.* 2016. 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: 12.04.2016].	A3
42	*ClinicalTrials.gov.* 2016. Low-frequency Rotating Magnetic System Combined With Systemic Anti-tumor Therapy for Advanced Lung Cancer; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02701231 [Zugriff am: 12.04.2016].	A2
43	*ClinicalTrials.gov.* 2016. National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664935 [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
44	*ClinicalTrials.gov.* 2016. An Observational Research Of Crizotinib's Hepatic Toxicity In Non-small Cell Lung Cancer Patients; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02708667 [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
45	*ClinicalTrials.gov.* 2016. Prospective Observational Study To Identify Patients With Advanced/Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) And ALK Translocation And To Establish Their Therapeutic Management (IDEALK); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02679170 [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
46	*ClinicalTrials.gov.* 2016. Study of Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of CT-707 in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695550 [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
47	*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]	A5
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]	A1

49	*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. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002347-10. [Zugriff am: 03.02.2015]	A2
50	*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]	A5
51	*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]	A2
52	*EU Clinical Trials Register.* 2012. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib na‹ve 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]	A2
53	*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
54	*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]	A5
55	*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
56	*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-s. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000319-26. [Zugriff am: 03.02.2015]	A2
57	*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:2012-005637-36. [Zugriff am: 03.02.2015]	A2
58	*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]	A2

59	*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]	A2
60	*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 Alter. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001326-15. [Zugriff am: 03.02.2015]	A2
61	*EU Clinical Trials Register.* 2014. A Phase 2 Study of Neratinib and Neratinib Plus Temsirolimus 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
62	*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]	A1
63	*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]	A2
64	*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]	A2
65	*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. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004698-29. [Zugriff am: 03.02.2015]	A2
66	*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
67	*EU Clinical Trials Register.* 2014. Randomized, multicenter, phase III, open label study of Alectinib versus Crizotinib in treatment naïve anaplastic lymphoma kinase-positive advancecd 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]	A1
68	*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: 12.04.2016].	A5
69	*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: 12.04.2016].	A1

70	*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: 12.04.2016].	A5
71	*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: 12.04.2016].	A1
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: 12.04.2016].	A2
73	*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: 12.04.2016].	A2
74	*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: 12.04.2016].	A2
75	*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: 12.04.2016].	A2
76	*EU Clinical Trials Register.* 2015. Kidney Cancer Integrated Therapy (KIT) - Personalized integrated therapy for patients with advanced kidney cancer; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004830-25 [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
77	*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: 12.04.2016].	A2

78	*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: 12.04.2016].	A5
79	*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: 12.04.2016].	A2
80	*EU Clinical Trials Register.* 2016. An Open-Label, Multicenter, Global Phase 2 Basket Study of Entrectinib for the Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors That Harbor NTRK1/2/3, ROS1, or ALK Gene Rearrangements. Rxdx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003385-84 [Zugriff am: 12.04.2016].	A2
81	*ICTRP.* 2016. Crizotinib (Xalkori(Registered)) Expanded Access Protocol For The Treatment Of Adult Or Pediatric Patients With Solid Or Hematologic Malignancies That Harbor A Crizotinib-Sensitive Molecular Alteration But Who Are Unable To Swallow Crizotinib Capsules; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
82	*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: 12.04.2016].	A1
83	*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: 12.04.2016].	A1
84	*ICTRP.* 2015. Cross-tumoral Phase 2 Clinical Trial Exploring Crizotinib (PF-02341066) in Patients With Advanced Tumors Induced by Causal Alterations of ALK and/or MET ("CREATE"); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
85	*ICTRP.* 2016. Efficacy and safety of oral granisetron and dexamethasone for crizotinib-induced nausea and vomiting in patient with non-small cell lung cancer (NSCLC); Abrufbar unter: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&language=E&recptno=R000020083 [Zugriff am: 12.04.2016].	A2
86	*ICTRP.* 2015. Efficacy of crizotinib in alectinib-refractory patients with NSCLC harboring EML4-ALK; phaseII trial (OLCSG1405); Abrufbar unter: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&language=E&recptno=R000018474 [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
87	*ICTRP.* 2016. Evaluation of Combination Checkpoint Inhibitor 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: 12.04.2016].	A5
88	*ICTRP.* 2015. An Exploratory Study Of Crizotinib Efficacy In Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase Translocation Determined By Different Molecular Diagnostic Methods; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A5

89	*ICTRP*. 2016. Genomics-Based Target Therapy for Children With Relapsed or Refractory Malignancy; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
90	*ICTRP*. 2015. Kidney Cancer Integrated Therapy (KIT) - Personalized integrated therapy for patients with advanced kidney cancer - KIT; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
91	*ICTRP*. 2016. LCI-GU-URO-CRI-001: A Phase II Study of Crizotinib in Patients With c-MET or RON-Positive Metastatic Urothelial Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
92	*ICTRP*. 2016. 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: 12.04.2016].	A2
93	*ICTRP*. 2016. Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
94	*ICTRP*. 2016. 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: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
95	*ICTRP*. 2015. A Multicenter Prospective Study of Treatment ALK(+) Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma With Crizotinib; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A3
96	*ICTRP*. 2015. Multicenter study on the Pharmacokinetics and pharmacogenetics of crizotinib in patients with ALK fusion gene positive NSCLC; Abrufbar unter: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&language=E&recptno=R000010758 [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
97	*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: 12.04.2016].	A5
98	*ICTRP*. 2015. Open-label randomized PhaseIII Study of the Efficacy and Safety of CH5424802(AF802) in ALK-Positive Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer with Crizotinib control; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
99	*ICTRP*. 2015. 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: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
100	*ICTRP*. 2016. PEDS-PLAN - Pediatric Precision Laboratory Advanced Neuroblastoma Therapy- A Pilot Study Using Molecular Guided Therapy With Induction Chemotherapy Followed by Maintenance With DFMO for Subjects With Newly Diagnosed High-Risk Neuroblastoma; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
101	*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: 12.04.2016].	A2

102	*ICTRP*. 2015. Pharmacokinetic study of crizotinib in Japanese patients with ALK fusion gene positive Non-small cell carcinoma; Abrufbar unter: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&language=E&recptno=R000011047 [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
103	*ICTRP*. 2016. 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: 12.04.2016].	A5
104	*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: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&language=E&recptno=R000010868 [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
105	*ICTRP*. 2016. A Phase 1 Study of Crizotinib (IND#105573) in Combination With Conventional Chemotherapy for Relapsed or Refractory Solid Tumors or Anaplastic Large Cell Lymphoma; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
106	*ICTRP*. 2015. A Phase 1 Study of Crizotinib in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Before or After Progression on Docetaxel; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
107	*ICTRP*. 2015. A Phase 1 Study of MEK 1/2 Inhibitor PD-0325901 With cMET Inhibitor PF-03241066 in RASMT and RASWT (With Aberrant c-MET) Colorectal Cancer Patients; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
108	*ICTRP*. 2015. A Phase 1, Fixed Sequence, Cross-Over Study To Estimate The Effect Of Multiple Dose Rifampin On The Single Dose Pharmacokinetics Of Crizotinib (PF-02341066) In Healthy Volunteers; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
109	*ICTRP*. 2015. A Phase 1, Fixed Sequence, Cross-Over Study To Estimate The Effect Of Multiple Doses Of Ketoconazole On The Single Dose Pharmacokinetics Of Crizotinib (PF-02341066) In Healthy Volunteers; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
110	*ICTRP*. 2015. A Phase 1, Open Label, Dose Escalation, Single Oral Dose Study In Japanese Healthy Male Volunteers To Investigate The Safety, Tolerability And Pharmacokinetics Of PF-02341066; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
111	*ICTRP*. 2015. A Phase 1, Open Label, Single Dose, Randomized, Cross-Over Study To Estimate The Effect Of Esomeprazole On The Pharmacokinetics Of Crizotinib In Healthy Volunteers; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
112	*ICTRP*. 2015. A Phase 1, Open-label, Crossover Taste And Pharmacokinetic Study In Healthy Adult Volunteers To Evaluate The Palatability And Estimate The Bioavailability Of Three Prototype Formulations Of Crizotinib; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
113	*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: 12.04.2016].	A5

114	*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: 12.04.2016].	A5
115	*ICTRP*. 2015. A Phase 1, Open-Label, Single Dose, Randomized, Cross-Over Relative Bioavailability Study Comparing An Oral Liquid Formulation To A Formulated Capsule Of Crizotinib (PF 02341066) In Healthy Volunteers; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
116	*ICTRP*. 2015. A Phase 1, Single Dose Bioequivalence And Food Effect Study In Healthy Volunteers Comparing The Commercial Image Capsules To The Immediate Release Tablets And Powder In Capsule Formulations Of Crizotinib (PF-02341066), And The Commercial Image Capsule In The Fasted To Fed State; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
117	*ICTRP*. 2015. A Phase 1, Single Dose, Randomized, Cross-Over Absolute Bioavailability Study In Healthy Volunteers Comparing Oral To Intravenous Administration Of Crizotinib (PF-02341066); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
118	*ICTRP*. 2016. 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: 12.04.2016].	A5
119	*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 Advanced Non Small Cell Adenocarcinoma Of The Lung; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A3
120	*ICTRP*. 2016. 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: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
121	*ICTRP*. 2016. A phase 1B study of crizotinib either in combination or as single agent in pediatric patients with ALK, ROS1 or MET positive malignancies - Crizotinib study; Abrufbar unter: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=5584 [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
122	*ICTRP*. 2016. 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: 12.04.2016].	A1
123	*ICTRP*. 2016. A Phase 1b, Open Label, Dose Escalation Study To Evaluate Safety, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Axitinib (AG-013736) In Combination With Crizotinib (PF-02341066) In Patients With Advanced Solid Tumors; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
124	*ICTRP*. 2015. A Phase 1B, Open-Label, Dose Escalation Study To Evaluate Safety, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Crizotinib (PF-02341066) Plus VEGF Inhibitor Combinations In Patients With Advanced Solid Tumors; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
125	*ICTRP*. 2016. A Phase 1b/2, Open-Label, Dose-Finding Study To Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Avelumab (MSBb0010718C) 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: 12.04.2016].	A5

126	*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: 12.04.2016].	A5
127	*ICTRP*. 2016. 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: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
128	*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: 12.04.2016].	A1
129	*ICTRP*. 2015. 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: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
130	*ICTRP*. 2015. A Phase I Relative Bioavailability Study To Compare The Powder-In-Capsule And Immediate Release Tablet Of PF-02341066 In Healthy Volunteers; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
131	*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: 12.04.2016].	A5
132	*ICTRP*. 2015. Phase I study of Erlotinib and Crizotinib after ALK inhibitor failure in ALK positive advanced Non-Small Cell Lung Cancer Abrufbar unter: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&language=E&recptno=R000011766 [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
133	*ICTRP*. 2015. A Phase I study of MEK1/2 inhibitor PD0325901 with cMET inhibitor PF02341066 in KRASMT and KRASWT(with aberrant cMET) Colorectal Cancer Patients; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
134	*ICTRP*. 2016. Phase I Study of the Combination of Crizotinib and Dasatinib in Pediatric Research Participants With Diffuse Pontine Glioma (DIPG) and High-Grade Glioma (HGG); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
135	*ICTRP*. 2016. A Phase I Study To Evaluate The Effect Of Hepatic Impairment On The Pharmacokinetics And Safety Of Crizotinib In Advanced Cancer Patients; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
136	*ICTRP*. 2016. A Phase I Trial of Dasatinib in Combination With Crizotinib in Patients With Advanced Malignancies; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
137	*ICTRP*. 2015. A Phase I Trial of Sorafenib (CRAF, BRAF, KIT, RET, VEGFR, PDGFR Inhibitor) or Crizotinib (MET, ALK, ROS1 Inhibitor) in Combination With Vemurafenib (BRAF Inhibitor) in Patients With Advanced Malignancies; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A5

138	*ICTRP*. 2015. A Phase I, Single Dose, Parallel-Group Study To Evaluate The Pharmacokinetics Of Crizotinib (PF-02341066) In Subjects With Impaired Renal Function; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
139	*ICTRP*. 2016. A Phase I/II Study of PF-02341066, an Oral Small Molecule Inhibitor of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) and c-Met, in Children With Relapsed/Refractory Solid Tumors, Primary CNS Tumors, and Anaplastic Large Cell Lymphoma; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
140	*ICTRP*. 2015. A Phase I/II Study of the ALK Inhibitor CH5424802/ RO5424802 in Patients with ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated with Chemotherapy and Crizotinib; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
141	*ICTRP*. 2016. A Phase I/II, Multicenter, Open-label, Single-arm Study of LDK378, Administered Orally in Adult Chinese Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
142	*ICTRP*. 2016. A Phase IB Study of Crizotinib (XALKORI) and Sunitinib (SUTENT) in Metastatic Breast Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
143	*ICTRP*. 2015. Phase Ib, Open-label, Multicenter, Dose-escalation Study Followed by an Extension Phase to Evaluate the Safety and Activity of the Combination of Crizotinib With Temozolomide and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
144	*ICTRP*. 2015. Phase II Trial of Adjuvant Crizotinib in High-Risk Uveal Melanoma Following Definitive Therapy; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
145	*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: 12.04.2016].	A1
146	*ICTRP*. 2016. 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: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
147	*ICTRP*. 2015. 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: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
148	*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: 12.04.2016].	A5
149	*ICTRP*. 2016. 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: 12.04.2016].	A3

150	*ICTRP*. 2016. 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; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A2
151	*ICTRP*. 2015. A Phase IV Multicenter Trial to Evaluate Real-world Pharmacoeconomics of Crizotinib and Its Companion Diagnostic Test in Advanced ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
152	*ICTRP*. 2015. A Phase IV Multicenter Trial to Evaluate the Resistance Mechanisms and Real-world Pharmacoeconomics of Crizotinib and Its Companion Diagnostic Test in Advanced ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
153	*ICTRP*. 2015. A Phase One Open-Label Single-Radiolabeled Dose Study To Investigate The Absorption, Metabolism And Excretion Of [14C]PF-02341066 In Healthy Male Volunteers; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
154	*ICTRP*. 2016. A Pilot Study of Crizotinib in Patients With c-MET Positive Gastric Adenocarcinoma as a Third-line Chemotherapy; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
155	*ICTRP*. 2015. Pilot Study of Crizotinib in Relapsed ALK+ Lymphomas; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
156	*ICTRP*. 2016. Prospective Observational Study To Identify Patients With Advanced/Metastatic NSCLC And ALK Translocation And To Establish Their Therapeutic Management (IDEALK); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
157	*ICTRP*. 2015. A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients With ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A2
158	*ICTRP*. 2015. A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients with ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated with Crizotinib - NA; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A2
159	*ICTRP*. 2016. 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: 12.04.2016].	A3
160	*ICTRP*. 2016. A Randomized Phase II Trial of Brentuximab Vedotin (SGN35, NSC# 749710), or Crizotinib (NSC#749005, Commercially Labeled) in Combination With Chemotherapy for Newly Diagnosed Patients With Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A3
161	*ICTRP*. 2016. 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: 12.04.2016].	A1
162	*ICTRP*. 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:	A2

	http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	
163	*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: 12.04.2016].	A2
164	*ICTRP*. 2015. Secured access to crizotinib for patients with tumors harboring a genomic alteration on one of the biological targets of the drug - AcSÇ¸ crizotinib; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
165	*ICTRP*. 2016. Special Investigation Of Xalkori For NSCLC (Regulatory Post Marketing Commitment Plan); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
166	*ICTRP*. 2015. A Study In Trained Taste Panel Healthy Adult Volunteers To Investigate The Palatability Of Select Formulations Of Crizotinib Oral Liquid; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
167	*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: 12.04.2016].	A3
168	*ICTRP*. 2016. Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A3
169	*ICTRP*. 2016. A Two Steps Phase I Trial of Pazopanib or Pemetrexed in Combination With Crizotinib Followed by the Triplet, Crizotinib Plus Pazopanib Plus Pemetrexed in Patients With Advanced Malignancies; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 12.04.2016].	A2
170	*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; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 03.02.2015].	A5
171	*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; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 03.02.2015].	A5
172	*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; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
173	*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; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 03.02.2015].	A2

174	*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; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
175	*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; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
176	*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; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
177	*PharmNet.Bund.* 2013. 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.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 03.02.2015].	A5
178	*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; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
179	*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; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 03.02.2015].	A2
180	*PharmNet.Bund.* 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 ANAPLASTICLYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
181	*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; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 12.04.2016].	A3
182	*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; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
183	*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); Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 12.04.2016].	A2

184	*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; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
185	*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; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
186	*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; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 12.04.2016].	A1
187	*PharmNet.Bund.* 2014. 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.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 12.04.2016].	A5
188	*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; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 12.04.2016].	A2

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 4-216 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 4-216 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-216 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROFILE 1007

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Studienziel: Es soll gezeigt werden, dass Crizotinib (Arm A) einer Standardchemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel (Arm B) hinsichtlich des PFS überlegen ist bei Patienten mit fortgeschrittenem *NSCLC*, deren Tumore eine Translokation oder Inversion im Bereich des ALK-Genes aufweisen und die ein vorheriges Chemotherapieregime gegen fortgeschrittenes *NSCLC* erhalten haben, das Platin-basiert sein musste. Sekundäre Studienziele: • Vergleich von sekundär gemessenem OS, ORR, DCR zu 6 und 12 Wochen zwischen den beiden Behandlungsgruppen sowie Auswertung der DR und TTR. • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Crizotinib im Vergleich zu Pemetrexed oder Docetaxel. • Vergleich der PRO der HRQoL, Krankheits-/Behandlungs-bezogenen Symptome des Lungenkarzinoms und des generellen Gesundheitsstatus beider Behandlungsgruppen. • Charakterisierung der Effekte von Crizotinib in therapeutischer Dosis auf das QT-Intervall in der Patientenpopulation. • Bestimmen der PK in der Patientenpopulation mittels PopPK-Methoden und Untersuchen von Korrelationen zwischen PK, Ansprechen und/oder Sicherheitsaspekten. • Untersuchen des Verhältnisses der ALK-Genfusion zu der Präsenz von ALK-Protein und Fusionskopien. • Untersuchen der Korrelation der Modulation von löslichen Biomarker zu PK und Endpunktmessung. Statistische Hypothese: Hauptziel der Studie ist, die Überlegenheit von Crizotinib (Arm A) gegenüber Pemetrexed oder Docetaxel (Arm B) bezogen auf PFS zu zeigen. Das Design der Studie ist angelegt, die Nullhypothese H0: $\lambda=1{,}0$ versus der alternativen Hypothese HA: $\lambda<1{,}0$ zu testen, wobei λ die Hazard Ratio Arm A/Arm B ist.

-	**Methoden**	
3	Studiendesign	Offene multizentrische, randomisierte Phase III Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Zweiarmige vergleichende Studie, randomisiert im Verhältnis 1:1 zu Arm A mit Crizotinib und parallel zu Arm B mit Standardchemotherapie, Pemetrexed oder Docetaxel. Einnahme der Studienmedikation bis zur Feststellung eines Progress nach RECIST 1.1-Kriterien durch unabhängigen radiologischen Review, unakzeptabler Toxizität oder Rücknahme der Studieneinwilligung. Patienten, bei denen nach Ermessen des Prüfarztes ein klinischer Benefit zu erwarten ist, können die Behandlung mit der Studienmedikation auch nach Progress fortsetzen. Die Patienten aus Arm B können bei Progress nach RECIST1.1-Kriterien in die einarmige Crizotinib-Studie PROFILE 1005 eingeschlossen werden.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Streichen der geplanten Interimsanalysen zu PFS und OS, Hinzufügen von TTR als sekundären Endpunkt, Streichen der per protocol und response-evaluable analysis populations
4	Probanden / Patienten	318 (geplant)
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Im Prüfplan wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt, die alle erfüllt sein müssen: 1. Histologisch oder zytologisch diagnostizierte *NSCLC*, lokal fortgeschritten oder metastasiert 2. Positiver ALK-FISH-Test zum Nachweis einer Translokation oder Inversion mit involviertem ALK-Genlokus, definiert durch Vergrößerung des Abstandes der 5´und 3´ ALK-Sonden oder Verlust der 5´ALK-Sonde 3. Progressive Erkrankung nach nur einem vorherigen Chemotherapieregime, das Platin-basiert gewesen sein musste und eine Maintenance-Therapie beinhalten konnte. Patienten mussten geeignet sein für eine zusätzliche Chemotherapie entweder mit Pemetrexed in Monotherapie oder mit Docetaxel in Monotherapie (spezielle Details siehe Prüfplan). 4. Patienten mit Hirnmetastasen, sofern asymptomatisch oder behandelt mindestens 2 Wochen neurologisch stabil und ohne Einnahme von durch Ausschlusskriterien kontraindizierten Medikamenten 5. Abschluss vorheriger Chemotherapie oder größerer Operationen mindestens 4 Wochen vor Beginn der Studienmedikation; Abschluss vorheriger Bestrahlung (außer palliativer) oder kleinerer Operationen/Eingriffe mindestens 2 Wochen vorher; Abschluss palliativer Bestrahlung (≤ 10 Fraktionen) 48 Stunden vorher; Verbesserung jeder akuten Toxizität auf ≤Grad 1 (außer Alopezie) 6. Nach RECIST 1.1 messbarer Tumor 7. Weiblich oder männlich, mindestens 18 Jahre alt (in Japan mit Zustimmung eines Vertreters für unter 20jährige) 8. ECOG-PS 0-2 9. Adäquate Organfunktion nach den Kriterien Leberfunktion,

		AST, ALT, Serumbilirubin, Knochenmarksfunktion, Nierenfunktion 10. Unterschriebenes datiertes Informed-Consent-Dokument 11. Bereitschaft und Befähigung, den vorgesehenen Untersuchungen, Behandlungsplänen, Labortests und anderen Studienmaßnahmen einschließlich vollständigen PRO nachzukommen 12. In Japan Zustimmung zu effektiver Kontrazeption während und 90 Tage nach der Studienmedikation Im Prüfplan sind folgende Ausschlusskriterien festgelegt: 1. Laufende Behandlung in einer anderen klinischen Studie 2. Vorherige spezifisch gegen ALK gerichtete Therapie 3. Rückenmarkskompression ohne ausreichende Schmerzkontrolle und stabile oder wiederhergestellte neurologische Funktion, karzinomatöse Meningitis, leptomeningeale Erkrankung 4. Myokardinfarkt, schwere/instabile Angina Pectoris, koronarer/peripherer Arterienbypass, kongestives Herzversagen oder Zerebrovaskuläres Ereignis einschließlich transienter ischämischer Attacke innerhalb der letzten 3 Monate 5. Bestehende kardiale Rhythmusstörungen NCI CTCAE-Grades ≥ 2, unkontrolliertes Herzkammerflimmern jeden Grades, QTc-Intervall > 470 msec 6. Vorherige Behandlung mit Crizotinib 7. Patienten, die nach Randomisierung in Arm B Pemetrexed erhalten sollen und ein *NSCLC* mit überwiegend plattenepithelialer Histologie haben 8. Patienten, die nach Randomisierung in Arm B Docetaxel erhalten sollen und eine Neuropathie mit Grad > 2 haben 9. Patienten, die nach Randomisierung in Arm B Docetaxel erhalten sollen und eine Überempfindlichkeit gegenüber Arzneimittelformulierungen mit Polysorbat 80 haben 10. Per Amendment 7 gelöscht 11. Schwangerschaft oder Stillzeit 12. Einnahme von Wirkstoffen oder Nahrungsmitteln, die als potente CYP3A4-Inhibitoren bekannt sind 13. Einnahme von Wirkstoffen, die als potente CYP34A-Induktoren bekannt sind 14. Einnahme von Wirkstoffen, die CYP34A-Substrate mit enger therapeutischer Breite darstellen 15. Patienten mit früheren malignen Tumoren (außer dem derzeitigen *NSCLC*), mit Anzeichen auf eine aktive Krebserkrankung (mit definierten Ausnahmen) innerhalb der letzten 3 Jahre 16. In Japan Patienten mit ernsten Wunden wie chronischen Wunden oder Gastrointestinalulzera Grad ≥ 3 sowie ernste gastrointestinale Symptome wie Diarrhoe Grad ≥ 3 17. Andere schwere akute oder chronische medizinische oder psychiatrische Umstände oder Laborwertabweichungen, die nach Beurteilung des Investigators und/oder Sponsors zusammen mit der Studienteilnahme oder Studienmedikation ein übermäßiges Risiko enthalten, sodass

		die Patienten daher für die Studienteilnahme ungeeignet sind 18. Patienten mit bekannter Interstitialfibrose oder interstitieller Lungenerkrankung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	78 aktive („ongoing“) Studienzentren in 20 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Arm A</u> Intervention mit Crizotinib: Studienmedikation als kontinuierliche orale Einnahme von Tabletten mit 50 mg oder 100 mg in HDPE-Flaschen täglich etwa zur gleichen Zeit unabhängig von den Mahlzeiten. Zur Schematisierung der Untersuchungsabstände werden Zyklen von 21tägigen Perioden definiert (ohne Dosisunterbrechung). <u>Arm B</u> Nach Randomisierung zu Arm B ist die Behandlung der ersten Wahl Pemetrexed aufgrund des restriktiven Labels von Docetaxel bezüglich erhöhter Leberwerte und peripherer Neuropathie. Es gibt zwei Ausnahmen: Patienten, die Pemetrexed als Bestandteil der vorherigen Chemotherapie erhielten und Patienten, die Pemetrexed als Maintenance-Therapie erhielten, bekommen Docetaxel, sofern die Auswahlkriterien bzgl. ihrer Leberwerte und einer Neuropathie vor der Randomisierung passten. Wurden diese Auswahlkriterien für Docetaxel nicht erfüllt, konnten die Patienten an der einarmigen Studie 1005 teilnehmen. Patienten, die Docetaxel als Teil ihrer vorherigen Chemotherapie erhielten und ein *NSCLC* mit überwiegender plattenepithelialer Histologie aufweisen, werden nicht eingeschlossen, sondern können an Studie 1005 teilnehmen. Intervention mit Pemetrexed: Kommerziell erhältliche Vials mit 500 mg Pemetrexed (ALIMTA®) werden mit 20 ml konservierungsmittelfreier 0,9%iger Natriumchloridlösung rekonstituiert. Die angemessene Menge dieser 25mg/ml enthaltenden Pemetrexed-Lösung wird mit konservierungsmittelfreier 0,9%iger Natriumchloridlösung auf 100 ml verdünnt. 500 mg/qm Körperoberfläche Pemetrexed wird an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus als intravenöse Infusion über 10 Minuten oder nach institutionalisierter Praxis gegeben. Um behandlungsbedingte hämatologische oder gastrointestinale Toxizität zu vermindern, werden 350-1000 µg Folsäure täglich oral verabreicht, beginnend etwa 1 bis 2 Wochen vor der ersten Pemetrexed-Dosis bis 3 Wochen nach der letzten Dosis. Zusätzlich werden etwa 1 bis 2 Wochen vor der ersten Pemetrexed-Dosis und etwa alle 9 Wochen wiederholt 1000 µg Vitamin B 12 intramuskulär injiziert. Um Hautreaktionen zu vermindern werden zweimal täglich 4 mg Dexamethason oral eingenommen am Tag vor, am Tag der Pemetrexed-Gabe und am Tag danach. (In einigen Ländern auch intramuskuläre oder intraperitoneale Administration derselben Dexamethason-Dosis möglich.) Intervention mit Docetaxel:

		Kommerziell erhältliche Vials mit 80 mg/ 2ml oder 20 mg/0,5 ml Docetaxel (TAXOTERE®) zusammen mit dem Lösungsmittel (13 Gew.-% Ethanol in Wasser zur Injektion) in einem Karton, die entsprechend der Vorschrift zubereitet werden. 75 mg/qm Körperoberfläche Docetaxel wird an Tag 1 eines 21tägigen Zyklus als intravenöse Infusion über 1 Stunde oder nach institutionalisierter Praxis gegeben. Um Hautreaktionen zu vermindern werden zweimal täglich 8 mg Dexamethason oral eingenommen am Tag vor, am Tag der Docetaxel-Gabe und am Tag danach. (In einigen Ländern auch intramuskuläre oder intraperitoneale Administration derselben Dexamethason-Dosis möglich.) Laut Prüfplan sind als Begleittherapie keine anderen Antikrebstherapien erlaubt
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium PFS: Definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer objektiven Tumorprogression oder des Todes aufgrund jeder Todesursache, je nachdem was zuerst eintritt. Sofern die Daten zur Tumorprogression mehr als ein Datum enthalten, wird das früheste Datum verwendet. Das PFS wird in Monaten berechnet als (erstes Ereignisdatum - Randomisierungsdatum + 1)/ 30,4. Die Tumoruntersuchungen mussten in beiden Therapiearmen innerhalb von 7 Tagen nach der Randomisierung sowie jeweils in einem Zeitfenster von +/- 7 Tagen um die geplanten Termine alle 6 Wochen nach Randomisierung herum durchgeführt werden. Ungeplante Scans konnten bei vermuteter Krankheitsprogression erstellt werden. Wenn eine Krankheitsprogression zwischen geplanten Terminen dokumentiert wurde, wurde das aktuelle Datum der dokumentierten Progression als unzensierter Wert in der PFS-Analyse verwendet. Sekundäres Zielkriterium OS: Definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeder Todesursache. OS wird in Monaten berechnet als (Datum des Todes - Randomisierungsdatum + 1)/ 30,4. Für Patienten, die verloren wurden oder ihre Studieneinwilligung zurückgezogen haben, wird als OS das letzte Datum eingesetzt, zu dem bekannt ist, dass sie leben. Patienten, zu denen außer den Daten zur Randomisierung keine weiteren Daten vorliegen, werden mit dem Datum der Randomisierung als OS erfasst. Sekundäres Zielkriterium ORR: Definiert als Prozentsatz der Patienten mit Komplettem Anprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR), bestimmt durch IRR nach RECIST 1.1, im Verhältnis zur FA Population. Bei der Berechnung des ORR werden Patienten als Non-Responder gezählt, - für die während der Studie kein CR oder PR festgestellt wird

		-für die keine Baseline- oder Post-Baseline-Tumorevaluation vorliegt -für die keine adäquate Baseline-Tumorevaluation vorliegt -die eine andere Antitumorbehandlung als die Studienmedikation erhalten bevor ein CR oder PR festgestellt wird -die sterben, eine Krankheitsprogression erfahren oder aus irgendeinem Grund herausfallen bevor ein CR oder PR festgestellt wird Sekundäres Zielkriterium DR: Definiert als Zeitraum von dem ersten dokumentierten objektiven Tumoransprechen (CR oder PR), bestimmt durch IRR, bis zur ersten dokumentierten objektiven Tumorprogression, bestimmt durch IRR, oder bis zum Tod aufgrund jeder Todesursache, je nachdem was zuerst geschieht. Sofern die Daten zur Tumorprogression mehr als ein Datum enthalten, wird das früheste Datum verwendet. DR wird in Wochen berechnet als (erstes Datum der Tumorprogression oder des Todes - erstes Datum von CR oder PR + 1)/7,02. DR wird nur für die Subgruppe der Patienten mit objektivem Tumoransprechen berechnet. Die Zensierungsregeln für DR entsprechen denen zu PFS, wenn für die Patienten mindestens ein Krankheitsbericht aus dem Studienzeitraum vorliegt. Sekundäres Zielkriterium TTR: Definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation des objektiven Tumoransprechens (CR oder PR), bestimmt durch IRR. TTR wird nur für die Subgruppe der Patienten mit objektivem Tumoransprechen berechnet. Sekundäres Zielkriterium DCR 6 und 12 Wochen: Definiert als Prozentsatz der Patienten mit CR, PR oder stabiler Erkrankung (SD) zu den Zeitpunkten 6 Wochen und 12 Wochen, bestimmt durch IRR gemäß RECIST 1.1 im Verhältnis zur FA Population. Sekundäre Zielkriterien 6-Monats- und 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten: Definiert als Wahrscheinlichkeit, basiert auf einer Kaplan-Meier-Schätzung 6 Monate bzw. 1 Jahr nach Randomisierung zu überleben. Die Primäranalysen der Endpunkte PFS, ORR, DCR, DR und TTR basieren auf IRR. Sekundäranalysen von PFS und ORR beruhen auf dem Bericht der Tumordaten des Prüfarztes. Sekundäre Sicherheitsendpunkte: • Art, Häufigkeit, Ausprägung, Zeitpunkt, Schwere und Kausalzusammenhang der unerwünschten Ereignisse und abnormen Laborwerte (Schweregrad gemäß National Cancer

		Institute (NCI) Common TerminologyCriteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0) • Ejektionsfraktion der MUGA-Scans • Ophthalmologische Charakteristika, Sehschärfe und andere ophthalmologische Endpunkte der Funduskopie und Spaltlampenuntersuchung • EKG-Parameter einschließlich QT, Herzfrequenz, RR, PR und QRS Sekundäre Zielkriterien PRO: • Globale QOL, funktionale, Lungenkarzinom-spezifische Symptome, genereller Gesundheitsstatus und visuelle Symptome mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13, EQ-5D, and VSAQ, • Zeit bis zur Verschlechterung (Time to deterioration, TTD), definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem frühesten Zeitpunkt einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des EORTS-LC13 vs. der Baseline-Erhebung, die als klinisch signifikant gilt Der VSAQ-ALK ist ein Messinstrument, das auf Grundlage der in früheren Studien mit Crizotinib von Patienten berichteten visuellen Effekte entwickelt wurde und 7 Items zu Häufigkeit, Dauer, Störpotential und Auswirkungen der Sehstörungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens beinhaltet. Der VSAQ-ALK wurde nicht in klinischen Studien validiert.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	• Anforderungen an das Independent Radiology Review verändert; Begründung: Änderung erfolgte im Rahmen einer Begutachtung des Protokolls ("Special Protocol Assessment") durch die FDA (Amendment 1, 03.08.2009) • Wechsel des primären Endpunktes der Interimsanalyse von ORR zu PFS; Begründung: basiert auf einer internen Entscheidung des pharmazeutischen Unternehmers (Amendment 2, 23.11.2009). • Wechsel von CTCAE Version 3.0 auf 4.0; Begründung: basiert auf einer internen Entscheidung des pharmazeutischen Unternehmers, um zum neuen globalen Standard zu wechseln (Amendment 2, 23.11.2009). • Wechsel von RECIST 1.0 auf RECIST 1.1; Begründung: basiert auf einer internen Entscheidung des pharmazeutischen Unternehmers, um zum neuen globalen Standard zu wechseln (Amendment 2, 23.11.2009). • Patient-reported VSAQ-ALK ergänzt; Begründung: Die Skala zur Erfassung von Sehstörungen (VSAQ-ALK) wurde in das Protokoll aufgenommen, um die Sehstörungen, die unter Crizotinib auftreten, besser zu verstehen (Amendment 7, 22.06.2010) • Sekundärer Endpunkt TTR ergänzt; Begründung: Nach Beratung und Zulassung durch die FDA wurde die geplante Interimsanalyse entfernt und Annahmen zum Studiendesign überarbeitet. Im Ergebnis wurden die Anforderungen an die Teilnehmerzahl angepasst und TTR als sekundärer Endpunkt ergänzt. (Amendment 10, 9.11.2011)

7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	PFS: Berechnung der Fallzahl von 288 Patienten ergibt bei einseitigem log-rank-Test auf 2,5% Signifikanzniveau und Beobachtung bis zum Erreichen von vorberechneten 217 Ereignissen eine 90%-Wahrscheinlichkeit bei Annahme einer 1,56-fachen Überlegenheit von Arm A vs. Arm B (angenommen Median PFS 7 vs. 4,5 Monate; HR = 0,643). Einschluss von 30 weiteren Patienten für den Fall von Zensierungen aufgrund möglicher Differenzen zwischen Prüfarzt und IRR. Gesamtzahl 318. OS: Bei Annahme eines medianen OS für Arm B von 8 Mon. einseitigem $\alpha = 0{,}025$, einer Interimsanalyse zum Zeitpunkt der PFS-Analyse besteht 80%ige Power einen 44%igen Anstieg des OS zu zeigen bei 241 Todesfällen. Berechnung der Anzahl der Todesfälle für die finale OS-Analyse wird auf Grundlage der Anzahl der Todesfälle zum Zeitpunkt der PFS-Analyse berechnet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Interimsanalyse für den primären Endpunkt PFS. OS wird analysiert zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse und zum Zeitpunkt der finalen OS-Analyse. Für die Interimsanalyse werden die Grenzen nach O´Brien-Fleming mittels der Lan-DeMets-Annäherung bestimmt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Laut Prüfplan werden die Patienten basiert auf zufällig permutierendem Blockdesign mittels zentralisierten Interactive Voice Response Systems (IVRS)/website 1:1 entweder Crizotinib (Arm A) oder Pemetrexed/Docetaxel (Arm B) zugeteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung, Stratifizierung nach ECOG-PS (0-1, 2), Hirnmetastasen (vorhanden, nicht vorhanden) und vorheriger Behandlung mit EGFR-Inhibitor (ja, nein)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Laut Prüfplan werden die Patienten basiert auf zufällig permutierendem Blockdesign mittels zentralisierten Interactive Voice Response Systems (IVRS)/website randomisiert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierung mittels zentralisierten Interactive Voice Response Systems (IVRS)/website
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,	a) Patienten nicht verblindet b) Behandler nicht verblindet c) Prüfärzte bei der beurteilung der Zielgrößen nicht verblindet; im zusätzlichen Independent Radiology Review zwei bzw. bei Diskrepanzen drei unabhängige Reviewer

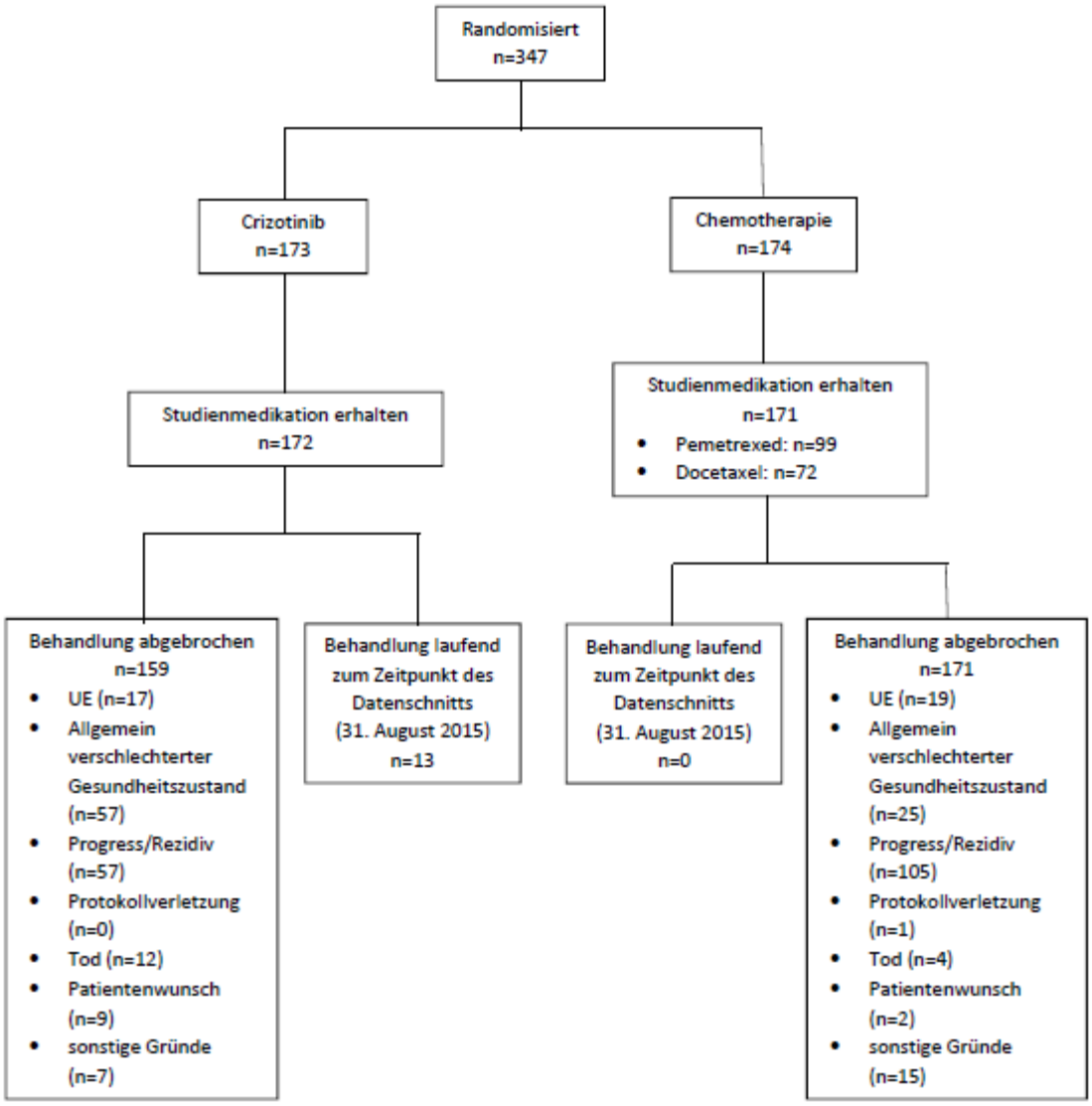
	verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Entfällt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analyse der Zeit-bis-Ereignis-Endpunkte: Bei der Analyse von Endpunkten mit Messung der Zeit bis zu einem Ereignis wird die Kaplan-Meier-Methode angewendet und graphisch dargestellt. Mediane und andere Quartile sowie zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle werden für jeden Zeitpunkt nach Brookmeyer und Crowley erstellt. Zeit-bis-Ereignis-Endpunkte der beiden Behandlungsarmen werden mit einseitigem log-rank-Test verglichen. Das Cox-Regressionsmodell wird stratifiziert nach den Baseline-Stratifizierungsfaktoren angewendet und die Hazard Ratio sowie das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall errechnet. Das Cox Proportional Hazard Modell wird zur Untersuchung des potenziellen Einflusses der Baseline-Stratifizierungsfaktoren und anderer Baseline-Patientencharakteristika eingesetzt. In einem zweistufigen Selektionsprozess sollen final die relevanten Faktoren aus den Baseline-Patientencharakteristika identifiziert werden. Analyse der binären Endpunkte: Die Raten der binären Endpunkte der beiden Behandlungsarme werden mittels zweiseitigem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach den Baseline-Stratifizierungsfaktoren, und mittels eines nicht-stratifizierten Tests, z.B. einseitigem Pearson. Zusätzlich werden Punktschätzer der Raten mit den entsprechenden zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen für jeden Behandlungsarm (Exaktmethode basierend auf F-Distribution) erstellt. Analyse der kontinuierlichen Daten: Für kontinuierliche Daten wird deskriptive Statistik einschließlich Mittelwert, Standardabweichung, Median, minimaler und maximaler Wert erstellt. Analyse der kategorischen Daten: Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten werden für jede Kategorie erstellt. Reihenfolge der Wirksamkeitsendpunkte für Step-down-Prozedere zur Kontrolle des Typ-1-Fehlers beim Vergleich Arm A vs. Arm B: PFS, ORR, OS und DCR Keine weiteren Adjustierungen für multiples Testen. Sekundäre und supportive Analysen: - Primäre und alle sekundären Analysen für PFS und ORR auf Niveau von $\alpha = 0{,}025$ - Die OS-Analyse zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse

		wird auf Grenzen, die durch die Spending Funktion bestimmt werden, durchgeführt. Es wird die tatsächliche Anzahl der OS-Ereignisse zum Zeitpunkt der PFS-Analyse einbezogen. Die finale OS-Analyse wird auf einem Niveau durchgeführt, das auf der Anzahl der beobachteten Ereignisse zum Zeitpunkt der Interimsanalyse bestimmt wurde. - DCR wird auf dem gleichen α-Niveau wie die OS-Analyse getestet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	• ECG Substudie • MUGA Substudie • Pharmakokinetische Substudie • Lösliche Biomarker • Tumorgewebe-Biomarker • Molekularprofil • Subgruppenanalysen (Wirkamkeit und Sicherheit) für Patienten mit vs. ohne Adenokarzinom (Addendum zum Studienbericht) • Ophthalmologische Untersuchung
-	**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><tr><td></td><td>Crizotinib</td><td>Chemotherapie</td></tr><tr><td>a)</td><td>173</td><td>174</td></tr><tr><td>b)</td><td>172</td><td>171</td></tr><tr><td>c)</td><td>173</td><td>174</td></tr></table>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	FA Population: Diese primäre Population für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte umfasst alle Patienten nach Randomisierung, es werden keine Patienten ausgeschlossen. SA Population: Eingeschlossen wurden alle Patienten der FA Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation nach Behandlungsschema erhielten. Ausgeschlossen wurden Patienten, die nicht mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. 4 Patienten der FA Population wurden in diese Population nicht eingeschlossen (Crizotinibarm: n = 1 wegen fehlerhafter Randomisierung ("subject randomized in error"); Chemotherapiearm: n = 3; Gründe: 1 Patient starb vor erster Dosierung; 1 Patient erfüllte die Kriterien nicht ("subject not elibible, protocol violation"); 1 Patient wurde entsprechend Protokoll randomisiert und verweigerte die Einnahme der Studienmedikation). Patienten die nach Randomisierung inkorrekt behandelt wurden, werden in den primären Wirksamkeitsanalysen in der FA Population entsprechend der randomisierten Behandlungsgruppe berichtet, für die Sicherheitsanalysen

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
und Behandlungsauswertungen werden sie jedoch in der SA Population entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung zugeordnet. PRO-Evaluable Population: Eingeschlossen wurden alle Patienten der FA Population, die mindestens einen Baseline- und mindesten einen Post-Baseline-Bericht abgeschlossen haben. Ausgeschlossen wurden Patienten, die nicht mindestens einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Bericht abgeschlossen haben.
PK-Concentration-Analysis-Population: Eingeschlossen wurden alle Patienten der SA Population, für die mindestens eine Konzentration nach mindestens einer Dosis der Studienmedikation bestimmt wurde. Ausgeschlossen wurden Patienten, für die nicht mindestens eine Konzentration nach mindestens einer Dosis der Studienmedikation bestimmt wurde.
PK-Parameter-Analysis-Population: Eingeschlossen wurden alle Patienten der SA Population, die mindestens einen der definierten PK-Parameter nach mindestens einer Dosis der Studienmedikation aufwiesen. Ausgeschlossen wurden alle Patienten der SA Population, die nicht mindestens einen der definierten PK-Parameter nach mindestens einer Dosis der Studienmedikation aufwiesen.
Kein Patient wird von den Primäranalysen aufgrund von Protokollabweichungen ausgeschlossen.
<table>
<tr><td></td><td>Crizotinib</td><td>Chemo-therapie</td></tr>
<tr><td>Unerwünschte Ereignisse</td><td>17</td><td>19</td></tr>
<tr><td>Allgemein verschlechterter Gesundheitszustand</td><td>57</td><td>25</td></tr>
<tr><td>Progress/Rezidiv</td><td>57</td><td>105</td></tr>
<tr><td>Protokollverletzung</td><td>0</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Tod</td><td>12</td><td>4</td></tr>
<tr><td>Patientenwunsch</td><td>9</td><td>2</td></tr>
<tr><td>andere Gründe</td><td>7</td><td>15</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td></td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td><td>Erster Patientenbesuch: 18. September 2009
Datenbank Cutoff Datum des finalen Studienberichts: 31. August 2015</td></tr>
<tr><td>14b</td><td>Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde</td><td>planmäßiges Studienende; nötige Anzahl an OS-Ereignissen erreicht.</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: nach CONSORT 2010.</td></tr>
</table>

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 4-121: Flowchart zum Patientenfluss der Studie PROFILE 1007



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 4-217 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROFILE 1007

Studie: PROFILE 1007 (A8081007)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie PROFILE 1007	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:
Die Studie weist per se kein hohes Verzerrungspotential auf. Endpunktspezifisch wird eingestuft, inwieweit die offene Durchführung der Studie ggfs. zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene führt.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben 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** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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 im Chemotherapiearm war es möglich, bei Progression auf Crizotinib zu wechseln. Zum Zeitpunkt des in diesem Dossier dargestellten Datenschnitts wurden 62% der Patienten nach Progression in die Studie A8081005 aufgenommen, um Crizotinib zu erhalten. Dadurch wird das OS für den Chemotherapiearm potenziell 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-Diemnsionen)
EORTC QLQ-LC13 (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 Therapiezuteilung 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 Therapiezuteilung haben. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor. Aufgrund der offenen

Studiendurchführung, ist allerdings 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:

- **Hepatotoxizität**
- **Erhöhte Transaminasen-Werte**
- **Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis**
- **QT-Intervallverlängerung**
- **Bradykardie**
- **Sehstörungen**
- **Übelkeit**
- **Erbrechen**
- **Diarrhoe**
- **Verstopfung**
- **Abdominale Schmerzen**
- **Neuropathie**
- **Neutropenie**
- **Leukopenie**
- **Renale Zyste**
- **Ödem**
- **Synkope**
- **Anämie**
- **Alopezie**
- **Hautausschlag**
- **Müdigkeit**
- **Erhöhte Kreatinin-Blutwerte**
- **Gastrointestinale Perforation**
- **Herzversagen**

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:

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

- Durch die im Median um mehr als acht Monate längere Behandlungszeit mit Crizotinib (72 Wochen) als mit Pemetrexed oder Docetaxel (22 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 1007 berichtet.

- Für Patienten im Chemotherapiearm sieht das Studienprotokoll vor, dass sie nach Erreichen des Endpunkts PFS in die Studie PROFILE 1005 aufgenommen werden können, um mit Crizotinib behandelt zu werden. Die bei diesen Patienten nach dem PFS auftretenden UE werden jedoch im Rahmen der Studie PROFILE 1005 und nicht im Rahmen der Studie PROFILE 1007 berichtet. SUE werden entsprechend des Berichtszeitraumes bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Chemotherapie als SUE in der Studie PROFILE 1007 berichtet, danach erfolgt die Dokumentation von UE dieser Patienten im Rahmen der Studie PROFILE 1005.

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 Ereignisse 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 zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: