Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

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 Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 07.11.2012

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Verzeichnis eigener Tabellen ... 10
Abbildungsverzeichnis ... 11
Abkürzungsverzeichnis ... 15
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 19
4.2 Methodik ... 29
4.2.1 Fragestellung ... 29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 32
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 37
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 41
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 44
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 61
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 61
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 64
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 66
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 68
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 71
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 71
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 72
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 84
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 85
4.3.1.3.1 Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT ... 85
4.3.1.3.2 Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – RCT ... 88
4.3.1.3.3 Endpunkt objektive Ansprechrate (ORR) – RCT ... 91
4.3.1.3.4 Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT ... 93
4.3.1.3.1 Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO) – RCT ... 112

4.3.1.3.2 Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung (TTD) – RCT 116
4.3.1.3.3 Subgruppenanalysen – RCT 119
4.3.1.3.4 Subgruppenanalysen für Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) –RCT 120
4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen für Endpunkt objektive Ansprechrate (ORR) – RCT 122
4.3.1.3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 124
4.3.2 Weitere Unterlagen 126
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 126
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 126
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 126
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 127
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 127
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 129
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 130
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 130
4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 130
4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 131
4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 134
4.3.2.2.1.4 Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 135
4.3.2.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 135
4.3.2.2.2.2 Zusammenfassende Beschreibung 141
4.3.2.2.2.3 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 145
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 145
4.3.2.2.3.1 Gesamtüberleben – nicht randomisierte vergleichende Studien 145
4.3.2.2.3.2 Unerwünschte Ereignisse – nicht randomisierte vergleichende Studien 148
4.3.2.2.3.3 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 150
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 158
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 158
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 159
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 160
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 163
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 165
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation 165
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene 177
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 177
4.3.2.3.3.1 Endpunkte - weitere Untersuchungen 178
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 239
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 243

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 247
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 247
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 250
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 258
4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens 258
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 259
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 259
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 259
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 261
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 261
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 262
4.7 Referenzliste 264
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 273
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 277
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund 279
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien 281
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien 282
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 283
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 297

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-3: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-8: Charakteristika der Patienten in der Studie PROFILE 1007 76
Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-11: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben (PFS) 86
Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
Tabelle 4-13: Ergebnisse für Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-14: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) 88
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-16: Ergebnisse für Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anzahl Ereignisse, medianes OS und HR 90
Tabelle 4-17: Ergebnisse für Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel -Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten und 1 Jahr 90
Tabelle 4-18: Operationalisierung von objektive Ansprechrate (ORR) 92
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Endpunkt ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) 94

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel -Überblick über die Anzahl und Anteile von Patienten mit UE und Todesfällen 99

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel -Zusammenfassung aller UE, die bei mehr als 15 % der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm auftraten sowie in Begriffsclustern (in Großbuchstaben gesetzt) berichtete unerwünschte Ereignisse jeder Häufigkeit, die im jeweiligen Behandlungsarm auftraten 99

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel -UE der CTCAE-Schweregrade 3 und 4 (aller Ursachen und behandlungsbedingt), Anzahl und Anteile von Patienten mit allen UE, die bei mehr als 2 % der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm auftraten sowie mit in Begriffsclustern berichteten unerwünschten Ereignissen jeder Häufigkeit. 101

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel -Häufig auftretende (≥ 15 %) behandlungsbedingte UE sowie in Begriffsclustern berichtete behandlungsbedingte UE jeder Frequenz 103

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anzahl und Anteile von Patienten mit SUE (jede Häufigkeit) (alle Ursachen sowie behandlungsbedingt) 104

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anzahl und Anteile von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen der Schweregrade 3/4 nach CTCAE (alle Ursachen und behandlungsbedingt) . 105

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anzahl und Anteile von Patienten mit UE vom Grad 5 nach CTCAE / Todesfällen nach Behandlungsarm und Ursache* 107

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anzahl und Anteile von Patienten mit hepatischen UE (alle Schweregrades sowie Grad 3 und 4 nach CTCAE) 109

Tabelle 4-31: Operationalisierung von PRO 113

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt PRO in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Endpunkt PRO aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114

Tabelle 4-34: Operationalisierung von PRO 116

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt PRO in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Endpunkt TTD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118

Tabelle 4-37: Ergebnisse (Subgruppenanalyse) für mit Pemetrexed behandelte Patienten für Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120

Tabelle 4-38: Ergebnisse (Subgruppenanalyse) für mit Docetaxel behandelte Patienten für Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120
Tabelle 4-39: Ergebnisse (Subgruppenanalyse) für mit Pemetrexed behandelte Patienten für Endpunkt ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122
Tabelle 4-40: Ergebnisse (Subgruppenanalyse) für mit Docetaxel behandelte Patienten für Endpunkt ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122
Tabelle 4-41: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 127
Tabelle 4-42: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 127
Tabelle 4-43: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 128
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 128
Tabelle 4-45: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 129
Tabelle 4-46: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130
Tabelle 4-47: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131
Tabelle 4-48: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134
Tabelle 4-49: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134
Tabelle 4-50: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136
Tabelle 4-51: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138
Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulationen – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Shaw et al. 2011) 139
Tabelle 4-53: Charakterisierung der Studienpopulationen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Weickhardt et al. 2012) 140
Tabelle 4-54: Charakteristika der Patienten in der Studie Weickhardt et al. 2012 141
Tabelle 4-55: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 145
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) 146
Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte für Gesamtüberleben (OS) – nicht randomisierte vergleichende Studien 146
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus nicht-randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148
Tabelle 4-59: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse 148

Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für unerwünschte Ereignisse – nicht randomisierte vergleichende Studien 149
Tabelle 4-61: Charakterisierung der Studienpopulationen der Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 151
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus den Subgruppenanalysen der retrospektiven Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 152
Tabelle 4-63: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159
Tabelle 4-64: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 160
Tabelle 4-65: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163
Tabelle 4-66: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 164
Tabelle 4-67: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 165
Tabelle 4-68: Charakterisierung der Interventionen mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 166
Tabelle 4-69: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen..... 167
Tabelle 4-70: Baseline Charakteristika der Patienten in der Studie PROFILE 1001..... 168
Tabelle 4-71: Baseline-Charakteristika der Patienten in der Studie PROFILE 1005 170
Tabelle 4-72: Übersicht über die Studienpopulationen der ALK-positiven *NSCLC*-Patienten in Studie 1001 (zum Zeitpunkt des Datenschnitts 01. 06 2011) 173
Tabelle 4-73: Übersicht über die Studienpopulationen in Studie 1005 (zum Zeitpunkt des Datenschnitts 1.06.2011)..... 176
Tabelle 4-74: Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 177
Tabelle 4-75: Operationalisierung von Endpunkt objektive Ansprechrate 178
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt objektive Ansprechrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178
Tabelle 4-77: Übersicht über die Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrate (ORR, beurteilt durch den Prüfarzt (Investigator-Assessed)) 179
Tabelle 4-78: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben 181
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 181
Tabelle 4-80: Übersicht über die Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus den Studien 1001 und 1005..... 182
Tabelle 4-81: Operationalisierung von Endpunkt progressionsfreies Überleben 185
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185

Tabelle 4-83: Übersicht über die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) 186
Tabelle 4-84: Operationalisierung von Endpunkt Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR) 189
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Zeit bis zum Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 189
Tabelle 4-86: Übersicht über die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zum Tumoransprechen 190
Tabelle 4-87: Operationalisierung von Endpunkt Dauer des Ansprechens (DR) 191
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 191
Tabelle 4-89: Übersicht über die deskriptiven Kenngrößen zum Endpunkt Dauer des Ansprechens 192
Tabelle 4-90: Operationalisierung von Endpunkt Krankheits-Kontrollrate (DCR) 194
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Krankheits-Kontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 194
Tabelle 4-92: Übersicht über die Ergebnisse zum Endpunkt Krankheits-Kontrollrate 195
Tabelle 4-93: Operationalisierung von Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität 196
Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 196
Tabelle 4-95: Übersicht über die Ergebnisse zur Zahl der Patienten mit Sehstörungen und zur daraus resultierenden Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (Fragen 1 und 7 des VSAQ-ALK in Studie 1005 226
Tabelle 4-96: Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse 228
Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Sicherheit) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 230
Tabelle 4-98: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse, in Studie 1001 und 1005, die während der Behandlung auftraten 231
Tabelle 4-99: Behandlungsbedingte ("treatment-related") unerwünschte Ereignisse mit Häufigkeit ≥ 5 % in Studie 1001, Datenschnitt 01.06.2011 233
Tabelle 4-100: Behandlungsbedingte ("treatment-related") unerwünschte Ereignisse mit Häufigkeit ≥ 5 % in Studie 1005, Datenschnitt 01.06.2011 235
Tabelle 4-101: Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit dem zu bewertenden Arzneimittel 241
Tabelle 4-102: Übersicht über die Ergebnisse der Intrapatienten-Analyse 1 für die Patienten in der Studie 1005, die zuvor Pemetrexed oder Docetaxel in Erst- oder Zweitlinientherapie erhielten 241
Tabelle 4-103: Übersicht über die Ergebnisse der Intrapatienten-Analyse 2 für die Patienten in der Studie 1005, die zuvor Pemetrexed oder Docetaxel als Mono-Zweitlinientherapie erhielten 242

Tabelle 4-104: Übersicht über die Ergebnisse der Interpatienten-Analyse 3 der Studie 1005: Crizotinib als Zweitlinientherapie vs. Pemetrexed oder Docetaxel als Zweitlinien Monotherapie 243

Tabelle 4-105: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 258

Tabelle 4-106: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens 259

Tabelle 4-107 (Anhang) Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund 280

Tabelle 4-108 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel 281

Tabelle 4-109 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel 282

Tabelle 4-110 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROFILE 1007 284

Tabelle 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROFILE 1007 298

Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Shaw et al. 2011 322

Tabelle 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Weickhardt et al. 2012 332

Tabelle 4-114 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROFILE 1001 342

Tabelle 4-115 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROFILE 1005 371

Verzeichnis eigener Tabellen

Tabelle 4-A: Übersicht über Einschlusskriterien der berücksichtigten Studien 35
Tabelle 4-B: Übersicht über Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien..... 36
Tabelle 4-C: Ein- und Ausschlusskriterien für Selektion der relevanten RCTs bei der bibliografischen Literaturrecherche 39
Tabelle 4-D: Ein- und Ausschlusskriterien für Selektion der relevanten nicht-randomisierten vergleichenden Studien bei der bibliografischen Literaturrecherche..... 39
Tabelle 4-E: Ein- und Ausschlusskriterien für Selektion der relevanten weiteren Untersuchungen bei der bibliografischen Literaturrecherche 40
Tabelle 4-F: Überblick über die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien..... 45

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Auswirkungen von Crossover auf Mortalitäts-bezogene Endpunkte. 49

Abbildung. 4-2: Verbesserung von Symptomen gemessen mittels LCSS. Die mittlere maximale Verbesserung im Vergleich zur Ausgangserhebung ist für die einzelnen Skalen dargestellt. Daten von Patienten aus beiden Behandlungsarmen wurden gepoolt und nach jeweils besten Gesamtansprechen kategorisiert (CR/PR = komplette/ partielle Remission, SD = stabile Erkrankung, PD = progressive Erkrankung). 55

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70

Abbildung 4-4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 87

Abbildung 4-5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 91

Abbildung 4-6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 93

Abbildung 4-7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 112

Abbildung 4-8: Lebensqualität und gesundheitsbezogene Funktion von Patienten im Crizotinibarm im Vergleich zur Patienten im Chemotherapiearm..... 115

Abbildung 4-9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 115

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt TTD - Patienten im Crizotinibarm im Vergleich zur Patienten im Chemotherapiearm. 118

Abbildung 4-11: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 119

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt PFS - Vergleich von mit Pemetrexed bzw. Docetaxel behandelten Patienten vs. Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden. 121

Abbildung 4-13: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 122

Abbildung 4-14: Grafische Darstellung für den Endpunkt ORR - Vergleich von mit Pemetrexed bzw. Docetaxel behandelten Patienten vs. Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden. 123

Abbildung 4-15: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 124

Abbildung 4-16: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten, vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 133

Abbildung 4-17: Gesamtüberleben (OS) der 82 mit Crizotinib-behandelten Patienten mit ALK-posistivem *NSCLC* (58), OS ab dem Datum der ersten Crizotinibgabe..... 147

Abbildung 4-18: Gesamtüberleben (OS) im Vergleich für die Subgruppen a) nicht-koreanische Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* mit Crizotinib als Zweit- oder Drittlinientherapie (n = 30), b) Patienten mit ALK-positivem *NSCLC*, die Crizotinib-naiv waren und andere antineoplastische Mittel als Zweitlinientherapie erhielten (n = 23) und c) Patienten der Wildtyp-Kontrollgruppe (ALK-negativ, EGFR-Wildtyp), die andere antineoplastische Mittel als Zweitlinientherapie erhielten (n = 125); OS vom Beginn der Zweit- bzw. Drittlinientherapie an. 155

Abbildung 4-19: Gesamtüberleben der 36 ALK-positiven Crizotinib-naiven Patienten im Vergleich zu den 253 Wildtyp-Kontrollpatienten (ALK-negativ und ohne EGFR-Mutation); Gesamtüberleben ab Datum der Diagnose der Metastasen (58) 158

Abbildung 4-20: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162

Abbildung 4-21: Analysepopulationen der Studie PROFILE 1005 175

Abbildung 4-22: Gesamtüberleben (OS) in der Studie 1001: Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* der vorbehandelten Safety-Analysis-Population (n = 125) 183

Abbildung 4-23: Gesamtüberleben (OS) in der Studie 1005: Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* der Safety-Analysis-Population (n = 439) 184

Abbildung 4-24: Progessionsfreies Überleben (PFS) in der Studie 1001: Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* der vorbehandelten Safety-Analysis-Population (n = 25) 187

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt PFS in Studie 1005: Patienten der Safty-Analysis-Population (n = 439) 188

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des Ansprechens in Studie 1001: vorbehandelte ALK-positive Patienten in der Response-Evaluable-Population 193

Abbildung 4-27: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der allgemeinen Lebensqualität vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores. 198

Abbildung 4-28: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der körperlichen Funktion vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores. 199

Abbildung 4-29: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der Rollenfunktion vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores 200

Abbildung 4-30: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der emotionalen Funktion vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores. 201

Abbildung 4-31: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der kognitiven Funktion vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores. 202

Abbildung 4-32: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der sozialen Funktion vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores. 203

Abbildung 4-33: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der Müdigkeit vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores..... 204

Abbildung 4-34: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der Symptomatik von Übelkeit und Erbrechen vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores. 205

Abbildung 4-35: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) von Schmerzen vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores..... 206

Abbildung 4-36: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) von Atemnot vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores. 207

Abbildung 4-37: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) von Schlafstörungen vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores. 208

Abbildung 4-38: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) von Appetitlosigkeit vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores. 209

Abbildung 4-39: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) von Obstipation vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores..... 210

Abbildung 4-40: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) von Durchfall vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores..... 211

Abbildung 4-41: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der Bewertung von finanziellen Schwierigkeiten (financial difficulties) vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores. ... 212

Abbildung 4-42: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der Bewertung von Atemnot vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-LC13 Scores. 213

Abbildung 4-43: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der Bewertung von Husten vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-LC13 Scores. 214

Abbildung 4-44: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der Bewertung von Bluthusten vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-LC13 Scores. 215

Abbildung 4-45: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der Bewertung der Symptomatik eines wunden Munds vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-LC13 Scores..... 216

Abbildung 4-46: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der Bewertung von Schluckstörungen vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-LC13 Scores..... 217

Abbildung 4-47: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der Bewertung der peripheren Neuropathie vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-LC13 Scores..... 218

Abbildung 4-48: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) von Haarausfall vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-LC13 Scores. 219

Abbildung 4-49: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der von Schmerzen in der Brust (Thorax) vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-LC13 Scores..... 220

Abbildung 4-50: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der Bewertung von Arm- oder Schulterschmerzen vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-LC13 Scores..... 221

Abbildung 4-51: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der Bewertung von Schmerzen in anderen Bereichen vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-LC13 Scores..... 222

Abbildung 4-52: Darstellung der selbstbewerteten mittleren Veränderung anhand des EQ-5D VAS Scores. Dargestellt sind die von den Patienten selbstberichteten veränderten Mittelwerte des Gesundheitzustandes gegenüber dem Mittelwert des Ausgangswertes. Diese Differenz wurde von Zyklus 2 bis Zyklus 24 zu allen Messzeitpunkten illustriert. 225

Abbildung 4-53: Flowchart zum Patientenfluss der Studie PROFILE 1007 295

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
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
CTG	Crizotinib-behandelte Gruppe
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
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)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Abkürzung	**Bedeutung**
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 Symtpomatik 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)
NCTG	Nicht-Crizotinib-behandelte Gruppe
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Fortschreitende Erkrankung (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PK	Pharmakokinetik
PopPK	Population Pharmacokinetic
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRL	Prolaktin
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes)
QLQ C-30/LC-13	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire C-30/LC-13)
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
RCT	Randomized Controlled Trial
RE	Response Evaluable
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RP2D	Recommanded Phase II2 Dose

Abkürzung	**Bedeutung**
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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

Mit Crizotinib - als erstem selektiven Inhibitor der Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK) und ihrer onkogenen Varianten - steht für eine molekular charakterisierte Subpopulation von Patienten mit ALK-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom *(NSCLC)* ein neuartiges und spezifisches Therapieprinzip zur Verfügung. Crizotinib hemmt spezifisch die Kinasedomäne der erst seit kurzem bekannten onkogenen Varianten der ALK, die das Tumorwachstum fördern.

Mit dieser neuen Therapieoption wird eine Versorgungslücke für Patienten mit ausgesprochen schlechter Prognose geschlossen. Die Europäische Kommission hat daher Crizotinib eine bedingte Zulassung (conditional approval) erteilt, nachdem schon in anderen Ländern mit besonderen Zulassungsverfahren (wie z.B. in den USA) eine beschleunigte Verfügbarkeit von Crizotinib sichergestellt wurde.

Im vorliegenden Dossier werden die folgenden Fragen beantwortet:

1. Ist bereits mit der Erteilung einer bedingten Zulassung - in Analogie zur Sonderstellung der Arzneimittel für seltene Erkrankungen - ein Zusatznutzen anzuerkennen?

2. Welcher Nutzen lässt sich für die Behandlung mit Crizotinib bei Patienten mit vorbehandeltem ALK-positiven *NSCLC* nachweisen?

3. Welcher Zusatznutzen lässt sich für die Behandlung mit Crizotinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Pemetrexed/Docetaxel bei Patienten mit vorbehandeltem ALK-positiven fortgeschrittenen *NSCLC* nachweisen, für die eine Zweitlinien-Chemotherapie in Frage kommt?

4. Welcher Zusatznutzen lässt sich für die Behandlung mit Crizotinib im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) bei Patienten mit vorbehandeltem ALK-positiven fortgeschrittenen *NSCLC* nachweisen, die aufgrund eines schlechten Allgemeinzustands für eine Zweitlinien-Chemotherapie nicht in Frage kommen?

Datenquellen

Die Bewertung wurde auf Grundlage sämtlicher klinischen Studien vorgenommen, die im Rahmen der Zulassung eingereicht wurden. Hierbei handelt es sich um die einarmige, nicht vergleichende Zulassungsstudien der Phase I (PROFILE 1001) bzw. II (PROFILE 1005), sowie die Top-Line-Summary (TLS) der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie PROFILE 1007.

Ergänzend wurden eine retrospektiv vergleichende Analyse der PROFILE 1001 (Studie Shaw et al. 2011), eine retrospektiv vergleichende Intra- und Interpatienten-Analyse der Studie PROFILE 1005, sowie eine retrospektiv vergleichende Analyse zu unerwünschten Ereignissen (Studie Weickhardt et al. 2012) für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Anhand definierter und begründeter Ein- und Ausschlusskriterien wurden diejenigen Studien identifiziert, die für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie relevant sind.

Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt sein, damit die Studien in die Bewertung eingeschlossen wurden:

Patientenpopulation:	Patienten mit *NSCLC*, mindestens Teilpopulation mit ALK-positivem *NSCLC*
Intervention:	Therapie mit Crizotinib
Vergleichstherapie:	Alle Chemotherapien außer Crizotinib sowie Studien ohne Vergleichstherapie
Endpunkte:	Patientenrelevante Endpunkte in Bezug auf • Mortalität (OS), • Morbidität (PFS, ORR, TTR, DR, DCR) • Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse (UE)
Studientypen:	Alle
Studiendauer:	Alle
Datenquelle:	Studienbericht oder Vollpublikation verfügbar

Bei Vorliegen eines der folgenden Ausschlusskriterien wurden Studien nicht in die Bewertung eingeschlossen:

Patientenpopulation:	Ausschließlich nicht vorbehandelte Patienten
	Ausschließlich nicht fortgeschrittenes Stadium
Intervention:	Keine Angaben zur Behandlung mit Crizotinib als Monotherapie
Sprache:	Studienbericht oder Vollpublikation liegt nicht in englischer oder deutscher Sprache vor
Mehrfachpublikation:	Mehrfachpublikationen ohne zusätzliche Informationen wurden nicht berücksichtigt

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde anhand der methodischen Vorgaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials in der Dossiervorlage vorgenommen.

Zur Synthese von Ergebnissen wurden die Studien- und Patientencharakteristika extrahiert. Die Ergebnisse zu den relevanten Endpunkten wurden aus den Studien extrahiert und in Tabellenform aufbereitet.

In Folge der Besonderheiten der Zulassung von Crizotinib war es notwendig, die in der Dossiervolage genannten Vorgaben auf diejenigen Daten anzuwenden, auf denen die erteilte bedingte Zulassung beruht.

Hierbei handelt es sich zunächst um die Daten aus den einarmigen, nicht vergleichenden Zulassungsstudien der Phase I (PROFILE 1001) bzw. II (PROFILE 1005). Aus diesem Grund konnten für diese Studien die Daten nicht vergleichend aufbereitet werden.

Für die Daten der nicht randomisierten, vergleichenden Studien (Shaw et al. 2011 sowie Weickhardt et al. 2012) wurden die Ergebnisse vergleichend in Tabellenform aufbereitet. Soweit irgend möglich wurde entsprechend der CONSORT-Kriterien berichtet.

Ergebnisse zur randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie PROFILE 1007 liegen derzeit in Form einer Top-Line-Summary vor und wurden gemäß der CONSORT-Kriterien berichtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für Crizotinib wurde in Europa eine bedingte Zulassung gemäß der Verordnung (EG) Nr. 507/2006 erteilt. Das bedeutet, dass im Interesse der öffentlichen Gesundheit eine Zulassung aufgrund weniger umfangreicher Daten erteilt wurde, als dies normalerweise der Fall ist.

Die bestehenden gesetzlichen Regelungen zur frühen Nutzenbewertung sowie das Methodenpapier 4.0. des IQWiG berücksichtigen die Besonderheiten der geringeren Daten- und Evidenzlage nicht. Dies kann jedoch nicht zu einer Schlechterstellung der Arzneimittel mit bedingter Zulassung führen, was bei stringenter Anwendung der Regelungen der Fall wäre. Daher wäre die analoge Anwendung der Regelungen für Orphan Drugs sachgerecht.

Die Voraussetzungen der bedingten Zulassung sind mit denen der Zulassung für Arzneimittel für seltene Leiden, nicht jedoch mit denen der „normalen" Zulassung vergleichbar. Die Zulassungsbehörde stuft im Falle der bedingten Zulassung die Wichtigkeit der sofortigen Verfügbarkeit und den Nutzen für die öffentliche Gesundheit eines Arzneimittels sogar höher ein als bei einer Orphan-Drug-Zulassung. Wenn eine Privilegierung der Orphan Drugs im Nutzenbewertungsverfahren zur umfassenden Sicherstellung der öffentlichen Gesundheit vorgenommen wurde, dann muss dies erst Recht für Arzneimittel mit bedingter Zulassung gelten. Vor diesem Hintergrund weisen wir darauf hin, dass wir die von der Verfahrensordnung des G-BA geforderten Angaben zum Zusatznutzen und dessen Ausmaß aus dem Grund tätigen, dass wir ein formal vollständiges Dossier einreichen möchten.

Die durch das Anwendungsgebiet definierte Population von vorbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenem ALK-positiven *NSCLC* wird in zwei Populationen unterteilt:

1. Medizinischer Zusatznutzen bei Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (insbesondere ECOG-PS 0, 1 und ggf. 2)

Die Zulassung von Crizotinib basiert auf den Interimsanalysen aus zwei einarmigen Studien (PROFILE 1001 und 1005) sowie auf einer Top-Line-Summary (TLS) der Phase-III-Studie PROFILE 1007. Die TLS umfasst vorläufige Analysen zum primären Endpunkt PFS sowie zu sekundären Endpunkten wie ORR. Aufgrund dieser Daten wird Crizotinib als neuer Standard für die Therapie ALK-positiver *NSCLC* Patienten angesehen. Für Crizotinib ergibt sich ein medizinischer Zusatznutzen, der gegenüber den derzeit verfügbaren Chemotherapien erheblich ist.

PROFILE 1001 (einarmige Crizotinib-Studie):

Die objektive Ansprechrate (ORR) zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 1. Juni 2011 betrug für die Population von vorbehandelten Patienten mit ALK positiven NSCLC 60,3 % (95 % KI: 51,0-69,1 %), d.h., bei 60,3 % der Patienten haben sich Tumorläsionen mindestens teilweise durch die Therapie zurückgebildet. Das Gesamtüberleben lag bei 65,6 %. Die 6-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit wurde auf 87,5 % (95 % KI: 80,1-92,3 %) und die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit auf 72,3 % (95 % KI: 62,9-79,7 %) geschätzt. Das progressionsfreie Überleben (PFS) lag bei 9,2 Monaten (95 % KI: 7,3-12,7 Monate).

PROFILE 1005 (einarmige Crizotinib-Studie):

In dieser Studie lag die ORR zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 1. Juni 2011 für die Gesamtpopulation bei 45,9 % (95 % KI: 40,5-51,3 %), bei der sog. „Mature-Response-Evaluable-Population“ sogar bei 53,3 %. Das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug 84,7 %. Darauf basierend wurde die 6-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit auf 84,6 % (95 % KI: 79,9-88,2 %) und die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit auf 61,6 % (95 % KI: 49,7-71,5 %) geschätzt. Das PFS betrug 8,5 Monate (95 % KI: 6,2-9,9 Monate). Diese Ergebnisse bestätigen zum einen die Effektivitätsdaten aus der der PROFILE 1001, zum anderen waren die Einschlusskriterien in der Studie PROFILE 1005 weit gefasst, so dass auch Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen oder ECOG Performance Status 3 eingeschlossen werden konnten und somit die Wirksamkeit von Crizotinib in einem repräsentativen Patientenkollektiv bestätigt werden konnte.

Eine Intrapatientenanalyse (Vergleich des PFS unter Crizotinib mit der Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) derselben Patienten unter vorheriger Monotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel als Zweitlinientherapie) zeigte für eine Behandlung mit Crizotinib in der Dritt- oder einer späteren Therapielinie ein verbessertes medianes PFS von 5,7 Monaten (95 % KI: 5,3-12,0 Monate) gegenüber einem medianen TTP von 3,5 Monaten (95 % KI: 2,8-12,0 Monate) für Pemetrexed oder Docetaxel mit einer um Alterseinflüsse adjustierten HR von 0,59 (95 % KI: 0,41-0,85). Das beobachtete mediane TTP für eine vorherige Pemetrexed- oder Docetaxel-Therapie steht im Einklang mit historischen Daten für nicht-selektierte Patienten mit fortgeschrittener *NSCLC*.

Eine Interpatienten-Analyse (Vergleich des PFS unter Crizotinib-Zweitlinientherapie mit der TTP unter der vorherigen Mono-Zweitlinientherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel bei Patienten der PROFILE 1005 ergab für Pemetrexed oder Docetaxel eine mediane TTP von 3,5 Monaten (95 % KI: 2,8-12,0 Monate), während sich die Überlegenheit von Crizotinib darin ausdrückte, dass das mediane PFS noch nicht bestimmt werden konnte (95 % KI: 9,7 Monat bis nicht erreicht). Daraus resultiert ein HR von 0,37 (95 % KI: 0,19-0,74). Es wurde eine signifikante Verbesserung hinsichtlich des HR beobachtet, da das HR für TTP und PFS deutlich niedriger als 1 waren.

Eine retrospektive OS-Analyse der PROFILE 1001 zeigte für Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* ein verbessertes Überleben unter Crizotinib: Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 70 % (95 % KI: 50-83 %) bei mit Crizotinib behandelten Patienten (Zweit- oder Drittlinie) versus 44 % (95 % KI: 23-64 %) bei Patienten, die andere Chemotherapien als Zweitlinientherapie erhielten. Die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei 55 % (95 % KI: 33-72 %) versus 12 % (2-30 %). Daraus ergibt sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die Behandlung mit Crizotinib: HR = 0,36 (95 % KI: 0,17-0,75); p = 0,004.

PROFILE 1007 (randomisierte, kontrollierte Phase III Studie)

Zur Studie PROFILE 1007 steht für das vorliegende Dossier eine Top-Line-Summary zur Verfügung, wodurch die Ergebnissicherheit deutlich erhöht wird. Aufgrund der überzeugenden Ergebnisse erfolgte die Zulassung in den USA am 26. August 2011 als sogenanntes "accelerated approval" auf Basis der vorgelegten einarmigen Studien. Die Ergebnisse der zum

Zeitpunkt der Zulassung noch laufenden randomisierten kontrollierten Studie müssen der Food and Drug Administration (FDA) für die vollständige Zulassung vorgelegt werden. Die Zulassung durch die EMA erfolgte zeitlich später. Die hier dargestellten Ergebnisse beruhen auf einer vorläufigen Auswertung, die durchgeführt werden konnte, nachdem gemäß des statistischen Analyseplans die erforderliche Anzahl an Ereignissen für die finale PFS Analyse erreicht war.

Das PFS, das auf Basis einer unabhängigen radiologischen Beurteilung bestimmt wurde, ist unter einer Crizotinibtherapie im Vergleich zur Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) signifikant länger und beträgt 7,7 Monate (Crizotinib) vs. 3 Monate (Docetaxel oder Pemetrexed) bei einem HR von 0,487 (95 % KI: 0,371-0,638; p <0,0001). Stratifizierte Auswertungen zeigen, dass das PFS sowohl im Vergleich zu Pemetrexed (HR = 0,59; 95 % KI: 0,43-0,80; p = 0,0004) als auch zu Docetaxel (HR = 0,30; 95 % KI: 0,21-0,43; p <0,0001) signifikant länger ist.

Die ORR, die auch auf Basis einer unabhängigen radiologischen Beurteilung bestimmt wurde, zeigt ebenfalls einen signifikanten Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed). So beträgt die ORR 65 % (95 % KI: 58-72 %) vs. 20 % (95 % KI: 14-26 %); p <0,0001. Auch hier ergibt sich sowohl im Vergleich zu Pemetrexed (RR = 2,24; 95 % KI: 1,62-3,10; p = 0,0008) als auch zu Docetaxel (RR = 9,46; 95 % KI: 4,03-22,19; p <0,0001) eine jeweils hochsignifikant höhere ORR.

Die Endpunkte PFS und ORR sind in der Situation des fortgeschrittenen *NSCLC* als patientenrelevant anzusehen, da sie in der Regel mit einer Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik einhergehen und die Symptombelastung von Patienten bei dieser Tumorerkrankung besonders hoch ist. Diese Auffassung wird auch von den Zulassungsbehörden geteilt. Die Studie PROFILE 1007 zeigt, dass die Crizotinibtherapie bei systemisch vorbehandelten Patienten ein erheblich längeres PFS bei einer Verdreifachung des ORR und unterschiedlichem aber in der Häufigkeit vergleichbarem Risikoprofil erreicht, was zu einer signifikanten Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität und einer signifikant längeren Zeit bis zur Verschlechterung lungenkarzinomspezifischer Symptome führt.

In Analogie der vom IQWiG entwickelten Operationalisierung des Zusatznutzens ist das Ausmaß "erheblich" abzuleiten. Ein erheblicher Zusatznutzen in der Kategorie "Morbidität" besteht auch nach Auffassung des IQWiG dann, wenn gegenüber der Vergleichstherapie eine "langfristige Freiheit bzw. weitgehende Vermeidung" schwerwiegender Symptome erzielt wird. Der die patientenrelevante Morbidität erfassende Endpunkt PFS zeigt in der PROFILE 1007 eine statistisch hochsignifikante Verbesserung von Crizotinib im Vergleich zu Docetaxel oder Pemetrexed von 7,7 im Vergleich zu 3 Monaten. Die obere Grenze des Konfindenzintervalls für das HR lag bei 0,638 und unterschreitet den vom IQWiG definierten Schwellenwert deutlich.

Es ergibt sich bislang kein Vorteil für das OS unter Crizotinib gegenüber der Chemotherapie: Das mediane OS betrug 20,3 Monate (Crizotinib) vs. 22,8 Monate (Docetaxel/Pemetrexed), das HR 1,021 (95 % KI: 0,677-1,540; p = 0,5394). Die hier vorgelegten Ergebnisse der OS-

Analyse wurden nicht für die potentiell verzerrenden Effekte des Crossovers adjustiert. Es ist zu berücksichtigen, dass 108 (62 %) Patienten aus dem Chemotherapiearm nach Progression der Erkrankung in der Studie PROFILE 1007 in die Studie PROFILE 1005 aufgenommen wurden. Es ist daher davon auszugehen, dass die Ergebnisse für OS zu Ungunsten von Crizotinib verzerrt worden sind. Insgesamt gingen 96 Todesfälle in die geplante Interimsanalyse ein. Dies entspricht 40 % der gesamten Todesfälle, die der finalen OS-Analyse zugrunde gelegt werden sollen. Die finalen Ergebnisse zum Gesamtüberleben stehen demnach noch aus.

Die momentane mediane Dauer des OS von 20,3 bzw. 22,8 Monaten in beiden Armen erlaubt jedoch gerade im Zusammenhang mit der erwähnten retrospektiven Analyse der Studie PROFILE 1001 (s.o.) die Schlussfolgerung, das mediane OS könnte sich in beiden Armen verbessert haben. In der retrospektiven vergleichenden Analyse ergab sich ein medianes OS von 6 Monaten bei 23 Crizotinib-naiven Patienten mit ALK-positivem *NSCLC,* die eine Zweitlinienchemotherapie erhalten hatten.

UE traten insgesamt in beiden Therapiearmen vergleichbar häufig auf (bei 100 % der mit Crizotinib behandelten Patienten und bei 98,2 % der Patienten im Chemotherapiearm. Behandlungsbedingte UE wurden bei 95,3 % der Patienten unter Crizotinib- und bei 88,3 % der Patienten unter Chemotherapie beobachtet. Todesfälle wurden insgesamt häufiger unter Therapie mit Crizotinib als unter Chemotherapie beobachtet (14,5 vs. 7 %). Von den aufgetretenen Todesfällen waren unter Crizotinib drei Fälle behandlungsbedingt, unter Chemotherapie ein Fall. Die Ergebnisse zum Endpunkt UE bestätigen, dass es unter Crizotinib gehäuft zu einem Anstieg der Transaminasen kommen kann. Maßnahmen zum diesbezüglichen Risikomanagement sind in der Fachinformation genannt. Für die Bewertung der Ergebnisse zum Endpunkt UE ist zu berücksichtigen, dass hier ein - durch das Studiendesign bedingtes - Verzerrungspotenzial vorliegt, wodurch die Rate von UE unter Behandlung mit Crizotinib möglicherweise überschätzt wird: Es gab ein hohes Crossover im Chemotherapiearm. Die von Crossover betroffenen Patienten wechselten in die Studie PROFILE 1005 und die unerwünschten Ereignisse wurden im Rahmen der Studie PROFILE 1005 erfasst (abgesehen von den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die innerhalb von 28 Tagen auftreten, nachdem die Einnahme von Studienmedikation beendet wurde). Darüber hinaus war die Behandlungszeit - und damit auch die Beobachtungszeit von Patienten im Crizotinibarm 4,7 Monate länger als im Chemotherapiearm. Eine abschließende Bewertung des Sicherheitsprofils kann daher erst nach Vorliegen der finalen Sicherheitsdaten durchgeführt werden.

Die Zeit bis zur Verschlechterung krankheitsspezifischer Symptome (TTD) war bei Patienten unter Crizotinibtherapie im Median mit 5,6 Monaten signifikant länger als bei Patienten unter Chemotherapie mit 1,4 Monaten; das HR lag bei 0,54 (95 % KI: 0,40-0,71; $p<0,0001$).

Die vorliegenden Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen, dass die Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zum Ausgangswert für Patienten unter Crizotinibtherapie signifikant ($p<0,0001$) besser war als bei Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed behandelt wurden. Am größten war der Unterschied (Crizotinib vs. Chemotherapie) in Bezug auf die körperliche Funktion, der für

Patienten im Crizotinibarm auf einen Punktwert (EORTC QLQ-C30 bzw. QLQ-LC13) von 10,11 (95 % KI: 6,12-14,10) geschätzt wurde. Auch für die Symptome Husten, Atemnot, Müdigkeit, Haarausfall, Schlafstörungen und Schmerzen berichteten die Patienten unter Crizotinib eine statistisch signifikante Verbesserung (p = 0,0001) in Bezug zum Ausgangswert als die Patienten unter Docetaxel oder Pemetrexed. Die Zeit bis zur Verschlechterung (time to deterioration, TTD) der drei Symptome Schmerzen, Husten und Atemnot, die für Lungenkrebspatienten besonders belastend sind, war unter Crizotinib im Median mit 5,6 Monaten signifikant länger als bei Patienten unter Chemotherapie mit 1,4 Monaten, das HR lag bei 0,54 (95 % KI: 0,40-0,71; p<0,0001).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Studie 1007 einen erheblichen Zusatznutzen für Crizotinib in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte PFS und ORR. In Bezug auf den patientenrelevanten Endpunkt OS sind die Ergebnisse durch eine hohe Crossoverrate in der Chemotherapiegruppe verzerrt und unterschätzen den Zusatznutzen von Crizotinib. Darüber hinaus berichteten die Patienten unter einer Therapie mit Crizotinib über eine signifikant bessere Lebensqualität und eine signifikant längere TTD.

2. Medizinischer Zusatznutzen bei Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (insbesondere ECOG-Performance-Status (PS) 4, 3 und ggf. 2)

Der Nutzen von Crizotinib ist direkt aus der Zulassung abzuleiten, die die Schließung einer Versorgungslücke und ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis von Crizotinib auch für diese Population bestätigt. BSC als Vergleichstherapie wurde vom G-BA mit der Begründung gewählt, dass für diese Patienten bislang keine mit einem Patientennutzen verbundene spezifische Therapie verfügbar ist. Es gibt keinen Hinweis darauf, warum die Therapie mit Crizotinib bei Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand keinen klinischen Zusatznutzen aufweisen sollte. Es liegen für diese Patientengruppen keine vergleichenden Studien vor. Zum direkten Nachweis müssten Studien durchgeführt werden, in denen einer Population, die für eine Therapie mit Crizotinib in Frage kommt, im Kontrollarm die Zweitlinien-Chemotherapie verwehrt wird und ausschließlich supportive Maßnahmen ergriffen werden.

Die Frage nach einem Zusatznutzen für diese Population kann daher nur aus der Perspektive der Zulassungsbehörde beantwortet werden, die keine Einschränkungen für den Einsatz von Crizotinib in Bezug auf den ECOG-Performance-Status vorgenommen hat.

Die Wahl von BSC als Vergleichstherapie wurde vom G-BA mit der Begründung gewählt, dass für diese Patienten bislang keine verfügbare, mit einem Patientennutzen verbundene spezifische Therapie existiert. Unter diesen Umständen ist jeglicher Nutzen zugleich als Zusatznutzen zu begreifen.

Die Zulassungsbehörde hat die Schließung einer Versorgungslücke und ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis von Crizotinib auch für Patienten mit einem höheren ECOG-Performance-Status bestätigt.

Der Zusatznutzen von Crizotinib für diese Patienten ist daher direkt aus der Zulassung abzuleiten.

Crizotinib hat ein Alleinstellungsmerkmal für Patienten, die keiner mit einem Patientennutzen verbundener Therapie mehr zugänglich sind. Ein erheblicher Zusatznutzen entsteht für diese Patienten durch die Bereitstellung einer erstmalig kausal wirkenden Behandlungsmöglichkeit in einer lebensbedrohlichen Indikation.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der therapeutische Bedarf von Patienten mit *NSCLC* ist aufgrund ihrer ungünstigen Überlebensprognose sehr hoch. Bislang standen für diese Patienten lediglich unspezifische Chemotherapien oder keine über BSC hinausgehende Therapieoptionen zur Verfügung. Somit ist eine gravierende medizinische Versorgungslücke für diese Patienten festzustellen.

Im Rahmen seiner Bewertung hat der CHMP bestätigt, dass Crizotinib geeignet ist, die geschilderte Versorgungslücke zu schließen. Die für Crizotinib erteilte bedingte Zulassung basiert unter anderem auf der Einschätzung des CHMP, dass der Nutzen für die öffentliche Gesundheit, den die sofortige Verfügbarkeit von Crizotinib mit sich bringt, das Risiko aufgrund noch fehlender zusätzlicher Daten überwiegt.

Schon vor der Zulassung von Crizotinib in Europa wurde daher die Empfehlung von Crizotinib in die aktuelle ESMO-Leitlinie zur Diagnose und Behandlung des metastasierten *NSCLC* aufgenommen, verbunden mit der Diskussion, routinemäßig Tests auf ALK-Genrearrangements durchzuführen, sobald Crizotinib in Europa zugelassen sei.

In Analogie zur Sonderstellung der Orphan Drugs im Nutzenbewertungsverfahren - die zur umfassenden Sicherstellung der öffentlichen Gesundheit vorgenommen wird - ist daher auch das Vorliegen einer bedingten Zulassung zur Anerkennung eines erheblichen Zusatznutzens heranzuziehen.

1. <u>Medizinischer Zusatznutzen bei Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (insbesondere ECOG-PS 0, 1, ggf. 2)</u>

Die im Dossier dargestellten Ergebnisse der Studien PROFILE 1001 und PROFILE 1005 zeigen bereits den Nutzen von Crizotinib, demonstriert durch hohe ORR, Verzögerung der Progression und hohe Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 6 bzw. 12 Monaten. Aufgrund der ausgesprochen schlechten Prognose für Patienten mit vorbehandeltem ALK-positiven fortgeschrittenen *NSCLC* wurde bereits auf Basis dieser Daten in vielen Ländern mit besonderen Zulassungsverfahren (z.B. in den USA) eine raschere Verfügbarkeit von Crizotinib sichergestellt. Um mit Hilfe der einarmigen Studien vergleichende Ergebnisse zu erzielen, wurden retrospektive Vergleiche von Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* unter Crizotinib gegenüber vorheriger Behandlung mit Docetaxel/Pemetrexed erstellt bzw. Vergleiche zwischen

ALK-positiven Patienten vorgenommen, die Crizotinib bzw. andere Chemotherapien erhielten. In diesen nicht-randomisierten, vergleichenden Studien wurden die beeindruckenden Vorteile für Crizotinib bzgl. der PFS-Dauer, aber auch für die Überlebensraten gezeigt. Da es sich hierbei um eine nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens handelt, wird das Ausmaß des Zusatznutzens als erheblich angesehen.

Dieser erhebliche Zusatznutzen wird durch die RCT PROFILE 1007 bestätigt. Zugleich wird die Ergebnissicherheit erhöht: Für die Endpunkte PFS und ORR konnte ein hochsignifikanter Vorteil von Crizotinib gegenüber der Vergleichstherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) gezeigt werden. Der Einfluss von Crizotinib auf das OS ist durch die hohe Crossover-Rate von Patienten aus dem Chemotherapiearm verzerrt und die Ergebnisse zum OS unterschätzen vermutlich den Effekt von Crizotinib, das mediane OS ist aber in beiden Therapiearmen mit über 20 Monaten hoch. Auch in Bezug auf die von den Patienten berichtete gesundheitsbedingte Lebensqualität und die TTD ergaben sich für die mit Crizotinib behandelten Patienten signifikant bessere Ergebnisse.

2. Medizinischer Zusatznutzen bei Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (insbesondere ECOG-PS 4, 3 und ggf. 2)

Für die Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, insbesondere bei ECOG-PS 4, 3 und ggf. 2, steht nach Einschätzung des G-BA bislang keine mit einem Patientennutzen verbundene spezifische Therapie zur Verfügung. Daher wurde als Vergleichstherapie die alleinige Versorgung mit BSC vorgegeben.

Die Europäische Kommission und internationale Zulassungsbehörden haben die Zulassung für die *Gesamt*population der vorbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenem ALK-positiven *NSCLC* erteilt und hierdurch anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studien bestätigt, dass die bestehende medizinische Versorgungslücke durch Crizotinib geschlossen wird. Der behördlich attestierte Nutzen für eine Population ist automatisch auch ein Zusatznutzen, wenn wie im vorliegenden Fall, bislang keine mit einem Nutzen assoziierte Therapieoption besteht. Diese Einschätzung wird durch das Vorgehen der EMA bestätigt, die ein Bridging vorgenommen hat, indem sie den Nutzen für Patienten mit einem ECOG-PS 0-1 (und ggf. 2) auf Patienten mit einem ECOG-PS 3-4 (und ggf. 2) übertragen hat. Die Ergebnisse der bisherigen Studien weisen in der Gesamtschau auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der alleinigen Versorgung mit BSC hin, da es sich um eine nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens handelt.

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

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.

Für Crizotinib wurde in Europa eine bedingte Zulassung unter den Bedingungen der Verordnung (EG) Nr. 507/2006 der Kommission über die bedingte Zulassung von Humanarzneimitteln erteilt.

Unserer Auffassung nach müsste das Vorliegen einer bedingten Zulassung für deren Geltungsdauer regelhaft zur Anerkennung eines erheblichen Zusatznutzens für das Arzneimittel führen. Die Besonderheiten der bedingten Zulassung sind im Gesetz, der Verfahrensordnung des G-BA sowie im Methodenpapier 4.0. des IQWiG bisher nicht berücksichtigt und abgebildet worden. Aufgrund der bestehenden Regelungslücke halten wir die analoge Anwendung der Regelungen für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug) für sachgerecht und notwendig.

Die Voraussetzungen der bedingten Zulassung sind mit denen der Zulassung für Arzneimittel für seltene Leiden, nicht jedoch mit denen der „normalen“ Zulassung vergleichbar. Die Zulassungsbehörde stuft im Falle der bedingten Zulassung trotz der ggf. im Vergleich zu einem Orphan Drug geringeren Datenmenge die Wichtigkeit der sofortigen Verfügbarkeit und den Nutzen für die öffentliche Gesundheit eines Arzneimittels mit bedingter Zulassung sogar höher ein als bei einer Orphan-Drug-Zulassung. Wenn eine Sonderstellung der Orphan Drugs im Nutzenbewertungsverfahren zur umfassenden Sicherstellung der öffentlichen Gesundheit vorgenommen wurde, dann muss dies erst Recht für Arzneimittel mit bedingter Zulassung gelten, da auch sie eine medizinische Versorgungslücke schließen und die Zulassungsbehörde

bereits zu dem Ergebnis gekommen ist, dass der Nutzen für die öffentliche Gesundheit, den die sofortige Verfügbarkeit des Arzneimittels auf dem Markt mit sich bringt, die Gefahr aufgrund noch fehlender zusätzlicher Daten überwiegt.

Der sofortigen Verfügbarkeit für betroffene Patienten kommt im Falle von Crizotinib eine besondere Bedeutung zu, da es sich um eine Patientengruppe handelt, die unter einer lebensbedrohlichen Erkrankung leidet und eine ausgesprochen schlechte Überlebensprognose hat, und Crizotinib ein neuartiges und spezifisches Therapieprinzip für eine molekular charakterisierte Subpopulation von Patienten mit Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positivem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (*NSCLC*) aufweist.

Basis der Zulassung von Crizotinib waren die Interimsanalysen der zwei einarmigen Phase-I- bzw. Phase-II-Studien PROFILE 1001 und 1005 sowie die vorläufige Top-Line-Summary (TLS) der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie PROFILE 1007. Da die Voraussetzungen gemäß Artikel 4 der Verordnung (EG) Nr. 507/2006 erfüllt wurden, wurde für Crizotinib eine bedingte Zulassung erteilt, obwohl die Evidenz in Bezug auf den Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie noch lückenhaft ist. Um dennoch das verfügbare Wissen um den Nutzen und Zusatznutzen von Crizotinib so umfassend wie möglich darzustellen, ist es erforderlich, Teil-Fragestellungen zu formulieren, die im vorliegenden Dossier untersucht werden:

1. **Welcher Nutzen lässt sich für die Behandlung mit Crizotinib bei Patienten mit vorbehandeltem Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)positiven fortgeschrittenennicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (*NSCLC*) nachweisen?**

   Patientenpopulation

   Es wird die Patientenpopulation mit vorbehandeltem Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (*NSCLC*) betrachtet.

   Intervention

   Die Intervention besteht aus der zweimal täglichen Gabe von 250 mg Crizotinib (Dosisreduktion nach Schema möglich).

   Endpunkte

   - Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR)
   - Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)
   - Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
   - Zeit bis zum Ansprechen des Tumors auf die Behandlung (Time to Tumor Response, TTR)

- Dauer des Ansprechens auf die Behandlung (Duration of Response, DR)
- Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR)
- Lebensqualität (inkl. Symptome der Erkrankung)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Studientypen

Die Beurteilung erfolgte auf Basis der nicht vergleichenden, nicht randomisierten Studien PROFILE 1001 und 1005. Es handelt sich dabei um Phase-I- bzw. Phase-II-Studien.

2. Welcher Zusatznutzen lässt sich für die Behandlung mit Crizotinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Pemetrexed/Docetaxel bei (für eine Zweitlinien-Chemotherapie in Frage kommenden) Patienten mit vorbehandeltem Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom *(NSCLC*) nachweisen?

Patientenpopulation

Es wird die Patientenpopulation mit vorbehandeltem Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (*NSCLC*) betrachtet.

Intervention

Die Intervention besteht aus der zweimal täglichen Gabe von 250 mg Crizotinib (Dosisreduktion nach Schema möglich).

Vergleichstherapie

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

Endpunkte

- PFS
- ORR
- OS
- Unerwünschte Ereignisse

Studientyp

Die Beurteilung erfolgte auf Basis einer vorläufigen Top-Line-Summary zu den oben aufgeführten Endpunkten, die in der randomisierten, kontrollierten Studie PROFILE 1007 untersucht wurden. Es handelt sich dabei um eine Studie der Phase III.

3. Welcher Zusatznutzen lässt sich für die Behandlung mit Crizotinib im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) bei Patienten mit vorbehandeltem Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (*NSCLC*) nachweisen, die aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes für eine Zweitlinien-Chemotherapie nicht in Frage kommen?

Patientenpopulation

BSC ist nach der Festlegung durch den G-BA als Vergleichstherapie für Patienten zu wählen, die für eine Zweitlinien-Chemotherapie nicht in Frage kommen. Dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und ggf. - nach patientenindividueller Therapie-Entscheidung - auch 2 sein. Der pharmazeutische Unternehmer teilt diese Auffassung nicht (s. Schreiben Pfizer an G-BA vom 25.6.12 (1)). Auch die in diesem Herbst aktualisierten ESMO-Richtlinien für die Therapie des fortgeschrittenen NSCLC empfehlen regelhaft eine Chemotherapie für Patienten mit ECOG-PS 2 (2)

Intervention

Es wurden keine Studien durchgeführt, in denen einer Population, die für eine Therapie mit Crizotinib in Frage kam, im Kontrollarm die Zweitlinien-Chemotherapie verwehrt wurde und ausschließlich supportive Maßnahmen ergriffen wurden. Die Fragestellung, ob Crizotinib zusätzlich zu supportiven Maßnahmen auch bei höherem ECOG-Performance-Status einen patienterelevanten Zusatznutzen gegenüber supportiven Maßnahmen alleine hat, kann daher nur aus der Perspektive der Zulassungsbehörde beantwortet werden, die in ihrem Bewertungsbericht keine Einschränkungen für den Einsatz von Crizotinib in Bezug auf den ECOG-Performance-Status vorgenommen hat und somit auch für diese Patienten ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt.

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.

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 Nutzens bzw. Zusatznutzens wurden die folgenden Kriterien verwendet (s. auch Tabellen am Ende dieses Abschnitts):

Patientenpopulation:

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

Intervention:

Behandlung mit Crizotinib.

Vergleichstherapie:

Aufgrund der besonderen Zulassungssituation (s. Abschnitt 4.5) wurde die Suche nicht hinsichtlich einer bestimmten Vergleichstherapie eingeschränkt. Auch alle Studien ohne Vergleichsgruppen wurden eingeschlossen.

Patientenrelevante Endpunkte:

- Mortalität: Gesamtüberleben
- Morbidität: objektives Ansprechen (ORR), progessionsfreies Überleben, Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR), Dauer des Ansprechens (DR), Krankheitskontrollrate (DCR)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC Q30), krankheitsspezifische Symptomkontrolle (EORTC LC13) sowie Lebensqualität bezogen auf Sehstörungen (Visual Symptom Assessment Questionnaire, VSAQ).
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Studientypen:

Es wurde zunächst nach allen Studientypen gesucht; ausgeschlossen wurden dann die Studien, die reine Pharmakokinetikstudien oder Bioverfügbarkeitsstudien darstellen.

Es sollten nach Möglichkeit RCTs berücksichtigt werden. Standen RCTs nicht zur Verfügung, wurden auch nicht randomisierte, nicht vergleichende und retrospektive vergleichende Studien berücksichtigt.

Studiendauer:

Es wurden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen.

Datenquellen:

Zur Nutzenbewertung herangezogen wurden nur Studien, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts oder Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

Tabelle 4-A: Übersicht über Einschlusskriterien der berücksichtigten Studien

Einschlusskriterien	
Patientenpopulation	Patienten mit *NSCLC*, mindestens Teilpopulation mit ALK-positivem *NSCLC* *Begründung:* Die definierte Population umfasst die Population, für die auch die Zulassung erteilt wurde. Aufgrund der bedingten Zulassung und der noch lückenhaften Evidenz zum Zusatznutzen wurde die Population jedoch weiter definiert.
Intervention	Therapie mit Crizotinib (PF-02341066) *Begründung:* Eine Behandlung mit Crizotinib war Einschlusskriterium, weil sich das vorliegende Dossier auf die Bewertung dieses Wirkstoffs bezieht.
Vergleichstherapie	Alle Chemotherapien außer Crizotinib sowie Studien ohne Vergleichstherapie *Begründung:* Wegen der noch unvollständigen Evidenz in Bezug auf die zweckmäßige Vergleichstherapie (Pemetrexed/Docetaxel bzw. BSC) wurden auch alle vergleichenden Studien mit anderen Vergleichstherapien sowie nichtvergleichende Studien berücksichtigt, um die bisherigen Kenntnisse zum Nutzen bzw. Zusatznutzen von Crizotinib so umfassend wie möglich darzustellen.
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte in Bezug auf • Mortalität (OS), • Morbidität (PFS, ORR, TTR, DR, DCR) • Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse *Begründung:* Entsprechend §35a Abs. 1 SGB5, §2 Abs. 3 AM-NutzenV und §3, Absatz 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA wird der Nutzen eines Arzneimittels auf Basis patientenrelevanter Endpunkte beurteilt, insbesondere "Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität".
Studientypen	Alle *Begründung:* Wegen der noch unvollständigen Evidenz wurden alle Studientypen eingeschlossen und keine Beschränkung auf randomisierte, kontrollierte Studien vorgenommen.
Studiendauer	Alle *Begründung:* Es gab keinen Grund, die Auswahl hinsichtlich der Studiendauer zu beschränken.
Datenquelle	Studienbericht oder Vollpublikation verfügbar *Begründung:* Zur Darstellung der Ergebnisse sowie zur Bewertung des Verzerrungspotenzials ist es erforderlich, dass die notwendigen Informationen so umfassend wie möglich vorliegen. Dies ist im Fall von bspw. Abstracts oder Kongressberichten nicht gegeben.

Tabelle 4-B: Übersicht über Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	Ausschließlich nicht vorbehandelte Patienten Ausschließlich nicht fortgeschrittenes Stadium
Intervention	Keine Angaben zur Behandlung mit Crizotinib (PF-02341066) als Monotherapie
Sprache	Studienbericht oder Vollpublikation liegt nicht in englischer oder deutscher Sprache vor
Mehrfachpublikation	Mehrfachpublikationen ohne zusätzliche Informationen wurden nicht berücksichtigt

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 in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

– Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.

– Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken 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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Es wurde eine umfassende, systematische bibliographische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel nach den Methoden der evidenzbasierten Medizin durchgeführt. Die Suche wurde am 01.08.2012 durchgeführt.

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

- EMBASE (OvidSP)
- MEDLINE (www.pubmed.gov)
- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews).

Die Suchstrategie wurde für jede Datenbank individuell angepasst, um alle Publikationen zu Crizotinib zu erfassen. Zudem wurde in Blöcken nach Intervention (Crizotinib) und Indikation (ALK-positives *NSCLC*) getrennt gesucht.

Bei der bibliografischen Recherche wurden keine Suchfilter hinsichtlich des Studientyps verwendet, um alle Studienpublikationen zu identifizieren. Weiterhin wurden keine Einschränkungen in Bezug auf Sprache, Publikationstyp und Publikationszeitraum vorgenommen.

Die vollständigen Suchstrategien sind im 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 von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob 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 (http://www.clinicaltrials.gov)

- Suchbegriffe: crizotinib or PF-02341066

WHO-Studienregister ICTRP (http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx)

- Suchbegriffe: crizotinib or PF-02341066

Das Register clinicalstudyresults.org steht nicht mehr zur Verfügung.

Es wurden bei der Suche keine weiteren Einschränkungen vorgenommen, als die bei den Studienregistern genannten.

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 Selektion relevanter Studien wurde generell von zwei Personen durchgeführt. Bei Diskrepanzen in Bezug auf das Ergebnis der Selektion zwischen den beiden Personen wurden diese durch Diskussion aufgelöst. Die Selektion der Publikationen folgte den in Abschnitt 4.2.2 und sowie den folgenden Tabellen festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-C: Ein- und Ausschlusskriterien für Selektion der relevanten RCTs bei der bibliografischen Literaturrecherche

		Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
Patientenpopulation	E1	Patienten mit *NSCLC*	A1	Keine Patienten mit *NSCLC*
	E2	ALK-positive *NSCLC*-Patienten	A2	Keine Patienten mit ALK-positivem *NSCLC*
	E3	Fortgeschrittenes *NSCL*C	A3	Keine fortgeschrittenen Stadien des *NSCLC*
	E4	Mindestens eine Vorbehandlung des *NSCLC*	A4	Ausschließlich nicht vorbehandelte *NSCLC*-Patienten
Intervention	E5	Therapie mit Crizotinib	A5	Ausschließlich Crizotinib in Kombination mit anderen antineoplastischen Wirkstoffen
Vergleichstherapie	E6	Docetaxel, Pemetrexed, BSC	A6	Keine Ausschlusskritieren
Endpunkt	E7	Wirksamkeit (OS, PFS, ORR, TTR, DCR, DR), Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse	A7	Alle anderen Endpunkte außer Wirksamkeit, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse
Studientyp	E8	RCTs	A8	Alle anderen Studientypen außer RCTs
Publikationstyp	E9	Vollpublikation	A9	Poster, (Konferenz-)Abstract oder ähnliche unvollständige Form
Sprache	E10	Englisch, Deutsch	A10	Alle anderen Sprachen außer Englisch und Deutsch

Tabelle 4-D: Ein- und Ausschlusskriterien für Selektion der relevanten nicht-randomisierten vergleichenden Studien bei der bibliografischen Literaturrecherche

		Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
Patientenpopulation	E1	Patienten mit *NSCLC*	A1	Keine Patienten mit *NSCLC*
	E2	ALK-positive *NSCLC*-Patienten	A2	Keine Patienten mit ALK-positivem *NSCLC*
	E3	Fortgeschrittenes *NSCLC*	A3	Keine fortgeschrittenen Stadien des *NSCLC*
	E4	Mindestens eine Vorbehandlung des *NSCLC*	A4	Ausschließlich nicht vorbehandelte *NSCLC*-Patienten
Intervention	E5	Therapie mit Crizotinib	A5	Ausschließlich Crizotinib in Kombination mit anderen antineoplastischen Wirkstoffen
Vergleichstherapie	E6	Andere Chemotherapien als Crizotinib	A6	Keine Ausschlusskritieren
Endpunkt	E7	Wirksamkeit (OS, PFS, ORR, TTR, DCR, DR), Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse	A7	Alle anderen Endpunkte außer Wirksamkeit, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse
Studientyp	E8	Nicht randomisierte vergleichende Studien	A8	Nicht vergleichende Studien

Publikationstyp	E9	Vollpublikation	A9	Poster, (Konferenz-)Abstract oder ähnliche unvollständige Form
Sprache	E10	Englisch, Deutsch	A10	Alle anderen Sprachen außer Englisch und Deutsch

Tabelle 4-E: Ein- und Ausschlusskriterien für Selektion der relevanten weiteren Untersuchungen bei der bibliografischen Literaturrecherche

		Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
Patientenpopulation	E1	Patienten mit *NSCLC*	A1	Keine Patienten mit *NSCLC*
	E2	ALK-positive *NSCLC*-Patienten	A2	Keine Patienten mit ALK-positivem *NSCLC*
	E3	Fortgeschrittenes *NSCLC*	A3	Keine fortgeschrittenen Stadien des *NSCLC*
	E4	Mindestens eine Vorbehandlung des *NSCLC*	A4	Ausschließlich nicht vorbehandelte *NSCLC*-Patienten
Intervention	E5	Therapie mit Crizotinib	A5	Ausschließlich Crizotinib in Kombination mit anderen antineoplastischen Wirkstoffen
Endpunkt	E6	Wirksamkeit (OS, PFS, ORR, TTR, DCR, DR), Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse	A6	Alle anderen Endpunkte außer Wirksamkeit, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse
Studientyp	E7	nicht vergleichende Studien, Fallserien	A7	Alle anderen nicht definierten Studientypen, Fallberichte
Publikationstyp	E8	Vollpublikation	A8	Poster, (Konferenz-)Abstract oder ähnliche unvollständige Form
Sprache	E9	Englisch, Deutsch	A9	Alle anderen Sprachen außer Englisch und Deutsch

Die durch systematische, bibliographische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden getrennt für RCTs, nicht randomisierte, vergleichende Studien und weitere Untersuchungen einer Titel- und Abstractsichtung unterzogen und anhand der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Als relevant erachtete Publikationen wurden im Volltext beschafft und nochmals von zwei Personen anhand der zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien auf Relevanz der Fragestellung untersucht. Die bei dieser Filterung selektierten Publikationen wurden den in Studienregistern identifizierten Studien zugeordnet.

Für die Ergebnisse der einzelnen Rechercheschritte des Abschnittes 4.2.3.3 (Suche in Studienregistern) wurden zunächst die Treffer aus beiden Studienregistern untereinander abgeglichen und auf Vollständigkeit geprüft. Eine tabellarische Übersicht aller in den Studienregistern gefundenen Studien ist in Anhang 4-B enthalten. Nach den in Kapitel 4.2.2 beschriebenen Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung wurde anhand der Studienregistereinträge eine Selektion der in den Registern gefundenen Studien vorgenommen. Auf-

grund der Eindeutigkeit der Einträge in den Studienregistern war die zusätzliche Prüfung von Studienberichten oder Publikationen zu den identifizierten Studien nicht erforderlich.

Die sich aus der Selektion ergebenden relevanten RCTs sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 in den entsprechenden Tabellen aufgelistet, die selektierten nicht randomisierten, vergleichenden Studien in Abschnitt 4.3.2.2.1.4 und die selektierten weiteren Untersuchungen in Abschnitt 4.3.2.3.1.4.

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-G):

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 des Behandlers
– 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 Verzerrungspo-

tenzial 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 des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene randomisierte, kontrollierte und nicht randomisierte, vergleichende Studie beschrieben, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte entsprechend dem Bewertungsbogen in Anhang 4-G extrahiert. Darüber hinaus wurden die endpunktspezifischen Verzerrungspotenziale bewertet. Die Klassifizierung wurde in die Diskussion heterogener Studienergebnisse einbezogen und die Aussagekraft der Nachweise wurde zusammenfassend eingeschätzt.

Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden folgende Aspekte berücksichtigt:

- Verzerrungspotenzial auf Ebene der Studie
    - Randomisierung bzw. Erzeugung der Randomisierungssequenz
    - Verblindung hinsichtlich Gruppenzuteilung
    - Verblindung von Patienten bzw. Behandlern
    - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte
    - Verblindung der Endpunkterheber
    - Umsetzung des ITT-Prinzips
    - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials wird entsprechend den Vorgaben (Formatvorlage des Moduls 4) des G-BA tabellarisch zusammengefasst. Die Einstufung erfolgt entsprechend der allgemeinen Methodik des IQWiG (3).

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.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien PROFILE 1001 und PROFILE 1005 wurde anhand der folgenden vorliegenden ausführlichen Informationsquellen beschrieben: der Studienprotokolle, der statistischen Analysepläne, der Interimsanalysen und der Day 120 Clinical Data Addendum sowie der vorhandenen Publikationen. Es handelt sich bei diesen Studien um interventionelle, einarmige, nicht randomisierte, nicht vergleichende Studien. Die üblichen Standards zur Beschreibung von Studien (CONSORT, STROBE, TREND) wurden nicht für die Beschreibung derartiger Studien entwickelt: Die Anforderungen des CONSORT-Statements gelten nur für RCTs, die des TREND-Statements wurden für nicht randomisierte, vergleichende Studien von Maßnahmen zur Verhaltensänderung oder Interventionen die öffentliche Gesundheit betreffend entwickelt, die des STROBE-Statements für Beobachtungsstudien. In Ermangelung von Standards zur Beschreibung von interventionellen, einarmigen, nicht randomisierten, nicht vergleichenden Studien orientiert sich die Beschreibung an publizierten Standards, insbesondere TREND und STROBE.

Die eingeschlossene Studie PROFILE 1007 wurde nach den Anforderungen des CONSORT-Statements beschrieben. Als Informationsquellen lagen dazu vor: Statistischer Analyseplan (4) und Prüfplan (5).

[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.

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 Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. 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). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die Studienpopulation in den eingeschlossenen Studien PROFILE 1007, Shaw et al. 2011, Weickhardt et al. 2012, PROFILE 1001 und PROFILE 1005 wurden durch folgende Patientencharakteristika beschrieben, die in der folgenden Tabelle zusammengefasst sind:

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

Patientencharakteristika	**PROFILE 1007**	**Shaw et al. 2011**	**Weickhardt et al. 2012**	**PROFILE 1001**	**PROFILE 1005**
Demographie	Alter (Jahr): Median (Range) Geschlecht: männlich/weiblich	Alter (Jahr): Median (Range) Geschlecht: männlich/weiblich	Alter (Jahr): Median (Range) Geschlecht: männlich/weiblich	Alter (Jahr): Median (Range) Geschlecht: männlich/weiblich Körpergewicht (kg): Median (Range)	Alter (Jahr): Median (Range) Geschlecht: männlich/weiblich Körpergewicht (kg): Median (Range)
Ethnische Herkunft	Weiße Schwarze Asiaten Andere	Asiaten Kaukasier (Weiße) Andere	k.A.	Weiße Schwarze Asiaten Andere	Weiße Schwarze Asiaten Andere
Raucherstatus	Nieraucher Frühere Raucher Raucher	Nieraucher ≤ 10-Packungsjahre > 10-Packungsjahre	Nieraucher oder leichte Raucher <10 Packungsjahre starke Raucher > 10 Packungsjahre	Nieraucher Frühere Raucher Raucher	Nieraucher Frühere Raucher Raucher
Histologie	Adenokarzinom Plattenepithelkarzinom Großzelliges Karzinom Adenosquamöses Kazinom Andere	Adenokarzinom Plattenepithelkarzinom Großzelliges Karzinom Nicht weiter spezifiziert	Adenokarzinom Plattenepithelkarzinom Großzelliges Karzinom	Adenokarzinom Plattenepithelkarzinom Großzelliges Karzinom Andere	Adenokarzinom Plattenepithelkarzinom Großzelliges Karzinom Adenosquamöses Kazinom Andere
Erkrankungsstadium	Lokal fortgeschrittenes *NSCLC* Metastasierung	k.A.	k.A.	Lokal fortgeschrittenes *NSCLC* Metastasierung	Lokal fortgeschrittenes *NSCLC* Metastasierung
Metastasen (Hirnmetastasen)	Nein/Ja	Nein/Ja	Nein/Ja/Unbekannt	k.A.	Nein/Ja

Patientencharakteristika	**PROFILE 1007**	**Shaw et al. 2011**	**Weickhardt et al. 2012**	**PROFILE 1001**	**PROFILE 1005**
Molekularer Status (ALK-Status)	ALK-positiv	ALK-positiv ALK-negativ: EGFR-positiv Wildtyp[a]	ALK ROS1 MET EGFR KRAS Andere	k.A.	k.A.
Vorbehandlung	Vorige EGFR-TKI Therapie Ja/ Nein	Anzahl der Vorbehandlungen: Median (Range)	Anzahl der Zyklen der Chemotherapie: Mittelwert (Range)	Anzahl der Patienten mit Vorbehandlung: Operation, Radiotherapie, systemischer Therapie für fortgeschrittenes *NSCLC* Metastasierung Anzahl der vorbehandelten Therapieregime	Anzahl der Patienten mit Vorbehandlung: Operation, Radiotherapie, systemischer Therapie für fortgeschrittenes *NSCLC* Metastasierung Anzahl der vorbehandelten Therapieregime
ECOG-PS	ECOG-PS 0-2	k.A.	k.A.	ECOG-PS 0-3	ECOG-PS 0-3
a: ALK-negativ und EGFR-negativ					

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 Skalierungswertes des ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) erhoben (6).

Gemäß § 35b SGB V sollen bei der Nutzenbewertung die folgenden Nutzenaspekte angemessen berücksichtigt werden: Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Lebensdauer, Verringerung der Nebenwirkungen sowie Verbesserung der Lebensqualität. Im vorliegenden Dossier werden in erster Linie die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte dargestellt, die diese Voraussetzung erfüllen.

Verlängerung der Lebensdauer

- Gesamtüberleben (OS)

Verbesserung des Gesundheitszustands

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- objektive Ansprechrate (ORR)
- Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR)
- Dauer des Tumoransprechens (DR)
- Krankheits-Kontrollrate (DCR)

Verringerung von Nebenwirkungen

- Sämtliche unerwünschte Ereignisse jeglicher Ursache (All-Causality Adverse Events), die während der Therapie auftraten, werden zusammengefasst und anhand der CTCAE-Schweregrade Version 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) klassifiziert. Außerdem werden die behandlungsbedingten, unerwünschten Ereignisse (Treatment-Related Adverse Events) differenziert dargestellt, für die ein kausaler Zusammenhang mit der Prüfarzneimittel-Behandlung angenommen wurde. Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse der eingeschlossen Studien entspricht den vom IQWiG aufgestellten Forderungen zur Darstellung unerwünschter Ereignisse (7), (8).
- Unerwünschte Ereignisse aller CTCAE-Schweregrade
- Unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Todesfälle wegen unerwünschter Ereignisse

Verbesserung der Lebensqualität

- Von den Patienten berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO HRQoL) anhand
    - des EORTC QLQ-C30/LC13-Fragebogens,
    - des VSAQ-ALK-Fragebogens und
    - des EQ-5D VAS Fragebogens.

Patientenrelevanz der Endpunkte

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

Gesamtüberleben (OS)

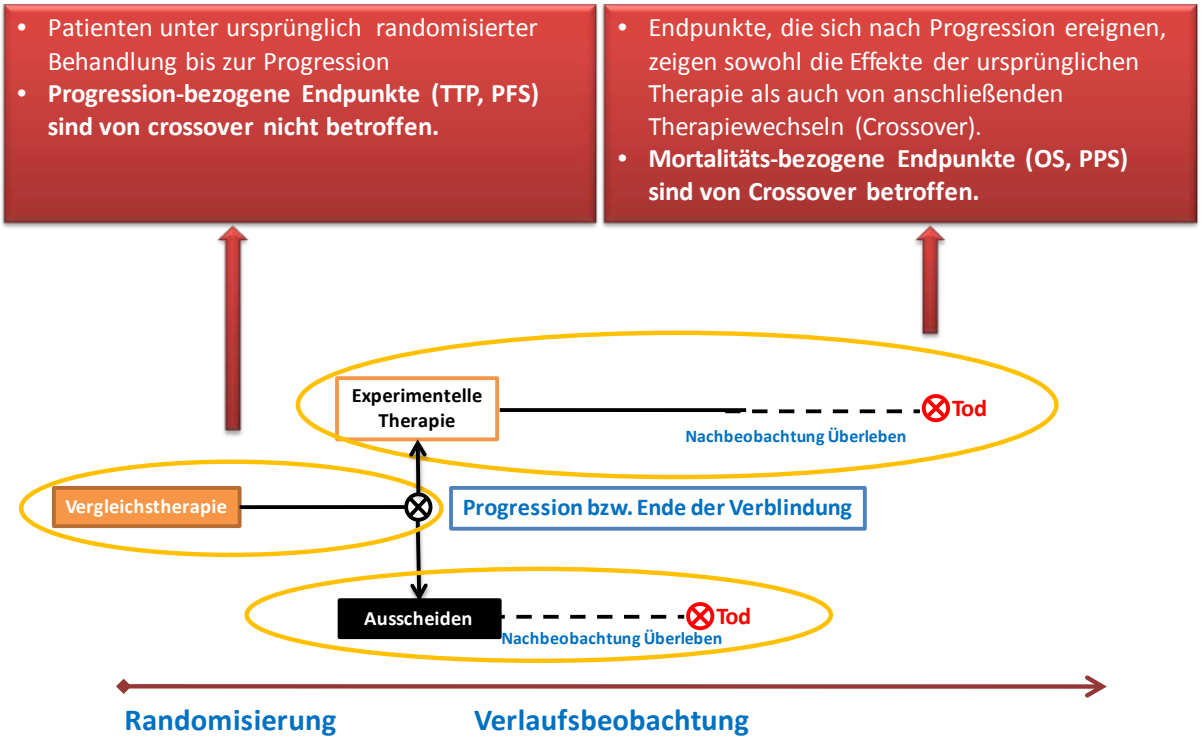
In den hier eingeschlossenen Studien ist OS als Zeit vom Therapiebeginn mit Crizotinib bzw. der Randomisierung bis zum Tod definiert. Der Endpunkt OS wird zum Nachweis des klinischen Nutzens in onkologischen Studien weltweit anerkannt (9), (10).Die aktuelle Leitlinie der Food and Drug Administration (FDA) empfiehlt OS in Bezug auf die Anwendung der Endpunkte in klinischen Studien für die Erkrankung *NSCLC* als validen Endpunkt (11) Das Gesamtüberleben wurde bisher in zahlreichen Studien bei Patienten mit *NSCLC* als primärer Endpunkt untersucht. (10).Im Rapid Report des IQWiG zu Surrogatendpunkten in der Onkologie wird das Gesamtüberleben als unmittelbar patientenrelevant bezeichnet (3).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 verzerrungsfrei, da er einfach und eindeutig zu erheben ist.

Weder dieser unstrittige Vorteil des Endpunktes OS noch seine offensichtliche Patientenrelevanz darf jedoch dazu verleiten Verzerrungen zu übersehen, welche die Interpretation der Ergebnisse zu OS bedeutsam limitieren können. Insbesondere die Effekte von Crossover, wenn Patienten nach Progress im Vergleichsarm die experimentelle Therapie erhalten bzw. bei sequentieller Anwendung onkologischer Therapien, können nämlich das OS zu Lasten des wirksameren Therapieprinzips verzerren.

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 (Abbildung 4-1).

Abbildung 4-1: Auswirkungen von Crossover auf Mortalitäts-bezogene Endpunkte.



Quelle: Eigene Darstellung.

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

"While it is generally acknowledged that the aim of treatment is to improve quality of life and survival, restraints on the conduct of clinical trials may make these goals unattainable. It is thus recognised that investigators, patients and ethics committees may require, e.g. optional cross-over at time of tumour progression. Similarly, the use of active next-line therapies must be accepted. This may affect the possibility of detecting differences in OS as well as symptoms related to tumour progression." (12)

Der zunächst nahe liegende 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 Crossover genannt wird, aber nicht mit dem Crossover-Design verwechselt werden sollte, kann eine Verzerrung in die Analyse eingeführt werden. Da die Patienten des Kontrollarms nun auch die Prüfsubstanz erhalten, ist zu erwarten, das sich die OS-Ergebnisse des Prüfarms und des Kontrollarms angleichen.

Bei Zensierung zum Zeitpunkt des Wechsels werden die OS-Daten nicht berücksichtigt. Bei der ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten in der Gruppe analysiert, der sie bei der Randomisierung zugewiesen wurden. Bei einer hohen Rate von Patienten mit Crossover wird der wahre Effekt der Prüfsubstanz daher stark unterschätzt werden. White (13)untersuchte drei statistische Änsätze, die den Behandlungseffekt beim Crossover schätzen. White kommt zum Schluss, dass der Algorithmus von Robins und Tsiatis (14) die beste verfügbare Methode ist.

Neben statistischen Methoden, die eine rechnerische Korrektur der beschrieben Verzerrung ermöglichen, stellt die Erhebung von weiteren Endpunkten, die auf einer Beurteilung des Tumors bzw. des Tumorwachstums beruhen, eine eigene Säule des Erkenntnisgewinns zum Nutzen einer onkologischen Therapie dar und bedeutet somit, dass entsprechende Endpunkte patientenrelevant sind.

Unstrittig sind an dieser Stelle die Limitationen, die auch diesen Endpunkten unterliegen. So unterliegt der häufig gewählte Endpunkt des progressionsfreien Überlebens (PFS) beispielsweise einer möglichen Verzerrung bei der Erhebung ("assessment-bias"), da er weniger präzise zu erheben ist als z.B. die Feststellung des Todes. Zugleich ist er aber derjenige Endpunkt, der nicht von den verzerrenden Effekten eines Crossovers bzw. von Folge-Therapien beeinflusst wird und somit innerhalb der zu beachtenden Auflagen bei der Gestaltung einer Studie den bestmöglichen Vergleich zwischen Intervention und Kontrollarm ermöglicht.

In Krankheitsentitäten wie dem *NSCLC* ohne Nachweis von Treibermutationen mag der Endpunkt OS, bedingt durch das kurze Gesamtüberleben von etwa einem Jahr, im Vergleich zu PFS als patientenrelevanter erachtet werden. In anderen Entitäten wie beispielsweise dem Kolonkarzinom rückt aufgrund des relativ langen OS und der diversen Therapieoptionen hingegen das PFS als patientenrelevanter Endpunkt zunehmend in den Fokus. Im Falle von zielgerichteten Therapien bei onkogenen Treibermutationen kann das *NSCLC* selbst als Beispiel dienen. 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 allen zuletzt publizierten Studien zum Einsatz dieser Substanzen konnten dramatische Verbesserungen des PFS beobachtet werden. Dies hat zu hohen Crossover-Raten geführt, die den wahren aber unbekannten Effekt des OS verwässert haben und so keinen statistisch signifikanten Unterschied im OS zeigen konnten. Daraus zu folgern, dass der Einsatz

von EGFR-TKI keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben dieser Patientenpopulation habe, ist nicht nachvollziehbar. (Fukuoka 2011 (15): HR PFS = 0,48; HR OS = 1; Crossover = 64,3 %, Rosell_2012 (16): HR PFS = 0,37; HR OS = 1,04; Crossover = 76 %, Maemondo NEJM 2010 (17): HR PFS = 0,3; HR OS = ND; Crossover = 94,3 %, Mitsudomi Lancet Oncol 2010 (18): HR PFS = 0,49; HR OS = 1,23; Crossover = 59 %).

Progressionfreies Überleben (PFS)

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in diesem Dossier die Ergebnisse aus der Top-Line-Summary der randomisierten Phase-III-Studie PROFILE 1007 mit Datenschnitt am 30.03.2012 (Endpunkterhebung durch unabhängigen radiologischen Review) sowie den beiden einarmigen offenen Studien PROFILE 1001 und PROFILE 1005 (Endpunkterhebung durch den Prüfarzt) mit Datenschnitt am 01.06.2011 dargestellt und diskutiert (19),(20). Im Rahmen der Zulassung wird der Nutzen von Crizotinib auch darin gesehen, eine Progression des fortgeschrittenen ALK-positiven *NSCLC* deutlich zu verzögern.

Der Endpunkt PFS ist ein eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt für Patienten mit fortgeschrittenem *NSCLC.* Die Einschätzung, dass PFS einen eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt darstellen kann, wird - in Abhängigkeit von Effektgröße und Risiko-Nutzen-Verhältnis - auch durch die europäische Zulassungsbehörde geteilt:

"Whether an improvement in PFS represents a direct clinical benefit or a surrogate for clinical benefit depends on the magnitude of the effect and the risk-benefit of the new treatment compared to available therapies." (12).

In der aktuell in der Überarbeitung befindlichen Version ist dies ausdrücklich betont:

„Acceptable primary endpoints include cure rate, OS and PFS/DFS. Convincingly demonstrated favourable effects on survival are, from both a clinical and methodological perspective, the most persuasive outcome of a clinical trial. Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient."

In dieser Guideline wird PFS also als patientenrelevant angesehen und auch für das *NSCLC* spezifiziert:

"Improving survival remains the principal objective for patients with *NSCLC* and in many cases OS should be selected as the primary endpoint for confirmatory studies. If, however, the experimental regimen is likely to be well tolerated, PFS benefit might enable a proper benefit – risk assessment, especially if supported by data on HRQoL/PRO." (21).

Eine deutliche Verbesserung des progressionsfreien Überlebens beziehungsweise 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 (22), (23). Diese Auffassung teilt auch das Bundesinstitut für Arzneimittel

und Medizinprodukte, das PFS als patientenrelevant erachtet, wenn die Progression symptomatisch ist und den Endpunkt trotz Einschränkungen als besten Kompromiss bezeichnet (24).

Im Detail begründet sich die Patientenrelevanz folgendermaßen:

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 Symptomen einhergehen und Interventionen notwendig machen, die den Patienten zusätzlich belasten können. Die zytostatische Behandlung des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms - sowohl in der Erstlinientherapie als auch der Zweitlinientherapie - dient daher gemäß der S3-Leitlinie ausdrücklich nicht nur dem Ziel der Lebensverlängerung, sondern auch der Kontrolle bzw. Verbesserung der tumorbedingten Symptomatik (25).Selbst wenn das Leben tatsächlich nicht verlängert werden kann, allerdings das Auftreten von progressionsassoziierten Symptomen, wie beispielsweise das Wachstum von schmerzhaften Knochenmetastasen verzögert wird, so ist dies für den Patienten relevant (26), (27).

Belastung des Patienten durch Symptome die durch den Primärtumor oder Metastasen verursacht werden:

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. Beim Lungenkarzinom kommen besonders häufig Knochen- und Hirnmetastasen vor, die sich in Knochenschmerzen oder neurologischen Auffälligkeiten äußern können (28).

Im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium der Erkrankung nimmt die Prävalenz von Symptomen weiter zu. In diesem Stadium ist ein Großteil der Patienten durch die schwerwiegenden Krankheitssymptome bedeutend in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt (29). Mehr als 80 % der Patienten leiden an Atemnot, Husten oder Schmerzen, etwa 80 % berichten von Appetitlosigkeit und mehr als 40 % von Bluthusten (29).

Natürlich wird auch die Lebensqualität der Patienten durch die Symptomatik beeinflusst. Wie eine Erhebung bei mehr als 1200 Patienten mit fortgeschrittenem *NSCLC* (Stadium IIIB/IV) in Frankreich (n = 613) und Deutschland (n = 600) zeigte, leidet die Mehrzahl der Lungenkarzinom Patienten an verschiedenen Symptomen. Die Symptomatik wurde mittels der LCSS (Lung Cancer Symptom Scale) erfasst, einem validierten Instrument um den Einfluss der Behandlung auf erkrankungsspezifische Symptome zu ermitteln (30). Mit der LCSS werden u.a. 6 definierte Symptome beurteilt: Erschöpfung, Anorexie, Kurzatmigkeit, Husten, Schmerzen und Hämoptysen (Bluthusten). Die Schwere der Symptomatik wird auf einer visuellen Analogskala von 1 bis 100 bewertet. Aus dem Mittel über alle Symptome ergibt sich ein Symptombelastungsindex. 52 % der Patienten befanden sich in der Erstlinientherapie und 48 % erhielten eine Zweitlinientherapie bzw. eine spätere Therapielinie. Aus den Häufigkeits-

angaben kann geschlossen werden, dass die meisten Patienten unter mehreren Symptomen litten: Es berichteten 98 % der Patienten von Erschöpfung; 98 % Anorexie; 94 % Kurzatmigkeit; 93 % Husten; 90 % Schmerzen und 70 % Bluthusten. Aus den Angaben zur Symptomschwere ergab sich ein durchschnittlicher Symptombelastungsindex von 41,2 (Standardabweichung ± 22,3). Die mittlere Schwere für einzelne Symptome ergab folgende Werte (Mittelwert ± Standardabweichung): Erschöpfung 53,9 ± 26,5; Anorexie 53,1 ± 27,9; Husten 41,4 ± 30,9; Kurzatmigkeit 42,9 ± 29,5; Schmerzen 37,2 ± 30,6 und Hämoptyse 19,4 ± 27,9 (31).Die Symptome Dyspnoe, Schmerzen und Appetitlosigkeit werden von Patienten besonders häufig als intensiv und belastend bewertet (32).

Belastung des Patienten durch Metastasen:

Metastasen des Lungenkarzinoms sind vor allem in den Knochen, der Leber, den Nebennieren, im Gehirn und Rückenmark zu finden (28). Aufgrund der schlechten Prognose werden Pleuraergüsse seit 2007 ebenfalls dem metastasierten Stadium zugeordnet (33). 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 auf, sind besonders schmerzhaft und können erhebliche Knochenschädigungen und Lähmungen verursachen (34). 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 (25). 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 (35), (36).

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

Hirnmetastasen sind beim *NSCLC* besonders häufig. Inzidenzschätzungen kommen auf bis zu 64 % betroffener Patienten. Im Falle von Hirnmetastasen ergibt sich ein breites Spektrum von Symptomen wie Kopfschmerzen, Somnolenz, Krampfanfällen, Lähmungen, Wesensveränderung (39). 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) (40), (25), wobei diese therapeutischen Inter-

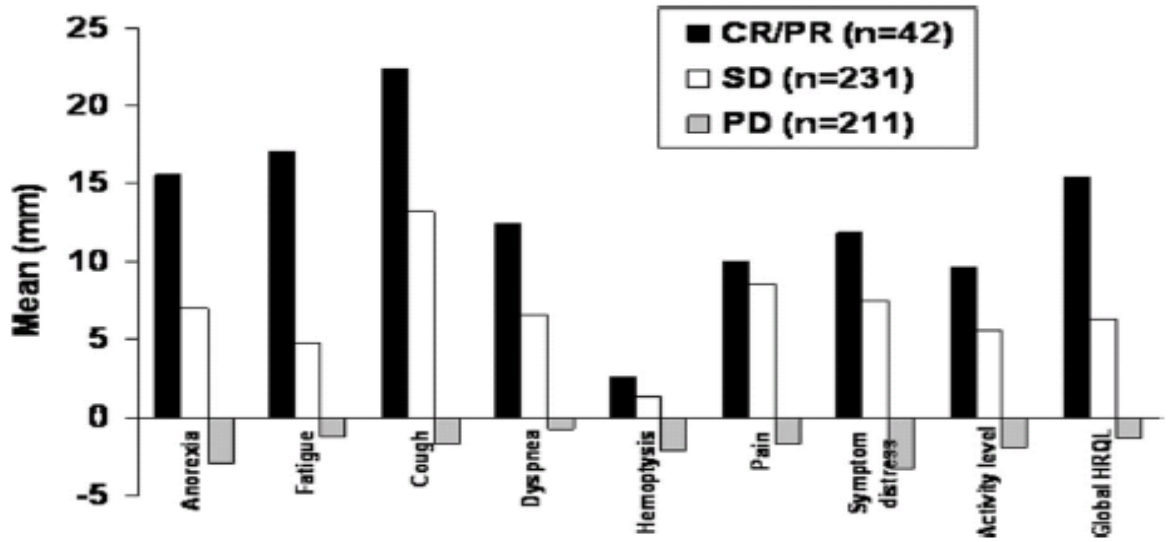
ventionen selbst wieder eine Belastung für den Patienten darstellen. Dies trifft besonders für die chirurgische Resektion und die Ganzhirnbestrahlung zu.

Eine Verzögerung des Tumorprogresses durch eine nebenwirkungsarme Therapie kann die oben beschriebene Tumorsymptomatik herauszögern oder vermindern und die Patientenautonomie sichern. Es erscheint also nahe liegend, dass es in Bezug auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes für die Patienten von Vorteil ist, wenn das progressionsfreie Überleben verlängert wird oder sogar eine Regression des Tumors erreicht werden kann.

Folgende Studien belegen einen Einfluss des PFS auf den Gesundheitszustand von Patienten mit *NSCLC*:

In einer retrospektiven Untersuchung von de Marinis et al wurden Wirksamkeitsendpunkte mit etablierten Messinstrumenten zur Symptomverbesserung bzw. Verschlechterung im Therapieverlauf miteinander in Bezug gesetzt. Untersucht wurden 488 Patienten, die an einer randomisierten Studie zum Vergleich von Pemetrexed mit Docetaxel in der Zweitlinientherapie von Patienten mit *NSCLC* im Stadium III/IV teilgenommen hatten (41). Primärer Endpunkt war das mediane Gesamtüberleben, die sekundären Endpunkte umfassten auch das progressionsfreie Überleben (PFS) und die objektive Ansprechrate. Die Schwere der tumorbedingten Symptome wurde mittels LCSS vor Randomisierung und dann in wöchentlichen Intervallen bewertet. Die Bewertung durch die LCSS war Grundlage zur Bestimmung der Zeit bis zur ersten Symptomverschlechterung (time to first worsening of symptoms, TWS). Für die Korrelation von Tumoransprechen und TWS wurden Daten aus beiden Behandlungsarmen gepoolt. In dieser Untersuchung zeigten Patienten mit Progress - im Gegensatz zu Patienten mit nicht progredienter Erkrankung - eine signifikante Symptomverschlechterung (42). Es wurde auch die statistische Korrelation zwischen TWS und Gesamtüberleben sowie zwischen TWS und PFS untersucht. Für alle der neun Kategorien der LCSS, außer Bluthusten, wurde eine signifikante Korrelation zwischen TWS und PFS gefunden ($p < 0{,}001$ für Anorexie, Husten, Dyspnoe, Schmerzen, Beeinträchtigung durch Symptome, Aktivitätslevel, globale Lebensqualität; $p = 0{,}013$ für Fatigue) (42). Weitere Analysen belegten, dass eine Verzögerung der krankheitsbedingten Symptomverschlechterung auch mit späterer Krankheitsprogression bzw. Tod assoziiert ist. Die Ergebnisse dieser Analyse zeigen, dass eine durch die Therapie erzielte Stabilisierung der Tumorerkrankung ein patientenrelevantes Ziel der palliativen Tumortherapie darstellt, die zu der Linderung von Symptomen maßgeblich beiträgt.

Abbildung. 4-2: Verbesserung von Symptomen gemessen mittels LCSS. Die mittlere maximale Verbesserung im Vergleich zur Ausgangserhebung ist für die einzelnen Skalen dargestellt. Daten von Patienten aus beiden Behandlungsarmen wurden gepoolt und nach jeweils besten Gesamtansprechen kategorisiert (CR/PR = komplette/ partielle Remission, SD = stabile Erkrankung, PD = progressive Erkrankung).



Quelle: de Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, et al. Lung Cancer Symptom Scale Outcomes in Relation to Standard Efficacy Measures: An Analysis of the Phase III Study of Pemetrexed Versus Docetaxel in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2008;3(1):30-6.(42)

Hinweise zum positiven Einfluss speziell einer zielgerichteten Therapie (wie sie auch Crizotinib darstellt) auf die spezifische Symptomatik des *NSCLC* ergeben sich auch aus der finalen Lebensqualitätsanalyse der häufig zitierten IPASS (Iressa Pan-Asia Study). In dieser Studie wurde die Therapie von Patienten mit *NSCLC* mit Gefitinib gegen die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel verglichen. Gewebeproben wurden retrospektiv auf die Präsenz aktivierender EGFR-Mutationen analysiert. Bei den 259 Patienten mit EGFR-Mutation wurde unter Gefitinibtherapie ein signifikant längeres PFS festgestellt als unter der Therapie mit Carboplatin/Paclitaxel Therapie (median 9,5 vs. 6,3 Monate; HR = 0,48, 95 % KI: 0,36-0,64; p <0,001). Bei den Patienten ohne EGFR-Mutation war dagegen unter Gefitinib das PFS signifikant kürzer (median 1,5 vs. 5,5 Monate; HR = 2,85, 95 % KI: 2,05-3,95; p <0,001). Gleiches galt für die objektive Ansprechrate (43). Eine klinisch relevante Verbesserung der Symptomatik entsprechend LCS fand sich bei Patienten mit EGFR-Mutation in 75,6 %, jedoch nur bei 20,2 % der Patienten ohne EGFR-Mutation bei Behandlung mit Gefitinib. Umgekehrt erfuhren 53,9 % der Patienten ohne EGFR-Mutation eine Symptomverbesserung wenn sie die Chemotherapie erhalten hatten, dagegen nur 47,5 % der Patienten mit EGFR-Mutation. In diesem Kontext ist besonders die Zeit bis zur Symptomverschlechterung hervorzuheben. Sie wurde definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten Kontrolltermin bei dem eine Verschlechterung des Gesundheitszustands dokumentiert wurde. Die Zeit bis zur Symptomverschlechterung war bei Patienten mit EGFR-Mutation unter Gefitinib im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel wesentlich länger. Die Erhebung gemäß LCS ergab

bei diesen Patienten im Median 11,3 Monate (95 % KI: 11,0 bis nicht berechnet) vs. 2,9 Monate (95 % KI: 1,5-7,0). Bei Patienten ohne EGFR-Mutation war es umgekehrt (median 1,4 Monate (95 % KI: 0,8-2,1) vs. 4,2 Monate unter Carboplatin/Paclitaxel Therapie (95 % KI 2,8-bis nicht berechnet), d.h. hier war die Zeit bis zur Symptomverschlechterung unter der Therapie mit Carboplatin/Paclitaxel länger. Diese Ergebnisse sind ein klarer Indikator dafür dass ein längeres progressionsfreies Überleben mit einer längeren Zeit bis zur Symptomverschlechterung assoziiert ist (44). Zu betonen ist, dass beide Studien bei bereits vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem *NSCLC* durchgeführt wurden, also einem Patientenkollektiv das dem der in diesem Dossier dargestellten Crizotinib-Studien gleicht.

Ein verlängertes progressionsfreies Überleben geht mit einer längeren Stabilisierung des bestehenden Gesundheitszustandes bzw. besseren Symptomkontrolle einher. Dies ist für Patienten 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. Eine Conjoint-Analyse ("Verbundmessung"; hierbei wird die Präferenz für ein bestimmtes Gut bewertet und untersucht, in welchem Maße einzelne Komponenten des Gutes die Präferenz beeinflussen) bei Patienten mit *NSCLC* (n = 89) zeigt, dass eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens umso wichtiger für die Patienten ist je milder die krankheitsassoziierte Symptomatik ist (45). Interviews bei Patienten mit *NSCLC* kamen zu dem Ergebnis, dass 68 % der befragten Patienten (n = 81; alle hatten Chemotherapieerfahrung) eine Chemotherapie wählen würden, wenn sie die Symptome deutlich reduziert, aber zu keiner Lebensverlängerung führt (46). In einer weiteren Patientenbefragung von 73 Patienten mit Lungenkarzinom, waren 73 % bereit, eine intensive, mit Nebenwirkungen assoziierte Chemotherapie in Kauf zu nehmen wenn damit die Chance zur Verbesserung der Symptomatik bei 70 % liegen würde (47).

Objektive Ansprechrate und assoziierte Endpunkte

Zur vollständigen Darstellung der wesentlichen Studienergebnisse werden für den Endpunkt objektive Ansprechrate (Objective Response Rate = ORR) die bisherigen Analysen aus den beiden einarmigen Studien PROFILE 1001 sowie 1005 mit dem Datenschnitt vom 01.06.2011 und aus der vorläufigen Top-Line-Summary der randomisierten Phase-III-Studie PROFILE 1007 mit Datenschnitt am 30.03.2012 dargestellt und diskutiert. Für die beiden einarmigen Studien wurden zudem als zusätzliche Endpunkte die mediane Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR), die Dauer des Tumoransprechens (DR) und die Krankheitskontrollrate (DCR) zu bestimmten Zeitpunkten erhoben, welche den Endpunkt objektive Ansprechrate genauer charakterisieren [siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1]. Die objektive Ansprechrate wird auch von der europäischen Zulassungsbehörde als adäquater Endpunkt für explorative onkologische Studien angesehen:

“For exploratory studies, ORR is an acceptable endpoint for early evaluation of new medicinal products in NSCLC, though modest response rates may in fact underestimate patient reported benefits. In light of this, endpoints which capture clinical benefit and record palliative control (pain control, weight loss, performance status) may be included in the study design.” (21).

Die ORR zeigt als kombinierter Endpunkt den Anteil der Patienten an, bei welchen durch die Therapie entweder eine komplette Regression des Tumors („complete response“, CR) oder auch eine teilweise Regression des Tumors („partial response“, PR) erreichen werden konnte. Wie für den Endpunkt PFS wird auch hier durch die Anwendung der RECIST-Kriterien eine unmittelbare Beeinflussung der Erkrankung durch die Behandlung angezeigt (s.o.). Es ist nahe liegend, dass eine Regression des Primärtumors und/ oder von Metastasen eine Verbesserung des Gesundheitszustands darstellt, die besonders beim Lungenkarzinom durch eine Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik bedingt ist.

Einfluss der Tumorstabilisierung und des Ansprechens auf die Symptomatik des Lungenkarzinoms

In der bereits dargestellten Publikation von de Marinis et al war das Ausmaß der Symptomverbesserung bei Patienten mit objektiven Tumoransprechen höher als bei Patienten, bei denen lediglich eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden konnte (siehe Abschnitt zu PFS, de Marinis et al). Weitere klinische Studien belegen, dass objektives Tumoransprechen mit der Verbesserung der Symptomatik des Lungenkarzinoms assoziiert ist.

Eine Phase-II-Studie untersuchte ebenfalls retrospektiv die Symptomverbesserung bei Patienten (n = 216) mit fortgeschrittenem *NSCLC*, die mit Gefitinib behandelt wurden (48). Die Patienten wurden im Rahmen der randomisierten Studie entweder mit 250 mg oder mit 500 mg Gefitinib behandelt. Die krankheitsbezogenen Symptome wurden mit der LCS (Lung Cancer Subscale) des FACT-L (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung)-Fragebogens bewertet. Die LCS ist ein validiertes Instrument (49). Die Symptome (Kurzatmigkeit, Husten, Engegefühl in der Brust, Schwierigkeiten beim Atmen, verminderter Appetit, Gewichtsverlust, Denkstörungen ("unclear thinking") werden mittels einer Skala von 0 (stärkste Symptomatik) bis 28 (asymptomatisch) bewertet. In der Studie wurde wöchentlich eine Bewertung der Symptome durchgeführt. Eine Symptomverbesserung (Änderung um mindestens 2 Punkte) wurde von 43,1 % der Patienten mit 250 mg Gefitinib und 35,1 % der Patienten mit 500 mg Gefitinib berichtet. Die objektiven Tumoransprechraten betrugen 11,8 % (250mg Gefitinib) und 8,8 % (500 mg Gefitinib). Zusätzlich konnte bei 30,4 % bzw. 27,2 % der Patienten in der 250- bzw. 500-mg-Gruppe eine stabile Erkrankung erreicht werden. Besonders in der Patientengruppe mit objektivem Tumoransprechen fand sich eine Korrelation zur Symptomverbesserung. In der 250-mg-Gruppe hatten alle Patienten mit Tumoransprechen auch eine Symptomverbesserung. In der 500-mg-Gruppe hatten 90 % der Patienten mit partiellem Ansprechen eine Symptomverbesserung. Von den Patienten mit Krankheitsprogression erlebten dagegen nur 12 % (250-mg-Gruppe) bzw. 20 % (500-mg-Gruppe) eine Symptomverbesserung. Tumoransprechen und Verbesserung der Symptomatik waren also auch in dieser Studie assoziiert.

In der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie BR.21 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit des EGFR-Tyrosinkinase Inhibitors Erlotinib in einer molekular nicht charakterisierten Population von Patienten mit metastasierten *NSCLC* in der Zweit- oder Drittlinientherapie mit Placebo verglichen. Durch die Behandlung mit Erlotinib wurde gegenüber der Kontrollgruppe eine Überlegenheit im medianen Gesamtüberleben gezeigt (50). Dabei wurde auch

die Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30 sowie die Entwicklung der lungenkarzinomspezifischen Symptomatik mittels QLQ-LC13 erhoben. Ausführlich berichtet darüber die Publikation von Bezjak et al. (51). Es wird die „Zeit bis zur Verschlechterung“ von drei wesentlichen, Lungenkarzinom assoziierten Symptomen dargestellt: Husten, Atemnot (Dyspnoe) und Schmerzen. Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden, berichteten für alle drei Symptome von einer längeren medianen Zeit bis zur Symptomverschlechterung (4,9 vs. 3,7 Monate für Husten, p = 0,04; 4,7 vs. 2,9 Monate für Atemnot, p = 0,04 und 2,8 vs. 1,9 Monate für Schmerzen, p = 0,03). Bei Patienten bei denen durch die Therapie ein komplettes oder partielles Ansprechen erreicht werden konnte, war die Wahrscheinlichkeit signifikant höher eine Verbesserung der Symptomatik zu erreichen als bei Patienten mit stabiler oder progredienter Erkrankung.

Generell lässt sich aus diesen Arbeiten ableiten, dass sowohl Tumoransprechen als auch Krankheitsstabilisierung zur einer Symptomverbesserung bzw. Symptomkontrolle bei *NSCLC* führen. Der Effekt scheint umso höher, je besser das Ansprechen auf die Therapie, es besteht also ein Zusammenhang zwischen Tumoransprechen und Symptomkontrolle, der umso stärker scheint je besser das Ansprechen (CR > PR > SD) ist. Eine kurze Zeit bis zum Tumoransprechen, eine lange Tumoransprechdauer und eine hohe Krankheitskontrollrate bilden eine Verbesserung oder zumindest Stabilisierung des Gesundheitszustandes von Patienten mit fortgeschrittenem *NSCLC*. Somit sind diese Kriterien des Tumoransprechens als patientenrelevant in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

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 (3). 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.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die mittels PROs (Patient Reported Outcomes) erfasste Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sind gemäß § 2 Abs.3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung patientenrelevante therapeutische Effekte. Die Verbesserung der Lebensqualität und Symptome der Erkrankung gelten auch nach dem Methodenpapier des IQWIG (3) als patientenrelevanter Endpunkt.

Validität der Erfassung von Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

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 Lungenkarzi-

nom-spezifische Modul QLQ-LC13 erfasst die Lebensqualität 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 EORTC-QLQ-C30 Fragebogens und seines LC-13 Modules werden Selbsteinschätzungen des Patienten hinsichtlich funktioneller Einschränkungen, Krankheitssymptome und globaler Empfindung der Lebensqualität erfragt. Im europäischen Raum wurde der Fragebogen der EORTC Quality of Life Study Group zur Anwendung in onkologischen Studien (und speziell bei der Behandlung des *NSCLC*) empfohlen (10). 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 (52), (53).

Die Veränderung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird anhand des EuroQol (EQ-5D) Fragebogens erhoben. Der EQ-5D deckt als generisches Messinstrument alle relevanten Themenkomplexe der allgemeinen Lebensqualität ab. Dabei erfasst er folgende 5-Dimensionen, die mit jeweils drei möglichen Stufen bewertet werden:

Beweglichkeit/Mobilität

- Die Fähigkeit für sich selbst zu sorgen
- Allgemeine Tätigkeiten
- Schmerzen und körperliche Beschwerden
- Angst und Niedergeschlagenheit (54).

In der Studie PROFILE 1005 wurde aus diesem Instrument die Selbsteinschätzung der Patienten zur visuellen Beeinträchtigung anhand der Visual Analogue Scale (VAS) berichtet. Der EQ-5D Fragebogen, der in zahlreiche Sprachen übersetzt wurde, wird als international standardisiertes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den meisten aktuellen klinischen Studien verwendet. Zudem wurde EQ-5D bereits in mehreren Studien für die Indikation *NSCLC* zur Erfassung der Lebensqualität angewandt und stellt ein validiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität bei *NSCLC* dar (53, 55).

Das Auftreten visueller Beeinträchtigungen und deren Einfluss auf das tägliche Leben der Patienten wurde in der Studie PROFILE 1005 detailliert mit Hilfe des „Visual symptom

assessment questionnaire" (VSAQ-ALK) erfasst. Anhand des VSAQ-ALK Fragebogens wurden 7 Fragen zu Art, Häufigkeit, Zeit, Dauer und Schweregrad der visuellen Beeinträchtigungen erhoben. Weiterhin sollte durch die Patienten eine Selbsteinschätzung zur resultierenden Beeinträchtigung ihrer täglichen Aktivitäten auf einer Skala von 0 bis 10 vorgenommen werden, wobei ein höherer Punktwert eine größere Beeinträchtigung anzeigt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. 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 anhand des Odds Ratio 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 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.

---

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

Entfällt, da keine Meta-Analysen durchgeführt wurden.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. 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.

Entfällt, da keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden.

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 sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte 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. 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.

Für die Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens mussten aufgrund der besonderen Zulassungssituation für Crizotinib (bedingte Zulassung) methodisch sehr heterogene Studien herangezogen werden. Nicht in allen Studien wurden Subgruppen vorab definiert. In den Studien mit definierten Subgruppen sind diese Gruppen teilweise unterschiedlich. Daher werden hier die Subgruppen je Studie dargestellt.

Studie PROFILE 1007

Für die finale Auswertung der Studie PROFILE 1007 sind verschiedene Subgruppenanalysen geplant. Aufgrund der besonderen Zulassungsitutation kann für die Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens von Crizotinib in diesem Dossier lediglich auf eine Top-Line-Summary (TLS) und verschiedene Kongressbeiträge zurückgegriffen werden, die noch nicht als Vollpublikation veröffentlicht wurden. Die TLS umfasst vorläufige Analysen zu wesentlichen Endpunkten, jedoch wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, weshalb die entsprechend statistischem Analyseplan geplanten Subgruppenanalysen hier nicht dargestellt werden sollen. Kongressbeiträge anlässlich des ESMO-Kongresses (28. September 2012) stellten auch Ergebnisse zu Subgruppenanalysen vor und werden hier ergänzend zur TLS herangezogen (56). Auffällig waren hier die Ergebnisse zur stratifizierten Auswertung entsprechend der Behandlung im Chemotherapiearm (Pemetrexed bzw. Docetaxel). Daher sollen im Abschnitt 4.3.1.3.5 die vorläufigen Ergebnisse zu den Endpunkten PFS und ORR für die Subgruppen der mit Pemetrexed bzw. Docetaxel behandelten Patienten jeweils im Vergleich zu den mit Crizotinib behandelten Patienten dargestellt werden.

Für die Darstellung der Ergebnisse zum PFS wurden alle Angaben der Präsentation von Shaw et al. (56) entnommen. Für die Darstellung der Ergebnisse zum ORR wurden das RR sowie die p-Werte (Methode nach Barnard) berechnet.

Weickhardt et al. 2012

Für die nicht randomisierte, vergleichende Studie von Weickhardt 2012 (57) waren keine Subgruppen vordefiniert und es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Shaw et al. 2011

Der in der retrospektiven Analyse von Shaw 2011 (58) durchgeführte Vergleich der Crizotinib-behandelten mit den Crizotinib-naiven Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* wird dadurch erschwert, dass die Anzahl der Vorbehandlungen in der Studie PROFILE 1001 zwischen n = 0 (Crizotinib wurde als Erstlinientherapie eingesetzt) und n = 7 (Crizotinib war die achte Therapielinie) variierte. Dadurch besteht grundsätzlich die Möglichkeit, den Überlebensvorteil durch eine Crizotinibtherapie zu überschätzen. Um den verzerrenden Einfluss der unterschiedlichen Anzahl von Vorbehandlungen so gering wie möglich zu halten, wurde die Gruppe der weniger intensiv vorbehandelten Patienten gesondert betrachtet. Verglichen wurde a) die Subgruppe der nicht-koreanischen Patienten mit ALK-positivem *NSCLC*, die Crizotinib als Zweitlinien- oder Drittlinientherapie erhielten, mit b) der Subgruppe der Patienten mit ALK-positivem *NSCLC*, die Crizotinib-naiv war und andere, näher spezifizierte antineoplastische Behandlungen als Zweitlinientherapien erhalten hatten.

Eine weitere Analyse untersucht, ob die Einbeziehung der Patienten des koreanischen Studienzentrums, die mit Crizotinib als Zweit- oder Drittlinientherapie behandelt wurden, einen Einfluss auf das Ergebnis hat.

Bei Patienten mit ALK-negativem *NSCLC* könnte das Vorhandensein einer EGFR-Mutation ein Effektmodifikator sein. Für den Vergleich zwischen den Crizotinib-behandelten Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* und den Patienten mit ALK-negativem *NSCLC* werden daher die Subgruppen von a) Patienten mit ALK-negativem *NSCLC* bei vorliegender EGFR-Mutation einerseits und von b) Patienten mit ALK-negativem *NSCLC* ohne vorliegende EGFR-Mutation (Wildtyp-Kontrollgruppe) gebildet.

Da für die Subgruppe der Patienten mit ALK-negativem *NSCLC* bei vorliegender EGFR-Mutation zielgerichtete Therapien in Form der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Gefinitib und Erlotinib zur Verfügung stehen, wurde der Einfluss der Gabe eines TKI allgemein und im zweiten Schritt speziell als Gabe in der Zweit- oder Drittlinientherapie untersucht.

Da der Status als Nieraucher oder leichter Raucher als etablierter prognostischer Faktor gilt, wurde sein Einfluss durch Betrachtung von auf Nieraucher und leichte Raucher eingeengte Gruppen analysiert.

PROFILE 1001, PROFILE 1005

Bei den Studien PROFILE 1001 und 1005 handelt sich um einarmige, nicht vergleichende Studien der Phase I (PROFILE 1001) bzw. II (PROFILE 1005), in denen keine Subgruppen vordefiniert waren. Es wurden daher zunächst keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Retrospektiv wurden die Ergebnisse dennoch auch für verschiedene Subgruppen analysiert (siehe retrospektive Analyse (Intra- und Interpatienten-Analyse) und Shaw et al. 2011 im Abschnitt 4.3.2.2 und Abschnitt 4.3.2.3.3.2).

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 Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11]Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

[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 ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[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.*

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

- *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 wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
A8081002 (NCT00965731)	nein	laufend	ca. 39 Monate	Erlotinib plus Crizotinib (A), Erlotinib (B)
A8081007 (NCT00932893)	ja	laufend	ca. 42 Monate	Crizotinib (A), Pemetrexed oder Docetaxel (B)
A8081014 (NCT01154140)	nein	laufend	ca. 36 Monate	Crizotinib (A), Pemetrexed/Cisplatin oder Pemetrexed/Carboplatin (B)
A8081017	nein	Abgebrochen*	0 Monate	Informationen / Prüfpläne liegen nicht vor
A8081024	nein	Abgebrochen*	0 Monate	Informationen / Prüfpläne liegen nicht vor
A8081026	nein	Abgebrochen*	0 Monate	Informationen / Prüfpläne liegen nicht vor
A8081028	nein	Abgebrochen*	0 Monate	Crizotinib (A), Pemetrexed oder Docetaxel (B)
A8081029	nein	genehmigt	0 Monate	Crizotinib (A), Pemetrexed/Cisplatin oder Pemetrexed/Carboplatin (B)

*Abgebrochen (“cancelled”): Studie wurde vor Einschluß von Probanden/Patienten abgebrochen

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus wurde mit Stand 13.08.2012 abgebildet.

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

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
A8081002 (NCT00965731)	Laufende Studie, keine (Zwischen-)Ergebnisse verfügbar
A8081014 (NCT01154140)	Ausschließlich nicht-vorbehandelte Patienten
A8081017	Studie vor Einschluss des ersten Patienten abgebrochen
A8081024	Studie vor Einschluss des ersten Patienten abgebrochen
A8081026	Studie vor Einschluss des ersten Patienten abgebrochen
A8081028	Studie vor Einschluss des ersten Patienten abgebrochen
A8081029	Ausschließlich nicht-vorbehandelte Patienten, noch keine Patienten eingeschlossen

Zusätzlich erwähnt werden soll die Studie A8081032, die allerdings Patienten mit c-Met-positivem NSCLC betrifft und damit außerhalb des Indikationsgebiets (ALK-positives NSCLC) liegt.

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Es wurden insgesamt n = 360 Treffer identifiziert (Siehe Anhang 4-A zum Ablauf der Literaturrecherche). Nach Ausschluss von Duplikaten (n = 82) verblieben n = 278 Treffer, für die die Titel- und Abstract-Sichtung durchgeführt wurde. Anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs wurden alle Publikationen nach der Titel- und Abstract-Sichtung ausgeschlossen. Es verblieben also keine Volltexte, für die eine Sichtung durchzuführen wäre. Somit wurde keine RCT durch die systematische bibliografische Literaturrecherche gefunden.

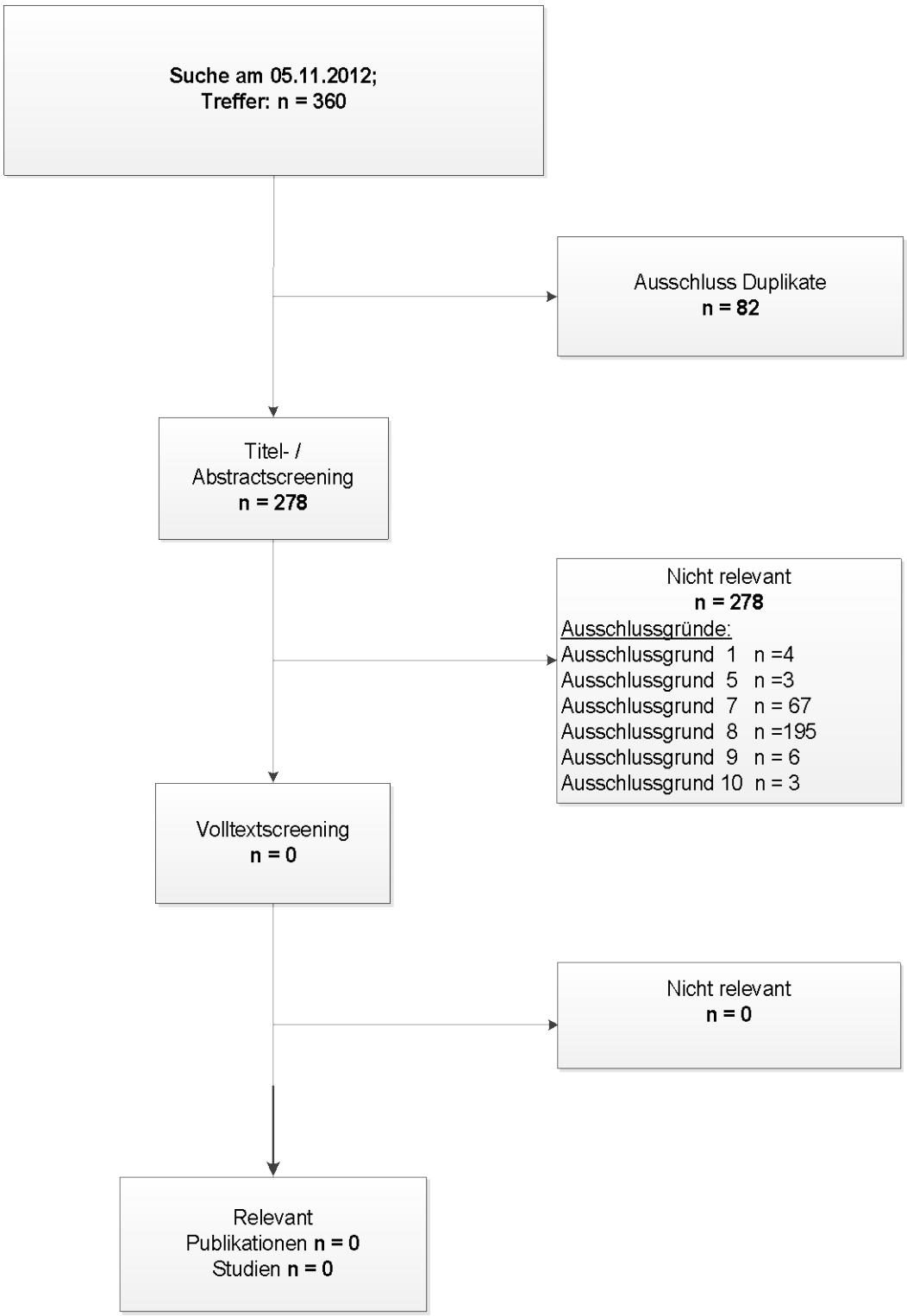


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-3: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])**
NCT00932893 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	clinicaltrials.gov.(59), (60)	ja	nein
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht 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 für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien)

und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Randomisierte kontrollierte Studie						
PROFILE1007 NCT00932893	**ja**	**ja**	**Nein**	**ja [(61), (56)]**	**ja [(59), (60)]**	**nein**

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

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

Der komplette Studienbericht lag zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers noch nicht vor. Zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers konnte auf folgende Quellen zurückgegriffen werden, die vorläufige Ergebnisse zur Studie PROFILE 1007 darstellen:

- Top-Line-Summary zur Studie A8081007
- Shaw et al. (2012) Phase III Study of Crizotinib vs Pemetrexed or Docetaxel Chemotherapy in Patients with Advanced ALK-Positive *NSCLC* (PROFILE 1007). Präsentation vom 28. September anlässlich des 37. ESMO-Kongress in Wien (56)

Diese beiden Quellen werden daher als vorläufiger Studienbericht angesehen.

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-F zu hinterlegen.

Tabelle 4-5: 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 **NCT00932893**	RCT, offen, multizentrisch, multinational, zweiarmig, Phase III, Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie	Erwachsene, mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie 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)	Ca. 42 Monate	Länder: Australien, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Japan, Südkorea, Russische Föderation, Spanien, Großbritannien, USA Zeitraum: Laufende Studie, Rekrutierung abgeschlossen, (Rekrutierung Februar 2010 – Februar 2012) Geplantes Studienende: März 2013	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 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Crizotinib**	**Standard of Care**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
PROFILE1007 NCT00932893	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 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)** Median (Min, Max)	**Geschlecht w /m N (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig***
PRO-FILE1007				
Crizotinib	173	51 (22, 81)	98 (56,6)/ 75 (43,4))	Weitere Baseline-Charakteristika finden sich in Tabelle 4-8: Charakteristika der Patienten in der Studie PROFILE 1007
Chemo-therapie	174	49 (24, 85)	96 (55,2)/ 78 (44,8)	

Tabelle 4-8: Charakteristika der Patienten in der Studie PROFILE 1007

	Crizotinib N = 173	**Chemotherapie N = 174**
Alter (Jahre)		
Median (Min, Max)	51 (22, 81)	49 (24, 85)
Jahre: n (%)		
< 45	63 (36,4)	63 (36,2)
45 < 55	41 (23,7)	47 (27,0)
55 < 65	42 (24,3)	41 (23,6)
≥ 65	27 (15,6)	23 (13,2)
Geschlecht: n (%)		
Männlich	75 (43,4)	78 (44,8)
Weiblich	98 (56,6)	96 (55,2)
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	72 (41,6)	65 (37,4)
1	84 (48,6)	95 (54,6)
2	16 (9,2)	14 (8,0)
Raucherstatus: n (%)		
Nieraucher	108 (62,4)	111 (63,8)
Frühere Raucher	59 (34,1)	54 (31,0)
Raucher	5 (2,9)	9 (5,2)
Histologie: n (%)		
Adenokarzinom	163 (94,2)	160 (92,0)
Plattenepithelkarzinom	0 (0,0)	3 (1,7)
Großzelliges Karzinom	1 (<1,0)	1 (<1,0)
Adenosquamöses Karzinom	4 (2,3)	3 (1,7)
Andere	4 (2,3)	7 (4,0)
Erkrankungsstadium*: n (%)		
Lokal fortgeschrittenes *NSCLC* (Stadium IIIb)	7 (4,0)	16 (9,2)
Metastasiertes *NSCLC* (Stadium IV)	165 (95,4)	158 (90,8)
Hirnmetastasen: n (%)		

	Crizotinib N = 173	**Chemotherapie N = 174**
Ja	60 (34,7)	60 (34,5)
Nein	113 (65,3)	114 (65,5)
Vorherige Therapie mit EGFR-TKI: n (%)		
Ja	20 (11,6)	21 (12,1)
Nein	153 (88,4)	153 (87,9)
* Stadium ist für einen Patienten im Crizotinibarm nicht beschrieben		

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

PROFILE 1007

Nicht alle unten aufgeführten Analysen, die im statistischen Analyseplan der Studie genannt sind (4), werden in dem vorliegenden Dossier dargestellt. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung lag eine Top-Line-Summary (TLS) vor(19), in der die wesentlichen Ergebnisse dargestellt werden, die auch im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben sind. Der komplette Studienreport mit allen unten aufgeführten Analysen ist für das erste Quartal 2013 zu erwarten.

Bei der Studie PROFILE 1007 handelt es sich um eine offene, multizentrische, multinationale, randomisierte, kontrollierte Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie der Phase III.

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. Der ECOG-Performance-Status 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. 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. 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 Leberfunkti-

on 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.

Die Behandlung im Rahmen der Studie wurde durchgeführt bis: a) zur Feststellung einer Progression nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch eine unabhängige radiologische Beurteilung (Independent Radiology Review, IRR), b) zum Auftreten nicht aktzepabler Toxizität, c) zu einer Behandlungspause von mehr als 6 Wochen, weil die Behandlung nicht toleriert wird oder d) zur Verschlechterung der allgemeinen Krankheitssymptomatik. (Weitere übliche Gründe, die zum Abbruch der Behandlung führen siehe Studienprotokoll (61)). Patienten, bei denen nach Ermessen des Prüfarztes ein klinischer Nutzen zu erwarten war, können die Behandlung mit der Studienmedikation auch nach Feststellung des entsprechend RECIST festgestellten Krankheitsfortschritts fortsetzen. Die Patienten aus Arm B können bei Progression nach RECIST-Kriterien in die einarmige Crizotinib-Studie PROFILE 1005 eingeschlossen werden.

Als zusätzliche Medikation zur Behandlung der Tumorerkrankung waren lediglich supportive Maßnahmen, wie bspw. Antiemetika, Analgetika oder Megestrol acetat (zur Behandlung einer Anorexie) erlaubt.

Folgende primäre und sekundäre Endpunkte wurden festgelegt:

Im Folgenden werden nur die primären und sekundären Zielkriterien genannt, für die auf Basis der vorläufigen TLS in diesem Dossier Ergebnisse präsentiert werden können.

Primärer Endpunkt 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 wie folgt berechnet: Dauer PFS in Monaten = (erstes Ereignisdatum - Randomisierungsdatum + 1)/30,4.

Die radiologischen Untersuchungen zur Beurteilung der Progression wurden in sechswöchigen Intervallen beginnend ab dem Datum der Randomisierung durchgeführt. Unabhängig davon konnten zusätzliche radiologische Untersuchungen bei vermuteter Krankheitsprogression durchgeführt werden. Wenn eine Krankheitsprogression zwischen geplanten Terminen dokumentiert wurde, wird das aktuelle Datum der dokumentierten Progression als unzensierter Wert in der PFS-Analyse verwendet.

Sekundärer Endpunkt OS:

Definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeder Todesursache. OS wird in Monaten wie folgt berechnet: Dauer OS in Monaten = (Datum des Todes - Randomisierungsdatum + 1)/30,4. Für Patienten, die nicht nachbeobachtet werden konnten

oder ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie 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.

Sekundärer Endpunkt ORR:

Definiert als Prozentsatz der Patienten mit komplettem Anprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR), bestimmt durch unabhängige radiologische Beurteilung (Independent Radiology Review (IRR)) nach RECIST 1.1, im Verhältnis zur Full-Analysis (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 für keinen Zeitpunkt eine Tumorevaluation vorliegt (weder Baseline noch später)
- für die keine adäquate Baseline-Tumorevaluation vorliegt
- wenn sie eine andere antineoplastische Behandlung als die Studienmedikation erhielten, bevor ein CR oder PR festgestellt wird
- wenn sie sterben, eine Krankheitsprogression erfahren oder aus irgendeinem Grund die Studie abbrechen, bevor ein CR oder PR festgestellt wird

Sekundäre Endpunkte 6-Monats- und 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten:

Definiert als Wahrscheinlichkeit, 6 Monate bzw. 1 Jahr nach Randomisierung zu überleben. Die Wahrscheinlichkeit wird durch Kaplan-Meier-Schätzung bestimmt.

Die Primäranalysen der Endpunkte PFS, ORR, DCR, DR und TTR basieren auf dem IRR. Sekundäranalysen von PFS und ORR beruhen auf dem Bericht der Tumorevaluation des Prüfzentrums.

Sekundäre Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen und Arzneimittelsicherheit:

- Art, Häufigkeit, Ausprägung, Zeitpunkt, Schwere und Kausalzusammenhang der unerwünschten Ereignisse und abnormen Laborwerte (Schweregrad gemäß National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0)
- Ejektionsfraktion bestimmt durch MUGA-Scans (Multiple Gated Acquisition Scan; szintigrafische Untersuchung der Herzfunktion; in Frankreich und Italien konnten auch echokardiographische Untersuchungen durchgeführt werden)

- Ophthalmologische Befunde: Sehschärfe sowie Ergebnisse der Funduskopie und Spaltlampenuntersuchung

- EKG-Parameter einschließlich QT-Intervall, Herzfrequenz, RR-, PR-Intervall und QRS-Dauer

Sekundäre Zielkriterien zu „Patient Reported Outcomes“ (PRO) - von den Patienten berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität und krankheitsspezifische Symptome:

- Die Beurteilungen der Patienten in Bezug auf globale Lebensqualität; funktionale, Lungenkarzinom-spezifische Symptome, generellen Gesundheitsstatus und visuelle Symptome wurden mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D sowie dem Visual Symptom Assessment Questionnaire (VSAQ)-ALK erhoben.

- Der Visual Symptom Assessment Questionnaire (VSAQ)-ALK ist ein Messinstrument, das auf Grundlage der in früheren Studien mit Crizotinib von Patienten berichteten visuellen Effekte entwickelt wurde und 7 Skalen zu Häufigkeit, Dauer, Störpotential sowie Auswirkungen der Sehstörungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens beinhaltet.

- Die Zeit bis zur Verschlechterung (Time to Deterioration, **TTD**) der von den Patienten berichteten Symptome Schmerzen, Husten und Atemnot ist ist definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem frühesten Zeitpunkt einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte nach EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 vs. der Ausgangserhebung. Falls vor Erreichen des primären Endpunktes PFS keine Verschlechterung eintritt, werden die Patienten mit der letzten von den Patienten berichteten Bewertung der Symptome zensiert. Eine Veränderung um mindestens 10 Punkte gilt für den individuellen Patienten als klinisch relevant (62).

Statistische Entscheidungsregeln und Power der Studie

PFS: Die Fallzahl von 288 Patienten (217 PFS-Ereignisse) wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 90 % die Überlegenheit von Arm A über Arm B zeigen, bei der Annahme von einer 1,56 fachen Verbesserung gegenüber Arm B (Mediane PFS 7 vs. 4.5 Monate; HR = 0,643) basierend auf einem einseitigen Log-Rank Test auf dem 2,5 % Signifikanzniveau.

Für den Fall, dass Ereignisse zensiert werden - auf Grund möglicher Differenzen zwischen den Prüfärzten und dem IRR - können bis zu 30 Patienten zusätzlich eingeschlossen werden, was zu einer absoluten Fallzahl von 318 Patienten führt.

OS: Das mediane OS für Arm B wird auf 8 Monate geschätzt. Bei einem einseitigem α von 0,025 und einer Interimsanalyse (zum Zeitpunkt der PFS-Analyse) hat die Studie 80 % Power mit 241 Todesfällen einen Anstieg des OS um 44 % zu zeigen. Die tatsächliche Anzahl der

Todesfälle für die finale OS-Analyse wird basierend auf der Anzahl der beobachteten Todesfälle zum Zeitpunkt der PFS Analyse ermittelt.

Interimsanalysen

Für den primären Endpunkt PFS ist keine Interimsanalyse vorgesehen. Die Daten zum OS werden jeweils zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse und zum Zeitpunkt der finalen OS-Analyse analysiert.Für die Interimsanalyse werden die Grenzen nach O´Brien-Fleming mittels der Lan-DeMets-Annäherung bestimmt.

Randomisierung

Blockrandomisierung, Stratifizierung nach ECOG-Performancestatus (0-1, 2), Hirnmetastasen (vorhanden, nicht vorhanden) und vorheriger Behandlung mit EGFR-Inhibitor (ja, nein). Die Patienten werden, basierend auf zufällig permutierendem Blockdesign und mittels zentralisiertem Interactive Voice Response System (IVRS)/website, 1:1 entweder Crizotinib (Arm A) oder Pemetrexed/Docetaxel (Arm B) zugeteilt. Die Randomisierung ist stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0-1 vs. 2), Hirnmetastasen (ja/nein), vorheriger Behandlung mit EGFR-Inhibitor (ja/nein).

Allgemeines

Um den "family-wise Type 1 error" für den Vergleich zwischen Arm A und Arm B zu kontrollieren, wird ein Step-Down-Verfahren angewandt. Die Wirksamkeitsendpunkte werden in folgender Reihenfolge getestet: PFS, ORR, OS und DCR.

Es sind keine weiteren Adjustierungen für multiples Testen der sekundären und unterstützenden Hypothesen geplant.

Sekundäre und unterstützende Analysen:

Die primäre und alle sekundären Analysen für PFS und ORR werden auf dem Niveau von $\alpha = 0{,}025$ ausgeführt.

Die OS-Analyse zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse wird auf dem Niveau durchgeführt, das durch die Spending-Function Boundaries und der tatsächlichen Anzahl an OS-Ereignissen zum Zeitpunkt der PFS-Analyse bestimmt wird. Die finale OS-Analyse wird auf einem Niveau durchgeführt, das auf Basis der Anzahl der beobachteten Ereignisse zum Zeitpunkt der Interimsanalyse bestimmt wurde.

DCR wird auf dem gleichen α-Niveau geprüft wie OS.

Zeitpunkt der Auswertung

Für die Studie wird ein Datenschnitt durchgeführt, wenn 217 PFS-Ereignisse aufgetreten sind. Alle PFS-Ereignisse, Fälle von Krankheitsprogression (entsprechend IRR) und Todesfälle, die bis dahin erfasst wurden, gehen in die primäre PFS-Analyse ein.

Statistische Methoden:

Analyse von zeitabhängigen Endpunkten:

Die Endpunkte "Zeit bis zu Eintreffen eines bestimmten Ereignisses" (time-to-event endpoints) werden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet und - falls anwendbar - grafisch dargestellt. Der Median (und andere Quantile) sowie zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle werden für jeden Zeitpunkt erstellt.

Die "time-to-event"-Endpunkte der beiden Behandlungsarme werden mittels einseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Tests verglichen. Das Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach den Baseline-Stratifizierungsfaktoren, wird angepasst und das HR sowie das zugehörige zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall wird bereitgestellt.

Mittels Cox-Proportional-Hazard-Modellen wird der potentielle Einfluss der Baseline-Stratifizierungsfaktoren und anderer Baseline-Patientencharakteristika auf die Endpunkte untersucht. In einem zweistufigen Selektionsprozess sollen die final relevanten Faktoren aus den Baseline-Patientencharakteristika identifiziert werden (siehe Kapitel Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren, Abschnitt 4.2.5.5).

Analyse der binären Endpunkte:

Für binäre Endpunkte werden die Raten in beiden Behandlungsarmen mittels zweiseitigem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach den Baseline-Stratifizierungsfaktoren) und mittels eines nicht-stratifizierten Tests, z.B. einseitigem Pearson-Test, verglichen. Zusätzlich werden Punktschätzer der Raten mit den entsprechenden exakten zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervallen für jeden Behandlungsarm erstellt (Exaktmethode basierend auf F-Verteilung).

Analyse der kontinuierlichen Daten:

Für kontinuierliche Daten werden deskriptive statistische Kennzahlen ermittelt, einschließlich Mittelwert, Standardabweichung, Median, minimaler und maximaler Wert.

Analyse der kategorischen Daten:

Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten wird für jede Kategorie erstellt.

Analyse der PRO

Für die Analyse der globalen Lebensqualität, Lungenkrebs-spezifischen Symptome, von Gesundheitsstatus und Hospitalisierung werden Mixed-Effects-Modelle für wiederholte Messungen angewendet. Jedes Modell enthält einen Term für die Konstante (Intercept), den linea-

ren Zeittrend (Wochen), die Behandlungsgruppe, eine Baseline-Kovariable und einen Interaktionsterm [Behandlung x Zeit].

Analyse-Populationen

Im Folgenden werden nur die Analyse-Populationen dargestellt, für die auf Basis der vorläufigen TLS in diesem Dossier Ergebnisse dargestellt werden können.

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 die Endpunkte ORR, DCR, PROs, 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 (56).

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 unerwünschte Ereignisse und die Bewertung der Behandlung werden sie jedoch entsprechend der tatsächlichen Behandlung, die sie erhielten, zugewiesen.

Protokollverletzungen

Alle Protokollverletzungen, die statistische Anaylsen oder Analysepopulationen betreffen, werden beschrieben. Es werden keine Patienten aufgrund von Protokollverletzungen von den Primäranalysen ausgeschlossen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
PROFILE1007 NCT00932893	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie wurde eine Blockrandomisierung durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert für wesentliche Patientencharakteristika (ECOG-Performance-Status, 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 (IRR) durchgeführt, d.h., die Personen, die die Bewertung der radiologischen Befunde durchführten, waren für die Behandlung verblindet.

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

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Dauer bis zur Verschlechterung von Symtpomen (TTD)	Progressions-freies Überleben (PFS)	Objektive Ansprechrate (ORR)
PROFILE 1007	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkt 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
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-11: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben (PFS)

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation von objektiver Tumorprogression oder Tod

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1007	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der primäre Endpunkt PFS ist definiert als die Dauer von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer objektiven Krankheitsprogression bzw. bis zum Tod. Die objektive Krankheitsprogression wird durch eine unabhängige, 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. Da außerdem das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig ist, ist auch für den Endpunkt PFS von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

Tabelle 4-13: Ergebnisse für Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Crizotinib**		**Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)**		**Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	
	Ereignis/N	**Median (Monate)**	**Ereignis/N**	**Median (Monate)**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
PROFILE 1007						
Unabhängige radiologische Bewertung (IRR)	100/173	7,7	127/174	3,0	0,487 [0,371-0,638]	<0,0001
Bewertung durch den Prüfarzt	100/126	8,2	127/125	2,8	0,416 [0,314-0,552]	<0,0001

Ereignis = Anzahl der Patienten mit Progression oder Tod

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

p-Wert basiert auf einem 1-seitigen, stratifiziertem Log-Rank-Test

Quelle: (19), Pfizer. Xalkori (crizotinib) 200 mg and 250 mg Hard Capsules. Study A8081007 Top-Line-Summary. 2012.

Die Auswertung des primären Endpunktes erfolgte auf der Basis von 217 PFS-Ereignissen (19) in der FA-Population und die Ergebnisse sind in Tabelle 4-13 dargestellt. Bei insgesamt n = 217 Patienten wurde eine Progression der Tumorerkrankung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung beobachtet oder sie waren verstorben. Es ergab sich ein signifikanter Vorteil von Crizotinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed, welche sich in einem Hazard Ratio (HR) von 0,487 (95 % KI: 0,371-0,638) mit einem p-Wert von <0,0001 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.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden, weil nur eine RCT vorlag.

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.

4.3.1.3.2 Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – 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
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Zeit (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeder Todesursache

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1007	niedrig	nein	ja	nein	ja	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, bei Progression auf Crizotinib zu wechseln. Dieses Crossover von Patienten im Chemotherapiearm nach Erreichen des Endpunkts PFS stellt sich wie folgt dar: Bisher sind 108 (62 %) dieser Patienten nach Progression der Erkrankung in die Studie 1005 aufgenommen worden, um Crizotinib zu erhalten. Dadurch wird möglicherweise das OS für den Chemotherapiearm deutlich überschätzt. Es ist vorgesehen in der finalen OS-Analyse mit geeigneten Methoden zu schätzen, wie groß der Einfluss durch Crossover ist (14); für die in diesem Dossier dargestellten Ergebnisse zum OS liegen entsprechende Analysen nicht vor. Zur möglichen Verzerrung des Endpunkts OS durch Crossover siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.

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

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anzahl Ereignisse, medianes OS und HR

Studie	Crizotinib		Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	
	Ereignis/N	Median (Monate)	Ereignis/N	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
PROFILE 1007	49/173	20,3	47/174	22,8	1,021 [(0,677-1,540]	0,5394
Ereignis = Anzahl der Patienten mit Progression oder Tod N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe p-Wert basiert auf einem 1-seitigen, stratifiziertem Log-Rank-Test						

Quelle: (19), Pfizer. Xalkori (crizotinib) 200 mg and 250 mg Hard Capsules. Study A8081007 Top-Line-Summary. 2012.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten und 1 Jahr

Studie	Crizotinib		Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed)	
	Überlebenswahrscheinlichkeit (%)		Überlebenswahrscheinlichkeit (%)	
	6 Monate	1 Jahr	6 Monate	1 Jahr
PROFILE 1007	87	70	84	72

Quelle: (19), Pfizer. Xalkori (crizotinib) 200 mg and 250 mg Hard Capsules. Study A8081007 Top-Line-Summary. 2012.

Die im Dossier herangezogene Auswertung der Gesamtüberlebenszeiten (19) wurde zu einem Zeitpunkt durchgeführt, an dem erst 40 % der Todesfälle eingetreten sind, die für die finale OS-Analyse vorgesehen sind. Auf Basis dieser vorläufigen Ergebnisse zum OS lässt sich kein Überlebensvorteil für einen der beiden Therapiearme ableiten. Für den Vergleich von Crizotinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) zeigt dies das HR von 1,021 (95 % KI: 0,677-1,540) und der p-Wert von 0,5394 an. Die 6-Monats- und 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit betrugen 87 % und 70 % für Patienten im Crizotinibarm und 84 % bzw. 72 % für Patienten im Chemotherapiearm. Es ist zudem hervorzuheben, dass 108 (62 %) Patienten aus dem Chemotherapiearm nach dem Erreichen des Endpunkts PFS, d.h. nach Progression der Erkrankung, in die Studie 1005 aufgenommen wurden (Crossover), um Crizotinib zu erhalten. Diese Patienten bleiben gemäß dem ITT-Ansatz für die Analyse des OS der randomisierten Therapie, also dem Chemotherapiearm, zugeordnet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ergeb-

nisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden, weil nur eine RCT vorlag.

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.

4.3.1.3.3 Endpunkt objektive Ansprechrate (ORR) – 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
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von objektive Ansprechrate (ORR)

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) bestimmt durch unabhängige radiologische Beurteilung (IRR)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1007	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das ORR wird durch eine unabhängige radiologische Bewertung (IRR) festgestellt, d.h., die Endpunkterheber waren verblindet. 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. Da außerdem das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig ist, ist auch für den Endpunkt ORR von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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 4-20: Ergebnisse für Endpunkt ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Crizotinib		Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed)		Behandlungseffekt (Crizotinib vs. Chemotherapie)	
	Ereignis/N	ORR (95 %-KI)	Ereignis/N	ORR (95 %-KI)	RR (95 %-KI)	p-Wert*
PROFILE 1007	112/173	65 % (58-72 %)	35/174	20 (14-26 %)	3,22 [2,35-4,41]	<0,0001
* zweiseitig, Methode nach Barnard						

Quelle: (19) sowie ergänzende Berechnung von RR und p-Wert (Methode nach Barnard).

Die ORR lag im Crizotinibarm bei 65 % (95 % KI: 58-72 %) und im Chemotherapiearm bei 20 % (95 % KI: 14-26 %). Daraus ergibt sich ein signifikanter Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie (p <0,0001). Das relative Risiko (RR) lag bei 3,22 (95 % KI: 2,35-4,41) mit einem p-Wert <0,0001.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden, weil nur eine RCT vorlag.

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.

4.3.1.3.4 Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) – 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 Ergebnis-

se, 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
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE)

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007 A8081007	Anzahl/Anteile Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) • alle unerwünschten Ereignisse (UE) • unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad 3 oder höher • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • unerwünschte Ereignissen, die zum Tod führten • behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse • behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad 3 oder höher • schwerwiegende behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse* • hepatische Ereignisse, Transaminasenanstieg

Nachfolgend wird die Operationalisierung des Endpunktes "unerwünschte Ereignisse" (UE) detaillierter dargestellt:

Unerwünschte Ereignisse (UE)

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.

Berichtszeitraum

Der Berichtszeitraum für unerwünschte Ereignisse umfasst den gesamten Behandlungszeitraum der Studientherapie einschließlich einer 28-tägigen Periode nach der letzten Einnahme der jeweiligen Studienmedikation.

Beurteilung des Schweregrads nach CTCAE

Die unerwünschten Ereignisse wurden vom Prüfarzt anhand der CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) (Version 3.0) 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)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Als 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 schwerwie-

gendes, unerwünschtes Ereignis mit CTCAE-Schweregrad 5 (Tod im Zusammenhang mit dem UE) berichtet werden.

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse

UE werden als behandlungsbedingt (treatment-related) angesehen, wenn der Prüfarzt sie im kausalen Zusammenhang mit dem Studienmedikament betrachtet, oder der kausale Zusammenhang vom Prüfarzt als "unbekannt" berichtet wurde.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1007	niedrig	nein	ja	nein	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse erfolgt entsprechend dem vorab erstellten statistischen Analyseplan (allerdings umfassen die hier dargestellten Ergebnisse, die auf der vorläufigen TLS basieren, nicht alle im statistischen Analyseplan genannten Analysen). In die Analyse 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 Verzerrungspotential gerechnet werden muss.

Folgende Punkte können zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial in Bezug auf UE führen:

Unterschiedliche Dauer der Behandlung mit Studienmedikation

Zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung (Datum der Finalisierung der TLS: 17.06.2012) war die Studie noch nicht abgeschlossen. Hierdurch ist die Erfassung unerwünschter Ereignisse insbesondere bei Patienten mit guter Prognose bzw. gutem Ansprechen auf die jeweilige Studientherapie noch nicht abgeschlossen. Alle Patienten wiesen - vorbehaltlich eines vorzeitigen Therapieabbruchs bzw. Todes - einen Beobachtungszeitraum von mindestens 1 und maximal 24 Monaten auf. Dies führt zusammen mit der durch die Wirksamkeit gesteuerten Therapiedauer zu einer hohen Bandbreite an individuellen Beobachtungsfenstern für unerwünschte Ereignisse.

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

- Durch die im Median 4,7 Monate längere Behandlungszeit mit Crizotinib (7,7 Monate) als mit Pemetrexed oder Docetaxel (3 Monate) 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 (s. Abschnitt4.3.1.2.1). 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 autreteten 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 SAE in der Studie PROFILE 1007 berichtet, danach erfolgt die Dokumentation von UEs 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 zu Ungunsten von Crizotinib verzerrt und somit für den Nachweis und die Beurteilung des Ausmaßes eines Zusatznutzens ungeeignet. Daher ist von einem hohen Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE auszugehen.

Erweiterung des Studienprotokolls zur Betrachtung von UE von besonderem Interesse

Als Ereignisse von besonderem Interesse wurde das Studienprotokoll der PROFILE 1007 am 11.01.2011 um Sicherheitsrichtlinien für potentiell behandlungsbedingte Hepatotoxizität erweitert; hepatische Ereignisse wurden als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse separat berichtet.

Aus diesen Anweisungen im Studienprotokoll könnten sich Verzerrungen für die Erfassung und Schweregradbewertung von unerwünschten Ereignissen durch die fehlende Verblindung des Prüfarztes ergeben. Die Kausalitätsbewertung durch den Prüfarzt kann grundsätzlich durch die Kenntnis der Studienbehandlung beeinflusst sein. So kann ein möglicher kausaler Zusammenhang mit einer Crizotinib-Behandlung alleine aufgrund einer erhöhten Achtsamkeit für potentielle Risiken eines neuen Wirkstoffs erfolgen, wohingegen die Kausalitätsbewertung eines Ereignisses im Rahmen einer Docetaxel- oder Pemetrexed Behandlung auf Basis der Fachinformation und einem größeren Erfahrungsschatz mit der Substanz erfolgen kann. Ausmaß und Richtung einer hieraus resultierenden potentiellen Verzerrung sind jedoch nur schwer beurteilbar. Ähnliches gilt für die therapeutischen Entscheidungen des Prüfarztes bezüglich Unterbrechung und Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE.

Für alle anderen Parameter zur Verträglichkeit sind keine relevanten Verzerrungen zu erwarten.

Fazit Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE

Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE auszugehen. Durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm ist die Wahrscheinlichkeit für UE höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib dadurch überschätzt werden.

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

Alle unerwünschten Ereignisse im Überblick

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Überblick über die Anzahl und Anteile von Patienten mit UE und Todesfällen

Studie	**Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse und Todesfälle N (%)**		
		Crizotinib (n = 172)	Chemotherapie (n = 171)
PROFILE 1007	**Alle ("all causality")**		
	Alle UE	172 (100)	168 (98,2)
	UE ≥ Grad 3 CTCAE	76 (44,2)	72 (42,1)
	Schwerwiegende UE	64 (37,2)	40 (23,4)
	Schwerwiegende UE (Grad 3/ 4 CTCAE)	34 (19,8)	29 (17)
	UE, die zum Therapieabbruch führten	30 (17)	23 (14)
	Alle Todesfälle	25 (14,5)	7 (4,1)
	Behandlungsbedingt ("treatment-related")		
	Alle UE	164 (95,3)	151 (88,3)
	UE ≥ Grad 3 CTCAE	54 (31,4)	53 (31)
	Schwerwiegende UE	20 (11,6)	24 (14,0)
	Schwerwiegende UE (Grad 3/ 4 CTCAE)	15 (8,7)	22 (12,9)
	UE, die zum Therapieabbruch führten	11 (6)	17 (10)
	Patienten mit zum Tode führenden UE	4 (2,3)*	1 (0,6)
* Incl. 1 Patient mit falsch klassifiziertem Ereignis (Übelkeit): Tatsächlich verstarb der Patient 1 Monat später an einer als nicht behandhlungsbedingt eingestuften Lungenembolie (vgl. Tabelle 4-33)			

Quelle: (19), Pfizer. Xalkori (crizotinib) 200 mg and 250 mg Hard Capsules. Study A8081007 Top-Line-Summary. 2012.

Eine Übersicht zu allen UE gibt Tabelle 4-23. UE jeden CTCAE-Schweregrades wurden bei allen Patienten im Crizotinibarm berichtet; bei 95,3 % der Patienten traten behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse auf. Im Vergleichsarm wurden bei 98,2 % der Patienten UE berichtet, bei 88,2 % wurden UE durch den Prüfarzt als behandlungsbedingt eingestuft.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zusammenfassung aller UE, die bei mehr als 15 % der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm auftraten sowie in Begriffsclustern (in Großbuchstaben gesetzt) berichtete unerwünschte Ereignisse jeder Häufigkeit, die im jeweiligen Behandlungsarm auftraten.

UE nach „Preferred Term“ oder Begriffscluster (in Großbuchstaben)	**Crizotinib (n = 172)**			**Chemotherapie (n = 171)**		
	CTCAE-Schweregrade					
	Alle Grade n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Alle Grade n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)

Alle UE	172 (100)[a]	61 (35,5)	15 (8,7)	168[b] (98,2)[c]	49 (28,7)	23 (13,5)
Diarrhöe	103 (59,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	33 (19,3)	1 (0,6)	0 (0,0)
SEHSTÖRUNGEN	103 (59,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (9,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Übelkeit	94 (54,7)[c]	2 (1,2)	0 (0,0)	64 (37,4)	1 (0,6)	0 (0,0)
Erbrechen	80 (46,5)	1 (0,6)	1 (0,6)	30 (17,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verstopfung	73 (42,4)	4 (2,3)	0 (0,0)	39 (22,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
TRANSAMINASENANSTIEG	66 (38,4)	22 (12,8)	5 (2,9)	25 (14,6)	4 (2,3)	0 (0,0)
Ödeme	54 (31,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	27 (15,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Appetitlosigkeit	47 (27,3)	4 (2,3)	0 (0,0)	45 (26,3)	3 (1,8)	0 (0,0)
NEUTROPENIE	47 (27,3)	20 (11,6)	3 (1,7)	39 (22,8)	18 (10,5)	15 (8,8)
Müdigkeit	46 (26,7)	4 (2,3)	0 (0,0)	57 (33,3)	7 (4,1)	0 (0,0)
Geschmacksstörungen (Dysgeusie)	44 (25,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (9,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
HUSTEN	33 (19,2)	1 (0,6)	0 (0,0)	38 (22,2)	1 (0,6)	0 (0,0)
NEUROPATHIE	33 (19,2)	1 (0,6)	0 (0,0)	29 (17,0)	2 (1,2)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	32 (18,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	26 (15,2)	2 (1,2)	0 (0,0)
Fieber	30 (17,4)	1 (0,6)	0 (0,0)	32 (18,7)[d]	0 (0,0)	1 (0,6)
ANÄMIE	29 (16,9)	4 (2,3)	0 (0,0)	30 (17,5)	8 (4,7)	1 (0,6)
Schwindel	28 (16,3)	1 (0,6)	0 (0,0)	12 (7,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwäche	25 (14,5)	2 (1,2)	0 (0,0)	32 (18,7)	3 (1,8)	1 (0,6)
ATEMNOT	23 (13,4)[c]	7 (4,1)	0 (0,0)	32 (18,7)[c]	5 (2,9)	0 (0,0)
Ausschlag	15 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	29 (17,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Alopezie	14 (8,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	35 (20,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
LUNGENEMBOLIE	10 (5,8)[c]	7 (4,1)	2 (1,2)	4 (2,3)	1 (0,6)	2 (1,2)
BRADYKARDIE	8 (4,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
INTERSTITIELLE LUNGENER-KRANKUNG	7 (4,1)[e]	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)

THROMBOZYTOPENIE	7 (4,1)	3 (1,7)	0 (0,0)	8 (4,7)	1 (0,6)	2 (1,2)
HEPATOTOXIZITÄT	5 (2,9)	2 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
LYMPHOPENIE	5 (2,9)	2 (1,2)	0 (0,0)	4 (2,3)	2 (1,2)	0 (0,0)
a: Einschließlich 25 (14,5) Grad 5 UE b: Einschließlich 7 (4,.1) Grad 5 UE c: Einschließlich 1 (0,6) Grad 5 UE d: Einschließlich 1 (0,6) fehlt oder unbekannt e: Einschließlich 3 (1,7) Grad 5 UE						

Quelle: (19), Pfizer. Xalkori (crizotinib) 200 mg and 250 mg Hard Capsules. Study A8081007 Top-Line-Summary. 2012.

Unerwünschte Ereignisse, die unter Crizotinibtherapie häufiger berichtet wurden als unter Docetaxel- oder Pemetrexedtherapie waren (Crizotinib vs. Chemotherapie): Diarrhöen (60 % vs. 19 %), Sehstörungen (Begriffscluster) (60 % vs. 9 %), Transaminasenanstieg (Begriffscluster) (38 % vs. 15 %), Übelkeit (55 % vs. 37 %) und Ödeme (31 % vs. 19 %). Mit Ausnahme der UE die unter dem Begriffscluster Transaminasenanstieg berichtet wurden, waren die berichteten UE ausschließlich vom CTCAE-Schweregrad 1 oder 2. Insgesamt war die Inzidenz von behandlungsbedingten UE der CTCAE-Schweregrade 3 oder 4 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Unerwünschte Ereignisse ≥ Grad 3 nach CTCAE:

Unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Schweregrade 3 und höher wurden bei 44,2 % der Patienten unter Crizotinib beobachtet; bei insgesamt 31,4 % wurden diese UE als behandlungsbedingt angesehen. Vergleichbar häufig wurden UE der Grade 3 und höher für Patienten des Chemotherapiearms mit einem Anteil von 42 % berichtet. Auch hier wurden diese UE bei 31 % der Patienten als behandlungsbedingt eingestuft.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - UE der CTCAE-Schweregrade 3 und 4 (aller Ursachen und behandlungsbedingt), Anzahl und Anteile von Patienten mit allen UE, die bei mehr als 2 % der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm auftraten sowie mit in Begriffsclustern berichteten unerwünschten Ereignissen jeder Häufigkeit.

CTCAE-Schweregrad 3 oder 4; UE nach "Preferred Term" oder Begriffscluster (in Großbuchstaben)	**Alle Ursachen**		**Behandlungsbedingt**	
	Crizotinib (n = 172)	Chemotherapie (n = 171)	Crizotinib (n = 172)	Chemotherapie (n = 171)
	n (%)			
Alle UE Grad 3/4 CTCAE	76 (44,2)	72 (42,1)	54 (31,4)	53 (31,0)
TRANSAMINASENANSTIEG	27 (15,7)	4 (2,3)	21 (12,2)	4 (2,3)

CTCAE-Schweregrad 3 oder 4; UE nach "Preferred Term" oder Begriffscluster (in Großbuchstaben)	**Alle Ursachen**		**Behandlungsbedingt**	
	Crizotinib (n = 172)	Chemotherapie (n = 171)	Crizotinib (n = 172)	Chemotherapie (n = 171)
	n (%)			
NEUTROPENIE	23 (13,4)	33 (19,3)	21 (12,2)	31 (18,1)
LUNGENEMBOLIE	9 (5,2)	3 (1,8)	2 (1,2)	1 (0,6)
ATEMNOT	7 (4,1)	5 (2,9)	0 (0,0)	1 (0,6)
Pneumonie	6 (3,5)	3 (1,8)	2 (1,2)	2 (1,2)
Hypokalzämie	6 (3,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
QT-Zeitverlängerung im EKG	6 (3,5)	0 (0,0)	4 (2,3)	0 (0,0)
Synkope	5 (2,9)	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)
ANÄMIE	4 (2,3)	9 (5,3)	0 (0,0)	6 (3,5)
Appetitlosigkeit	4 (2,3)	3 (1,8)	1 (0,6)	0 (0,0)
Müdigkeit	4 (2,3)	7 (4,1)	2 (1,2)	6 (3,5)
Hypophosphatämie	4 (2,3)	3 81,8)	1 (0,6)	1 (0,6)
Verstopfung	4 (2,3)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Leukopenie	3 (1,7)	4 (2,3)	3 (1,7)	4 (2,3)
THROMBOZYTOPENIE	3 (1,7)	3 (1,8)	0 (0,0)	1 (0,6)
Pleuraerguss	2 (1,2)	5 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
HEPATOTOXIZITÄT	2 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen (Blutbild)	2 (1,2)	8 (4,7)	0 (0,0)	8 (4,7)
Schwäche (Asthenie)	2 (1,2)	4 (2,3)	1 (0,6)	2 (1,2)
LYMPHOPENIE	2 (1,2)	2 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
INTERSTITIELLE LUNGENERKRANKUNG	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
NEUROPATHIE	1 (0,6)	2 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
HUSTEN	1 (0,6)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)

CTCAE-Schweregrad 3 oder 4; UE nach "Preferred Term" oder Begriffscluster (in Großbuchstaben)	**Alle Ursachen**		**Behandlungsbedingt**	
	Crizotinib (n = 172)	Chemotherapie (n = 171)	Crizotinib (n = 172)	Chemotherapie (n = 171)
	n (%)			
Stomatitis	0 (0,0)	4 (2,3)	0 (0,0)	4 (2,3)

Quelle: (19), Pfizer. Xalkori (crizotinib) 200 mg and 250 mg Hard Capsules. Study A8081007 Top-Line-Summary. 2012.

Unter allen UE der Schweregrade 3 oder 4 (Tabelle 4-25), wurden bei Patienten unter Crizotinibtherapie Transaminasenanstieg (Begriffscluster) (12 % vs. 2 %) häufiger als behandlungsbedingt klassifiziert, während bei Patienten im Chemotherapiearm Neutropenien (12 % vs. 18 %) und die verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen (Blutbild) (0 % vs. 5 %) häufiger als behandlungsbedingt angesehen wurden.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Häufig auftretende (≥ 15 %) behandlungsbedingte UE sowie in Begriffsclustern berichtete behandlungsbedingte UE jeder Frequenz

UE nach "Preferred Term" oder Begriffscluster (in Großbuchstaben)	**Crizotinib (n = 172)**	**Chemotherapie (n = 171)**
	n (%)	
Alle behandlungsbedingten UE	164 (95,3)	151 (88,3)
SEHSTÖRUNGEN	101 (58,7)	8 (4,7)
Diarrhöe	91 (52,9)	28 (16,4)
Übelkeit	90 (52,3)	59 (34,5)
Erbrechen	75 (43,6)	22 (12,9)
TRANSAMINASENANSTIEG	62 (36,0)	23 (13,5)
Verstopfung	54 (31,4)	33 (19,3)
ÖDEME	46 (26,7)	15 (8,8)
Neutropenie	44 (25,6)	37 (21,6)
Geschmacksstörungen (Dysgeusie)	43 (25,0)	16 (9,4)
Appetitlosigkeit	31 (18,0)	35 (20,5)
Müdigkeit	30 (17,4)	50 (29,2)
ANÄMIE	19 (11,0)	26 (15,2)
Ausschlag	14 (8,1)	28 (16,4)
NEUROPATHIE	14 (8,1)	19 (11,1)

UE nach "Preferred Term" oder Begriffscluster (in Großbuchstaben)	**Crizotinib (n = 172)**	**Chemotherapie (n = 171)**
	n (%)	
BRADYKARDIE	7 (4,1)	0 (0,0)
HUSTEN	5 (2,9)	5 (2,9)
INTERSTITIELLE LUNGENERKRANKUNG	5 (2,9)	1 (0,6)
THROMBOZYTOPENIE	4 (2,3)	6 (3,5)
Haarausfall (Alopezie)	4 (2,3)	34 (19,9)
ATEMNOT	3 (1,7)	7 (4,1)
HEPATOTOXIZITÄT	3 (1,7)	0 (0,0)
LYMPHOPENIE	3 (1,7)	2 (1,2)
LUNGENEMBOLIE	2 (1,2)	1 (0,6)

Quelle: (19), Pfizer. Xalkori (crizotinib) 200 mg and 250 mg Hard Capsules. Study A8081007 Top-Line-Summary. 2012.

Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse aller CTCAE Schweregrade, die unter Therapie berichtet wurden (Tabelle 4-26), waren (Crizotinib vs. Chemotherapie): Diarrhöe (53 % vs. 16 %), Sehstörungen (Begriffscluster) (59 % vs. 5 %), Übelkeit (52 % vs. 35 %), Erbrechen (44 % vs. 13 %), Verstopfung (31% vs. 19 %), Transaminasenanstieg (Begriffscluster) (36 % vs. 14 %) und Ödeme (Begriffscluster) (27 % vs. 9 %).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse:

Bei Patienten der Crizotinibgruppe wurde für 37,2 % ein SUE berichtet; bei 11,6 % der Patienten wurde ein kausaler Zusammenhang mit der Therapie vermutet. Bei Patienten im Chemotherapiearm wurden SUE bei 23,4 % der behandelten Patienten beobachtet und bei 14 % der Patienten wurden SUE kausal mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anzahl und Anteile von Patienten mit SUE (jede Häufigkeit) (alle Ursachen sowie behandlungsbedingt)

SUE nach "Preferred Term" oder Begriffscluster (in Großbuchstaben)	**Alle Ursachen**		**Behandlungsbedingt**	
	Crizotinib (n = 172)	Chemotherapie (n = 171)	Crizotinib (n = 172)	Chemotherapie (n = 171)
	n (%)			
Alle SUE	64 (37,2)	40 (23,4)	20 (11,6)	24 (14,0)
Progression der Erkrankung	13 (7,6)	3 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonie	7 (4,1)	3 (1,8)	2 (1,2)	1 (0,6)

SUE nach "Preferred Term" oder Begriffscluster (in Großbuchstaben)	Alle Ursachen		Behandlungsbedingt	
	Crizotinib (n = 172)	Chemotherapie (n = 171)	Crizotinib (n = 172)	Chemotherapie (n = 171)
	n (%)			
LUNGENEMBOLIE	6 (3,5)	3 (1,8)	1 (0,6)	1 (0,6)
INTERSTITIELLE LUNGENER-KRANKUNG	5 (2,9)	0 (0,0)	4 (2,3)	0 (0,0)
ATEMNOT	4 (2,3)	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
NEUTROPENIE	3 (1,7)	14 (8,2)	2 (1,2)	14 (8,2)
TRANSAMINASENANSTIEG	2 (1,2)	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)
NEUROPATHIE	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
ANÄMIE	1 (0,6)	3 (1,8)	0 (0,0)	3 (1,8)
HUSTEN	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
HEPATOTOXIZITÄT	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
THROMBOZYTOPENIE	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)

Quelle: (19), Pfizer. Xalkori (crizotinib) 200 mg and 250 mg Hard Capsules. Study A8081007 Top-Line-Summary. 2012.

SUE aller Ursachen und behandlungsbedingte SUE sind in Tabelle 4-27 dargestellt. Folgende SUE wurden besonders häufig berichtet (Crizotinib vs. Chemotherapie): interstitielle Lungenerkrankung (Begriffscluster) (2 % vs. 0 %) und Neutropenie (Begriffscluster) (1 % vs. 8 %).

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anzahl und Anteile von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen der Schweregrade 3/4 nach CTCAE (alle Ursachen und behandlungsbedingt)

SUE Grad 3/4 CTCAE nach "Preferred Term" oder Begriffs-cluster (in Großbuchstaben)	Alle Ursachen		Behandlungsbedingt	
	Crizotinib (n = 172)	Chemotherapie (n = 171)	Crizotinib (n = 172)	Chemotherapie (n = 171)
	n (%)			
Alle SUE	34 (19,8)	29 (17,0)	15 (8,7)	22 (12,9)
Pneumonie	6 (3,5)	2 (1,2)	2 (1,2)	1 (0,6)
LUNGENEMBOLIE	5 (2,9)	3 (1,8)	1 (0,6)	1 (0,6)
ATEMNOT	3 (1,7)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
NEUTROPENIE	3 (1,7)	14 (8,2)	2 (1,2)	14 (8,2)
TRANSAMINASENANSTIEG	2 (1,2)	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)
INTERSTITIELLE LUNGENER-KRANKUNG	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
ANÄMIE	1 (0,6)	3 (1,8)	0 (0,0)	3 (1,8)

SUE Grad 3/4 CTCAE nach "Preferred Term" oder Begriffs-cluster (in Großbuchstaben)	**Alle Ursachen**		**Behandlungsbedingt**	
	Crizotinib (n = 172)	Chemotherapie (n = 171)	Crizotinib (n = 172)	Chemotherapie (n = 171)
	n (%)			
HUSTEN	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
HEPATOTOXIZITÄT	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
THROMBOZYTOPENIE	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)

Quelle: (19), Pfizer. Xalkori (crizotinib) 200 mg and 250 mg Hard Capsules. Study A8081007 Top-Line-Summary. 2012.

SUE der Schweregrade 3 oder 4 nach CTCAE sind in Tabelle 4-28 dargestellt; sie wurden bei 19,8 % der Patienten in der Crizotinibgruppe berichtet und wurden bei 8,7 % der Patienten als behandlungsbedingt angesehen. Bei Patienten im Chemotherapiearm wurden bei 17 % der Patienten entsprechende SUE beobachtet und bei 12,9 % als behandlungsbedingt eingestuft. Hervorzuheben sind die folgenden SUE: (jeweils Crizotinib vs. Chemotherapie): Pneumonie (alle Ursachen 4 % vs. 1 %; behandlungsbedingt 1 % vs. 1 %), Lungenembolie (Begriffscluster) (alle Ursachen 3 % vs. 2 %; behandlungsbedingt 1 % vs. 1 %) und Neutropenie (Begriffscluster (alle Ursachen 2 % vs. 8 %; behandlungsbedingt 1 % vs. 8 %).

Insgesamt führten unerwünschte Ereignisse bei n = 30 (17 %) Patienten unter Crizotinibtherapie und bei n = 23 (14 %) Patienten unter Chemotherapie zu einem Therapieabbruch. Von den korrespondierenden UE wurden sie bei n = 11 (6%) Patienten unter Crizotinibtherapie und n = 17 (10%) unter Chemotherapie als behandlungsbedingt bewertet.

Die am häufigsten berichteten UE aller Ursachen, die zu Therapieabbrüchen führten, waren (Crizotinib vs. Chemotherapie):

- Respiratorische, thorakale und mediastinale Beschwerden: n = 9 (5 %) einschließlich ein Fall von akutem, progressivem Lungenversagen, 2 Fälle von Kurzatmigkeit, 3 Fälle von interstitieller Lungenerkrankung, 1 Fall von Pneumonitis, 2 Fälle von Lungenembolie und 1 Fall von Atemversagen unter Crizotinibtherapie im Vergleich zu n = 3 (2 %)] einschließlich 2 Fällen von einem Pleuraerguss und 1 Fall von Lungenödem unter Chemotherapie.

- Allgemeine Beschwerden und Beschwerden an der Stelle der Verabreichung: n = 7 (4 %) einschließlich einem Todesfall, 5 Fällen von Tumorprogression und 1 Fall von plötzlichem Tod unter Crizotinibtherapie im Vergleich zu n = 3 (2 %) einschließlich 2 Fällen von Schwäche (Asthenie) und 1 Fall von Müdigkeit unter Chemotherapie.

- Störungen des lymphatischen Systems oder Blutes: Keine unter Crizotinibtherapie vs. n = 4 (2 %) einschließlich 1 Fall von Anämie und 3 Fällen von febriler Neutropenie unter Chemotherapie.

- Herzerkrankungen: 1 Fall von Arrhythmie unter Crizotinibtherapie vs. n = 4 (2 %) einschließlich 1 Fall von Kardiomyopathie, 1 Fall von linksventrikulärer Dysfunktion und 2 Fällen von Perikarderguss unter Chemotherapie.

Todesfälle

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anzahl und Anteile von Patienten mit UE vom Grad 5 nach CTCAE / Todesfällen nach Behandlungsarm und Ursache*

	Alle Ursachen		**Behandlungsbedingt**	
UE Grad 5 CTCAE nach "Preferred Term"	Crizotinib (n = 172)	Chemotherapie (n = 171)	Crizotinib (n = 172)	Chemotherapie (n = 171)
	n (%)			
Alle SAE Grad CTCAE	25 (14,5)	7 (4,1)	4 (2,3)	1 (0,6)
Progression der Erkrankung	13 (7,6)	3 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Akutes progressives Lungenversagen[§]	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arrhythmie	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Kognitive Störung	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tod	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Atemnot	1 (0,6)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Übelkeit**	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
NSCLC	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonie	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonitis	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Lungenembolie	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Atemversagen	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sepsis[§]	1 (0,6)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)
Plötzlicher Tod	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Perikarderguss	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tumorblutung	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)

* Die mediane Anzahl von begonnenen Therapiezyklen betrug 10,5 unter Crizotinibtherapie und 4 unter Standardchemotherapie

** Fehler bei der Klassifizierung; Patient hatte eine Lungenembolie vom Grad 5 (Patient verstarb 1 Monat später; die Lungenembolie wurde als nicht behandlungsbedingt eingestuft)

[§] Derselbe Patient

Quelle: (19), Pfizer. Xalkori (crizotinib) 200 mg and 250 mg Hard Capsules. Study A8081007 Top-Line-Summary. 2012.

Im Berichtszeitraum (einschließlich 28 Tage nach Einnahme der letzten Medikationsdosis) als unerwünschte Ereignisse mit fatalem Ausgang (Grad 5) gemeldete Todesfälle betrafen im Crizotinibarm 14 % der Patienten, im Chemotherapiearm 7 % der Patienten. Als behandlungsbedingt wurden Todesfälle bei 2,3 % Patienten im Crizotinibarm bzw. 0,6 % der Patienten im Chemotherapiearm eingestuft.

Insgesamt wurden 25 (14 % der Patienten) Todesfälle im Berichtszeitraum unter Crizotinibtherapie sowie 7 (4 % der Patienten) Todesfälle unter Chemotherapie berichtet (Tabelle 4-29). Die Darstellung wurde allerdings nicht adjustiert für die erheblich längere Behandlungsdauer von Patienten unter Crizotinibtherapie (median 7,7 Monate Dauer des PFS) im Vergleich zu Patienten im Chemotherapiearm (median 3 Monate Dauer des PFS). Ein Verzerrungspotenzial, durch das die Rate von Todesfällen unter Crizotinibtherapie im Vergleich zur Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel vermutlich überschätzt wird, ist dadurch gegeben, dass nach dem Erreichen des Endpunkts PFS eine Weiterbehandlung mit Crizotinib entsprechend dem Studienprotokoll möglich war. Für zuvor bereits mit Crizotinib behandelte Patienten erfolgte die Weiterbehandlung und damit die Erfassung sowohl von UE als auch von OS im Rahmen der hier dargestellten Studie PROFILE 1007. Für Patienten, die zuvor die Chemotherapie erhielten, erfolgte jedoch die Behandlung mit Crizotinib (Crossover) im Rahmen der Studie PROFILE 1005. D.h., für die vom Crossover betroffenen Patienten, erfolgte die Erfassung des OS weitherhin im Rahmen der Studie PROFILE 1007, die Erfassung von UE, die im Rahmen der Therapie mit Crizotinib auftraten, jedoch im Rahmen der Studie PROFILE 1005. Lediglich SUE, die innerhalb von 28 Tagen nach Beendigung der Anwendung der Studienmedikation im Rahmen der Studie 1007 auftraten, wurden für die vom Crossover betroffenen Patienten noch in der Studie 1007 erfasst.

Etwa 50 % der Todesfälle sind auf die Progression der zugrundeliegenden Tumorerkrankung zurückzuführen (13 von 25 unter Crizotinibtherapie und 3 von 7 unter Chemotherapie), bei zwei weiteren Todesfällen (*NSCLC*, Atemversagen) unter Crizotinibtherapie finden sich Hinweise auf einen Zusammenhang mit der Tumorprogression im UE-Bericht des jeweiligen Falles.

Drei Todesfälle wurden mit der Behandlung von Crizotinib kausal in Verbindung gebracht (Arrhythmie, interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis) und ein Todesfall (Sepsis) wurde mit der Behandlung im Chemotherapiearm in Verbindung gebracht. Ein Todesfall aufgrund von Übelkeit unter Crizotinibtherapie erwies sich als Fehler bei der Klassifizierung des UE: Der Patient verstarb einen Monat später aufgrund einer Lungenembolie, die nicht als behandlungsbedingt eingestuft wurde. Zwei Todesfälle in der Crizotinibgruppe, die nicht als behandlungsbedingt angesehen wurden, werden derzeit bezüglich einer möglichen Therapieassoziation reevaluiert (Tod, plötzlicher Tod).

<u>UE mit Beteiligung der Leber: Transaminasenanstieg und Hepatotoxizität:</u>

In Tabelle 4-30 sind die unter den Begriffsclustern Transaminasenanstieg und Hepatotoxizität zusammengefassten hepatischen UE einzeln dargestellt. Die berichteten UE waren überwiegend vom CTCAE-Schweregrad 1 oder 2.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anzahl und Anteile von Patienten mit hepatischen UE (alle Schweregrades sowie Grad 3 und 4 nach CTCAE)

Bezeichnung		**Crizotinib** (n = 172)			**Chemotherapie** (n = 171)		
		Alle Grade	Grad 3	Grad 4	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
		n (%)					
Transaminasenanstieg	Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT)	62 (36,0)	18 (10,5)	4 (2,3)	12 (7,0)	4 (2,3)	0 (0,0)
	Anstieg der Aspartat-Aminotransferase (AST)	45 (26,2)	8 (4,7)	1 (0,6)	16 (9,4)	1 (0,6)	0 (0,0)
	Anstieg der Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)	3 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Transaminasenanstieg	3 (1,7)	2 (1,2)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Abnorme hepatische Funktion	2 (1,2)	2 (1,2)	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatotoxizität	Leberschädigung	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Leberfunktionsstörung	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Hepatische Enzephalopathie	1 (0,6)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Leberversagen	1 (0,6)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Quelle: (19), Pfizer. Xalkori (crizotinib) 200 mg and 250 mg Hard Capsules. Study A8081007 Top-Line-Summary. 2012.

Hepatotoxische Ereignisse traten unter Crizotinibtherapie häufiger auf als unter Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel: Leberschädigung (maximal Grad 2 nach CTCAE), hepatische Enzephalopathie und Leberversagen wurden jeweils bei 2 Patienten (1,2 %) unter Crizotinibtherapie, aber bei keinem Patienten unter Chemotherapie berichtet. Noch deutlicher ist der Unterschied zwischen den Therapiearmen in Bezug auf den beobachteten Transaminasenanstieg: Im Crizotinibarm wurde bei 62 Patienten (26,0 %) ein Anstieg der ALT, bei 45 Patienten (26,2 %) ein Anstieg der AST berichtet. Dagegen waren von einem entsprechenden

Transaminasenanstieg im Chemotherapiearm nur n = 12 (7,0 %) bzw. n = 16 (9,4 %) der Patienten betroffen.

Drei Patienten mussten die Crizotinibtherapie aufgrund von insgesamt 5 hepatischen Ereignissen dauerhaft abbrechen. Es handelt sich um 1 Fall von Hepatotoxizität des CTCAE-Schweregrads 3, 1 Fall von wiederholtem Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) (zweimal Grad 3) sowie 1 Fall von wiederholtem Anstieg der Aspartat-Aminotransferase (AST) (zweimal Grad 3). Bei Patienten des Chemotherapiearms wurden keine hepatischen Ereignisse beobachtet, die zu einem Therapieabbruch führten.

Es ist bekannt, dass es unter der Behandlung mit Crizotinib zu einem Transaminasenanstieg kommen kann. Diese UE sind in der Fachinformation (63) erwähnt und entsprechende Maßnahmen sind im Risk-Management-Plan (64) vorgesehen. Auffällig ist, dass ein Transaminasenanstieg in der Studie PROFILE 1007 häufiger beobachtet wurden als in den einarmigen Studien 1001 bzw. 1005 und zudem häufiger als Ereignisse des CTCAE-Schweregrads 3 oder 4 eingestuft wurden. (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.1). Möglicherweise ist dies mit dadurch begründet, dass eine engmaschigere Überwachung der Leberwerte erst relativ spät als Amendment ins Studienprotokoll (5) aufgenommen wurde. Zu einer abschließenden Beurteilung müssten die aufgetretenen Fälle einzeln geprüft werden, dies ist allerdings nicht möglich, weil erst ein vorläufiger Bericht in Form der TLS vorliegt.

Festzuhalten ist, dass ein Transaminasenanstieg zu den häufigsten unter Crizotinib auftretenden UE gehört, die der Patient nicht bemerkt, die jedoch engmaschig kontrolliert werden muss. Die Tatsache, dass lediglich 5 Patienten unter Crizotinibtherapie die Behandlung wegen hepatischer Ereignisse dauerhaft abbrechen mussten zeigt, dass der Transaminasenanstieg unter der Therapie mit Crizotinib beherrscht werden kann. Der Risk-Management-Plan sieht vor, dass Leberfunktionstests unter Crizotinib engmaschig kontrolliert werden sollen. Es ist daher zu erwarten, dass es in der praktischen Anwendung wesentlich seltener zu einem Transaminasenanstieg vom Schweregrad 3 oder 4 nach CTCAE kommen wird.

Zusammenfassung zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Die mediane Anzahl an Behandlungszyklen (Zyklusdauer 21 Tage) betrug median 10,5 für Patienten im Crizotinibarm und 4 für Patienten im Chemotherapiearm. In der vorliegenden, vorläufigen Top-Line-Summary (TLS) der Studie PROFILE 1007 wird die Verträglichkeit rein deskriptiv nach dokumentierten, unerwünschten Ereignissen dargestellt. Es erfolgte keine Adjustierung der unterschiedlichen Dauer, mit der die Patienten die jeweilige Studienmedikation in den beiden Behandlungsarmen erhielten.

Unerwünschte Ereignisse wurden einzeln berichtet, wenn sie bei mehr als 15 % der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm auftraten. Weitere unerwünschte Ereignisse jeder Frequenz wurden in Begriffsclustern berichtet. Zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen gehören Diarrhöe, Sehstörungen (Begriffscluster), Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Transaminasenanstieg (Begriffscluster) und Ödeme (Begriffscluster) mit höherer Inzidenz im Crizotinibarm. Die Inzidenzen von unerwünschten Ereignissen der CTCAE-Schweregrade 3

oder 4 waren im Crizotinibarm und im Chemotherapiearm vergleichbar häufig, mit Ausnahme des Transaminasenanstiegs (häufiger im Crizotinibarm) und von Neutropenien (häufiger im Chemotherapiearm).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden einzeln berichtet, wenn sie bei mehr als 2 % der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm auftraten. Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse jeder Frequenz wurden in Begriffsclustern berichtet. Zu den häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen gehörten Tumorprogression, Pneumonie, Lungenembolie (Begriffscluster) und Neutropenie (Begriffscluster) Mit Ausnahmen von Neutropenien wurden die schwerwiegenden Ereignisse mit höheren Inzidenzen im Crizotinibarm berichtet.

Insgesamt führten unerwünschte Ereignisse bei n = 30 (17 %) der mit Crizotinib behandelten Patienten und n = 23 (14 %) der mit Chemotherapie behandelten Patienten zu Therapieabbrüchen. Bei n = 11 (6 %) der Patienten unter Crizotinibtherapie sowie n = 17 (10 %) der Patienten unter Chemotherapie wurden die UE vom Prüfarzt als behandlungsbedingt bewertet.

Als fatale; unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Schweregrades 5 (tödlicher Ausgang) wurden im Crizotinibarm 25 Fälle (15 % der Patienten) und im Chemotherapiearm 7 Fälle (4 % der Patienten) berichtet. Etwa 50 % der Todesfälle (13 von 25 im Crizotinibarm und 3 von 7 im Chemotherapiearm) waren jeweils mit einer Progression der Erkrankung im Berichtszeitraum assoziiert. 3 Todesfälle wurden unter Crizotinibtherapie als behandlungsbedingte UE eingestuft (Arrhythmie, interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis) und 1 Todesfall (Sepsis) wurde unter der Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel im Chemotherapiearm als behandlungsbedingt angesehen. In der bisher vorliegenden TLS zu den Ergebnissen der Studie PROFILE 1007 erfolgte keine Adjustierung für die im Median erheblich längere Behandlungsdauer mit Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie.

Bei der Beurteilung der Todesfälle ist das durch das Studiendesign gegebene Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen, durch das die Rate von Todesfällen unter Crizotinibtherapie im Vergleich zur Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel vermutlich überschätzt wird. Nach dem Erreichen des Endpunkts PFS ist eine Weiterbehandlung mit Crizotinib möglich. Für zuvor bereits mit Crizotinib behandelte Patienten erfolgte die Weiterbehandlung und damit die Erfassung der UE im Rahmen der hier dargestellten Studie PROFILE 1007. Für Patienten, die zuvor die Chemotherapie erhielten, erfolgte jedoch die Behandlung mit Crizotinib (Crossover) im Rahmen der Studie PROFILE 1005, d.h. aber, dass die Erfassung von UE nach dem Crossover ebenfalls im Rahmen der Studie PROFILE 1005 und nicht in der Studie PROFILE 1007 erfolgte (mit Ausnahme von SUE, die innerhalb von 28 Tagen nach Beendigung der Chemotherapie auftraten).

Die Ergebnisse zum Endpunkt UE bestätigen außerdem, dass es unter Therapie mit Crizotinib gehäuft zum Anstieg der Transaminasen kommen kann. Diese mögliche UE wird durch den Risk-Management-Plan berücksichtigt (64).Laut Fachinformation ist eine engmaschige Kontrolle der entsprechenden Laborparameter durchzuführen (63); bei einem definierten Anstieg von ALT oder AST bzw. ALT oder AST und Bilirubin ist die Dosis von Crizotinib zu redu-

zieren bzw. Crizotinib abzusetzen. Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass mit diesen Maßnahmen die potenzielle Hepatotoxizität von Crizotinib gut beherrscht werden konnten. Die Ergebnisse zum Endpunkt UE zeigen darüber hinaus, dass es unter Crizotinib seltener zu schwerwiegenden Neutropenien kommt als unter der Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden, weil nur eine RCT vorlag.

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 Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO) – 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
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von PRO

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Mittlere Änderung (und 95 %-Konfidenzintervall) der absoluten Scores im Vergleich zum Ausgangswert für die Skalen der verwendeten Instrumente (EORTC QLQ-C20, EORTC QLQ-LC13)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt PRO in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1007	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Lebensqualität und Lungenkrebs-spezifische Symptome sowie die gesundheitsbezogene Funktion werden von den Patienten berichtet. Für die Analyse werden Patienten der PRO-Evaluable-Population berücksichtigt. Die Zahl der Patienten in den Behandlungsarmen der PRO-Evaluable-Population ist geringer als in der FA-Population, allerdings in beiden Behandlungsarmen vergleichbar: Für die Crizotinibgruppe beträgt die Differenz n = 11 Patienten (6,4 %) und für die Chemotherapiegruppe n = 12 (6,9 %). Da die Differenz zwischen PRO-Evaluable- und FA-Population gering ist, wird von einem geringen verzerrenden Einfluss

ausgegangen. Die Auswertung dieses primären Endpunktes erfolgte gemäß des vorab erstellten statistischen Analyseplans. Durch die eingesetzten statistischen Methoden werden verzerrende Aspekte soweit als möglich berücksichtigt. Sonstige das Verzerrungspotenzial existierende Punkte existieren nicht und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit ist für den Endpunkt PRO von einem insgesamt niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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.

In der Studie PROFILE 1007 wurde patientenberichtete, gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Instrument EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC QLQ-LC13 erhoben und entsprechend der Handlungsanleitung zu dem Instrument in eine Skala zwischen 0-100 überführt, wobei höhere Werte in Bezug auf die allgemeine Lebensqualität eine bessere Lebensqualität und in Bezug auf Symptomskalen stärker ausgeprägte Symptome anzeigen. Im Folgenden werden die Ergebnisse zu Endpunkten der patientenberichteten, gesundheitsbezogenen Lebensqualität für folgende erfragte Dimensionen dargestellt:

- Globaler Gesundheitszustand/QoL-Skala;
- 5 Funktionsskalen: körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion.
- Zu den Symptomskalen liegt bislang nur eine globale Aussage vor (s.u.).

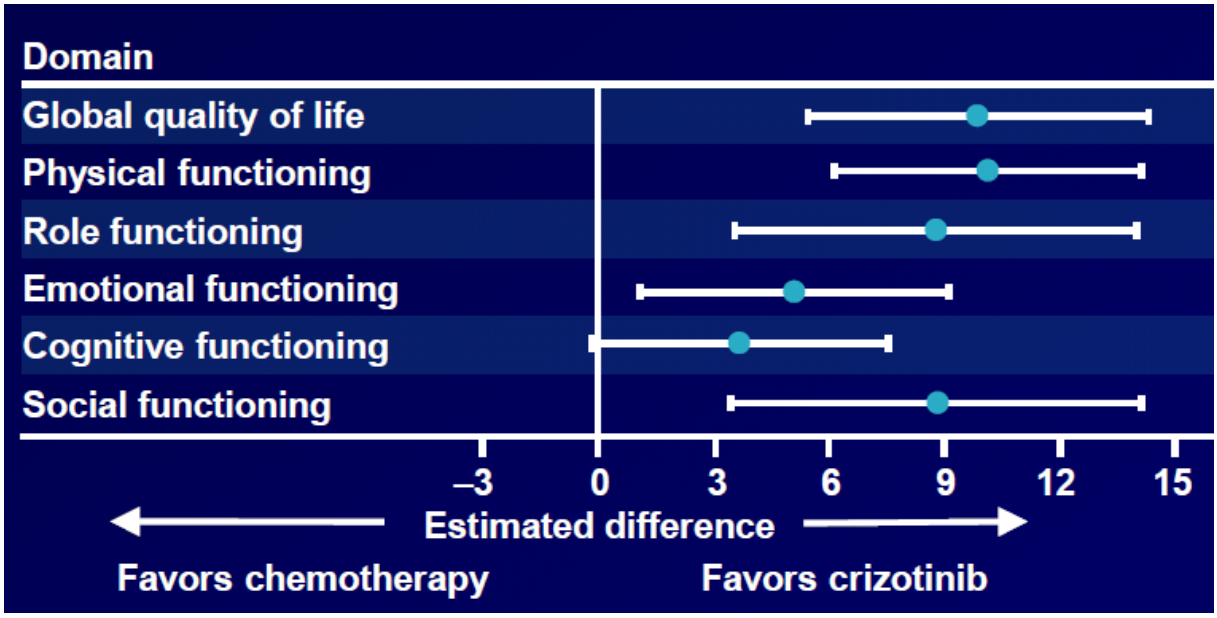
Die Ergebnisse sind als Veränderung der PRO gegenüber dem Ausgangswert angegeben. Positive Score-Änderungen zeigen eine verbesserte Funktion Lebensqualität an und umgekehrt. Eine Änderung von 10 Punkten oder mehr wird als klinisch relevant betrachtet.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Endpunkt PRO aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Bewertete Funktion bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Crizotinib vs. Chemotherapie)**	
		Geschätzte Differenz	**95 % KI**
PROFILE 1007	Globale Lebensqualität	9,84	5,39-14,28
	Körperliche Funktion	10,11	6,12-14,10
	Rollenfunktion	8,75	3,57-13,92
	Emotionale Funktion	5,06	1,06-9,06
	Kognitive Funktion	3,67	-0,16-7,49
	Soziale Funktion	8,76	3,40-14,12

Quelle: (56), Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al., editors. Phase III Study of Crizotinib vs Pemetrexed or Docetaxel Chemotherapy in Patients with Advanced ALK-Positive NSCLS (Profile 1007). 37th ESMO Congress; 2012; Wien.

Abbildung 4-8: Lebensqualität und gesundheitsbezogene Funktion von Patienten im Crizotinibarm im Vergleich zur Patienten im Chemotherapiearm.



Quelle: (56), Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al., editors. Phase III Study of Crizotinib vs Pemetrexed or Docetaxel Chemotherapy in Patients with Advanced ALK-Positive NSCLS (Profile 1007). 37th ESMO Congress; 2012; Wien.

Wie Tabelle 4-33 und Abbildung 4-8 zeigen, ist die Verbesserung der Lebensqualität und der gesundheitsbezogenen Funktion in Bezug auf die Ausgangsbeurteilung bei Patienten im Crizotinibarm signifikant besser als bei Patienten im Chemotherapiearm (p<0,0001). Der größte Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen wurde in Bezug auf die körperliche Funktion beobachtet; diese wurde von Patienten im Crizotinibarm um 10,11 Punkte (95 % KI: 6,12.14,10) besser beurteilt.

Signifikante Unterschiede (p<0,0001) fanden sich außerdem in der Beurteilung der Symptome Husten, Atemnot, Müdigkeit, Haarausfall, Schlafstörungen und Schmerzen. Hier berichteten die Patienten im Crizotinibarm über eine größere Verbesserung im Vergleich zu den Patienten im Chemotherapiearm.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, weil nur eine RCT zur Verfügung stand.

4.3.1.3.2 Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung (TTD) – 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
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von PRO

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1007	Zeit von der Ausgangsbeurteilung bis zur Verschlechterung der Symptome Schmerz, Husten und Atemnot auf Basis der PRO (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC-13)*
* Patienten, bei denen vor Erreichen des primären Endpunkts PFS keine Verschlechterung eintrat, wurden mit den letzten erhobenen Daten zensiert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt PRO in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1007	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die TTD beruht auf den PRO zu den Symptomen Schmerz, Husten und Atemnot. Insofern ist das Verzerrungspotenzial genauso einzuschätzen wie für den Endpunkt PRO:

Lebensqualität und Lungenkrebs-spezifische Symptome sowie die gesundheitsbezogene Funktion werden von den Patienten berichtet. Für die Analyse werden Patienten der PRO-Evaluable-Population berücksichtigt. Die Zahl der Patienten in den Behandlungsarmen der PRO-Evaluable-Population ist geringer als in der FA-Population, allerdings in beiden Behandlungsarmen vergleichbar: Für die Crizotinibgruppe beträgt die Differenz n = 11 Patienten (6,4 %) und für die Chemotherapiegruppe n = 12 (6,9 %). Da die Differenz zwischen PRO-Evaluable- und FA-Population gering ist, wird von einem geringen verzerrenden Einfluss ausgegangen. Die Auswertung dieses primären Endpunktes erfolgte gemäß des vorab erstellten statistischen Analyseplans. Durch die eingesetzten statistischen Methoden werden verzerrende Aspekte soweit als möglich berücksichtigt. Sonstige das Verzerrungspotenzial existierende Punkte existieren nicht und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit ist für den Endpunkt TTD von einem insgesamt niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

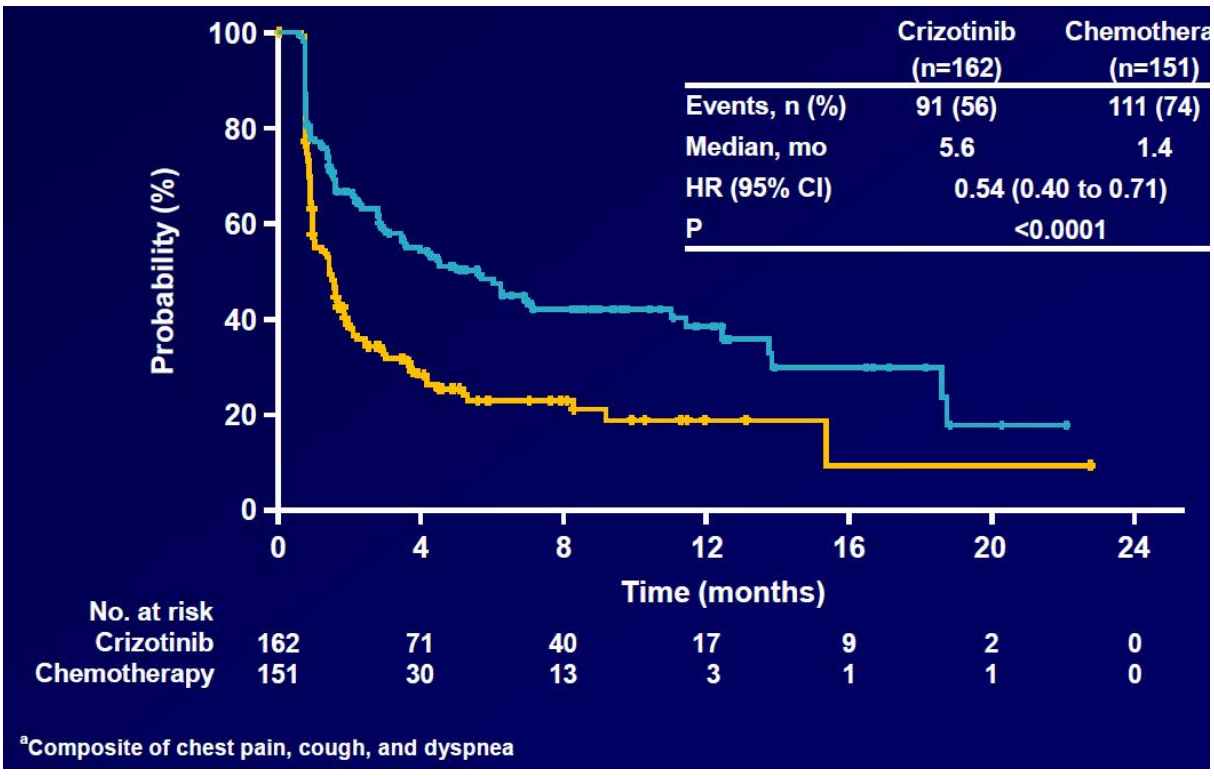
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Endpunkt TTD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Parameter	Crizotinib (N = 162)	Chemotherapie (N = 151)
PROFILE 1007	Ereignisse, n (%)	91 (56)	111 (74)
	Median (Monate)	5,6	1,4
	HR (95 % KI)	0,54 (0,40-0,719)	
	p	<0,0001	

Quelle: (56), Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al., editors. Phase III Study of Crizotinib vs Pemetrexed or Docetaxel Chemotherapy in Patients with Advanced ALK-Positive NSCLS (Profile 1007). 37th ESMO Congress; 2012; Wien.

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt TTD - Patienten im Crizotinibarm im Vergleich zur Patienten im Chemotherapiearm.



Quelle: (56), Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al., editors. Phase III Study of Crizotinib vs Pemetrexed or Docetaxel Chemotherapy in Patients with Advanced ALK-Positive NSCLS (Profile 1007). 37th ESMO Congress; 2012; Wien.

Tabelle 4-36 und Abbildung 4-10 zeigen, dass die TTD bei Patienten im Crizotinibarm mit 5,6 Monaten signifikant länger war als im Chemotherapiearm mit 1,4 Monaten. Dies resultiert in einem HR von 0,54 (95 % KI: 0,40-0,71) und einem p-Wert <0,0001.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-11: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, weil nur eine RCT zur Verfügung stand.

4.3.1.3.3 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.

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.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Folgenden werden die vorläufigen Ergebnisse zu den Endpunkten PFS und ORR für die Subgruppen der mit Pemetrexed bzw. Docetaxel behandelten Patienten jeweils im Vergleich zu den mit Crizotinib behandelten Patienten dargestellt. Grundlage für die Darstellung ist eine am 28. September 2012 anlässlich des ESMO-Kongresses gezeigte Präsentation (56). Interaktionsterme können im vorliegenden Dossier noch nicht beschrieben werden, weil entsprechende Ergebnisse zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vorlagen.

Die dargestellten Ergebnisse basieren auf einer Per-Protocol-Auswertung ("as-treated population"). D.h., im Vergleich zur FA-Population umfasst diese für den Crizotinibarm n = 1 und für den Chemotherapiearm n = 3 Patienten weniger, die jeweils keine Studienmedikation erhalten haben (Gründe siehe CONSORT-Statement in Anhang 4-F).

4.3.1.3.4 Subgruppenanalysen für Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

Tabelle 4-37: Ergebnisse (Subgruppenanalyse) für mit Pemetrexed behandelte Patienten für Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Parameter	Crizotinib (N = 172)	Pemetrexed (N = 99)
PROFILE 1007	Pemetrexed	Ereignisse, n (%)	100 (58)	72 (73)
		Median (Monate)	7,7	4,2
		HR (95 % KI)	0,59 (0,43-0,80)	
		p	0,0004	

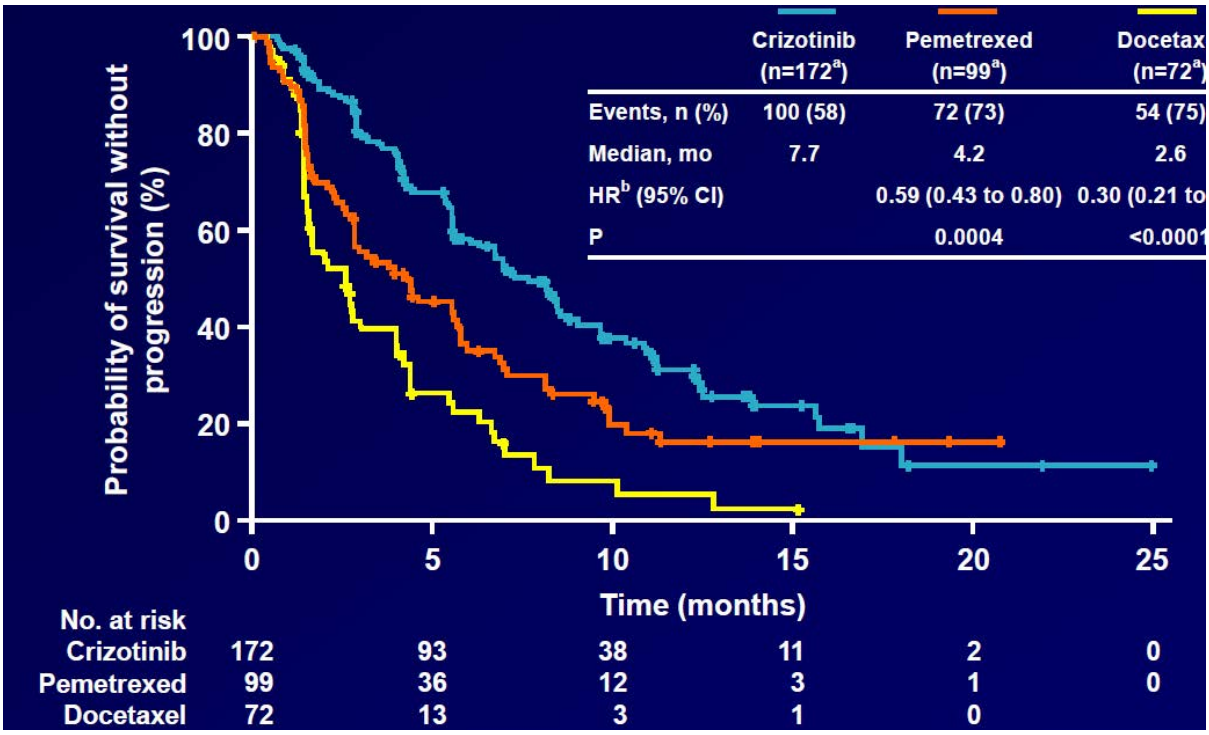
Quelle: (56), Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al., editors. Phase III Study of Crizotinib vs Pemetrexed or Docetaxel Chemotherapy in Patients with Advanced ALK-Positive NSCLS (Profile 1007). 37th ESMO Congress; 2012; Wien.

Tabelle 4-38: Ergebnisse (Subgruppenanalyse) für mit Docetaxel behandelte Patienten für Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Parameter	Crizotinib (N = 172)	Docetaxel (N = 72)
PROFILE 1007	Docetaxel	Ereignisse, n (%)	100 (58)	54 (75)
		Median (Monate)	7,7	2,6
		HR (95 % KI)	0,30 (0,21-0,43)	
		p	<0,0001	

Quelle: (56), Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al., editors. Phase III Study of Crizotinib vs Pemetrexed or Docetaxel Chemotherapy in Patients with Advanced ALK-Positive NSCLS (Profile 1007). 37th ESMO Congress; 2012; Wien.

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt PFS - Vergleich von mit Pemetrexed bzw. Docetaxel behandelten Patienten vs. Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden.



Quelle: (56), Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al., editors. Phase III Study of Crizotinib vs Pemetrexed or Docetaxel Chemotherapy in Patients with Advanced ALK-Positive NSCLS (Profile 1007). 37th ESMO Congress; 2012; Wien.

Das PFS war bei Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, im Vergleich zu den Subgruppen der mit Pemetrexed bzw. Docetaxel behandelten Patienten des Chemotherapiearms mit im Median 7,7 Monaten jeweils signifikant länger (s. Tabelle 4-37, Tabelle 4-38 und Abbildung 4-12).

Für Pemetrexed lag das mediane PFS median bei 4,2 Monaten. Im Vergleich zu Crizotinib ergibt sich daraus ein HR von 0,59 (95 % KI: 0,43-0,80). Der p-Wert von 0,0004 zeigt ein gegenüber Crizotinib signifikant kürzeres PFS an.

Für Docetaxel lag das mediane PFS median bei 2,6 Monaten. Im Vergleich zu Crizotinib ergibt sich daraus ein HR von 0,30 (95 % KI: 0,21-0,43). Der p-Wert von <0,0001 zeigt ebenfalls ein gegenüber Crizotinib signifikant kürzeres PFS an.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-13: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wurden keine Metaanalysen durchgeführt, weil nur Ergebnisse aus einer RCT zur Verfügung standen.

4.3.1.3.5 **Subgruppenanalysen für Endpunkt objektive Ansprechrate (ORR) –RCT**

Tabelle 4-39: Ergebnisse (Subgruppenanalyse) für mit Pemetrexed behandelte Patienten für Endpunkt ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Subgruppe**	**Parameter**	**Crizotinib (N = 172)**	**Pemetrexed (N = 99)**
PROFILE 1007	Pemetrexed	Ereignisse, n (%)	113 (65,7)	29 (29,3)
		RR (95 % KI)	2,24 (1,62-3,10)	
		p	0,0008	

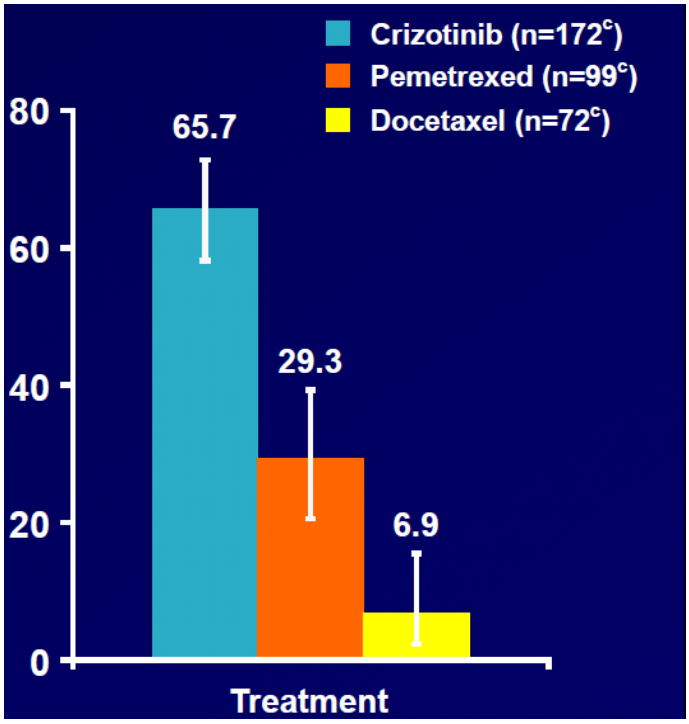
Quelle: (56), Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al., editors. Phase III Study of Crizotinib vs Pemetrexed or Docetaxel Chemotherapy in Patients with Advanced ALK-Positive NSCLS (Profile 1007). 37th ESMO Congress; 2012; Wien.

Tabelle 4-40: Ergebnisse (Subgruppenanalyse) für mit Docetaxel behandelte Patienten für Endpunkt ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Subgruppe**	**Parameter**	**Crizotinib (N = 172)**	**Docetaxel (N = 72)**
PROFILE 1007	Docetaxel	Ereignisse, n (%)	113 (65,7)	5 (6,9)
		RR (95 % KI)	9,46 (4,03-22,19)	
		p	<0,0001	

Quelle: (56), Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al., editors. Phase III Study of Crizotinib vs Pemetrexed or Docetaxel Chemotherapy in Patients with Advanced ALK-Positive NSCLS (Profile 1007). 37th ESMO Congress; 2012; Wien.

Abbildung 4-14: Grafische Darstellung für den Endpunkt ORR - Vergleich von mit Pemetrexed bzw. Docetaxel behandelten Patienten vs. Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden.



Quelle: (56), Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al., editors. Phase III Study of Crizotinib vs Pemetrexed or Docetaxel Chemotherapy in Patients with Advanced ALK-Positive NSCLS (Profile 1007). 37th ESMO Congress; 2012; Wien.

Die ORR war bei Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, im Vergleich zu den Subgruppen der mit Pemetrexed bzw. Docetaxel behandelten Patienten des Chemotherapiearms mit einem Anteil von 65,7 % der Patienten jeweils signifikant länger (s. Tabelle 4-39, Quelle: (56), Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al., editors. Phase III Study of Crizotinib vs Pemetrexed or Docetaxel Chemotherapy in Patients with Advanced ALK-Positive NSCLS (Profile 1007). 37th ESMO Congress; 2012; Wien.

Tabelle 4-40 und Quelle: (56), Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al., editors. Phase III Study of Crizotinib vs Pemetrexed or Docetaxel Chemotherapy in Patients with Advanced ALK-Positive NSCLS (Profile 1007). 37th ESMO Congress; 2012; Wien.

Abbildung 4-14).

Unter einer Therapie mit Pemetrexed sprachen 29,3 % der Patienten im Sinne des objektiven Ansprechens auf die Therapie an. Im Vergleich zu Crizotinib ergibt sich daraus ein RR von 2,24 (95 % KI: 1,62-3,10). Der p-Wert von 0,0008 zeigt eine gegenüber Crizotinib signifikant geringere ORR an.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu Subgruppenmerkmalen

Subgruppenanalysen in Bezug auf die Art der Therapie bei den chemotherapeutisch behandelten Patienten zeigten, dass bei Patienten, die Crizotinib erhielten, das PFS sowohl im Vergleich zu den mit Pemetrexed behandelten Patienten (HR = 0,59; 95 % KI: 0,43-0,80; p = 0,0004) als auch zu den mit Docetaxel behandelten Patienten (HR = 0,30; 95 % KI: 0,21-0,43; p <0,0001) signifikant länger war. Auch die ORR war für die mit Crizotinib behandelten Patienten jeweils signifikant höher als für die mit Pemetrexed behandelten Patienten (RR = 2,24; 95 % KI: 1,62-3,10; p = 0,0008) oder die mit Docetaxel behandelten Patienten (RR = 9,46; 95 % KI: 4,03-22,19; p <0,0001).

Unter einer Therapie mit Docetaxel sprachen lediglich 6,9 % der Patienten im Sinne des objektiven Ansprechens auf die Therapie an. Im Vergleich zu Crizotinib ergibt sich daraus ein RR von 9,46 (95 % KI: 4,03-22,19). Der p-Wert von <0,0001 zeigt eine gegenüber Crizotinib signifikant geringere ORR an.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-15: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es konnten keine Metaanalysen durchgeführt werden, weil nur Ergebnisse aus einer RCT zur Verfügung standen.

4.3.1.3.6 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.

Zur Studie PROFILE 1007 steht für das vorliegende Dossier lediglich eine Top-Line-Summary (TLS) zur Verfügung. Die hier dargestellten Ergebnisse beruhen auf einer vorläufigen Auswertung, die durchgeführt werden konnten, weil der primäre Endpunkt PFS erreicht wurde.

Das PFS ist unter einer Crizotinibtherapie im Vergleich zur Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) signifikant länger und beträgt 7,7 Monate (Crizotinib) vs. 3 Monate (Docetaxel oder Pemetrexed) bei einem HR von 0,487 (95 % KI: 0,371-0,638; p <0,0001). Stratifizierte Auswertungen zeigen, dass das PFS sowohl im Vergleich zu Pemetrexed (HR = 0,59; 95 % KI: 0,43-0,80; p = 0,0004) als auch zu Docetaxel (HR = 0,30; 95 % KI: 0,21-0,43; p <0,0001) signifikant länger ist.

Die ORR, die auf Basis einer unabhängigen radiologischen Beurteilung bestimmt wurde, zeigt ebenfalls einen signifikanten Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed). So beträgt die ORR 65 % (95 % KI: 58-72 %) vs. 20 % (95 % KI: 14 - 26 %); p <0.0001. Auch hier ergibt sich sowohl im Vergleich zu Pemetrexed (RR = 2,24; 95 % KI: 1,62-3,10; p = 0,0008) als auch zu Docetaxel (RR = 9,46; 95 % KI: 4,03-22,19; p <0,0001) eine jeweils signifikant höhere ORR.

Insgesamt gingen 96 Todesfälle in die Auswertung ein. Dies entspricht 40 % der gesamten Todesfälle, die der finalen OS-Analyse zugrunde gelegt werden sollen. Das mediane OS betrug 20,3 Monate (Crizotinib) vs. 22,8 Monate (Docetaxel/Pemetrexed), das HR 1,021 (95 % KI: 0,677-1,540; p = 0,5394). Die hier vorgelegten Ergebnisse der OS-Analyse wurden nicht für die potentiell verzerrenden Effekte des Crossovers adjustiert. Es ist zu berücksichtigen, dass 108 (62 %) Patienten aus dem Chemotherapieam nach Progression der Erkrankung in der Studie PROFILE 1007 in die Studie PROFILE 1005 aufgenommen wurden. Es ist daher davon auszugehen, dass die Ergebnisse für OS zu Ungunsten von Crizotinib verzerrt worden sind, dass also der Effekt von Crizotinib auf das OS deutlich unterschätzt wird.

UE traten insgesamt in beiden Therapiearmen vergleichbar häufig auf (bei 100 % der mit Crizotinib behandelten Patienten und bei 98,2 % der Patienten im Chemotherapiearm. Behandlungsbedingte UE wurden bei 95,3 % der Patienten unter Crizotinib- und bei 88,3 % der Patienten unter Chemotherapie beobachtet. Todesfälle wurden insgesamt häufiger unter Therapie mit Crizotinib als unter Chemotherapie beobachtet (14,5 vs. 7 %). Von den aufgetretenen Todesfällen waren unter Crizotinib drei Fälle behandlungsbedingt, unter Chemotherapie ein Fall. Die Ergebnisse zum Endpunkt UE bestätigen, dass es unter Crizotinib gehäuft zu einem Anstieg der Transaminasen kommen kann. Maßnahmen zum diesbezüglichen Risikomanagement sind in der Fachinformation genannt. Für die Bewertung der Ergebnisse zum Endpunkt UE ist zu berücksichtigen, dass hier ein - durch das Studiendesign bedingtes - Verzerrungspotenzial vorliegt, wodurch die Rate von UE unter Behandlung mit Crizotinib möglicherweise überschätzt wird.

Die vorliegenden Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PRO) zeigen, dass Patienten unter Crizotinibtherapie die Lebensqualität gegenüber dem Ausgangswert signifikant besser beurteilen als Patienten unter Chemotherapie. Im Vergleich zwischen den beiden Therapiearmen ist die Zeit bis zur Symptomverschlechterung (TTD) bei Patienten im Crizotinibarm signifikant länger.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Studie 1007 einen erheblichen Zusatznutzen für Crizotinib in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte PFS und ORR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel. Auch bei stratifizierter Betrachtung, für die die Studie nicht gepowert war, ergibt sich sowohl gegenüber Pemetrexed als auch Docetaxel eine signifikante Überlegenheit. In Bezug auf den patientenrelevanten Endpunkt OS sind die Ergebnisse durch erhebliches Crossover in der Chemotherapiegruppe verzerrt und unterschätzen den Zusatznutzen von Crizotinib. Das mögliche Schadenspotenzial durch Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel kann wegen der vermutlich bestehenden Verzerrung nicht beurteilt werden. Hierzu werden zur Zeit weitere Analysen durchgeführt.

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. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Entfällt.

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.

Entfällt.

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 4-41: 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.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-42: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Referenzen Studien**	**Intervention**	**<Vergleichstherapie 1>**	**<Vergleichstherapie 2>**	**<Vergleichstherapie 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.

Entfällt.

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 <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	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.

Entfällt.

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 4-45: 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)
<Studie 1>	

Entfällt.

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.*

Entfällt.

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.

Entfällt.

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. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-46: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Stand der Information:

Mit Stand der Information zum 15.08.2012 gibt es keine nicht randomisierten, vergleichenden Studien mit Crizotinib in dem beschriebenen Anwendungsgebiet, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Tabelle 4-47: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Es wurden insgesamt n = 360 Treffer identifiziert (Siehe Anhang 4-A zum Ablauf der Literaturrecherche). Nach Ausschluss von Duplikaten (n = 82) verblieben n = 278 Treffer für die Titel- und Abstractsichtung. Von diesen wurden n = 263 als nicht der Fragestellung entsprechend klassifiziert und dementsprechend ausgeschlossen. Insgesamt verblieben n = 15 Publikationen für die Volltext-Sichtung. Von diesen erfüllten n = 13 nicht die Einschlusskriterien. Im Anhang 4-C sind im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Publikationen unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt. Dabei wurde 1 systematische Übersichtsarbeit identifiziert. Die Sichtung des Literaturverzeichnisses dieser Publikation ergab aber keine zusätzliche relevante Studie entsprechend der Einschlusskriterien. Es wurden somit 2 Publikationen gefunden, die sich auf 2 relevante Studien bezogen. Die final eingeschlossenen Publikationen sind nachfolgend dargestellt.

Eingeschlossene Publikationen für den Studienpool der nicht randomisierten, vergleichenden Studien:

Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. Lancet Oncol 2011; 12: 1004-1012

Weickhardt AJ, Rothman M, Salian-Mehta S et al. Rapid -Onset Hypogonadism Secondary to Crizotinib Use in Men With Metastatic Nonsmall Cell Lung Cancer. Cancer 2012.

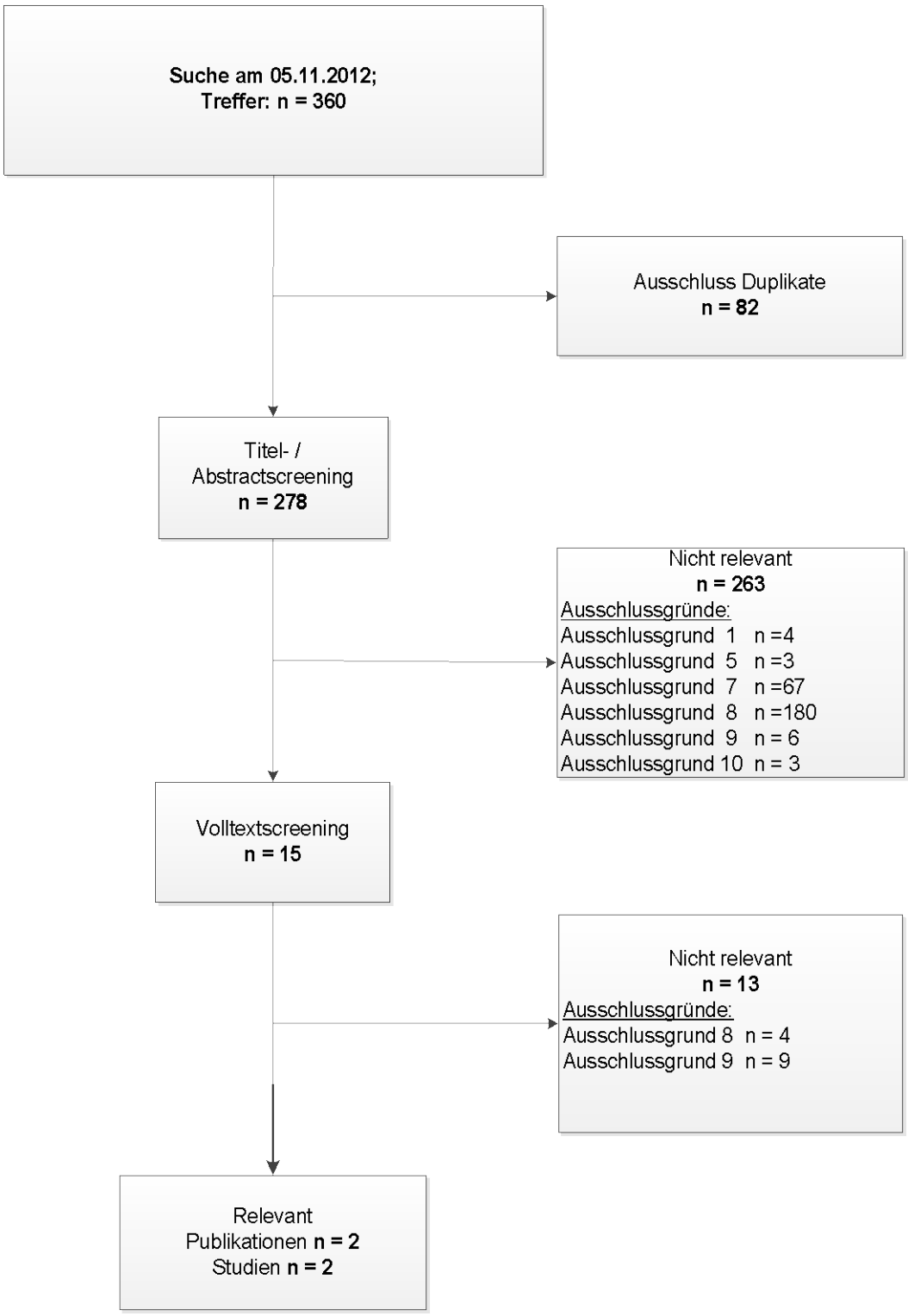


Abbildung 4-16: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten, vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Tabelle 4-48: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])
entfällt	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

4.3.2.2.1.4 Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-49: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Shaw et al. 2011	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (58)
Weickhardt et al. 2012	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (57)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

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

d: Betreffend Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem *NSCLC*, die mit Crizotinib behandelt wurden, wurden Daten einer Phase-I-Studie verwendet (NCT00585195). Bei dieser Phase-I-Studie handelt es sich um die vom Unternehmer gesponserte Studie PROFILE 1001; siehe auch Abschnitt 4.3.2.3. Die Durchführung der in der Publikation beschriebenen vergleichenden retrospektiven Analyse wurde von dritter Seite unterstützt (interne Mittel des Massachusetts General Hospital Cancer Center und Massachusetts General Hospital Pathology Department für die Durchführung der Studie sowie V Foundation for Cancer Research und Sig Adler Cancer Research Fund, die die korrespondierende Autorin unterstützten).

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-G. 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-G.

4.3.2.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 4-50: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 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**
Shaw et al. 2011	Retrospektive vergleichende Studie	Crizotinib-Population, fortgeschrittenes ALK-positives *NSCLC*	Crizotinib im Rahmen von PROFILE 1001 (n = 82)	Max. 39 Monate	USA, Australien und Korea, Einschluss 26.12.2007 bis 10.02.2010, Beobachtung bis 15.03.2011	OS
		ALK-positive Kontrollgruppe, fortgeschrittenes ALK-positives *NSCLC*	andere systemische antineoplastische Therapien als Crizotinib (n = 36)	Über 10 Jahre	Vier Studienzentren in USA und Australien, Einschluss 1998 bis 10.02.2010, Beobachtung bis 15.03.2011	OS
		ALK-negative Kontrollgruppe, fortgeschrittenes ALK-negatives *NSCLC*	andere systemische antineoplastische Therapien als Crizotinib (n = 320)	Über 10 Jahre	Massachusetts General Hospital, Boston, USA, Einschluss 26.12.2007 bis 10.02.2010	OS
Weickardt et al. 2012	Retrospektive vergleichende Studie	Crizotinib- behandelte Gruppe (CTG): vorbehandelte, fortgeschrittene und ALK-positive *NSCLC*-Patienten Nicht- Crizotinib-	CTG: (n = 19): Crizotinib im Rahmen einer durchgeführten Studie NCTG: (n = 19): Chemotherapie (n = 10), Erlotinib	CTG Vorbehandlung: 19 Zyklen Median der Crizotinib-Therapie: 7,3 Monate NCTG k.A.	Ort: Universitätsklinikum Colorado, USA Zeit: im Jahr 2011	Unerwünschte Ereignisse: Senkung des Testosteron-Spiegels bei männlichen Patienten

	behandelte Gruppe (NCTG): vorbehandelte, fortgeschrittene *NSCLC*-Patienten	(n = 4) und keine Behandlung im letzten Monat (n = 5)	

Tabelle 4-51: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Shaw et al. 2011	ALK Crizotinib: 2 x 250 mg Crizotinib	ALK-Kontrollen: Andere systemische antineoplastische Therapien als Crizotinib	k.A.
Weickhardt et al. 2012	**CTG:** 2 x 250 mg Crizotinib oral mit 21 Tage- oder 28 Tage-Zyklen	**NCTG:** zytotoxische Chemotherapie, Erlotinib oder Gefitinib mit 28 Tage-Zyklen	Es werden keine Angaben zur Art der Vorbehandlung der Vergleichsgruppen gemacht

Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulationen – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Shaw et al. 2011)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre: Median (Range))**	**Geschlecht w /m (%)**	**Anzahl Therapien (Median (Range))**	**Ethnischer Ursprung** Asiaten/Weiße/Andere (%)	**Raucherstatus** nie/bis "10 Packungsjahre"/ über "10 Packungsjahre" (%)	**Histologie** Adeno-Plattenepithel-/Großzelliges Karzinom bzw. nicht-spezifiziert (%)	**Hirnmetastasen** Nein/Ja (%)
Shaw et al. 2011								
ALK-positiv Crizotinib-behandelt	82	51 (25-78)	46/54	2 (1-7)	37/63 [a]	78/22 [b]	k.A. [c]	k.A.
Nicht-koreanisch ALK-positiv Crizotinib-behandelt	56	51 (28-78)	46/54	2 (0-7)	5/86/9	82/13/5	96/2/2	48/52
ALK-positiv Crizotinib-naiv	36	51 (32-78)	56/44	2 (1-4)	8/86/6	67/19/14	94/3/3/0	53/47
Alk-negativ Kontrolle	320							
Wildtyp	253 [d]	64 (27-87)	57/43	2 (0-10)	6/92/2	25/13/62	88/4/2/6	58/42
EGFR-positiv	67	63 (36-90)	66/34	2 (0-10)	13/81/6	63/30/7	99//1/0/0	43/57

a: Andere Kategorisierung Asiaten/Nicht-Asiaten (%)

b: Andere Kategorisierung Nieraucher/ Raucher (%)

c: Angabe lt. Publikation: "hauptsächlich Adenokarzinom"

d: Daten nur für 252 Patienten

Tabelle 4-53: Charakterisierung der Studienpopulationen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Weickhardt et al. 2012)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **(Jahre: Median (Range))**	**Geschlecht** **w /m** **n (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig***
Weickhardt et al. 2012				
Crizotinib-behandelte Gruppe	19	60 (35-81)	0/19 (100)	Weitere Baseline-Charakteristika finden sich in Tabelle 4-54: Baseline-Charakteristika der Patienten in der Studie Weickhardt et al. 2012
Nicht Crizotinib-behandelte Gruppe	19	63 (43-78)	0/19 (100)	

Tabelle 4-54: Charakteristika der Patienten in der Studie Weickhardt et al. 2012

	Crizotinib-behandelte Gruppe N = 19	**Nicht Crizotinib-behandelte Gruppe N = 19**
Raucherstatus: n (%)		
Nieraucher oder leichte Raucher <10 Packungsjahre	15 (79)	7 (37)
Starke Raucher > 10 Packungsjahre	4 (21)	12 (63)
Histologie: n (%)		
Adenokarzinom	19 (100)	16 (84)
Plattenepithelkarzinom	0 (0)	1 (5)
Großzelliges Karzinom	0 (0)	2 (11)
Molekularer Status: n (%)		
ALK	17 (90)	2 (11)
ROS1	1 (5)	0 (0)
MET	1 (5)	0 (0)
EGFR	0 (0)	5 (26)
KRAS	0 (0)	3 (16)
Andere	0 (0)	9 (47)
Hirnmetastasen: n (%)		
Nein	5 (26)	5 (26)
Ja	10 (63)	10 (63)
Unbekannt	4 (21)	4 (21)
Vorbehandlung: Mittelwert (Range)		
Zyklen der Chemotherapie	19 (6-48)	9 (2-38)
Therapielinien	1,8	1,5

4.3.2.2.2.2 Zusammenfassende Beschreibung

Shaw et al. 2011

Bei der von Shaw 2011 (58) durchgeführten Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Studie zur Ermittlung eines vergleichenden Wertes für den Endpunkt OS zur Beurteilung des Effekts von Crizotinib.

Auf Basis der einarmigen Interventionsstudien PROFILE 1001 und 1005 allein ist eine vergleichende Bewertung des Nutzens von Crizotinib gegenüber anderen Chemotherapieregimen in der Behandlung des ALK-positiven *NSCLC* nicht möglich. In anderen vergleichenden klinischen Studien, in denen Crizotinib geprüft wird - wie bspw. PROFILE 1007 - wird die Be-

urteilung des Endpunktes OS hinsichtlich des Zusatznutzens von Crizotinib vermutlich von Crossover-Effekten beeinträchtigt, denn Patienten im Vergleichsarm können nach Progression mit Crizotinib weiterbehandelt werden. Dadurch kann der Zusatznutzen von Crizotinib bezogen auf den Endpunkt OS unterschätzt werden.

In der retrospektiven Studie wurde auf Basis der Zwischenergebnisse der Studie PROFILE 1001 und weiterer Daten ein Vergleich durchgeführt zwischen dem Gesamtüberleben von a) mit Crizotinib behandelten Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* und von b) einer Kontrollgruppe von *NSCLC*-Patienten, deren Tumore sich als ALK-positiv erwiesen haben und die nie Crizotinib, sondern eine andere systemische antineoplastische Therapie erhalten hatten. Untersuchter Endpunkt ist das OS, berechnet als 1-Jahres-Überlebensrate, als 2-Jahres-Überlebensrate sowie als medianes OS.

Es wurden drei Populationen untersucht: Die ALK-positive Crizotinib-Population, eine ALK-positive Kontrollgruppe sowie eine ALK-negative Kontrollgruppe. Alle in dieser Analyse eingeschlossenen Patienten wurden in Studienzentren der Studie PROFILE 1001 identifiziert. Für die Fragestellung dieses Nutzendossiers sind insbesondere die Ergebnisse für die ALK-positiven Patienten relevant.

Die gesamte **Crizotinib-Population** umfasst 82 Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven *NSCLC*, die im Rahmen der Studie PROFILE 1001 Crizotinib erhielten. Die 82 Patienten waren überwiegend jung (Median 51 Jahre, zwischen 25-78) und überwiegend Nieraucher. Bei fast allen Patienten wurde das *NSCLC* histologisch als Adenokarzinom charakterisiert. Die Zahl der Vorbehandlungen variierte zwischen null und sieben wegen metastasiertem *NSCLC* (im Median: 2). 89 % (73 von 82) der Patienten hatten mindestens eine vorherige Therapie aufgrund der metastasierten Erkrankung erhalten. Für den Vergleich mit der ALK-positiven Kontrollgruppe (s.u.) wurde eine Kohorte ohne die Patienten des einzigen koreanischen Studienzentrums gebildet, im Folgenden "nicht-koreanisch" genannt (n = 56).

Die **ALK-positive Kontrollgruppe** schließt 36 Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem *NSCLC* ein, die nie Crizotinib erhielten. Diese Crizotinib-naiven Patienten wurden in vier der sieben Studienzentren der PROFILE 1001 in den USA und Australien durch retrospektives und prospektives Screening identifiziert. Retrospektiv identifizierte Patienten waren bereits verstorben bevor Crizotinib klinisch verfügbar war (1998-2008) oder wurden nur im Rahmen von Forschungsarbeiten außerhalb der Studie gescreent oder beides. Prospektiv identifizierte Patienten sind bis zum 10.02.2010 mit der Absicht gescreent worden, in eine Crizotinib-Studie aufgenommen zu werden, haben dann aber nicht daran teilgenommen - die Gründe dafür wurden nicht publiziert. Bei 83 % (30 von 36) der Patienten wurde zwischen 2007 und 2010 ein metastasiertes *NSCLC* diagnostiziert. Die Patienten hatten 1 bis 4 Vortherapien (Median: 2 Vortherapien) erhalten. In dem einzigen koreanischen Studienzentrum wurde keiner der 36 ALK-positiven Patienten, die kein Crizotinib erhalten haben, identifiziert. Deshalb und weil pharmakokinetische Unterschiede zwischen Asiaten und Nicht-Asiaten nicht ausgeschlossen werden können, wurde die Crizotinib-naive ALK-positive Kontrollgruppe verglichen mit der nicht-koreanischen Gruppe (ohne die Patienten des koreanischen Studienzentrums) der Crizotinib-behandelten ALK-positiven Patienten (n = 56).

Die Subgruppen sind im Abschnitt 4.3.2.2.3.3 beschrieben.

Vergleichbarkeit der ALK-positiven Populationen:

Die verfügbaren, demographischen und klinisch-pathologischen Charakteristika der beiden ALK-positiven Gruppen, die letztlich für die Analyse betrachtet wurden (Crizotinib-behandelt n = 56 vs. Crizotinib-naiv n = 36), waren ausgeglichen, einschließlich der Häufigkeit von Hirnmetastasen (s. Tabelle 4-52). Die Zahl der Vorbehandlungen aufgrund metastasierter Erkrankung lag bei beiden Gruppen im Median bei n = 2 (Crizotinib-behandelte n = 0-7, Crizotinib-naive n = 1-4). Die Patienten beider Gruppen hatten ähnliche Standardtherapien gegen fortgeschrittenes *NSCLC* erhalten, einschließlich Platin-basierter Kombinationschemotherapie, Pemetrexed oder Pemetrexed-haltiger Regime, Erlotinib oder Erlotinib-haltiger Regime.

Die **ALK-negative Kontrollgruppe** bestand aus 320 Patienten mit fortgeschrittenem *NSCLC* ohne Nachweis des ALK-Rearrangements. Bei allen Patienten wurde außerdem geprüft, ob sich eine EGFR-Mutation nachweisen lässt. 253 Patienten hatten weder eine ALK- noch eine EGFR-Mutation (Wildtyp-Kontrollgruppe). 67 Patienten waren EGFR-positiv.

Vergleichbarkeit der ALK-negativen Kontrollgruppe mit den ALK-positiven Populationen:

Die demographischen und klinisch-pathologischen Merkmale der Gruppe der 320 ALK-negativen Patienten wurden getrennt im Hinblick auf Nachweis einer EGFR-Mutation (EGFR-positive Gruppe n = 67 bzw. EGFR-Wildtyp n = 253) dargestellt und mit der Gruppe der 92 ALK-positiven verglichen, die aus den 56 nicht-koreanischen Crizotinib-behandelten und den 36 Patienten der Kontrollgruppe besteht (s. Tabelle 4-52). ALK-positive Patienten waren signifikant jünger als Patienten sowohl mit EGFR-positivem *NSCLC* als Patienten mit Wildtyp-EGFR (p <0,0001). Andere signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit ALK-positiven und Wildtyp-*NSCLC* fanden sich im Hinblick auf Raucheranamnese (Nieraucher/leichter Raucher (91 % vs. 38 %, p <0,0001)) und dem histologischen Befund eines Adenokarzinoms (96 % vs. 88 %, p = 0,041). Im Gegensatz dazu waren die Merkmale bzgl. Raucheranamnese und der Histologie in den Gruppen der Patienten mit ALK-positiven und der EGFR-positiven *NSCLC* ähnlich niedrig. In allen drei Gruppen war der Anteil der Patienten mit Hirnmetastasen zu jeglicher Zeit der Erkrankung ähnlich und der Median der Anzahl zuvor gegebener systemischer Therapien lag in jeder Gruppe bei 2 (vergleiche Tabelle 4-52).

Datenstand:

Die dieser Untersuchung zugrunde liegenden Daten betreffen die Patienten mit ALK-positivem *NSCLC*, die mit Crizotinib behandelt wurden, entsprechen dem Auswertungsstand der Studie 1001 bis zum 15.03.2011. Für die Kontrollgruppe mit ALK-negativem *NSCLC* wurden die Daten ebenso bis zum 15.03.2011 und in der gleichen Art und Weise wie für die Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* in den teilnehmenden Studienzentren erhoben.

Statistische Methoden:

Zur Untersuchung der Beziehung zwischen Behandlungsgruppe oder Genotyp und Vorbehandlungen, demographischen und klinisch-pathologischen Charakteristika wurden der exakte Test nach Fisher und der Wilcoxon-Rang-Summen-Test eingesetzt. Die Überlebenszeit der Patienten, von denen bekannt war, dass sie zum Zeitpunkt des Daten-Updates noch leben, wurden mit Datum der letzten Erhebung zensiert. Der Median der Beobachtungsdauer (Follow-up) wurde mit dem reversen Kaplan-Meier-Ansatz (Der reverse Kaplan-Meier-Ansatz ist eine übliche Methode zur Bestimmung des medianen Follow-up; dabei werden Zensor und Ereignis vertauscht, z.B. Shuster 1991 (65)) berechnet. Das OS wurde nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Unterschiede bezüglich der Überlebenszeit zwischen Patienten- und Genotyp-Gruppen wurden mittels Log-Rank-Test verglichen. Das HR zwischen zwei Gruppen wurde durch Proportional-Hazard-Regression mit einem 95 %-Konfidenzintervall nach Wald bestimmt. Die Datenanalyse wurde mit SAS Version 9.2 durchgeführt. Alle p-Werte waren zweiseitig.

Weickhardt et al. 2012

Zur Untersuchung der Unterschiede des Testosteronspiegels bei Männern mit metastasiertem *NSCLC,* die mit Crizotinib bzw. nicht mit Crizotinib behandelt wurden, führten Weickhardt et al. 2012 (57) eine retrospektive vergleichende Analyse durch. Verglichen wurden die Testosteronspiegel der mit Crizotinib behandelten *NSCLC*-Patienten (Crizotinib-behandelte Gruppe, CTG) mit denen der nicht mit Crizotinib behandelten *NSCLC*-Patienten (Nicht-Crizotinib-behandelte Gruppe (NCTG).

Es wurden Patienten berücksichtigt, die an der Universität Colorado wegen metastasiertem *NSCLC* behandelt wurden und bei denen der Testosteronspiegel gemessen wurde. Die Messung des Testosteronspiegels wird allen Männern mit metastasiertem *NSCLC* angeboten, seitdem bei einem Index-Fall ein besonders niedriger Testosteronspiegel bei einem mit Crizotinib behandeltem Patienten aufgefallen war.

Bei der Crizotinib-behandelten Gruppe handelt es sich um 19 männliche Patienten mit vorbehandeltem, ALK-positivem, metastasiertem *NSCLC,* die Crizotinib in einer Dosierung von 250 mg oral zweimal täglich in 21 Tage- oder 28 Tage-Zyklen in Rahmen von Crizotinib-Studien erhalten haben.

Als Vergleichsgruppe wurden 19 männliche Patienten mit vorbehandeltem, metastasiertem *NSCLC* in der Nicht-Crizotinib-behandelten Gruppe eingeschlossen (davon 2 Patienten mit ALK-Rearrangement und 9 Patienten mit Vorbehandlung), die vor dem Testosteron-Test kein Crizotinib erhalten haben. Die Informationen zu demografischen Daten und zur klinischen Charakterisierung von beiden Patientengruppen werden in Tabelle 4-53 und Tabelle 4-54 ausführlich dargestellt.

Zur Messung des Testosteronspiegels wurden die Blutproben jeweils während der klinischen Visite (zwischen 8 Uhr und 16 Uhr) entnommen. Bei Patienten, bei denen mehrere Messun-

gen vorgenommen wurden, wurde nur die erste Messung des Testosteronspiegels in der Analyse berücksichtigt. Als unbehandelt wurden Patienten definiert, die mindestens 28 Tage vor der Testosteronbestimmung keine Chemotherapie oder zielgerichtete Therapie erhalten haben.

Untersuchter Endpunkt der Analyse ist die Senkung des Testosteronspiegels als unerwünschtes Ereignis unter Crizotinib-Therapie.

Diese retrospektive vergleichende Analyse wurde ohne Förderung durch den Unternehmer oder Dritte durchgeführt.

4.3.2.2.2.3 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-55: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
Shaw et al. 2011	nein	ja	nein	nein	unklar	nein
Weickardt et al. 2012	unklar	ja	unklar	unklar	unklar	nein

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 Gesamtüberleben – 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 4-56: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
Shaw et al. 2011	Gesamtüberlebenszeit gemessen vom Zeitpunkt der Diagnose der Metastasen an Gesamtüberlebenszeit gemessen vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Therapie an Mediane Gesamtüberlebenszeit 1-Jahres-Überlebensrate 2-Jahres-Überlebensrate Datenschnitt Datum 15.03.2011

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G

Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte für Gesamtüberleben (OS) – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte
Shaw et al. 2011	nein	nein	nein	ja

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

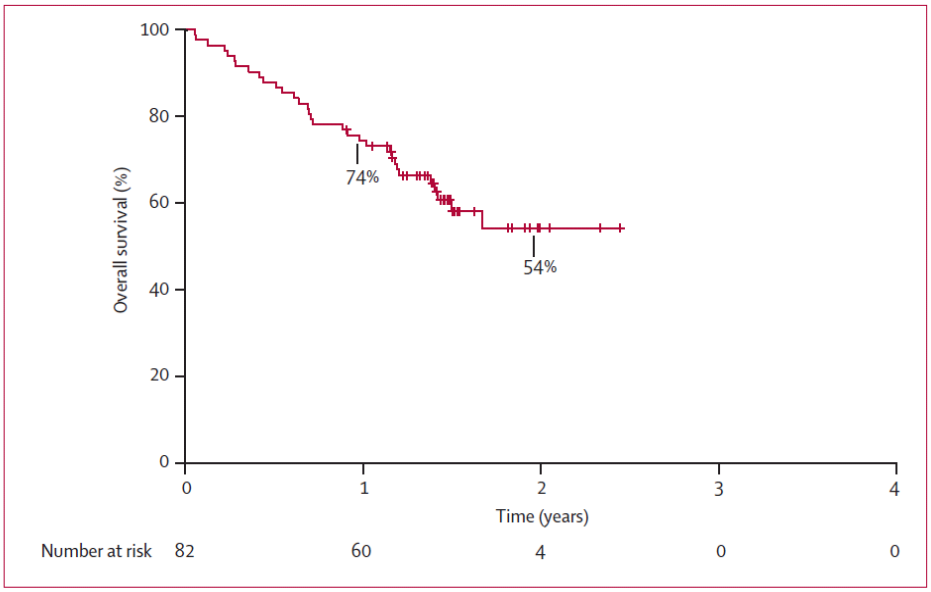
Zusammenfassung der Ergebnisse aus Shaw_et al. 2011:

Crizotinib-Gruppe

Das mediane OS ab dem Zeitpunkt der ersten Crizotinibgabe ist für die Gruppe der 82 Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem *NSCLC*, die im Rahmen der Studie PROFILE 1001 mit Crizotinib behandelt wurden, noch nicht erreicht (95 % KI: 17 Monate bis "nicht erreicht"). Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 74 % (95 % KI: 63-82 %), die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei 54 % (95 % KI: 40-66 %). Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht in Analysen abhängig von Alter, Raucheranamnese oder ethnischer Herkunft (Asia-

ten/Nicht-Asiaten). Die mediane Beobachtungszeit (Follow-up) der 82 mit Crizotinib behandelten Patienten betrug 18 Monate. Die Ergebnisse für die Teilpopulation der 56 Patienten, die nur in nicht-koreanischen Zentren behandelt wurden, unterscheiden sich kaum. Das mediane OS ist ebenfalls noch nicht erreicht (95 % KI: 17 Monate bis "nicht erreicht"), die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 71% (95 % KI: 58-81 %), die 2-Jahres Überlebensrate bei 57 % (95 % KI: 40-71 %).

Abbildung 4-17: Gesamtüberleben (OS) der 82 mit Crizotinib-behandelten Patienten mit ALK-posistivem *NSCLC* (58), OS ab dem Datum der ersten Crizotinibgabe



Kontrollgruppe der Patienten mit ALK-positivem NSCLC

Das mediane OS der 36 Crizotinib-naiven Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* (Kontrollgruppe) lag bei 20 Monaten (95 % KI: 13-26 Monate), gemessen ab Erstdiagnose des metastasierten Stadiums. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 72 % (95 % KI: 54-84 %), die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei 36 % (95 % KI: 19-54 %). Die Zahl der Vortherapien lag zwischen 1 und 4 (Median: 2 Vortherapien).

Es wurde kein Vergleich hinsichtlich Unterschiede für den Endpunkt OS für die o.g. Populationen der mit Crizotinib behandelten Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* und der Kontrollgruppe von Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* berichtet, sondern für bestimmte Subgruppen (s. Abschnitt 4.3.2.2.3.3).

Kontrollgruppe der Patienten mit ALK-negativem NSCLC

Die Gesamtüberlebenszeit der ALK-negativen Kontrollgruppe wurde getrennt nach Vorliegen einer EGFR-Mutation sowie in weiteren Subgruppenanalysen untersucht (s. Abschnitt 4.3.2.2.3.3).

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus nicht-randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tabellarische Präsentation der Studie Shaw et al. 2011**				
Gruppen	**Patienten-zahl**	**Median Überleben (Monate [95 %KI])**	**1-Jahres-Überlebens-rate (% [95 %KI])**	**2-Jahres-Überlebens-rate (% [95 %KI])**	**Definition Endpunkt Gesamt-überleben**
ALK-positive gesamt (USA, Australien, Korea) Crizotinib-behandelte	82	Nicht erreicht [17 Monate bis nicht erreicht]	74 [63-82]	54 [40-66]	Gemessen ab erster Crizotinib-Dosis
Nicht-koreanische ALK-positive Crizotinib-behandelte	56	Nicht erreicht [17 Monate bis nicht erreicht]	71 [58-81]	57 [40-71]	Gemessen ab erster Crizotinib-Dosis
ALK-positive Crizotinib-naive	36	20 [13-26]	72 [54-84]	36 [19-54]	Gemessen ab Diagnose Metastasen

Quellen: (58), Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. Lancet Oncol. 2011;12(11):1004-12 und (66), Shaw AT, Yeap BY, Solomon B. Supplementary Webappendix. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis, Lancet Oncol. 2011(Supplement)

4.3.2.2.3.2 Unerwünschte Ereignisse – 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 4-59: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Studie	**Operationalisierung**
Weickhardt et al. 2012	Unerwünschte Ereignisse Anzahl Patienten mit sinkendem Testosteronspiegel

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für unerwünschte Ereignisse – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte
Weickhardt et al. 2012	unklar	nein	nein	nein

2) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Zusammenfassung der Ergebnisse von Weickhardt et al. 2012

In der Crizotinib-behandelten Gruppe (CTG) wurden für alle 19 (100%) Patienten ein Testosteronwert unter 241 ng/dL (wurde als Grenzwert definiert) berichtet. Bei 5 Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* wurden die Testosteronspiegel vor der Crizotinib-Therapie gemessen: Nur bei 1 (20%) Patienten wurde ein niedriger Testosteronwert gefunden, der Mittelwert des Testosteronspiegels dieser ALK-positiven Patienten lag bei 355,8 ng/dL. Bei 2 Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* fand sich ein rascher Abfall des Testosteronspiegels innerhalb von 14 bis 21 Tagen, nachdem vor Beginn der Crizotinib-Therapie ein Normalwert des Testosterons dokumentiert worden war.

In der Nicht-Crizotinib-behandelten Gruppe (NCTG) wurde bei 6 (32%) von den 19 Patienten ein niederiger Testosteronwert beobachtet.

Somit ergab sich ein signifikant niedriger Mittelwert für den Testosteronspiegel in der CTG im Vergleich zur NCTG (131 ng/dL vs. 311 ng/dL, p = 0,0002).

Darüber hinaus wurde die Änderungen des Testosteronspiegels bei 4 Patienten der CTG untersucht, bei denen aus unterschiedlichen Gründen die Behandlung mit Crizotinib vorübergehend unterbrochen oder ganz beendet wurde. In allen Fällen stiegen die Testosteronspiegel innerhalb von Tagen nach Absetzen von Crizotinib wieder an und sanken erneut bei den 3 Patienten, die erneut Crizotinib erhielten.

Die Untersuchung zeigt, dass Crizotinib zu einem raschen Abfall des Testosteronspiegels bei Männern führen kann.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.3 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.

Die Charakteristika der Subgruppen, die in der Retrospektiven Analyse (58) analysiert wurden, zeigt Tabelle Tabelle 4-61.

Tabelle 4-61: Charakterisierung der Studienpopulationen der Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre: Median (Range))**	**Geschlecht w /m (%)**	**Anzahl Therapien (Median (Range))**	**Ethnischer Ursprung** Asiaten/ Weiße/ Andere (%)	**Raucherstatus** nie/ bis 10 Packungsjahre/ über 10 Packungsjahre (%)	**Histologie** Adenokarzinom/ Plattenepithel/ Großzelliges bzw. Adenokarzinom/ nicht-spezifiziert/ Plattenepithel/ Großzelliges Karzinom (%)	**Hirnmetastasen** Nein/Ja (%)
Shaw et al. 2011								
ALK-positiv, Crizotinib-behandelt	82	51 (25-78)	46/54	2 (1-7)	37/63[a]	78/22[b]	k.A.[c]	k.A.
Darunter:								
Nicht-koreanisch	56	51 (28-78)	46/54	2 (0-7)	5/86/9	82/13/5	96/2/2	48/52
Darunter:								
behandelt in Zweit- oder Drittlinie	30	49 (31-78)	47/53	k.A.	3/83/13[d]	77/20/3	97/3/0	50/50
ALK-positiv, Crizotinib-naiv	36	51 (32-78)	56/44	2 (1-4)	8/86/6	67/19/14	94/3/3	53/47
Darunter:								
behandelt in Zweitlinie	23	49 (32-78)	52/48	k.A.	9/91/0	78/17/4	96/4/0	43/57
Alk-negativ, Kontrolle	320							
Wildtyp	253[e]	64 (27-87)	57/43	2 (0-10)	6/92/2	25/13/62	88/4/2/6	58/42
EGFR-positiv	67	63 (36-90)	66/34	2 (0-10)	13/81/6	63/30/7	99/1/0/0	43/57

a: Andere Kategorisierung Asiaten/Nicht-Asiaten (%)

b: Andere Kategorisierung Nieraucher/ Raucher (%)

c: Angabe lt. Publikation hauptsächlich Adenokarzinome

d: Angaben ergeben aufgrund Rundung keine 100 %, Daten vollständig

e: Daten nur für 252 Patienten vorhanden

Endpunkt Gesamtüberleben - Subgruppenanalysen Shaw et al. 2011

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus den Subgruppenanalysen der retrospektiven Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Shaw et al. 2011**					
Analyse	**Patientenzahl**	**Median Überleben (Monate [95 %KI])**	**1-Jahres-Überlebensrate (% [95 %KI])**	**2-Jahres-Überlebensrate (% [95 %KI])**	**Hazard Ratio [95 %KI])**	**p-Wert**
Nicht-koreanisch, ALK-positiv, Crizotinib-behandelt *in Zweit- oder Drittlinie* ***versus***	n = 30	Nicht erreicht [14 Monate bis nicht erreicht]	70 [50-83]	55 [33-72]	HR 0,36 [0,17-0,75]	p=0,004
ALK-positiv, Crizotinib-naiv *behandelt mit anderer Zweitlinie*	n = 23	6 [4-17]	44 [23-64]	12 [2-30]		
ALK-positiv gesamt (USA, Australien, Korea), Crizotinib-behandelt *in Zweit- oder Drittlinie* ***versus***	n = 41	18 [17 bis nicht erreicht]	78 [62-88]	49 [29-66]	HR 0,35 [0,18-0,67]	p=0,001
ALK-positiv, Crizotinib-naiv *behandelt mit anderer Zweitlinie*	n = 23	6 [4-17]	44 [23-64]	12 [2-30]		
Nicht-koreanisch, ALK-positiv, Crizotinib-behandelt ***versus***	n = 56	Nicht erreicht [17 Monate bis nicht erreicht]	71 [58-81]	57 [40-71]		p=0,786
ALK-negativ, EGFR-positiv mit Gefinitib/Erlotinib-Behandlung	n = 63	24 [15-34]	74 [61-83]	52 [38-65]		
Nicht-koreanisch, ALK-positiv, Crizotinib-behandelt *in Zweit- oder Drittlinie* ***versus***	n = 30	Nicht erreicht [14 Monate bis nicht erreicht]	70 [50-83]	55 [33-72]		p=0,578
ALK-negativ, EGFR-positiv mit Gefinitib/Erlotinib-Behandlung *in Zweit- oder Drittlinie*	n = 19	15 [12-32]	72 [46-87]	43 [20-64]		

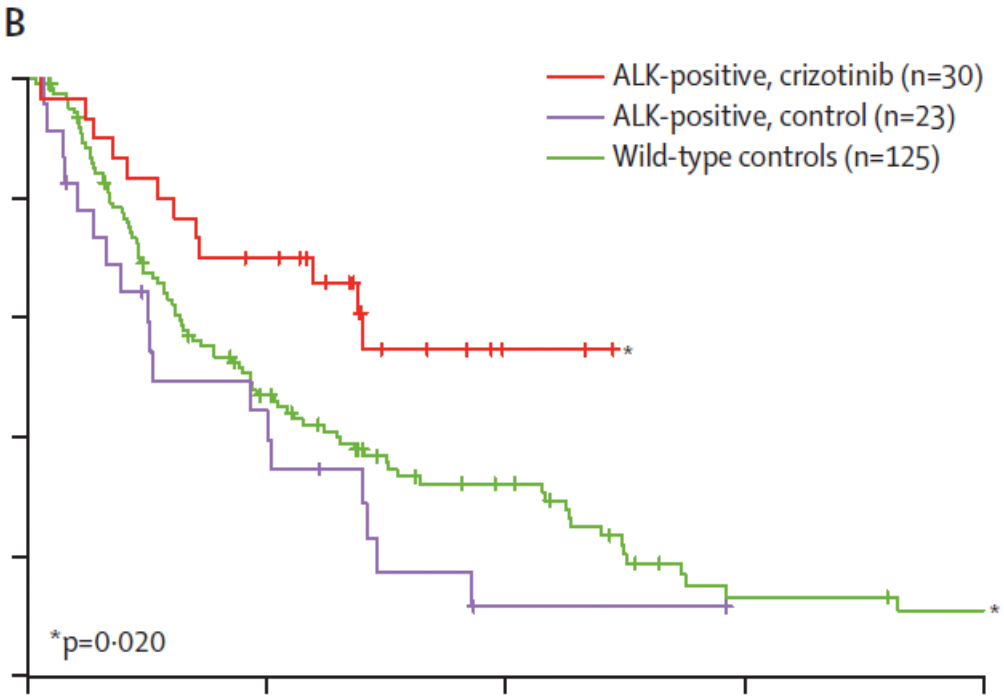
ALK-positiv, Crizotinib-naiv behandelt mit anderer *Zweitlinie* ***versus***	n = 23	6 [4-17	44 [23-64]	12 [2-30]		p=0,175
ALK-negativ, Wildtyp *in Zweitlinientherapie*	n = 125	11 [8-15]				
Nicht-koreanisch, ALK-positiv, Crizotinib-behandelt *in Zweit- oder Drittlinie* ***versus***	n = 30	Nicht erreicht [14 Monate bis nicht erreicht]	70 [50-83]	55 [33-72]	HR 0,49 [0,27-0,91]	p=0,020
ALK-negativ, Wildtyp *in Zweitlinientherapie*	n = 125	11 [8-15]				
ALK-positiv, Crizotinib-naive ***versus***	n = 36	20 [13-26]	72 [54-84]	36 [19-54]	HR 0,77 [0,50-1,19]	p=0,244
ALK-negativ, Wildtyp	n = 253	15 [13-17]				
ALK-positiv, Crizotinib-naiv, Nieraucher und leichte Raucher unter 60 Jahre ***versus***	n = 24	20 [13-26]			HR 1,01 [0,55-1,85]	p=0,978
ALK-negativ, Wildtyp, Nieraucher und leichte Raucher unter 60 Jahre	n = 52	24 [16-33]				

Quelle: (58), Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. Lancet Oncol. 2011;12(11):1004-12

Ergebnisse für Patienten mit ALK-positivem NSCLC

Der Vergleich der Crizotinib-behandelten mit den Crizotinib-naiven Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* wird dadurch erschwert, dass die Anzahl der Vorbehandlungen in der Studie PROFILE 1001 zwischen n = 0 (Crizotinib wurde als Erstlinientherapie eingesetzt) und n = 7 (Crizotinib war die achte Therapielinie) variierte. Von den mit Crizotinib behandelten Patienten erhielten 35,7 % (20 von 56) zwischen n = 3 und n = 7 verschiedene Vorbehandlungen. Dadurch könnte der Überlebensvorteil durch Crizotinib unterschätzt oder überschätzt werden, weil auch die Vorbehandlungen einen Einfluss auf das OS haben können. Aus diesem Grund wurde die Gruppe der weniger intensiv vorbehandelten Patienten (n = 36) gesondert betrachtet. Verglichen wurde a) die Subgruppe der nicht-koreanischen Patienten mit ALK-positivem *NSCLC*, die Crizotinib als Zweitlinien- oder Drittlinientherapie erhielten (n = 30) mit b) der Subgruppe der Patienten mit ALK-positivem *NSCLC*, die Crizotinib-naiv war und andere, näher spezifizierte antineoplastische Behandlungen als Zweitlinientherapien erhalten hatten (n = 23).

Abbildung 4-18: Gesamtüberleben (OS) im Vergleich für die Subgruppen a) nicht-koreanische Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* mit Crizotinib als Zweit- oder Drittlinien-therapie (n = 30), b) Patienten mit ALK-positivem *NSCLC*, die Crizotinib-naiv waren und andere antineoplastische Mittel als Zweitlinientherapie erhielten (n = 23) und c) Patienten der Wildtyp-Kontrollgruppe (ALK-negativ, EGFR-Wildtyp), die andere antineoplastische Mittel als Zweitlinientherapie erhielten (n = 125); OS vom Beginn der Zweit- bzw. Drittlinientherapie an.



Quelle: (58), Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. Lancet Oncol. 2011;12(11):1004-12

In der Gruppe der 30 nicht-koreanischen Patienten, die Crizotinib als Zweitlinien- oder Drittlinientherapie erhielten, ist das mediane OS noch nicht erreicht (95 % KI: 14 Monate bis "nicht erreicht"). Im Gegensatz dazu liegt die mediane Gesamtüberlebenszeit der 23 Crizotinib-naiven Kontrollpatienten mit ALK-positivem *NSCLC*, die mit jeglicher anderen Art von Zweitlinientherapie behandelt wurden, bei 6 Monaten. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 70 % (95 % KI: 50-83 %) in der Crizotinib-behandelten Gruppe versus 44 % (95 % KI: 23-64 %) in der Crizotinib-naiven Gruppe, die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei 55 % (95 % KI: 33-72 %) vs. 12 % (2-30 %). Daraus ergibt sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die Behandlung mit Crizotinib: HR = 0,36 (95 % KI: 0,17-0,75); p = 0,004.

Ein ähnliches Ergebnis ergab sich auch, wenn zusätzlich die 11 Patienten des koreanischen Studienzentrums, die mit Crizotinib als Zweit- oder Drittlinientherapie behandelt wurden, in

der Analyse berücksichtigt wurden. Der Vergleich der so definierten Gruppe von Patienten, die mit Crizotinib als Zweitlinien- oder Drittlinientherapie behandelt wurden (n = 41) mit der Subgruppe der 23 entsprechenden Kontrollgruppe von Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* unter anderer Zweitlinientherapie ergab ein HR von 0,35 (95 % KI: 0,18-0,67); p = 0,001.

Insgesamt weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass Crizotinib die Gesamtüberlebenszeit (OS) bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven *NSCLC* gegenüber den bisher zugelassenen Standard-Chemotherapien verbessern kann.

Weitere Ergebnisse zu Subgruppenanalysen in Bezug auf Patienten der Kontrollgruppe mit ALK-negativem NSCLC:

Die Kontrollgruppe der Patienten mit ALK-negativem *NSCLC* wurde einbezogen um vor allem Folgendes darzustellen:

- Wie lang ist das OS bei Patienten mit *NSCLC* bei Einsatz zielgerichteter Therapien für die Behandlung von Patienten, deren Tumor positiv ist für ein molekulares, onkogenes Merkmal? Dazu wurden Patienten mit EGFR-mutiertem *NSCLC,* die Erlotinib oder Gefitinib erhielten, verglichen mit Patienten mit ALK-positivem *NSCLC*, die Crizotinib erhielten.

- Wie lang ist das OS bei konventioneller Chemotherapie im Vergleich von Patienten mit ALK-positivem und ALK-negativem *NSCLC*? Dazu wurde Patienten mit ALK-positivem *NSCLC,* die andere Behandlungen als Crizotinib erhalten haben, und Patienten mit ALK-negativem *NSCLC* verglichen.

Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* vs. Patienten mit EGFR-Mutation

Zunächst wird das OS der 56 Crizotinib-behandelten ALK-positiven Patienten mit dem der 63 Patienten mit EGFR-Mutation verglichen, die Gefitinib oder Erlotinib erhielten. Ab dem Zeitpunkt des Beginns der jeweiligen zielgerichteten Therapie mit einem Tyrosinkinasehemmer (TKI) ist für die ALK-positiven Patienten (Crizotinib) die mediane Überlebenszeit noch nicht erreicht (95 % KI: 17 Monate bis "nicht erreicht"), die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 71 % (95 % KI: 58-81 %), die 2-Jahres-Überlebensrate bei 57 % (95 % KI: 40-71 %). Für die Patienten mit EGFR-Mutation-positivem *NSCLC* (Erlotinib, Gefitinib) wurden bestimmt: eine mediane Überlebenszeit von 24 Monaten (95 % KI: 15-34 Monate), eine 1-Jahres-Überlebensrate von 74 % (95 % KI: 61-83 %), eine 2-Jahres-Überlebensrate von 52 % (95 % KI: 38-65 %). Diese Werte unterschieden sich nicht von den Werten für die Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* (p = 0,786).

Das Überleben wurde auch bezogen auf die Linie der TKI-Therapie verglichen. In den Subgruppen der 30 Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* und 19 EGFR-positiven Patienten, die den jeweiligen TKI als Zweit- oder Drittlinientherapie erhielten, ist das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der TKI-Gabe ebenfalls ähnlich: Mediane Gesamtüberlebenszeit noch nicht

erreicht (95 % KI: 14 Monate bis "nicht erreicht") versus 15 Monate (95 % KI: 12-32 Monate); 1-Jahres-Überlebensrate 70 % (95 % KI: 50-83 %) versus 72 % (95 % KI: 46-87 %); 2-Jahres-Überlebensrate 55 % (95 % KI: 33-72 %) versus 43 % (95 % KI: 20-64 %; p = 0,578.

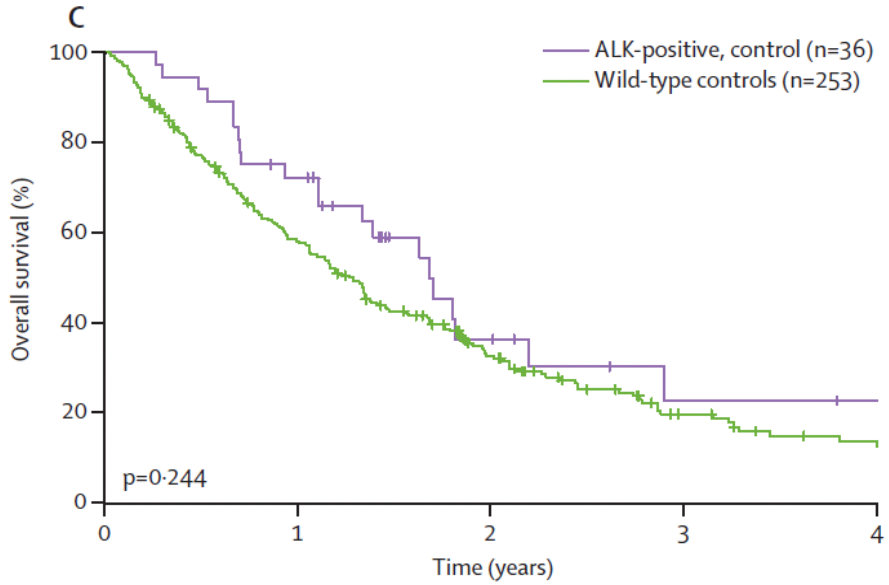
Crizotinib-naive Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* vs. Wildtyp-Kontrollpatienten (ALK-negativ, keine EGFR-Mutation)

Im Vergleich der Gesamtüberlebenszeit der ALK-positiven, Crizotinib-naiven Gruppe mit der Wildtyp-Kontrollgruppe zeigen die Analysen des Gesamtüberlebens ab Erstdiagnose des metastasierten Stadiums ähnliche Ergebnisse, als wenn sie vom Beginn der Zweitlinientherapie an gemessen werden. Der Median der Gesamtüberlebenszeit vom Beginn der Zweitlinientherapie an lag für 23 ALK-positive Patienten, die kein Crizotinib erhielten, bei 6 Monaten (95 % KI: 4-17 Monate) und für 125 Wildtyp-Kontrollpatienten bei 11 Monaten (95 % KI: 8-15 Monate); dieser Unterschied ist nicht signifikant (p = 0,175). Im Gegensatz dazu zeigen ALK-positive Patienten, die in der Zweit- oder Drittlinienbehandlung Crizotinib erhalten, eine signifikant bessere Überlebenszeit als die Wildtyp-Kontrollpatienten (HZ 0,49; 95 % KI: 0,27-0,91; p = 0,020), was auf ein besseres Überleben der Crizotinib-behandelten Patienten mit positivem *NSCLC* aufgrund der zielgericheten Therapie im Vergleich zu Patienten mit *NSCLC* generell hinweist.

Vom Zeitpunkt der Diagnose der Metastasen an gemessen unterscheidet sich das Gesamtüberleben der 36 Crizotinib-naiven ALK-positiven Patienten mit dem Median von 20 Monaten (95 % KI: 13-26 Monate) von dem der gesamten Gruppe der 253 Wildtyp-Kontrollpatienten mit dem Median von 15 Monaten (95 % KI: 13-17 Monate) nicht signifikant (HR 0,77; 95 % KI: 0,50-1,19; p = 0,244).

Der Vergleich des Gesamtüberlebens der ALK-positiven Kontrollgruppe versus Wildtyp-Kontrollgruppe kann dadurch verzerrt werden, dass sich die klinisch-pathologischen Merkmale unterscheiden, insbesondere der Status als Nieraucher oder leichter Raucher als etablierter prognostischer Faktor. Deshalb wurde ein weiterer Vergleich nur zwischen den Nierauchern und leichten Rauchern im Alter von unter 60 Jahren aus der ALK-positiven Kontrollgruppe (n = 24) und aus der Wildtyp-Kontrollgruppe (n = 52) durchgeführt. Die mediane Überlebenszeit lag bei 20 Monaten (95 % KI: 13-26 Monate) versus 24 Monate (95 % KI: 16-33 Monate; HR 1,01; 95 % KI: 0,55-1,85; p = 0,978). Zusammen mit einer weiteren Analyse zu Nierauchern/leichten Rauchern mit Adenokarzinomen weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass ohne eine Crizotinib-Therapie die Überlebenszeit von ALK-positiven Patienten ähnlich ist wie bei klinisch vergleichbaren *NSCLC*-Patienten ohne ALK- und EGFR-Mutationen.

Abbildung 4-19: Gesamtüberleben der 36 ALK-positiven Crizotinib-naiven Patienten im Vergleich zu den 253 Wildtyp-Kontrollpatienten (ALK-negativ und ohne EGFR-Mutation); Gesamtüberleben ab Datum der Diagnose der Metastasen (58)



Meta-Analysen

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, weil die Daten zu den hier dargestellten Subgruppen für die Durchführung einer Meta-Analyse nicht geeignet sind.

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. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-63: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
A8081001	ja	laufend	19.04.2006-(laufend)	Crizotinib
A8081005	ja	laufend	40 Monate	Crizotinib
A8081006	nein	laufend	27 Monate	Crizotinib plus Dacomitinib
A8081008	nein	abgeschlossen	1,5 Monate	Crizotinib
A8081009	nein	abgeschlossen	1 Monat	Crizotinib
A8081010	nein	abgeschlossen	1 Monat	Crizotinib
A8081011	nein	abgeschlossen	3 Monate	Crizotinib
A8081012	nein	laufend	25 Monate	Crizotinib
A8081015	nein	abgeschlossen	1,5 Monate	Crizotinib plus Ketoconazol
A8081016	nein	abgeschlossen	2,5 Monate	Crizotinib plus Rifampicin
A8081018	nein	abgeschlossen	6 Monate	Crizotinib
A8081019	nein	abgeschlossen	2 Monate	Crizotinib
A8081021	nein	abgebrochen*	0 Monate	Crizotinib
A8081022	nein	abgeschlossen	2 Monate	Crizotinib
A8081023	nein	abgebrochen*	0 Monate	Crizotinib
A8081025	nein	abgebrochen*	0 Monate	Crizotinib
A8081027	nein	genehmigt	Geplant 24 Monate	Crizotinib
A8081030	nein	abgebrochen*	0 Monate	Crizotinib in Kombination mit VEGF Inhibitoren
A8081031	nein	laufend	52 Monate	Crizotinib
A8081033	nein	abgebrochen*	0 Monate	Crizotinib
A8081034	nein	Konzept	Keine Angaben	Crizotinib
A8081036	nein	genehmigt	Keine Angaben	Crizotinib
A8081037	nein	Konzept	Keine Angaben	Crizotinib
A8081038	nein	Konzept	Keine Angaben	Crizotinib

*Abgebrochen (“cancelled”): Studie wurde vor Einschluß von Probanden/Patienten abgebrochen

Darüber hinaus ist eine weitere Studie (IIR/IIT) geplant, die sog. MATCHLUNG Studie bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC. Die Genehmigung ("ethics/regulatory approval") wird erst für Mitte November 2012 erwartet.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-63 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus wurde mit Stand 15.08.2012 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-63 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
A8081006	Kombination von Crizotinib und PAN-HER-Inhibitor bei *NSCLC* Patienten Ausschlussgrund: Keine Behandlung mit Crizotinib als Monotherapie
A8081008	Studie an gesunden Probanden
A8081009	Studie an gesunden Probanden
A8081010	Studie an gesunden Probanden
A8081011	Studie an gesunden Probanden
A8081015	Studie an gesunden Probanden
A8081016	Studie an gesunden Probanden
A8081018	Studie an gesunden Probanden
A8081019	Studie an gesunden Probanden
A8081022	Studie an gesunden Probanden
A8081031	Laufende Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie mit Crizotinib Ausschlussgrund: Kein Studienbericht oder Vollpublikation verfügbar
A8081033	Abgebrochene Studie bei Patienten mit ro-positivem *NSCLC* (nicht im Indikationsgebiet)

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Es wurden insgesamt n = 360 Treffer identifiziert (Siehe Anhang 4-A zum Ablauf der Literaturrecherche). Nach Ausschluss von Duplikaten (n = 82) verblieben n = 278 Treffer für die Titel- und Abstractsichtung. Von diesen wurden n = 263 als nicht der Fragestellung entsprechend klassifiziert und dementsprechend ausgeschlossen. Insgesamt verblieben n = 15 Publikationen für die Volltext-Sichtung. Von diesen erfüllten n = 13 nicht die Einschlusskriterien. Im Anhang 4-C sind im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Publikationen unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt. (Dabei konnte 1 systematische Übersichtsarbeit identifiziert werden, die Sichtung des Literaturverzeichnisses dieser Publikation ergab aber keine zusätzliche relevante Studie entsprechend den Einschlusskriterien). Es konnte somit 2 Publikationen identifiziert werden, die sich auf 1 relevante Studie beziehen. Die final eingeschlossenen Publikationn sind nachfolgend dargestellt.

<u>Eingeschlossene Publikationen zu weiteren Untersuchungen</u>

Kwak EL, Bang YJ, Camidge R et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-small-Cell Lung Cancer. The New England Journal of Medicine 2010; 363 (18): 1693-1703

Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: Updated results from a phase 1 study. The Lancet Oncology. 2012 October;13(10):1011-9.

Die Publikation von Kwak et al. bezieht sich auf vorläufige Ergebnisse der Studie PROFILE 1001 mit einem Datenschnitt zum 07.04.2010. Die Publikation von Camidge et al. berichtet die aktualisierten Ergebnisse der Studie PROFILE 1001 vor dem Datenschnitt zum 01.06.2011. Im vorliegenden Nutzendossier werden die Ergebnisse zur Studie PROFILE 1001 zum aktuellen Datenschnitt (01.06.2011) anhand der Interimsreports sowie des „Day 120 Clinical Data Addendum" im Abschnitt 4.3.2 ausführlich dargestellt. Die Datenschnitte in den

Publikationen von Kwak et al und Camidge et al. entsprechen nicht der aktuellen Zwischenanalyse und werden somit hier nicht separat dargestellt.

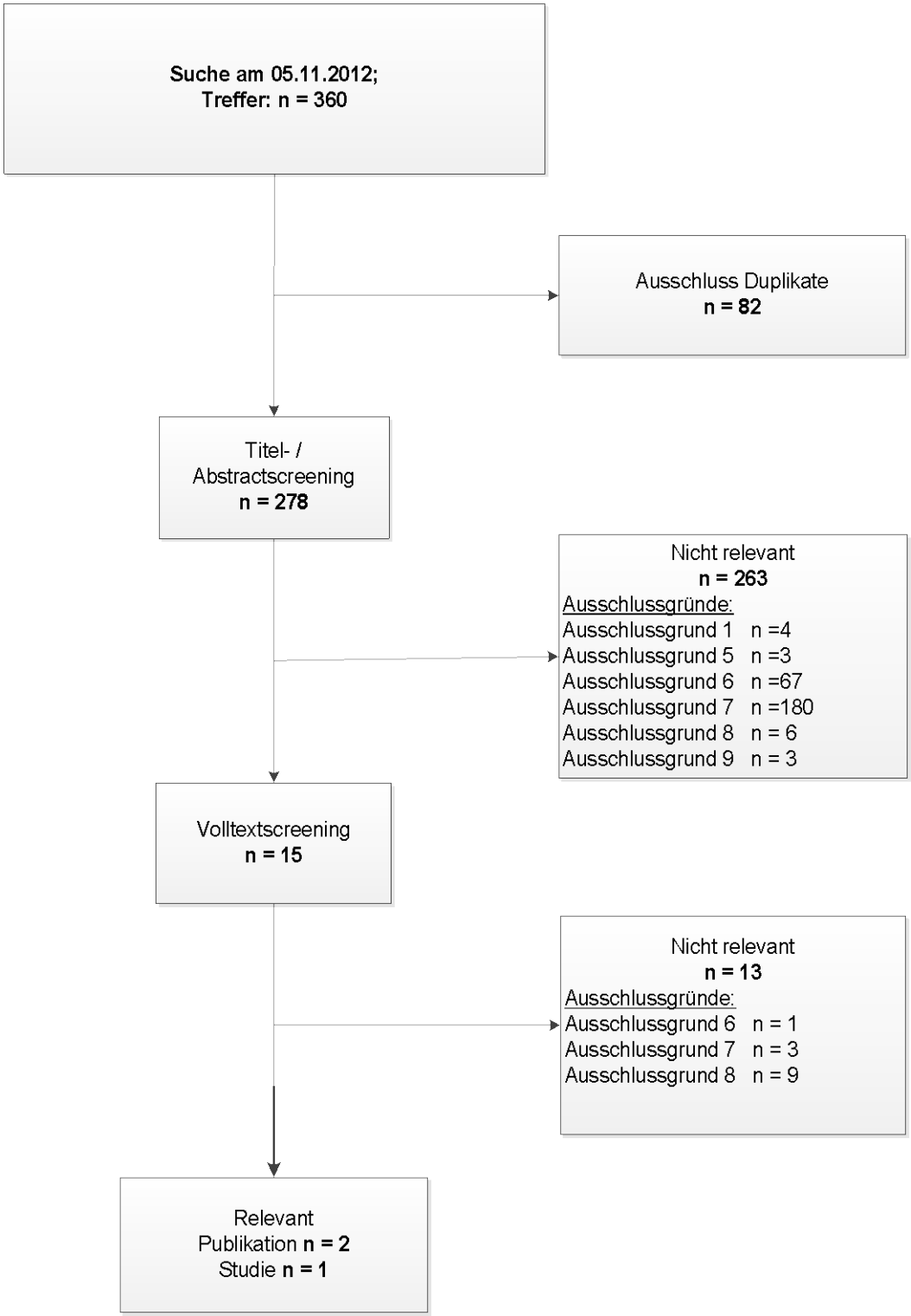


Abbildung 4-20: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.3.1.3 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 4-63) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-65: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])**
NCT00585195 A Study Of Oral PF-02341066, A c-Met/Hepatocyte Growth Factor Tyrosine Kinase Inhibitor, In Patients With Advanced Cancer (A8081001)	clinicaltrials.gov (67), (68)	ja	ja
NCT00932451 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 (A8081005)	clinicaltrials.gov (69), (70)	ja	.nein
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-66 zeigt den resultierenden Studienpool zu weiteren Untersuchungen Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem, vorbehandeltem *NSCLC*.

Tabelle 4-66: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NCT00585195 PROFILE1001	**ja**	**ja**	**nein**	**ja [(71),(20), (72), (73), (74)]**	**ja (67), (68)]**	**ja (75), (58), (76), (77), (78), (79), (80), (81)**
NCT00932451 PROFILE1005	**ja**	**ja**	**nein**	**ja [(82),(20), (83), (84), (85), (86)]**	**ja (69), (70)]**	**ja (87)**

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

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

Für den Nachweis des Nutzens von Crizotinib wurden zu den Studien PROFILE 1001 und 1005 die vorliegenden Studienberichte herangezogen und hier dargestellt, da sie die umfassendsten und aktuellsten Daten sind, die dem pharmazeutischen Unternehmer vorliegen. Diese neuesten Auswertungen wurden im Rahmen des Zulassungsverfahrens für die EMA erstellt. Die bisherigen Publikationen greifen auf frühere Datenstände zurück.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

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.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Tabelle 4-67: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/crossover 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**
PROFILE 1001	Laufende, offene, einarmige Phase-I-Studie	**ALK-positives *NSCLC*:** Safety--Analyse-Population (n = 149), darunter vorbehandelt (n = 125) Response-Evaluable-Population (n = 143), darunter vorbehandelt (n = 121) **ALK-negatives *NSCLC*:** Safety-Analysis-Population (vorbehandelt) (n = 35) **andere Tu-**	Crizotinib ohne Placebo oder Komparator	Screening-Phase: 14 Tage Lead-in-Pharmakokinetik (PK) Periode: 7 Tage Behandlungs-Phase: 28 Tage-Behandlungszyklus bis zum Therapieende	<u>Länder:</u> Australien,Korea, USA Zeitraum: 19.04.2006 Datenschnitt am 01.06.2011	**ALK-positives *NSCLC* Population in der RP2D-Kohorte :** Primärer Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR) Sekundäre Endpunkte: Dauer des Tumoransprechens (DR) Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR) Krankheitskontrollrate (DCR) Progressionsfreies Überleben (PFS) Gesamtüberleben (OS) Sicherheitsendpunkte: Unerwünschte Ereignisse (UE) Schwerwiegende

		more: Safety-Analysis-Population (n = 63), darunter vorbehandelt (n = 48) **Dosisfindung:**Safety-Analysis-Population (n = 36)				unerwünschte Ereignisse (SUE) Therapieabbruch Todesfälle
PROFILE 1005	Laufende, offene, einarmige Phase-II-Studie	ALK-positives *NSCLC* Safety-Analysis-Population (n = 439) Response-Evaluable-Population (n = 340) PRO-Evaluable-Population (n = 368) Mature-Safety-Population (n = 261)	Crizotinib ohne Placebo oder Komparator	Screening-Phase: 28 Tage Behandlungs-Phase: 21 Tage-Behandlungszyklus bis zum Therapieabbruch und -ende Follow-up-Phase: bis zum Tod oder 1 Jahr nach erster Crizotinib-Dosis	<u>Länder:</u> Australien, China, Frankreich, Bulgarien Kanada, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Irland, Japan, Spanien, USA, Hongkong, Italien, Polen, Russische Föderation, Schweden, Südkorea, Taiwan, Großbritannien Zeitraum: 07.01.2010 (Cut off Datum: 01.06.2011	Primärer Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR, Prüfarzt) Sekundäre Endpunkte: Objektive Ansprechrate (ORR, unabhängige radiologische Bewertung) Dauer des Tumoransprechens (DR) Zeit bis zum Tumoransprechens (TTR) Krankheitskontrollrate (DCR) Progressionsfreies Überleben (PFS) Gesamtüberleben (OS) Sicherheit Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)

Tabelle 4-68: Charakterisierung der Interventionen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
PROFILE 1001	250 mg Crizotinib oral zweimal täglich; Dosisfindungs-	Nicht zutreffend	Behandlung in der Run-in- Phase:einmalige Einnahme 2 mg MDZ oral am Tag 1 der Lead-in PK-Periode und am Tag 1 des Zyklus 2 für Patienten in

	Kohorte: 50, 100 oder 200 mg oral einmal täglich bzw. 200, 250 oder 300 mg oral zweimal täglich		der MDZ Interaktion Substudie Begleitmedikation: Antiemetika im Rahmen der "supportive care" hämopoetische Wachstumsfaktoren antiphlogistische Schmerzmittel, Opioide bei Bedarf Bei Bedarf palliative Radiotherapie oder Operation. Während einer Radiotherapie sollte Crizotinib-Therapie unterbrochen werden
PROFILE 1005	250 mg Crizotinib oral zweimal täglich	Nicht zutreffend	Mindestens eine vorherige Chemotherapie (Ausschluss, wenn mit ALK-spezifischer Therapie oder ausschließlich Erlotinib oder Gefitinib behandelt wurde) Begleitmedikation: Antiemetika, Analgetika, Megestrolacetat im Rahmen der "supportive care" hämopoetische Wachstumsfaktoren entsprechend Entscheidung Prüfarzt antiphlogistische Schmerzmittel, Opioide bei Bedarf Weitere erlaubte Medikation: Bisphosphonate bei Knochenmetastasen, Hormonersatztherapie bei Indikation, Paracetamol <2 g/d Bei Bedarf palliative Radiotherapie oder Operation. Während einer Radiotherapie sollte Crizotinib-Therapie unterbrochen werden

Tabelle 4-69: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **(Jahre: Median (Range))**	**Geschlecht** **w /m** **n (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig***
PROFILE 1001				Weitere Baseline-Charakteristika finden sich in Tabelle 4-70: Baseline Charakteristika der Patienten in der Studie PROFILE 1001
Alle Patienten	149	52 (21-86)	76 (51)/73 (49)	
Vorbehandelte Patienten	125	51 (21-79)	62 (49,6)/63 (50,4)	
PROFILE 1005				Weitere Baseline-Charakteristika finden sich in Tabelle 4-71: Baseline Charakteristika der Patienten in der Studie PROFILE 1005
Alle Patienten	439	53 (19-83)	233 (53,1)/206 (46,9)	
Mature-Safety-Population	261	52 (24-82)	142 (54,4)/119 (45,6)	

Tabelle 4-70: Baseline Charakteristika der Patienten in der Studie PROFILE 1001

	Alle Patienten N = 149	**Vorbehandelte Patienten N = 125**
Körpergewicht (kg):[a] Median (Range)	68,8 (35,5-116,9)	68,9 (35,5-116,9)
Ethnie: n (%)		
Weiße	95 (63,8)	76 (60,8)
Schwarze	5 (3,4)	5 (4,0)
Asiaten	41 (27,5)	37 (29,6)
Andere	8 (5,4)	7 (5,6)
Raucherstatus: n (%)		
Nieraucher	106 (71,1)	90 (72,0)
Frühere Raucher	42 (28,2)	34 (27,2)
Raucher	1 (0,7)	1 (0,8)
Metastasen: n (%)		
Ja	147 (98,7)	123 (98,4)
Nein	2 (1,3)	2 (1,3)
Erkrankungsstadium: n (%)		
Lokal fortgeschrittenes *NSCLC*[b]	9 (6,0)	7 (5,6)
Metastasierung	140 (94,0)	118 (94,4)
Histologie: n (%)		
Adenokarzinom	144 (96,6)	122 (97,6)
Plattenepithelkarzinom	2 (1,3)	1 (0,8)
Großzelliges Karzinom	1 (0,8)	1 (0,8)/
Andere	2 (1,3)	1 (0,8)
ECOG-PS: n (%)		
0	56 (37,6)	40 (32,0)
1	75 (50,3)	69 (55,2)
2	17 (11,4)	15 (12,0)
3	1[c] (0,7)	1[c] (0,8)
Vorbehandlung: n (%)		
Operation	149 (100)	125 (100)
Radiotherapie	86 (57,7)	74 (59,2)
Systematische Therapie für fortgeschrittene Erkrankung/Metastasierung	125 (83,9)	125 (100)
Platinbasierte Chemotherapie	111 (74,5)	111 (88,8)
Andere Chemotherapie	120 (80,5)	120 (96,0)
EGFR TKI Therapie	64 (43,0)	64 (51,2)
Andere TKI Therapie	6 (4,0)	6 (4,8)

	Alle Patienten N = 149	**Vorbehandelte Patienten N = 125**
Investigative Therapie	10 (6,7)	10 (8,0)
Biologische Therapie	51 (34,2)	51 (40,8)
Anzahl der vorbehandelten Therapieregime		
0	24 (16,1)	0
1	47 (31,5)	47 (37,6)
2	31 (20,8)	31 (24,8)
3	19 (12,8)	19 (15,2)
4	12 (8,1)	12 (9,6)
≥5	16 (10,7)	16 (12,8)

a: Für einen Patienten wurde das Körpergewicht nicht berichtet.

b: Inkl. ein Patient, für den zum Zeitpunkt der Analyse für das Day 120 Clinical Data Addendum berichtet wurde, dass zum Ausgangszeitpunkt ein *NSCLC* im Stadium IIB vorliegt. Dies wurde inzwischen in Stadium IIIA geändert.

c: Dieser Patient war aufgrund der Erfüllung der im Protokoll festgestellten Einschlusskriterien eingeschlossen, weil er zum Zeitpunkt des Screenings als ECOG-PS 1 eingestuft wurde.

Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Tabelle 4-71: Baseline-Charakteristika der Patienten in der Studie PROFILE 1005

	Alle Patienten N = 439	**Mature-Safety-Population N = 261**
Körpergewicht (kg) Median (Range)	66,2 (37,0-151,0)	65,2 (37,0-151,0)
Ethnie: n (%)		
Weiße	268 (61,0)	152 (58,2)
Schwarze	11 (2,5)	8 (3,1)
Asiaten	153 (34,9)	96 (36,8)
Andere	7 (1,6)	5 (1,9)
Raucherstatus: n (%)		
Nieraucher	286 (65,1)	176 (67,4)
Frühere Raucher	133 (30,3)	73 (28,0)
Raucher	20 (4,6)	12 (4,6)
Metastasen: n (%)		
Ja	430 (97,9)	260 (99,6)
Nein	9 (2,1)	1 (0,4)
Erkrankungsstadium: n (%)		
Lokal fortgeschrittenes *NSCLC*	39 (8,9)	21 (8,0)
Metastasierung	400 (91,1)	240 (92,0)
Histologie: n (%)		
Adenokarzinom	402 (91,6)	242 (92,7)
Plattenepithelkarzinom	7 (1,6)	3 (1,1)
Großzelliges Karzinom	5 (1,1)	4 (1,5)
Adenosquamöses Karzinom	6 (1,4)	3 (1,1)
Andere	19 (4,3)	9 (3,4)
ECOG-PS: n (%)		
0	116 (26,4)	67 (25,7)
1	250 (56,9)	147 (56,3)
2	62 (14,1)	43 (16,5)
3[c]	11 (2,5)	4 (1,5)
Vorbehandlung: n (%)		
Operation	407 (92,7)	251 (96,2)
Radiotherapie	260 (59,2)	153 (58,6)
Systematische Therapie für fortgeschrittene Erkrankung/Metastasierung	435[a] (99,1)	261 (100)
Plantinbasierte Chemotherapie	400 (91,1)	240 (92,0)
Andere Chemotherapie	432 (98,4)	259 (99,2)

	Alle Patienten N = 439	**Mature-Safety-Population N = 261**
Therapie mit EGFR-TKI	219 (49,9)	140 (53,6)
Therapie mit anderen TKI	11 (2,5)	7 (2,7)
Therapie im Rahmen einer klinischen Prüfung	36 (8,2)	23 (8,8)
Therapie mit Biologika	135 (30,8)	96 (36,8)
Anzahl der Vorbehandlungen		
0	4[a] (0,9)	0
1	62 (14,1)	27 (10,3)
2	151 (34,4)	90 (34,5)
3	109 (24,8)	75 (28,7)
4	55 (12,5)	35 (13,4)
≥5	57 (13,0)	34 (13,0)
Nicht berichtet	1 (0,2)	0

a Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts für das Day 120 Clinical Data Addendum wurden 4 Patienten als nicht mit einer systematischen Therapie für fortgeschrittene Erkrankung/Metastasierung vorbehandelt berichtet. Nach diesem Zeitpunkt wurden nachträglich die Vorbehandlungen von 3 Patienten in die Datenbank aufgenommen, die Daten bezüglich der Vorbehandlung für 1 Patienten ist nicht aktualisert.

Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Zusammenfassende Beschreibung der Studien, Unterschiede zwischen den Studien

PROFILE 1001

Die laufende, einarmige, multizentrische Phase-I-Studie 1001 wird ohne Vergleichsgruppe durchgeführt. Im Mittelpunkt der Studie steht die angereicherte RP2D-Population (RP2D = recommanded phase II dose; Patienten erhalten Crizotinib in einer Dosierung wie für die Phase II vorgesehen). Hier können Patienten ab 18 Jahren eingeschlossen werden, bei denen histologisch bestätigte Krebserkrankungen vorliegen, für die folgende Bedingungen erfüllt sind: a) positiv aktivierende Mutationen des c-Met-Gens, b) positiv für chromosomale Translokation des ALK-Gens (sobald die Studien PROFILE 1005 und PROFILE 1007 begonnen haben, sollten *NSCLC*-Patienten nicht mehr in die Studie 1001 aufgenommen werden; Details siehe Studienprotokoll (88)) oder c) positiv für chromosomale Translokationen des ROS-Gens. Darüber hinaus können in alle anderen Kohorten der Studie Patienten ab 18 Jahren eingeschlossen werden, bei denen fortgeschrittene, histologisch bestätigte Krebserkrankungen (außer Leukämien) bestehen und die refraktär sind für Standardtherapien oder für die keine Standardtherapie verfügbar ist. In die ALK-negative *NSCLC*-Kohorte könnnen Patienten eingeschlossen werden, bei denen ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes *NSCLC* vom Typ Adenokarzinom festgestellt wurde.

Die Patienten müssen nach Einschätzung des Behandlers in der Lage sein, mindestens 2 Therapiezyklen zu erhalten. Der ECOG-Performance-Status muss mit 0, 1 oder 2 bewertet sein, doch können im Einzelfall auch Patienten mit einem Status von 3 eingeschlossen werden. Die

Studie umfasste eine Dosisfindungskohorte, die Crizotinib in einer Dosierung von 50, 100 oder 200 mg oral einmal täglich bzw. 200, 250 oder 300 mg oral zweimal täglich erhielt. Als maximal tolerable Dosis wurde die orale Einnahme von zweimal täglich 250mg Crizotinib (250mg BID) definiert. In der RP2D-Kohorte erhielten die Patienten 2 x täglich 250 mg Crizotinib. Zusätzlich palliativ angewendete Arzneimittel sind in Tabelle 4-68 angegeben.

Für die Studienpopulation der ALK-positiven *NSCLC*-Patienten (RP2D ALK-positives *NSCLC*), die vorher bereits mit mindestens einem Chemotherapieregime wegen lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung vorbehandelt wurden, wurden sowohl für die Safety-Analysis-Population als auch für die Response-Evaluable-Population getrennt Auswertungen durchgeführt, da diese Patienten dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechen.

Als Safety-Analysis-Population (n = 149) sind Patienten definiert, die mindestens eine Dosis Crizotinib am Tag 1 des Zyklus 1 erhalten haben. Diese Population entspricht am ehesten dem Ansatz einer ITT-Population (wobei es sich aber nicht um eine randomisierte Studie handelt).

Für die Patienten mit vorbehandeltem, ALK-positivem *NSCLC* dieser Population (n = 125) werden Ergebnisse zu den Endpunkten OS und PFS berichtet. Für alle Patienten dieser Population werden Ergebnisse zu den Sicherheitsdaten Todesfälle, SUE, UE, Labortestanomalien, EKG, Vitalparameter und Ergebnisse von ophthalmologischen Untersuchungen berichtet.

Als **Response-Evaluable-Population** (RE; für eine hinsichtlich des Tumoransprechens auswertbare Population) (n = 143) sind alle Patienten der Safety-Analysis-Population definiert, bei denen eine adäquate Ausgangsbewertung ("baseline disease assessment") durchgeführt wurde, und die zudem eines der folgenden zwei Kriterien erfüllen: a) mindestens eine weitere Erkrankungsbewertung ("post-baseline disease assessment") mindestens 6 Wochen nach der ersten Dosis oder b) Ausscheiden aus der Studie oder festgestellte Progression/Tod zu jedem Zeitpunkt der Studie. Die Ergebnisse zu den Endpunkten ORR, TTR, DR und DCR wurden sowohl für diese Population als auch für die vorbehandelten, ALK-positiven Patienten der Response-Evaluable-Population (n = 121) berichtet.

Als **IRR-RE-Population** ("Independent Radiology Review Response-Evaluable Population") sind die Patienten in der RE-Population definiert, bei denen eine unabhängige radiologische Beurteilung durchgeführt wurde. Die IRR-RE-Patienten, für die keine Ausgangsbewertung durch den IRR durchgeführt wurde, sollten eines der folgenden zwei Kriterien erfüllen: a) durch den Prüfarzt festgestellter frühzeitiger Tod (innerhalb von 42 Tagen nach der ersten Dosis) oder b) Ausscheiden aus der Studie ohne eine Tumorbewertung.

Eine Übersicht über die eingeschlossenen Studienpopulationen in Studie 1001 wird in Tabelle 4-72 angegeben. Im Folgenden werden die Ergebnisse der berichteten Endpunkte zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 1.06.2011 für die Patienten mit vorbehandeltem ALK-positivem *NSCLC* dargestellt.

Tabelle 4-72: Übersicht über die Studienpopulationen der ALK-positiven *NSCLC*-Patienten in Studie 1001 (zum Zeitpunkt des Datenschnitts 01. 06 2011)

Studienpopulation	**Anzahl der Studienpopulation (N)**	**Berichtete Endpunkte**
Safety-Analysis-Population	149	OS, PFS, unerwünschte Ereignisse
Response-Evaluable-Population	143	ORR, TTR, DR, DCR
IRR-Evaluable-Population	127	ORR (IRR)
Vorbehandelte Safety-Analysis-Population	125	OS, PFS, unerwünschte Ereignisse
Vorbehandelte Response-Evaluable-Population	121	ORR, TTR, DR, DCR

Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Zur Quantifizierung und Auswertung der definierten Endpunkte wurden folgende statistische Methoden verwendet:

- OS: Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit durch Kaplan-Meier-Kurve mit 95 % KI für die Monate 6 und 12 und das Quantil geschätzter Überlebenszeit durch Kaplan-Meier-Kurve mit 95 % KI

- PFS: Geschätzte progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit durch Kaplan-Meier-Kurve mit 95 % KI für die Monate 6 und das Quantil geschätzter progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit durch Kaplan-Meier-Kurve mit 95 % KI

- ORR: Die Häufigkeit und das 95 % KI für die Häufigkeit der Patienten mit Tumoransprechen (CR oder PR)

- TTR: Mittelwert, Median, Range, Standardabweichung der Zeit bis zum Tumoransprechen

- DR: Die Quantile (0,25-Quantil, Median, 0,75-Quantil) der durch Kaplan-Meier-Kurve geschätzten Dauer des Ansprechens und das 95 % KI für die Quantile

- DCR: Die Häufigkeit und das 95 % KI für die Häufigkeit der Patienten mit Krankheitskontrolle (CR, PR oder SD) in den Wochen 8 und 16

- Unerwünschte Wirkungen/Sicherheit: Die Häufigkeit der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse.

PROFILE 1005

Die Studie 1005 wurde als einarmige multizentrische Phase-II-Studie ohne Vergleichsgruppe durchgeführt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten, die ausschließlich an ALK-positivem *NSCLC* erkrankt waren. Die Patienten durften aus folgenden Gründen nicht für die

randomisierte Phase-III-Studie PROFILE 1007 geeignet sein: a) vorherige Behandlung mit mehr als einem Chemotherapieregime, b) vorherige Behandlung mit nur einem Chemotherapieregime, das nicht platinbasiert war, c) Vorbehandlung mit Pemetrexed als Teil einer platinbasierten Therapie und die Voraussetzungen für eine Behandlung mit Docetaxel in der PROFILE 1007 wurden nicht erfüllt, d) Vorbehandlung mit Docetaxel als Teil einer platinbasierten Therapie, doch wegen überwiegend plattenepithelialer Histologie waren die Voraussetzungen für eine Behandlung mit Pemetrexed nicht gegeben. Es konnten außerdem Patienten aus der Studie PROFILE 1007 eingeschlossen werden, die dort dem Vergleichsarm (Pemetrexed oder Docetaxel) zugeordnet waren und den primären Endpunkt (PFS) bereits erreicht hatten. Weitere Einschlusskriterien umfassten u. a. ECOG-Performance-Status 0-3. Alle eingeschlossenen Patienten haben zweimal täglich 250 mg Crizotinib erhalten, zusätzlich konnten sie mit weiteren Arzneimitteln behandelt werden, wenn deren Einsatz als palliativ zu betrachten war (s. Tabelle 4-68).

Zur Darstellung der Ergebnisse der Studie 1005 wurden verschiedene Analysepopulationen definiert, die zur besseren Übersicht auch grafisch dargestellt werden (s. Abbildung Abbildung 4-18).

Als Safety-Analysis-Population (n = 439) sind auch in dieser Studie die Patienten definiert, die mindestens eine Dosis Crizotinib am Tag 1 des Zyklus 1 erhalten haben. Die Safety-Analysis-Population ("alle Patienten") entspricht dem Datenschnitt zum 1.06.2011. Diese Population entspricht am ehesten dem Ansatz einer ITT-Population (wobei es sich aber nicht um eine randomisierte Studie handelt). Für die Patienten dieser Population werden Ergebnisse zu den Endpunkten OS und PFS sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Ergebnisse zu den Sicherheitsdaten Todesfälle, SUE, UE, Labortestanomalien, EKG, Vitalparameter und Ergebnisse von ophthalmologischen Untersuchungen berichtet.

Die **All-Response-Evaluable (RE)-Population** (n = 340) umfasst alle Patienten der Safety-Analysis-Population, für die eine adäquate Ausgangsevaluation des Tumors vorliegt. Außerdem muss entweder mindestens eine weitere Evaluation ("post-baseline disease assessment") erfolgt sein oder der Patient die Studie beendet haben (Abbruch, Tod oder Progression). Für diese Population werden Angaben berichtet zu den Endpunkten ORR, TTR, DR und DCR.

Für eine bessere Vergleichbarkeit der Wirksamkeitsdaten mit der Patientenpopulation der Studie PROFILE 1001 wurden sogenannte "**Mature-Efficacy-Population-RE-Population**" gebildet, im Folgenden auch Mature-Efficacy-Population genannt. Zur Definition dieser Gruppen wurde auf die Safety-Analysis-Population zum Datenschnitt 01.02.2011 zurückgegriffen.

Die **Mature-Safety-Analysis-Population** umfasst n = 261 Patienten. Ihr gehören alle Patienten zum Datenschnitt 1.02.2011 an, die mindestens eine Dosis Crizotinib erhalten haben.

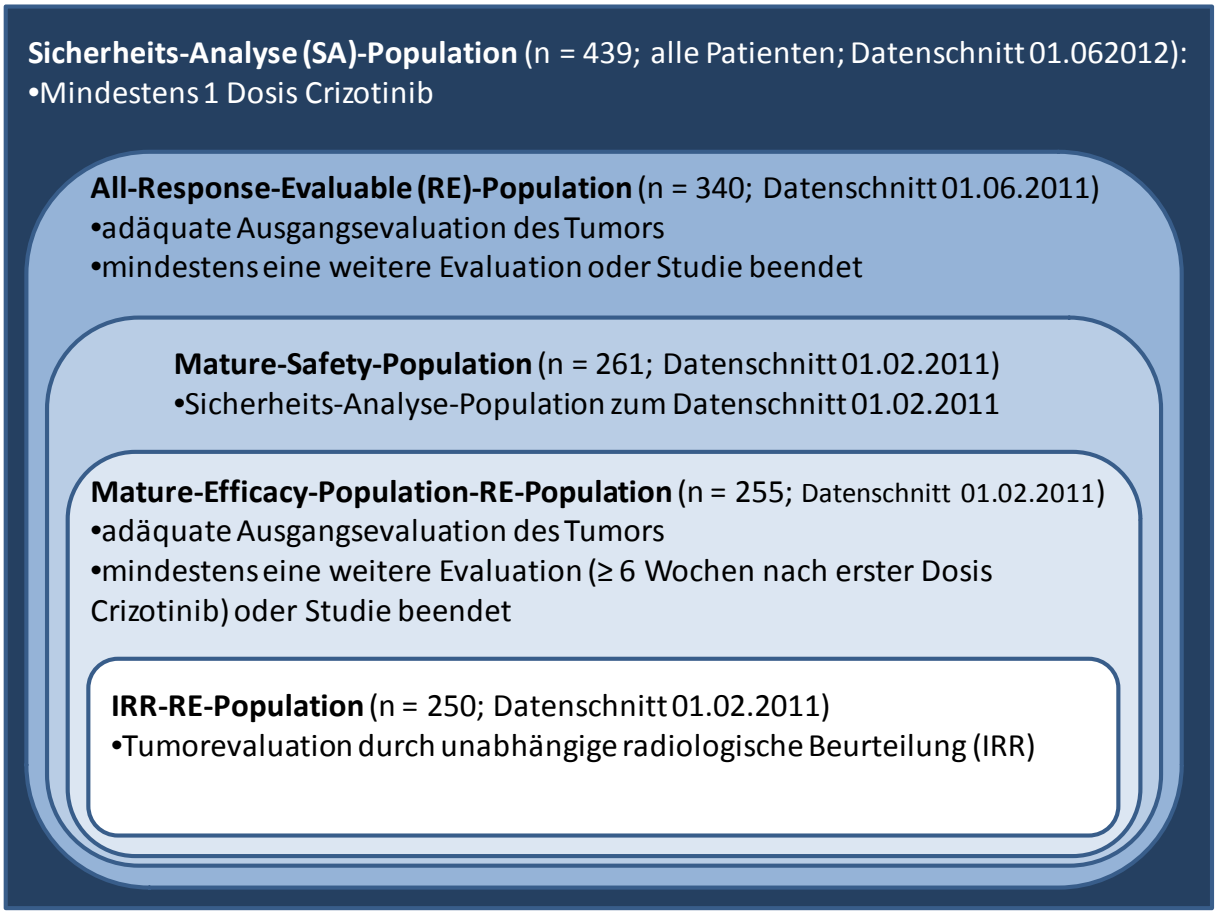
Auf Basis der Mature-Safety-Analysis-Population wurde die **Mature-Efficacy-Population-RE-Population** definiert (n = 255). Hierzu gehören alle Patienten die eines der folgenden zwei Kriterien erfüllen: a) mindestens eine adäquate Ausagangsbewertung des Tumors sowie

b) mindestens eine weitere Erkrankungsbewertung ("post-baseline disease assessment") mindestens 6 Wochen nach der ersten Dosis oder Beendigung der Studie (Abbruch, Tod oder Progression). Für diese Population werden Ergebnisse zu den Endpunkten ORR, TTR, DR und DCR berichtet.

Als **IRR-RE-Population** ("Independent Radiology Review Response-Evaluable Population") sind die Patienten der Mature-Efficacy-RE-Population definiert, bei denen eine unabhängige radiologische Beurteilung durchgeführt wurde. IRR-RE-Patienten, für die keine Ausgangsbewertung mittels IRR durchgeführt wurden, mussten eines der folgenden zwei Kriterien erfüllen: a) vom Prüfarzt festgestellter frühzeitiger Tod (innerhalb von 42 Tagen nach der ersten Dosis) oder b) Ausscheiden aus der Studie ohne eine Tumorbewertung.

Als "**PRO-Evaluable-Population**" (n = 368) sind die Patienten in der Safety-Analysis-Population definiert, für die mindestens eine weitere Erhebung entsprechend EORTC QLQ-C30/LC13 und EQ-5D-Fragebogen nach der Ausgangserhebung vorliegt.

Abbildung 4-21: Analysepopulationen der Studie PROFILE 1005



Eine Übersicht über die für die in der Studie 1005 definierten Analysepopulationen und der jeweils berichteten Endpunkte gibt Tabelle 4-73. Sämtliche Ergebnisse zu den definierten Endpunkten werden ausführlich dargestellt.

Tabelle 4-73: Übersicht über die Studienpopulationen in Studie 1005 (zum Zeitpunkt des Datenschnitts 1.06.2011)

Studienpopulation	**Anzahl der Patienten (N)**	**Berichtete Endpunkte**
Safety-Analysis-Population	439	OS, PFS, PRO, unerwünschte Ereignisse
Response-Evaluable-Population	340	ORR, TTR, DR, DCR
Mature-Safety-Population	261	PFS, unerwünschte Ereignisse
Mature-Efficacy-Population-RE-Population	255	ORR, TTR, DR, DCR
IRR-RE-Population	250	ORR (IRR)

Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Zur Quantifizierung und Auswertung der definierten Endpunkte wurden folgende statistischen Methoden verwendet:

- OS: Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit durch Kaplan-Meier-Kurve mit 95 % KI für die Monate 6 und 12 und das Quantil geschätzter Überlebenszeit durch Kaplan-Meier-Kurve mit 95 % KI

- PFS: Geschätzte progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit durch Kaplan-Meier-Kurve mit 95 % KI für die Monate 6 und das Quantil geschätzter progressionsfreier Überlebenswahrscheinlichkeit durch Kaplan-Meier-Kurve mit 95 % KI

- ORR: Die Häufigkeit und das 95 % KI für die Häufigkeit der Patienten, welche Tumoransprechen erreicht haben

- TTR: Mittelwert, Median, Range, Standardabweichung der Zeit bis zum Tumoransprechen

- DR: Die Quantile (0,25-Quantil, Median, 0,75-Quantil) der durch Kaplan-Meier-Kurve geschätzten Dauer des Ansprechens und das 95 % KI für die Quantile

- DCR: Die Häufigkeit und das 95 % KI für die Häufigkeit der Patienten, welche mit Krankheitskontrolle in den Wochen 6 und 12 erreicht waren

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber Ausgangswert (Baseline) (EORTC, EQ-5D) bzw. Anteil Patienten ohne oder mit minimalen Beeinträchtigungen durch visuelle Störungen (VSAQ-ALK).

- Unerwünschte Ereignisse/Sicherheit: Die Häufigkeit der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene

Tabelle 4-74: Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
PROFILE 1001	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	nein	nein
PROFILE 1005	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	nein	nein

Bei den Studien PROFILE 1001 und PROFILE 1005 handelt es sich um einarmige, offene Studien. Die Studien sind daher nicht geeignet, um vergleichende Ergebnisse im Hinblick auf Unterschiede zur Vergleichstherapie zu erhalten.

Ein Verzerrungspotenzial ist dann von Relevanz, wenn vergleichende Studien durchgeführt werden. Die wichtigsten Maßnahmen, um Verzerrungen zu vermeiden, sind die randomisierte Zuweisung zur Intervention und die Verblindung von Patienten und Behandlern in Bezug auf die Intervention.

Bei einarmigen Studien ist eine Randomisierung nicht erforderlich. Somit entfällt die Notwendigkeit der Verblindung. Da keine Gruppen verglichen werden, kann es auch keine Verzerrung auf Studienebene geben, die beurteilt werden müsste.

Es ist daher nicht möglich, für die einarmigen Studien PROFILE 1001 und 1005 das Verzerrungspotenzial anzugeben.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.1 Endpunkte - weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Endpunkt objektive Ansprechrate (ORR) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-75: Operationalisierung von Endpunkt objektive Ansprechrate

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1001	Anzahl der Patienten mit komplettem Ansprechen (CR)* zum Zeitpunkt der Analyse Anzahl der Patienten mit teilweisem Ansprechen (PR)* zum Zeitpunkt der Analyse Objektive Ansprechrate** (ORR) zum Zeitpunkt der Analyse - durch Prüfärzte beurteiltes objektive Ansprechen (Investigator-Assessed) - durch unabhängige radiologisch Beurteilung erhobenes objektives Ansprechen (Independent Radiology Review)
PROFILE 1005	Anzahl der Patienten mit komplettem Ansprechen (CR)* zum Zeitpunkt der Analyse Anzahl der Patienten mit teilweisem Ansprechen (PR)* zum Zeitpunkt der Analyse Objektive Ansprechrate** (ORR) zum Zeitpunkt der Analyse - durch Prüfärzte beurteiltes objektive Ansprechen (Investigator-Assessed) - durch unabhängige radiologisch Beurteilung erhobenes objektives Ansprechen (Independent Radiology Review)
* Objektives Tumoransprechen (CR+PR) wurde auf der Basis der radiologischen Untersuchungen und klinischen RECIST-Kriterien bewertet. ** Objektive Tumoransprechrate wurde nur ausgewertet für Studienpatienten, bei denen eine Ausgangsbewertung durchgeführt wurde und mindestens eine weitere Tumorbewertung vorlagt ("Post-Baseline Disease Assessment"; siehe Definition Response-Evaluable-Population in Abschnitt 4.3.2.3.2.1) Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 01.06.2011	

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt objektive Ansprechrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte
PROFILE 1001	nein*	ja	nein	nein
PROFILE 1005	nein*	ja	nein	nein
* Für die jeweiligen IRR-RE-Populationen wurde zusätzlich eine verblindete Erhebung des Endpunkts auf Basis einer unabhängigen radiologischen Beurteilung (IRR) durchgeführt.				

In beiden Studien wurde für den Endpunkt ORR die Tumorevaluation vom Prüfarzt durchgeführt (1001: Response-Evaluable-Population, 1005: Response-Evaluable-Population und Mature-Efficacy-Population). Für die IRR-RE-Populationen beider Studien wurde die Tumorevaluation darüber hinaus auch unabhängig von einem Radiologen (IRR) durchgeführt. Damit liegen für diesen Endpunkt auch Ergebnisse vor, die nicht durch Kenntnis der Behandlung beeinflusst wurden.

Die objektive Ansprechrate wurde nur für Patienten mit evaluierbaren Ergebnissen berichtet, die als „All-Response-Evaluable-Population“ bezeichnet sind.

Anders als bei der Safety-Analysis-Population, die alle Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis Crizotinib erhalten haben, konnten nur Patienten berücksichtigt werden, bei denen überhaupt eine Tumorevaluation entsprechend den RECIST-Kriterien stattgefunden hatte. Dies waren alle Patienten mit einer Ausgangsbewertung, für die mindestens eine weitere Evaluation durchgeführt wurde bzw. die vor Durchführung einer weiteren Evaluation aus der Studie ausschieden (siehe Definition der Analysepopulationen im Abschnitt 4.3.2.3.2.1). In der Studie 1001 ist die Response-Evaluable-Population nur um 4 % kleiner als die Safety-Analysis-Population, so dass hier keine Verzerrungen zu erwarten sind. In der Studie 1005 ist für die Auswertungen zum Datenschnitt 01.02.2012 die Mature-Efficacy-Population-RE-Population nur um 2 % kleiner als die Mature-Safety-Population, so dass hier ebenfalls keine Verzerrungen zu erwarten sind.

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gibt es nicht.

Die Zulassung für Crizotinib beruht auf den hier dargestellten Daten. Sie sollen den möglichen Nutzens von Crizotinib aufzeigen.

Tabelle 4-77: Übersicht über die Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrate (ORR, beurteilt durch den Prüfarzt (Investigator-Assessed))

	PROFILE 1001 Response-Evaluable-Population (n = 121)[a]	**PROFILE 1005 Response-Evaluable-Population (n = 340)[b]**	**PROFILE 1005 Mature-Efficacy-Population (n = 255)[c]**
Anzahl der Patienten mit komplettem Ansprechen (CR), n (%)	3 (2,5)	4 (1,2)	4 (1,6)
Anzahl der Patienten mit teilweisem Ansprechen (PR), n (%)	70 (57,9)	152 (44,7)	132 (51,8)
Objektive Ansprechrate (CP + PR), n (%) [95 % KI]	73 (60,3) [51,0-69,1]	156 (45,9) [40,5-51,3]	136 (53,3) [47,0-59,6]

a: Es handelt sich um die vorbehandelten ALK-positiven *NSCLC*-Patienten, für die die Kriterien der Response-Evaluable-Population erfüllt waren.

b: Es handelt sich um alle Patienten der Response-Evaluable-Population (Patienten, die in der Safety-Analysis einbezogen waren und für die die Voraussetzungen erfüllt waren, um das Ansprechen bestimmen zu können; siehe Definition Response-Evaluable-Population in Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

c: Es handelt sich um Mature-Efficacy-Patienten der RE-Population (Patienten, die in der Response-Evaluable-Population einbezogen waren zum Datenschnitt 01.02.2011).

Quelle: (20), Pfizer. Crizotinib (PF-02341066). Day 120 Clinical Data Addendum. Crizotinib. Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2012 Feb 17. 2012.

Das objektive Ansprechen (ORR) ist als kombinierter Endpunkt von komplettem Ansprechen (complete response, CR) und partiellem Ansprechen (partial response, PR) definiert. Zur Bestimmung des ORR wurden objektive Bewertungen durch einen Prüfarzt gemäß RECIST-

Kriterien (Investigator-Assessed) sowie unabhängige Bewertungen durch einen Radiologen (Independent Radiology Review, IRR) durchgeführt.

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden in der Studie 1001 bei 2,5 % der Patienten ein komplettes Ansprechen und bei 57,9 % ein teilweises Ansprechen durch die Prüfarzt-Bewertung nach RECIST-Kriterien festgestellt, somit ergab sich eine ORR von 60,3 % (95 % KI: 51,0-69,1 %). In der Studie 1005 wurde in der Response-Evaluable-Population für 1,2 % bzw. 44,7 % der Patienten ein komplettes bzw. partielles Ansprechen, die ORR lag bei 45,9 % (95 %-KI: 40,5-51,3 %). In der Mature-Efficacy-Population erreichten 1,6 % der Patienten ein komplettes und 51,8 % der Patienten ein partielles Ansprechen. Damit lag die ORR in dieser Analysepopulation bei 53,3 % (95 % KI: 47,0-59,6 %). Somit kann für beide Studien betrachtet ein objektives Ansprechen und damit ein Rückgang der Erkrankung bei fast der Hälfte der Patienten gezeigt werden (49,7 %). Wie in in der folgenden Abbildung dargestellt, war bei mehr als 90 % der Patienten ein Rückgang der Tumorgröße in den Zielläsionen zu beobachten.

Um das Ausmaß des besten Gesamtansprechens mit Vortherapien der Patienten zu vergleichen, wurde für alle Patienten der Studie 1005 (n = 439) retrospektiv das ORR (beurteilt durch den Prüfarzt) für die vorherigen Therapien erhoben. Die ORRs für die vorherige Therapie waren 18,7 % bei Chemotherapie als Erstlinientherapie, 10,5 % bei Chemotherapie als Zweitlinientherapie und 2,8 % bei Monotherapie mit einen EGFR-TKI (20). Außerdem wurde das jeweils beste Gesamtansprechen für vorherige Pemetrexed-basierte bzw. Docetaxel-basierte Therapien erhoben. Die ORRs für jedwede Therapielinie einer Pemetrexed-basierten Chemotherapie lag bei 18,7 % und für Docetaxel-basierte Chemotherapien bei 10,0 %.

Bei jeweils 127 Patienten bzw. 250 Patienten der Response-Evaluable-Population erfolgte in der Studie 1001 bzw. 1005 eine unabhängige radiologische Bewertung (IRR) bis zum Datenschnitt. Die Ergebnisse des IRR zeigten 70 Patienten mit einem bestätigten partiellen Ansprechen bzw. 1 Patient mit einem bestätigten kompletten Ansprechen in Studie 1001. In Studie 1005 fanden sich 125 Patienten mit einem bestätigten partiellen Ansprechen und 2 Patienten mit einem bestätigten kompletten Ansprechen. Somit lag die unabhängig betrachtete objektive Ansprechrate in Studie 1001 und Studie 1005 bei 55,9 % (95 %-KI: 46,8-64,7 %) bzw. 50,8 % (95 %-KI: 44,4-57,2 %).

4.3.2.3.3.1.2 Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – 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 4-78: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
Studie A8081001 (1001)	Todesfälle zum Zeitpunkt der Analyse (zum Zeitpunkt des Datenschnitts 01.06.2011) Die Überlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren 6-Monate-Überlebenswahrscheinlichkeit 1-Jahr-Überlebenswahrscheinlichkeit
Studie A8081005 (1005)	Todesfälle zum Zeitpunkt der Analyse (zum Zeitpunkt des Datenschnitts 01.06.2011) Die Überlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren 6-Monate-Überlebenswahrscheinlichkeit 1-Jahr-Überlebenswahrscheinlichkeit

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte
PROFILE 1001	nein	ja	nein	nein
PROFILE 1005	nein	ja	nein	nein

Da es sich um offen durchgeführte Studien handelt, waren die Behandler für die Behandlung nicht verblindet. Die Angaben zum OS wurden von den Prüfärzten (Behandler) erhoben. Somit waren die Endpunkterheber für diesen Endpunkt nicht verblindet.

Das OS wurde in allen Studienpopulationen berichtet, die in der Sicherheitsanalyse einbezogen waren. Es wurden Analysepopulationen definiert, für die das OS berichtet wurde, sofern mindestens eine Dosis Crizotinib verabreicht wurde. Daher wurde das ITT-Prinzip in den einarmigen Studien 1001 und 1005 adäquat umgesetzt.

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gibt es nicht.

Die Zulassung für Crizotinib beruht auf den hier dargestellten Daten. Sie sollen den möglichen Nutzen von Crizotinib aufzeigen.

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.

Tabelle 4-80: Übersicht über die Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus den Studien 1001 und 1005

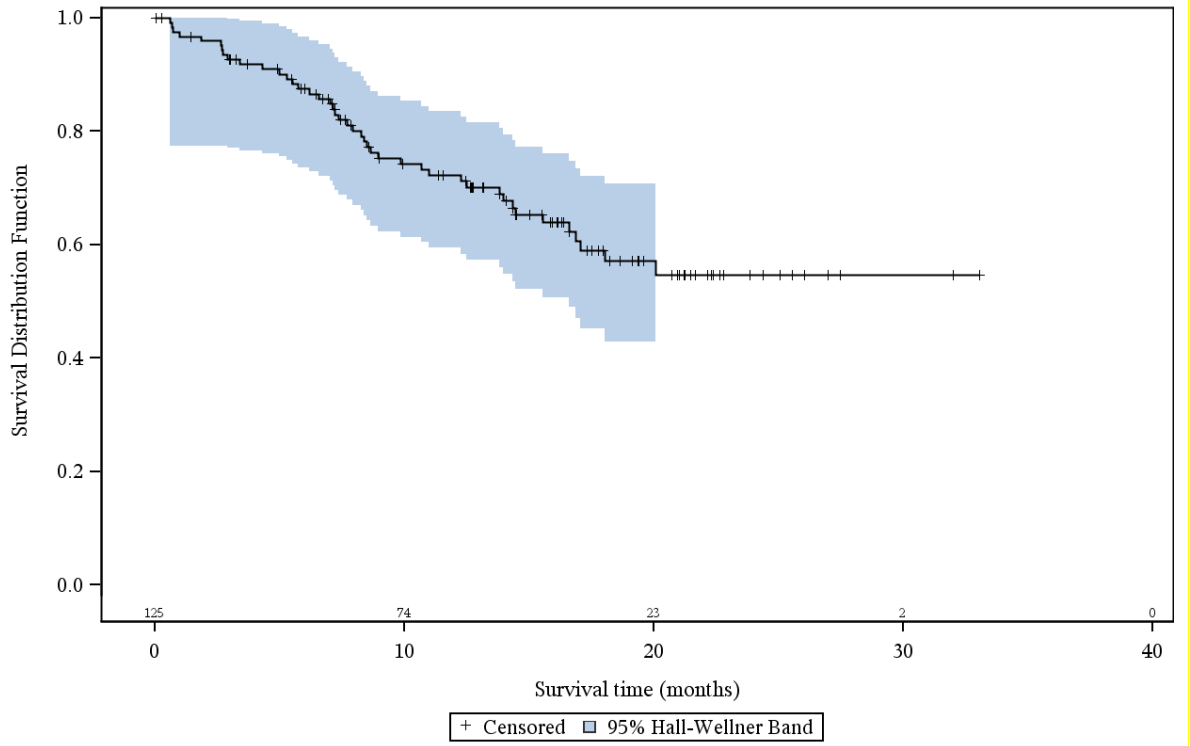
	Studie PROFILE 1001 (A8081001) **Vorbehandelte Safety-Analysis-Population (n=125)[a]**	**Studie PROFILE 1005 (A8081005)** **Safety-Analysis-Population (n=439)[b]**
Todesfälle, n (%)	43 (34,4)	67 (15,3)
Zensierte Fälle, n (%)	82 (65,6)	372 (84,7)
Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit durch Kaplan-Meier Kurve, % (95 % KI)		
6-Monat-Überlebenswahrscheinlichkeit	87,5 (80,1-92,3)	84,6 (79,9-88,2)
1-Jahr-Überlebenswahrscheinlichkeit	72,3 (62,9-79,7)	61,6 (49,7-71,5)
Geschätzte Überlebenszeit durch Kaplan-Meier Kurve mit 95 % KI (Monate)		
25. Perzentil	9,9 (7,7-14,5)	k.A.
Median (50. Perzentil)	n.e.	n.e.
75. Perzentil	n.e.	n.e.

a Es handelt sich um die Population der vorbehandelten ALK-positiven *NSCLC* Patienten.
b Es handelt sich um alle Patienten der Safety-Analysis-Population.
Abkürzung: KI: Konfidenzintervalle, n.e.: nicht erreicht, k.A.: keine Angabe

Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

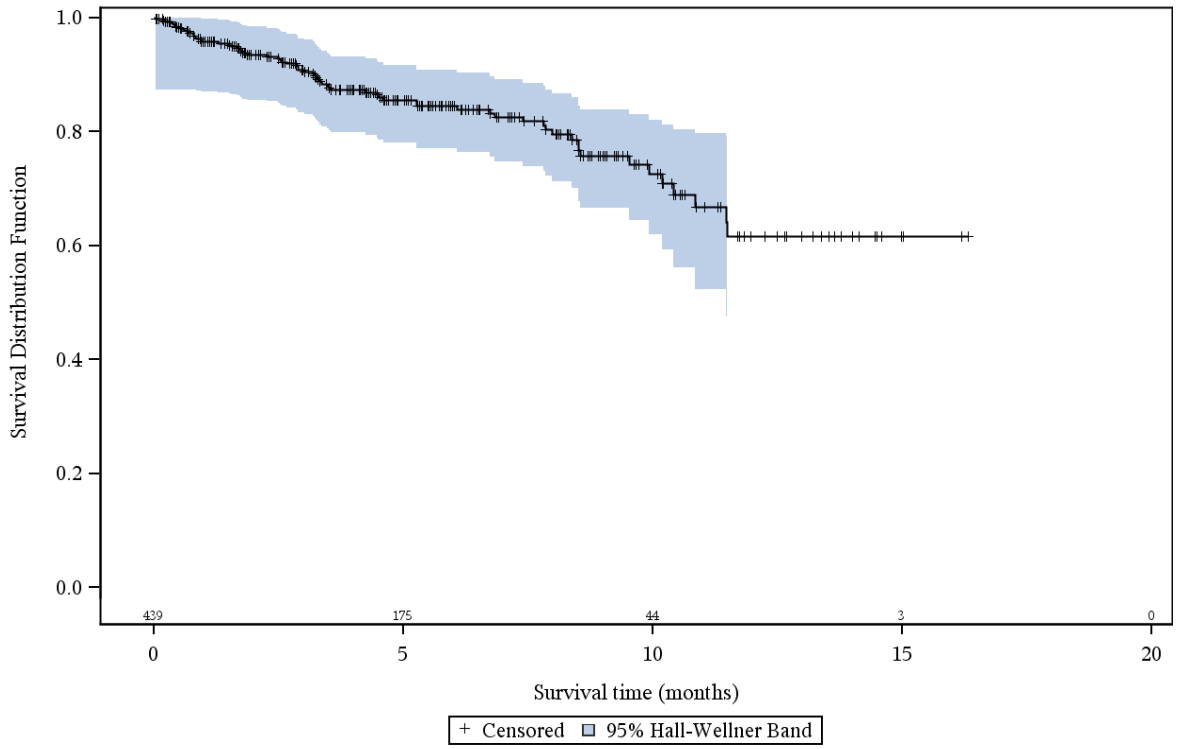
Basierend auf den ITT-Studienpopulationen vorbehandelter ALK-positiver Patienten werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben bis zum Datenschnitt am 01.06.2011 von beiden Studien dargestellt. Die Anzahl der Todesfälle während der Studiendauer lag bei 43 Patienten und 67 Patienten für Studien 1001 bzw. 1005. Demnach beträgt der Anteil der überlebenden Patienten in den Studien 1001 und 1005 65,6 % bzw. 84,7 %. Daraus ergibt sich eine geschätzte 6-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit von 87,5 % (95 % KI: 80,1-92,3 %) bzw. 84,6 % (95 % KI: 79,9-88,2 %) in den Studien 1001 bzw. 1005. Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 72,3 % (95 % KI: 62,9-79,7 %) bzw. 61,6 % (95 % KI: 49,7-71,5 %) für die Studien 1001 bzw. 1005. Die Mediane der Überlebenszeit der beiden laufenden Studien waren bis zum Datenschnitt Zeitpunkt der Datenanalyse noch nicht erreicht. Die Kaplan-Meier-Analyse weist folgende 25. Perzentile für die Überlebenszeit in der Studie 1001 auf: 9,9 Monate (95 % KI: 7,7-14,5 Monate). In Abbildung 4-22 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt OS in Studie 1005, dass ein 25. Perzentil des Gesamtüberlebens erreicht war und bei etwa 10 Monaten lag.

Abbildung 4-22: Gesamtüberleben (OS) in der Studie 1001: Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* der vorbehandelten Safety-Analysis-Population (n = 125)



Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Abbildung 4-23: Gesamtüberleben (OS) in der Studie 1005: Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* der Safety-Analysis-Population (n = 439)



Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

4.3.2.3.3.1.3 Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-81: Operationalisierung von Endpunkt progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1001	Progressionsfreies Überleben* (PFS) zum Zeitpunkt der Analyse
PROFILE 1005	Progressionsfreies Überleben* (PFS) zum Zeitpunkt der Analyse
* PFS wurde als Zeit von Therapiebeginn bis zur objektiven Tumorprogression oder bis zum Tod gemessen und Tumorprogression wurde auf der Basis der RECIST-Kriterien bewertet. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 01.06.2011	

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte
PROFILE 1001	nein	ja	nein	nein
PROFILE 1005	nein	ja	nein	nein

Das progressionsfreie Überleben wurde in allen Studienpopulationen berichtet, die in der Sicherheitsanalyse einbezogen waren. Daher wurde das ITT-Prinzip in den einarmigen Studien 1001 und 1005 adäquat umgesetzt.

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gibt es nicht.

Die Zulassung für Crizotinib beruht auf den hier dargestellten Daten. Sie sollen den möglichen Nutzens von Crizotinib aufzeigen.

Tabelle 4-83: Übersicht über die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS)

	PROFILE 1001 Vorbehandelte Safety-Analysis-Population (n = 125)[a]	**PROFILE 1005 Safety-Analysis-Population (n = 439)[b]**	**PROFILE 1005 Mature-Safety- Population (n = 261)[c]**
Anzahl der Patienten mit PFS Event, n (%)	74 (59,2)	124 (28,2)	109 (41,8)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	51 (40,8)	315 (71,8)	152 (58,2)
Geschätzte progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit durch Kaplan-Meier Kurve, % (95 % KI)			
Zum Zeitpunkt 6 Monate	68,6 (59,1-76,2)	58,6 (51,6-64,9)	59,7 (52,4-66,2)
Geschätzte progressionsfreie Überlebenszeit durch Kaplan-Meier Kurve mit 95 % KI (Monate)			
25. Perzentil	5,4 (4,0-6,5)	4,1 (3,5-4,8)	4,2 (3,9-5,3)
Median (50. Perzentil)	9,2 (7,3-12,7)	8,5 (6,2-9,9)	8,5 (6,5-9,9)
75. Perzentil	19,4 (14,7-k.A.)	12,5 (11,1-k.A.)	12,5 (11,1-k.A.)

a: Es handelt sich um die vorbehandelten ALK-positiven *NSCLC* Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts 01.06.2011.

b: Es handelt sich um alle Patienten der Safety-Analysis-Population zum Zeitpunkt des Datenschnitts 01.06.2011.

c: Es handelt sich um die Mature-Safety-Studienopulation zum Zeitpunkt des Datenschnitts 01.02.bis 01.06. 2011.

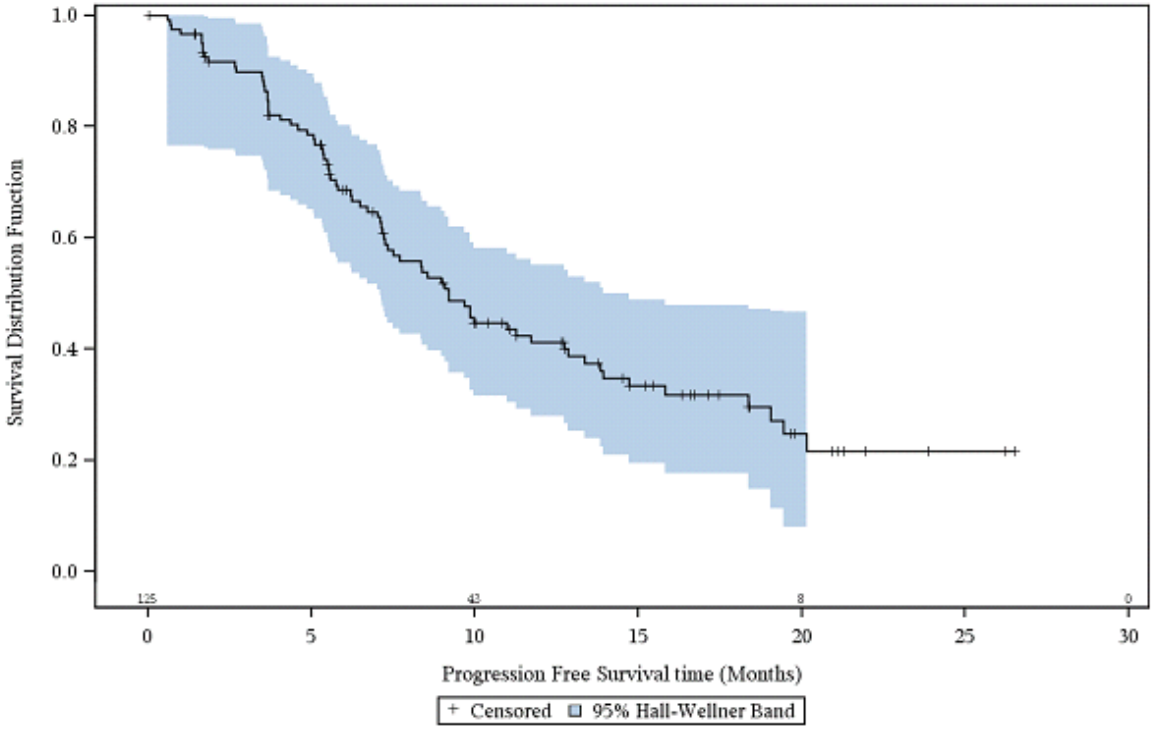
Abkürzung: k.A.: keine Angabe

Quelle: (20), Pfizer. Crizotinib (PF-02341066). Day 120 Clinical Data Addendum. Crizotinib. Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2012 Feb 17. 2012.

Bei 40,8 % bzw. 71,8 % der vorbehandelten Patienten in den Studien 1001 bzw. 1005 wurde die Erkrankung bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts als progressionsfrei beurteilt. Diese Patienten waren ohne progressionsdefinierende Ereignisse während der Therapie, entsprechend den unabhängigen radiologischen Untersuchungen und klinischen RECIST-Kriterien. Folgende progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden in beiden Studien bestimmt: 6-Monate 68,6 % (95 % KI: 59,1-76,2 %; Studie 1001) bzw. 58,6 % (95 % KI: 51,6-64,9 %; Studie 1005). Die Mediane der progressionsfreien Überlebenszeit betrugen 9,2 Monate (95 % KI: 7,3-12,7 Monate) bzw. 8,5 Monate (95 % KI: 6,2-9,9 Monate) für Studie 1001 bzw. 1005. Zudem wurde der Endpunkt PFS für die Mature-Safety-Population in Studie 1005 untersucht. Eine progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 59,7 % wurde bei den Mature-Safety-Patienten nach den 6 Monaten beobachtet. Der Median sowie 75. Perzentil des progressionsfreies Überlebens unterscheiden sich kaum zwischen Safety-Analysis-Population und Mature-Safety-Population in der Studie 1005.

Abbildung 4-24: Progessionsfreies Überleben (PFS) in der Studie 1001: Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* der vorbehandelten Safety-Analysis-Population (n = 25)

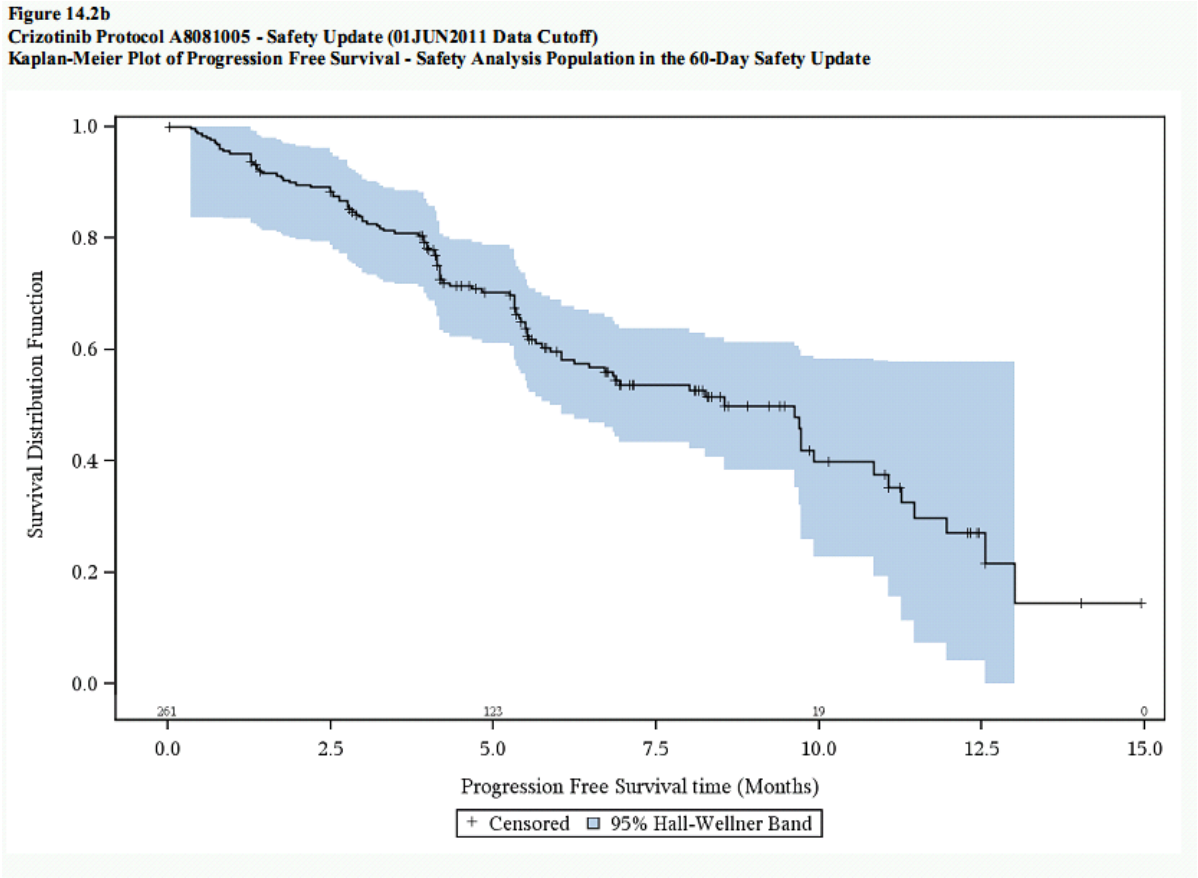
Figure 3. Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival for Previously Treated ALK-Positive NSCLC Patients in the RP2D Cohort of Study 1001 – Safety Analysis Population



Tumor assessment is based on the Investigator Tumor Assessment
Abbreviations: ALK = Anaplastic lymphoma kinase; NSCLC = Non-small cell lung cancer; RP2D = Recommended Phase 2 dose
Source: Appendix 1A, Figure 14.2.e

Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt PFS in Studie 1005: Patienten der Safty-Analysis-Population (n = 439)



Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

4.3.2.3.3.1.4 Endpunkt Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-84: Operationalisierung von Endpunkt Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR)

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1001	Zeit bis zum Tumoransprechen* zum Zeitpunkt der Analyse .
PROFILE 1005	Zeit des Tumoransprechens* zum Zeitpunkt der Analyse
* Die Zeit bis zum Tumoransprechen von Therapiebeginn bis zum Tumoransprechen (auf Basis der radiologischen Untersuchungen und klinischen RECIST-Kriterien) konnte nur für Patienten bestimmt werden, bei denen die Vorrausetzungen erfüllt waren, also entsprechende Evaluationen vorlagen; siehe Definition Response-Evaluable-Population in Abschnitt 4.3.2.3.2.1. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 01.06.2011	

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Zeit bis zum Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte
PROFILE 1001	nein	ja	nein	nein
PROFILE 1005	nein	ja	nein	nein

Anders als bei der Safety-Analysis-Population, die alle Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis Crizotinib erhalten haben, konnten bei der Erhebung der TTR nur Patienten berücksichtigt werden, bei denen überhaupt eine Tumorevaluation entsprechend den RECIST-Kriterien stattgefunden hatte. Dies waren alle Patienten mit einer Ausgangsbewertung, für die mindestens eine weitere Evaluation durchgeführt wurde bzw. die vor Durchführung einer weiteren Evaluation aus der Studie ausschieden (siehe Definition der Analysepopulationen im Abschnitt 4.3.2.3.2.1). In der Studie 1001 ist die Response-Evaluable-Population nur um 4 % kleiner als die Safety-Analysis-Population, so dass hier keine Verzerrungen zu erwarten sind. In der Studie 1005 ist für die Auswertungen zum Datenschnitt 01.02.2011 die Mature-Efficacy-Population-RE-Population nur um 2 % kleiner als die Mature-Safety-Population, so dass hier ebenfalls keine Verzerrungen zu erwarten sind.

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gibt es nicht.

Die Zulassung für Crizotinib beruht auf den hier dargestellten Daten. Sie sollen den möglichen Nutzens von Crizotinib aufzeigen.

Tabelle 4-86: Übersicht über die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zum Tumoransprechen

	PROFILE 1001 Vorbehandelte RE-Population (n = 121)[a]	**PROFILE 1005 RE-Population (n = 340)[b]**	**PROFILE 1005 Mature-Efficacy-RE-Population (n = 255)[c]**
Patienten mit Tumoransprechen (PR/CR) n	73	156	136
Mittelwert (Wochen)	11,1	7,8	k.A.
Median (Wochen)	7,9	6,1	6,1
Range (Wochen)	2,1-39,6	4,9-30,4	4,9-30,4
Standardabweichung	7,2	4,3	k.A

a: Es handelt sich um die vorbehandelten ALK-positiven *NSCLC* Patienten, für die die Kriterien der Response-Evaluable-Population erfüllt waren.

b: Es handelt sich um alle Patienten der Response-Evaluable-Population (Patienten, die in der Safety-Analysis einbezogen waren und für die die Voraussetzungen erfüllt waren, das Ansprechen zu bestimmen; siehe Definition Response-Evaluable-Population in Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

c: Es handelt sich um Mature-Efficacy-Patienten der RE-Population (Patienten, die in der Response-Evaluable-Population einbezogen waren zum Datenschnitt 01.02.2011).

Quelle: (20), Pfizer. Crizotinib (PF-02341066). Day 120 Clinical Data Addendum. Crizotinib. Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2012 Feb 17. 2012.

Die mittlere Zeit vom Therapiebeginn bis zum objektiven Tumoransprechen (CR bzw. PR) in den Studien 1001 und 1005 lag bei 11,1 bzw. 7,8 Wochen. Die mediane der Zeit bis zum Tumoransprechen betrugen 7,9 Wochen (2,1-39,6 ± 7,2) bzw. 6,1 Wochen (4,9-30,4 ± 4,3). Somit ist bei der Mehrheit der Patienten nach einer relativ kurzen Zeit von 6 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn mit Crizotinib damit zu rechnen, dass die Progression der Erkrankung gestoppt ist bzw. die Tumoren sich sogar zurückbilden.

Die TTR wird in klinischen Studien eher zu lang bemessen, da in der Regel eine erste Tumorevaluation erst einige Wochen nach Therapiebeginn durchgeführt wird. So wurde in der Studie PROFILE 1001 die Tumorevaluation alle 8 Wochen durchgeführt, in der Studie PROFILE 1005 alle 6 Wochen (jeweils ab der Ausgangsbeurteilung). D.h., in der Studie PROFILE 1001 konnte das Tumoransprechen frühestens nach 8, in der Studie PROFILE 1005 frühestens nach 6 Wochen dokumentiert werden. Dies spiegelt die mediane Dauer bis zum TTR (7,9 Wochen in der Studie PROFILE 1001; 6,1 Wochen in der Studie PROFILE 1005) jeweils exakt wieder. Da für die Hälfte der Patienten die TTR mit 7,9 bzw. 6,1 Wochen bestimmt wurde, ist anzunehmen, dass die TTR für einen Teil der Patienten noch kürzer war, aber dies durch die bildgebende Diagnostik nicht früher dokumentiert werden konnte.

4.3.2.3.3.1.5 Endpunkt Dauer des Ansprechens (DR) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-87: Operationalisierung von Endpunkt Dauer des Ansprechens (DR)

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1001	Dauer des Tumoransprechens* zum Zeitpunkt der Analyse.
PROFILE 1005	Dauer des Tumoransprechens* zum Zeitpunkt der Analyse.
* Die Dauer des Tumoransprechens wurde von Therapiebeginn bis zum Tumoransprechen (auf Basis der radiologischen Untersuchungen und klinischen RECIST-Kriterien) ausgewertet für Patienten bei denen entsprechende Evaluationen vorlagen (siehe Definition Response-Evaluable-Population in Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 01.06.2011	

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte
PROFILE 1001	nein	ja	nein	nein
PROFILE 1005	nein	ja	nein	nein

Anders als bei der Safty-Analysis-Population, die alle Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis Crizotinib erhalten haben, konnten nur Patienten berücksichtigt werden, bei denen überhaupt eine Tumorevaluation entsprechend den RECIST-Kriterien stattgefunden hatte. Dies waren alle Patienten mit einer Ausgangsbewertung, für die mindestens eine weitere Evaluation durchgeführt wurde bzw. die vor Durchführung einer weiteren Evaluation aus der Studie ausschieden (siehe Definition der Analysepopulationen im Abschnitt 4.3.2.3.2.1). In der Studie 1001 ist die Response-Evaluable-Population nur um 4 % kleiner als die Safety-Analysis-Population, so dass hier keine Verzerrungen zu erwarten sind. In der Studie 1005 ist für die Auswertungen zum Datenschnitt 01.02.2012 die Mature-Efficacy-Population-RE-Population nur um 2 % kleiner als die Mature-Safety-Population, so dass hier ebenfalls keine Verzerrungen zu erwarten sind.

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gibt es nicht.

Die Zulassung für Crizotinib beruht auf den hier dargestellten Daten. Sie sollen den möglichen Nutzens von Crizotinib aufzeigen.

Tabelle 4-89: Übersicht über die deskriptiven Kenngrößen zum Endpunkt Dauer des Ansprechens

	PROFILE 1001 vorbehandelte RE- Population (n = 121)[a]	**PROFILE 1005 RE-Population (n = 340)[b]**	**PROFILE 1005 Mature-Efficacy-Population (n = 255)[c]**
Geschätzte Dauer des Ansprechens durch Kaplan-Meier Kurve mit 95 %-KI (Wochen)[d]			
25. Perzentil	24,1 (20,1-34,4)	20 (18,1-36,1)	k.A.
Median (50. Perzentil)	48,1 (35,7-64,1)	42,9 (36,1-49,7)	42,9 (36,1-49,7)
75. Perzentil	k.A. (64,1-k.A.)	49,7 (45,6-k.A.)	k.A.

a: Es handelt sich um die vorbehandelten ALK-positiven *NSCLC* Patienten, für die die Kriterien der Response-Evaluable-Population erfüllt waren.

b: Es handelt sich um alle Patienten der Response-Evaluable-Population (Patienten, die in der Safety-Analysis einbezogen waren und für die die Voraussetzungen erfüllt waren, das Ansprechen zu bestimmen; siehe Definition Response-Evaluable-Population in Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

c: Es handelt sich um Mature-Efficacy-Patienten der RE-Population (Patienten, die in der Response-Evaluable-Population einbezogen waren zum Datenschnitt 01.02.2011).

d: Die Kenngröße wurde basierend auf der Methode von Brookmeyer- und Crowley geschätzt.

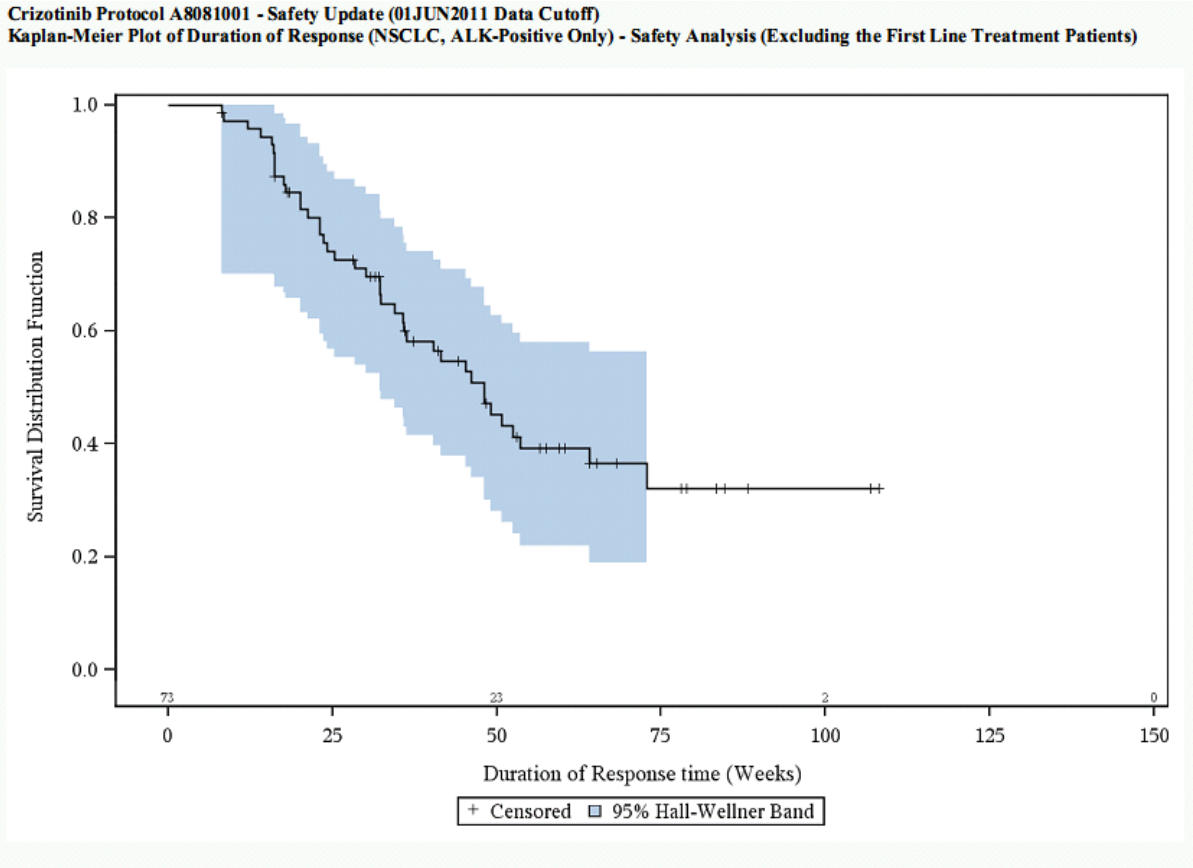
Abkürzung: k.A.: keine Angabe

Quelle: (20), Pfizer. Crizotinib (PF-02341066). Day 120 Clinical Data Addendum. Crizotinib. Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2012 Feb 17. 2012.

Das 25. Perzentil der Dauer vom Beginn des objektiven Tumoransprechens (CR bzw. PR) bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation von objektiver Tumorprogression oder bis zum Tod in den Studien 1001 und 1005 war 24,1 Wochen (95 % KI: 20,1-34,4 Wochen) bzw. 20 Wochen (95 % KI: 18,1-36,1 Wochen) an. Die Mediane der Dauer vom Beginn des objektiven Tumoransprechens (CR bzw. PR) bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation von objektiver Tumorprogression oder bis zum Tod in den Studien 1001 und 1005 betrugen 48,1 Wochen (95 % KI: 35,7-64,1 Wochen) bzw. 42,9 Wochen (95 % KI: 36,1-49,7 Wochen). Somit ist bei Patienten unter Crizotinb-Therapie nach dem objektiven Tumoransprechen mit einem Zeitraum von 42-48 Wochen zu rechnen, in dem die Progression der Erkrankung gestoppt ist bzw. die Tumoren sich sogar zurückbilden.

Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve für die Studie 1001 zeigt die Abbildung 4-26

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dauer des Ansprechens in Studie 1001: vorbehandelte ALK-positive Patienten in der Response-Evaluable-Population



Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

4.3.2.3.3.1.6 Endpunkt Krankheits-Kontrollrate (DCR) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-90: Operationalisierung von Endpunkt Krankheits-Kontrollrate (DCR)

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1001	Anzahl der Patienten mit Krankheitskontrolle* zum Zeitpunkt der Analyse Krankheits-Kontrollrate** zum Zeitpunkt der Analyse
PROFILE 1005	Anzahl der Patienten mit Krankheitskontrolle* zum Zeitpunkt der Analyse Krankheits-Kontrollrate** zum Zeitpunkt der Analyse
* Tumorkontrolle (CR+PR+SD) wurde auf der Basis der radiologischen Untersuchungen und klinischen RECIST-Kriterien bewertet. **Krankheitskontrollerate wurde nur ausgewertet für Patienten bei denen entsprechende Evaluationen vorlagen (siehe Definition Response-Evaluable-Population in Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 01.06.2011	

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Krankheits-Kontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte
PROFILE 1001	nein	ja	nein	nein
PROFILE 1005	nein	ja	nein	nein

Anders als bei der Safety-Analysis-Population, die alle Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis Crizotinib erhalten haben, konnten nur Patienten berücksichtigt werden, bei denen überhaupt eine Tumorevaluation entsprechend den RECIST-Kriterien stattgefunden hatte. Dies waren alle Patienten mit einer Ausgangsbewertung, für die mindestens eine weitere Evaluation durchgeführt wurde bzw. die vor Durchführung einer weiteren Evaluation aus der Studie ausschieden (siehe Definition der Analysepopulationen im Abschnitt 4.3.2.3.2.1). In der Studie 1001 ist die Response-Evaluable-Population nur um 4 % kleiner als die Safety-Analysis-Population, so dass hier keine Verzerrungen zu erwarten sind. In der Studie 1005 ist für die Auswertungen zum Datenschnitt 01.02.2012 die Mature-Efficacy-Population-RE-Population nur um 2 % kleiner als die Mature-Safety-Population, so dass hier ebenfalls keine Verzerrungen zu erwarten sind.

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gibt es nicht.

Die Zulassung für Crizotinib beruht auf den hier dargestellten Daten. Sie sollen den möglichen Nutzens von Crizotinib aufzeigen.

Tabelle 4-92: Übersicht über die Ergebnisse zum Endpunkt Krankheits-Kontrollrate

	Krankheits-Kontrollrate, n (%) [95 % KI]	
PROFILE 1001 Vorbehandelte-RE-Population (n = 121)[a]	Zum Zeitpunkt der 8. Woche	102 (84,3) [76,6-90,3]
	Zum Zeitpunkt der 16. Woche	86 (71,1) [62,1-79,0]
PROFILE 1005 RE-Population (n = 340)[b]	Zum Zeitpunkt der 6. Woche	285 (83,8) [79,5-87,6]
	Zum Zeitpunkt der 12. Woche	204 (60,0) [54,6-65,2]
PROFILE 1005 Mature-Efficacy-RE-Population (n = 255)	Zum Zeitpunkt der 6. Woche	216 (84,7) [79,7-88,9]
	Zum Zeitpunkt der 12. Woche	190 (74,5) [68,7-79,7]

a: Es handelt sich um die vorbehandelten ALK-positiven *NSCLC*-Patienten, für die die Kriterien der Response-Evaluable Population erfüllt waren.

b: Es handelt sich um alle Patienten der Response-Evaluable-Population (Patienten, die in der Safety-Analysis einbezogen waren und für die die Voraussetzungen erfüllt waren, das Ansprechen zu bestimmen; siehe (siehe Definition Response-Evaluable-Population in Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

c: Es handelt sich um Mature-Efficacy-Patienten der RE-Population (Patienten, die in der Response-Evaluable-Population einbezogen waren zum Datenschnitt 01.02.2011).

Quelle: (20), Pfizer. Crizotinib (PF-02341066). Day 120 Clinical Data Addendum. Crizotinib. Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2012 Feb 17. 2012.

Die Krankheits-Kontrollrate ist als kombinierter Endpunkt von komplettem Ansprechen (CR), partiellem Ansprechen (PR) und stabiler Erkrankung (SD) anhand der radiologischen Untersuchungen und der Beurteilung nach klinischen RECIST-Kriterien definiert. Mit diesem Endpunkt wird der Anteil der Patienten angegeben, bei denen zu definierten Zeitpunkten nach Beginn der Behandlung mit Crizotinib die Erkrankung beherrscht wird, ohne dass Verschlechterungen auftreten. Der Endpunkt stellt somit eine Erweiterung des Endpunktes objektive Ansprechrate um die Kriterien der stabilen Erkrankung (SD) dar.

Bis zum Zeitpunkt der 8. Wochen wurde in der Studie 1001 bei 84,3 % (95 % KI: 76,6-90,3 %) der vorbehandelten RE-Patienten und zum Zeitpunkt der 16. Woche noch bei 71,1 % (95 % KI: 62,1-79,0 %) eine Krankheitskontrolle festgestellt. In der Studie 1005 wurde zu geringfügig früheren Messzeitpunkten in der 6. Woche bei 83,8 % (95 % KI: 79,5-87,6 %) bzw. 84,7 % (95 % KI: 79,7-88,9 %) der RE-Patienten bzw. Mature-Efficacy-RE-Patienten und zum Zeitpunkt der 12. Woche noch bei 60,0 % (95 % KI: 54,6-65,2 %) bzw. bzw. 74,5 % (95 % KI: 68,7-79,7 %) eine Krankheitskontrolle festgestellt.

4.3.2.3.3.1.7 Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-93: Operationalisierung von Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1005	Mittlere Veränderung patientenberichteter gesundheitsbezogener Lebensqualität zu jedem Behandlungszyklus (Tag 1) gegenüber Ausgangswert[a] anhand des allgemeinen EORTC QLQ-C30 und des, spezifisch auf die Symptomatik des Lungenkarzinoms adressierten QLQ LC-13 Fragebogens (EORTC Scoring Manual, 3rd edition)**
	Mittlere Veränderung patientenberichteter gesundheitsbezogener Lebensqualität zu jedem Behandlungszyklus (Tag 1) gegenüber Ausgangswert[a]anhand des EQ-5D (VAS) Scores[b]
	Beeinträchtigung von Aktivitäten des täglichen Lebens durch visuelle Störungen anhand der ADL-Skala des VSAQ-ALK-Fragebogens (Frage 7): Anteil Patienten der SA-Population mit visuellen Beeinträchtigungen, die hierfür keine oder minimale Beeinträchtigungen (0-2 auf Skala 0-10) angaben.
a: Ausgangswert: der erste Tag des ersten Behandlungszyklus.	
b: Ergebnisse wurden nur ausgewertet für Patienten mit beurteilbaren Ergebnissen (PRO-Evaluable Population), d. h. für die nach der Ausgangserhebung mindestens eine weitere Erhebung nach EORTC QLQ-C30/LC-13 bzw. nach EQ-5D Fragebogen erfolgt war.	
Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 01.06.2011	

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte
PROFILE 1005	nein	nein	nein	nein

Auswertungen zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden auf Basis der PRO-Evaluable-Population durchgeführt. Dazu gehörten alle Patienten der Safety-Analysis-Population, für die mindestens eine weitere Erhebung nach der Ausgangserhebung vorliegt (siehe Definition in Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Die PRO-Evaluable-Population war mit n = 368 vs. n = 439 Patienten um 16 % kleiner als die Safety-Analysis-Population, so dass mögliche Verzerrungen nicht auszuschließen sind. Die Bewertungen wurden je Zyklus (Zyklus 1 bis 24, bei einer Zykluslänge von 21 Tagen) abgegeben. Mit zunehmender Zykluszahl nimmt die Zahl der Patienten – die überhaupt noch Bewertungen abgeben können – bedingt durch die Natur der Erkrankung des fortgeschrittenen *NSCLC* ab. Auch dies muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gibt es nicht.

Die Zulassung für Crizotinib beruht auf den hier dargestellten Daten. Sie sollen den möglichen Nutzens von Crizotinib aufzeigen.

Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30

In der Studie PROFILE 1005 wurde patientenberichtete, gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Instrument EORTC QLQ-C30 (Core 30) erhoben und entsprechend der Handlungsanleitung zu dem Instrument in eine Skala zwischen 0-100 überführt, wobei höhere Werte in Bezug auf die allgemeine Lebensqualität eine bessere Lebensqualität und in Bezug auf Symptomskalen stärker ausgeprägte Symptome anzeigen. Im Folgenden werden die Ergebnisse zu Endpunkten der patientenberichteten, gesundheitsbezogenen Lebensqualität für folgende erfragte Dimensionen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens grafisch dargestellt:

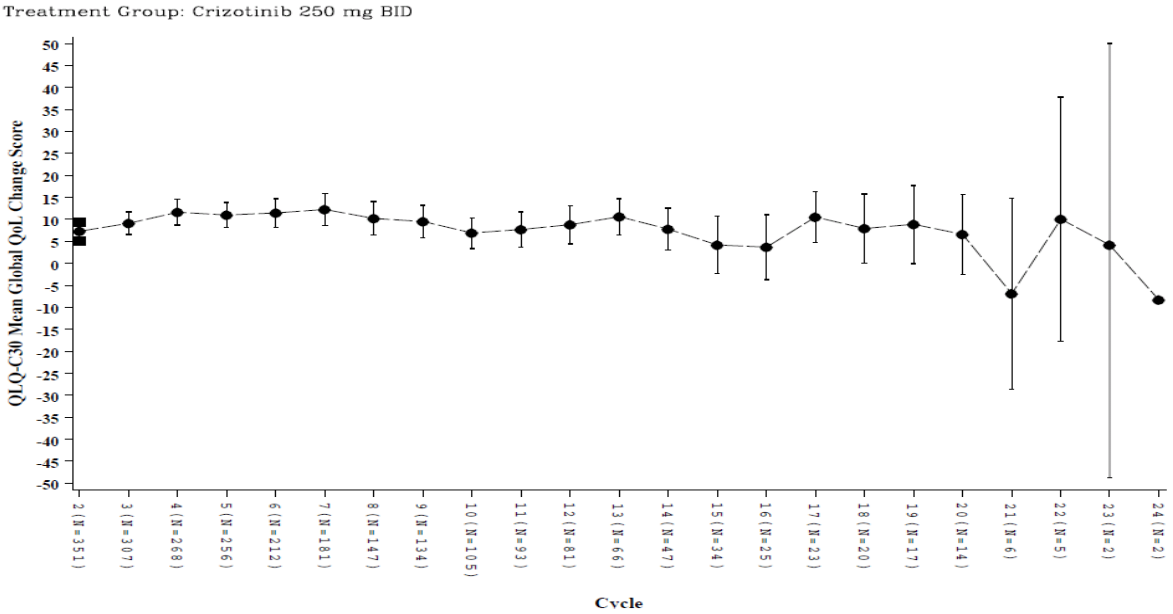
- Globaler Gesundheitszustand/QoL-Skala;
- 5 Funktionsskalen: körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion;
- 9 Symptomskalen/Einzelfaktoren: Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Atemnot, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Obstipation, Durchfall und finanzielle Schwierigkeiten.

Die Ergebnisse sind als die Veränderung der Mittelwerte der patientenberichteten Lebensqualität gegenüber dem Ausgangswert (mean change from baseline; erhoben am Beginn des 1. Zyklus) zum Messzeittpunkt jedes Behandlungszyklus (von Zyklus 2 bis Zyklus 24) angegeben. Negative Score-Änderungen zeigen an: a) eine Verbesserung von Symptomen, b) verminderte Funktion oder c) verringerte Lebensqualität und umgekehrt. Eine von einem Patienten berichtete Änderung von 10 Punkten oder mehr wird als klinisch relevant betrachtet (89).

Die folgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse der patientenberichteten, gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Detail.

Allgemeine Lebensqualität

Abbildung 4-27: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der allgemeinen Lebensqualität vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores.

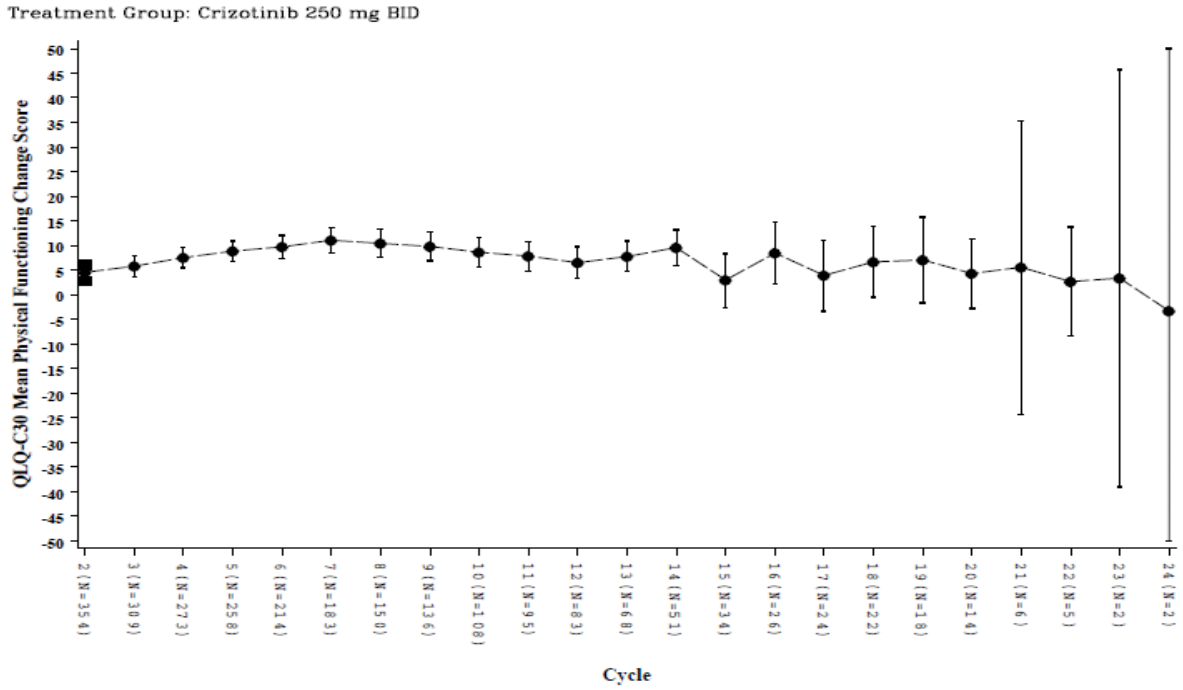


Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Der Ausgangswert für die allgemeine Lebensqualität lag bei einem Punktwert von 55,9. Als klinisch relevant gilt eine Änderung von mindestens 10 Punkten. Eine mittlere klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität wird ab dem 4. Zyklus (mittlerer Punktwert 11,6) erreicht und hält bis zum 8. Zyklus an. Mit zunehmender Zyklenzahl wird der Verlauf schwankend und Konfidenzintervalle sehr groß, was auf die abnehmende Zahl der Patienten (n = 2 in den letzten beiden Zyklen) zurückzuführen ist.

Körperliche Funktion

Abbildung 4-28: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der körperlichen Funktion vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores.

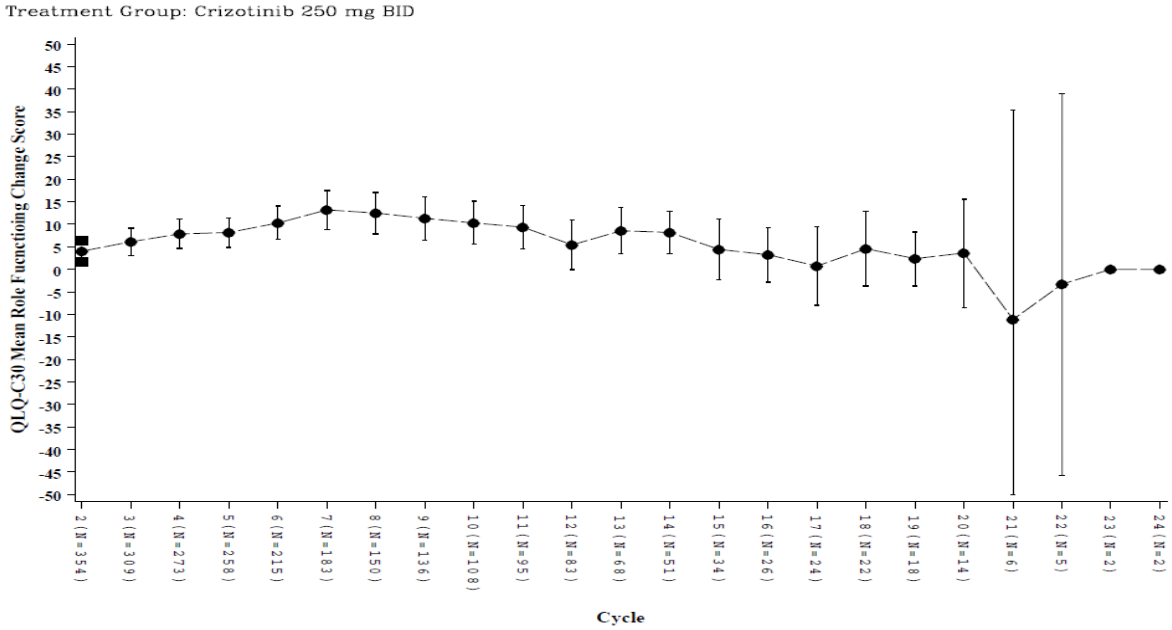


Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Der Ausgangswert für die körperliche Funktion lag bei einem Punktwert von 71,8. Als klinisch relevant gilt eine Änderung von mindestens 10 Punkten. Ab dem 2. Zyklus steigt die körperliche Funktion stetig an und erreicht im 7. und 8. Zyklus im Mittel eine klinisch relevante Verbesserung (mittlere Punktwerte 11,1 bzw. 10,5). Ab dem 9. Zyklus verschlechtert sich die körperliche Funktion wieder, bleibt aber im gesamten Verlauf (mit Ausnahme von Zyklus 24) im Mittel besser als bei der Ausgangserhebung. Mit zunehmender Zyklenzahl wird der Verlauf schwankend und Konfidenzintervalle sehr groß, was auf die abnehmende Zahl der Patienten (n = 2 in den letzten beiden Zyklen) zurückzuführen ist.

Rollenfunktion

Abbildung 4-29: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der Rollenfunktion vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores.

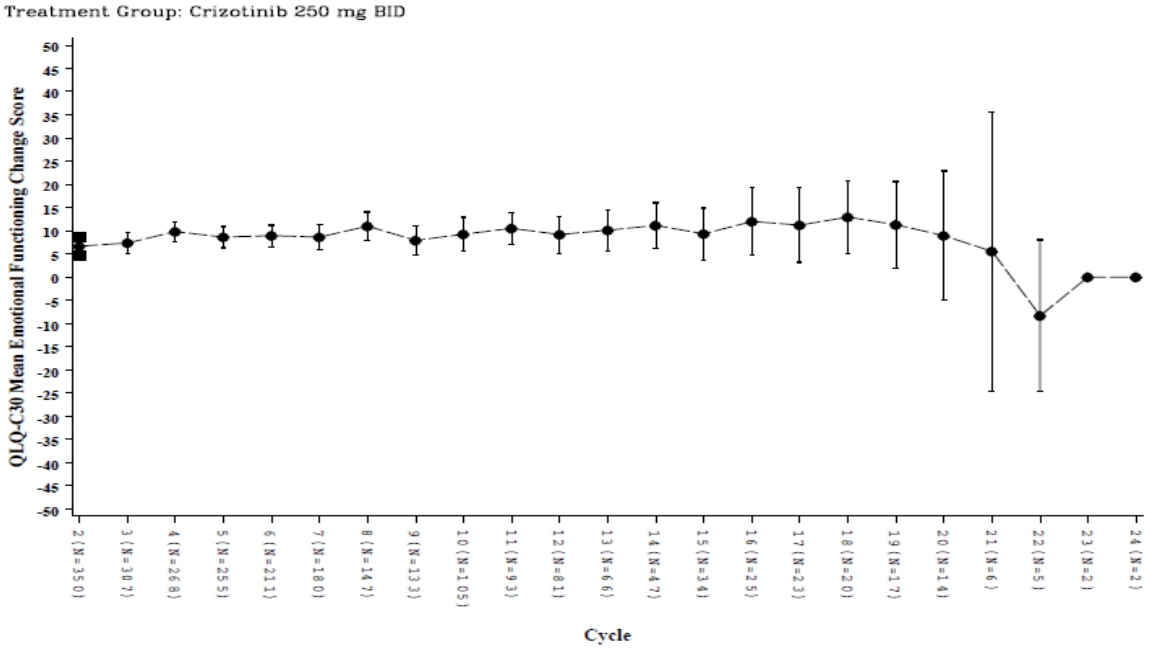


Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Der Ausgangswert für die Rollenfunktion lag bei einem mittleren Punktwert von 55,9 im 1. Zyklus. Als klinisch relevant gilt eine Änderung von mindestens 10 Punkten. Ab dem 2. Zyklus steigt die Rollenfunktion stetig an und erreicht ab dem 6. Zyklus eine klinisch relevante Verbesserung (mittlerer Punktwert 10,5), die ihr Maximum im 7. und 8. Zyklus erreicht. Die klinisch relevante Verbesserung hält bis zum 10. Zyklus an und ist danach rückläufig, jedoch bis zum 20. Zyklus immer besser bzw. nicht schlechter als der Ausgangswert. Mit zunehmender Zyklenzahl wird der Verlauf schwankend und die Konfidenzintervalle sehr groß, was auf die abnehmende Zahl der Patienten (n = 2 in den letzten beiden Zyklen) zurückzuführen ist.

Emotionale Funktion

Abbildung 4-30: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der emotionalen Funktion vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores.

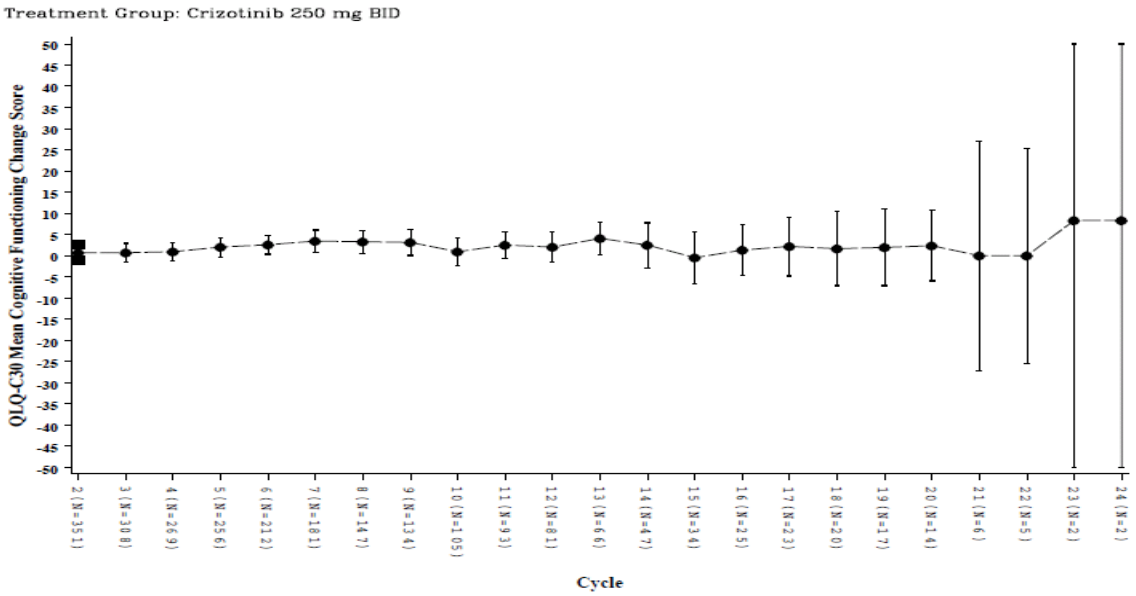


Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Der Ausgangswert für die emotionale Funktion lag bei einem mittleren Punktwert von 73,8 im 1. Zyklus. Als klinisch relevant gilt eine Änderung von mindestens 10 Punkten. Ab dem 2. Zyklus steigt die emotionale Funktion, erreicht jedoch nur im 8. Zyklus und 11. Zyklus eine klinisch relevante Verbesserung (mittlerer Punktwert 11,0 bzw. 10,5). Eine relativ stabile Phase mittlerer klinisch relevanter Verbesserung ist vom 13. bis zum 19. Zyklus zu beobachten. Allerdings ist hier die Zahl der Patienten schon sehr zurückgegangen (maximal n = 66). Mit zunehmender Zyklenzahl wird der Verlauf schwankend und die Konfidenzintervalle sehr groß, was auf die abnehmende Zahl der Patienten (n = 2 in den letzten beiden Zyklen) zurückzuführen ist.

Kognitive Funktion

Abbildung 4-31: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der kognitiven Funktion vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores.

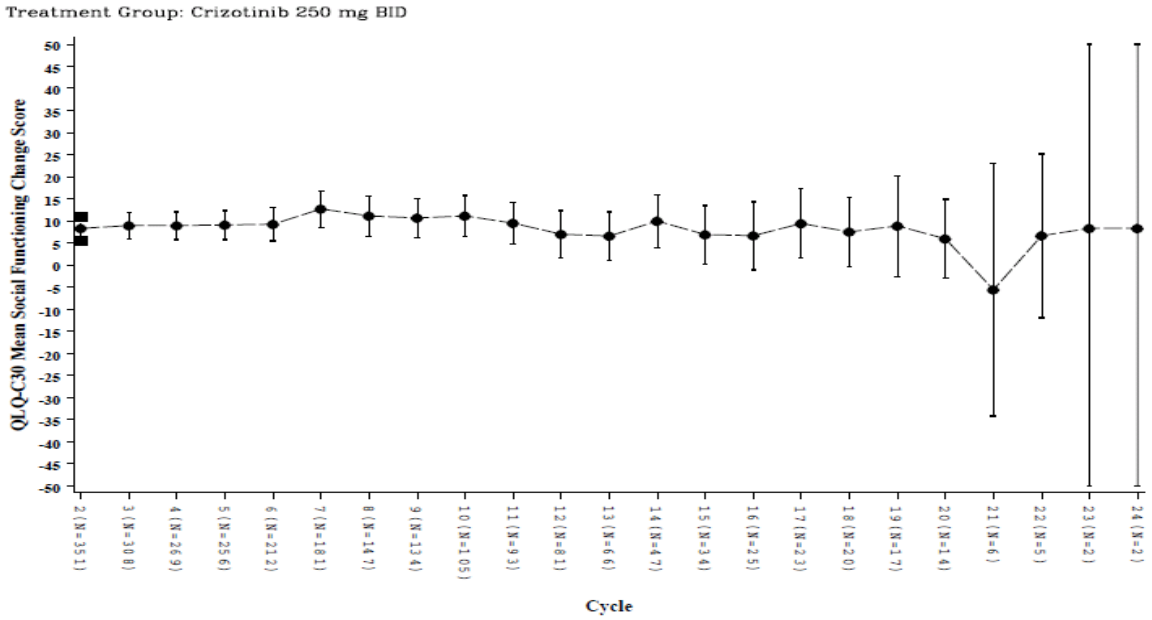


Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Der Ausgangswert für die kognitive Funktion lag bei einem mittleren Punktwert von 83,6 im 1. Zyklus. Als klinisch relevant gilt eine Änderung von mindestens 10 Punkten. Die Änderung der kognitiven Funktion ist im gesamten Beobachtungsverlauf nie klinisch relevant. Mit zunehmender Zyklenzahl wird der Verlauf schwankend und die Konfidenzintervalle sehr groß, was auf die abnehmende Zahl der Patienten (n = 2 in den letzten beiden Zyklen) zurückzuführen ist.

Soziale Funktion

Abbildung 4-32: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der sozialen Funktion vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores.

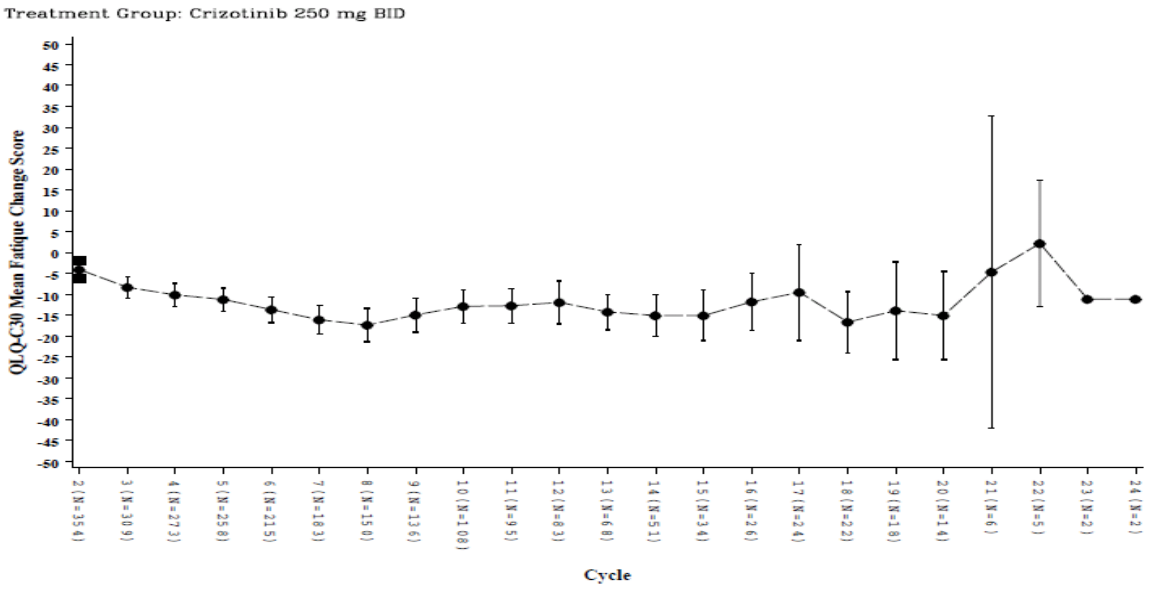


Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Der Ausgangswert für die soziale Funktion lag bei einem mittleren Punktwert von 66,2 im 1. Zyklus. Als klinisch relevant gilt eine Änderung von mindestens 10 Punkten. Ab dem 2. Zyklus steigt der mittlere Punktwert an. Die Mittelwerte zeigen für den 7. bis 10. Zyklus eine klinisch relevante Veränderung an (mittlere Punktwerte zwischen 10,7 und 12,7). Im weiteren Verlauf ist die soziale Funktion im Mittel immer (mit Ausnahme von Zyklus 21) besser bewertet als bei der Ausgangsbeurteilung. Mit zunehmender Zyklenzahl wird der Verlauf schwankend und die Konfidenzintervalle sehr groß, was auf die abnehmende Zahl der Patienten (n = 2 in den letzten beiden Zyklen) zurückzuführen ist.

Müdigkeit

Abbildung 4-33: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der Müdigkeit vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores.

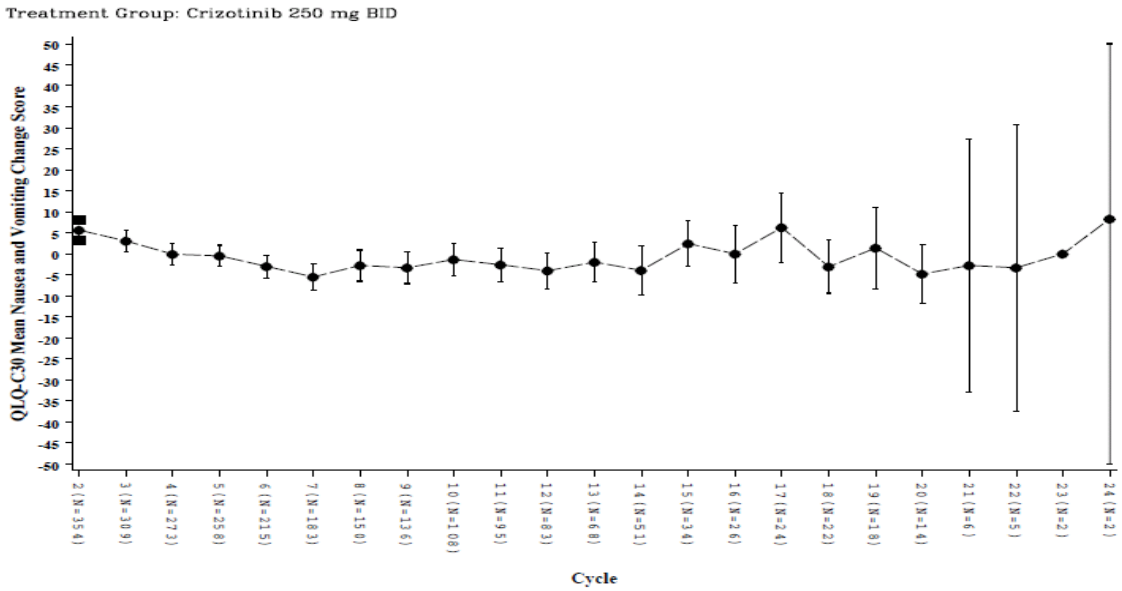


Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Der Ausgangswert für die Beurteilung der Müdigkeit lag bei einem mittleren Punktwert von 40,5 im 1. Zyklus. Als klinisch relevant gilt eine Änderung von mindestens 10 Punkten. Ab dem 2. Zyklus besserte sich die Müdigkeit. Ab dem 3. Zyklus zeigte der mittlere Punktwert von -10,1 an, dass sich die Symptomatik klinisch relevant verbessert hatte. Die klinisch relevante Verbesserung erreichte ihr Maximum im 8. Zyklus (mittlerer Punktwert -17,3). Die klinisch relevante Besserung der Müdigkeit hielt bis zum 16. Zyklus an. Mit zunehmender Zyklenzahl wird der Verlauf schwankend und die Konfidenzintervalle sehr groß, was auf die abnehmende Zahl der Patienten (n = 2 in den letzten beiden Zyklen) zurückzuführen ist.

Übelkeit und Erbrechen

Abbildung 4-34: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der Symptomatik von Übelkeit und Erbrechen vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores.

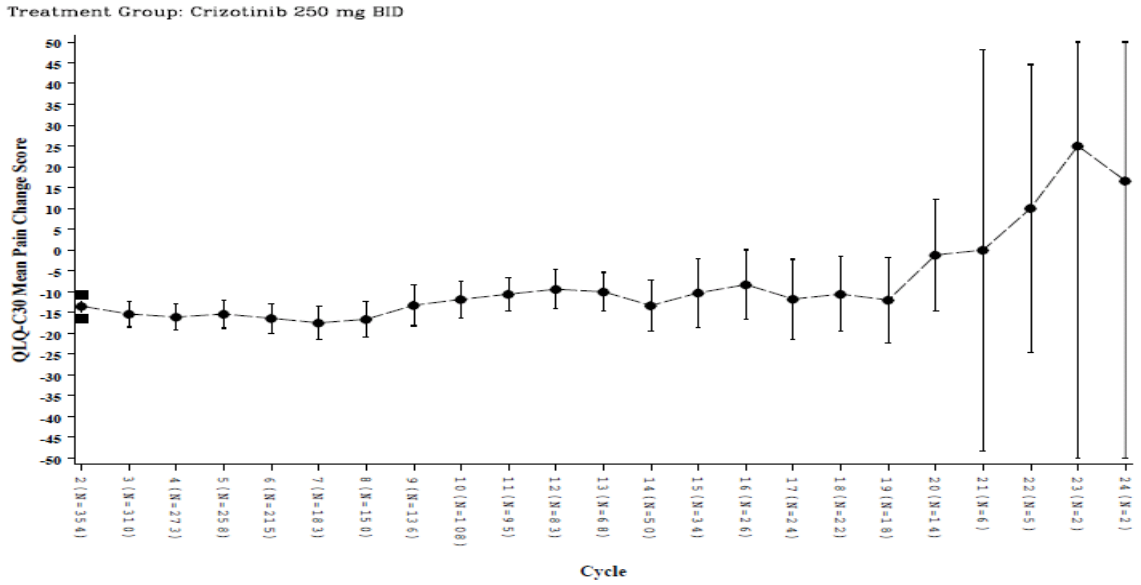


Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Der Ausgangswert für die Symptomatik von Übelkeit und Erbrechen lag bei einem mittleren Punktwert von 12,7 im 1. Zyklus. Als klinisch relevant gilt eine Änderung von mindestens 10 Punkten. Die berechneten Mittelwerte zeigen für keinen Zyklus eine klinisch relevante Besserung der Symptomatik an. Mit zunehmender Zyklenzahl wird der Verlauf schwankend und die Konfidenzintervalle sehr groß, was auf die abnehmende Zahl der Patienten (n = 2 in den letzten beiden Zyklen) zurückzuführen ist.

Schmerzen

Abbildung 4-35: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) von Schmerzen vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores.

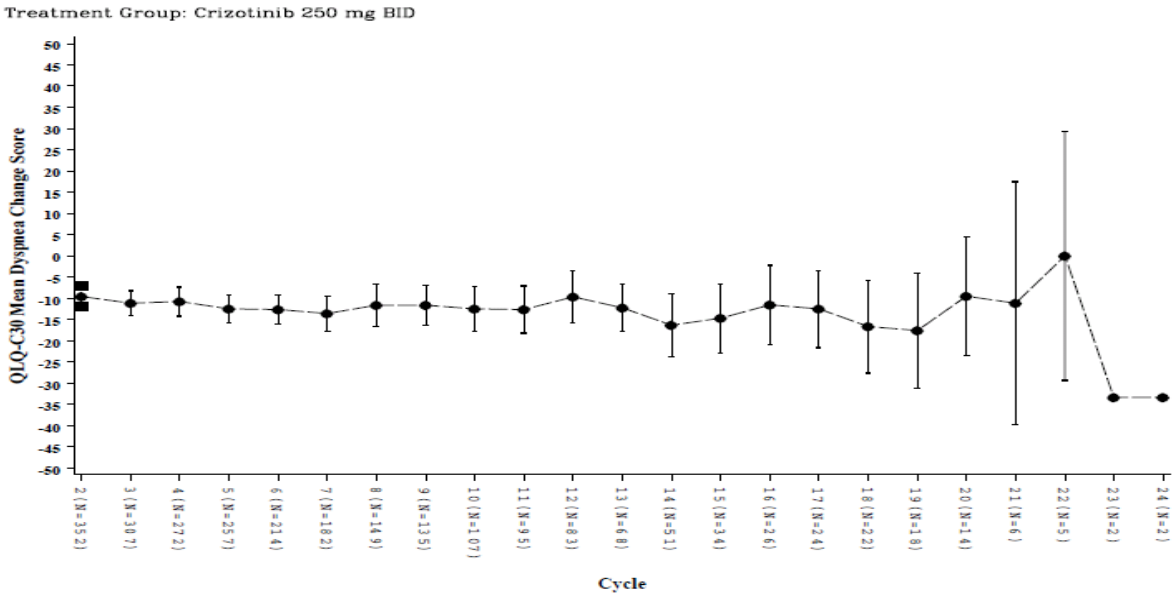


Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Der Ausgangswert für die Bewertung von Schmerzen lag bei einem mittleren Punktwert von 31,8 im 1. Zyklus. Als klinisch relevant gilt eine Änderung von mindestens 10 Punkten. Bereits im 2. Zyklus zeigt der mittlere Punktwert von -13,5 eine klinisch relevante Besserung der Schmerzsymptomatik an. Die im Mittel maximale Verbesserung der Schmerzsymptomatik wird im 7. Zyklus erreicht (-17,5 Punkte). Die klinisch relevante Besserung der Schmerzsymptomatik hält bis zum 11. Zyklus ununterbrochen an. Mit zunehmender Zyklenzahl wird der Verlauf schwankend und die Konfidenzintervalle sehr groß, was auf die abnehmende Zahl der Patienten (n = 2 in den letzten beiden Zyklen) zurückzuführen ist.

Atemnot

Abbildung 4-36: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) von Atemnot vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores.

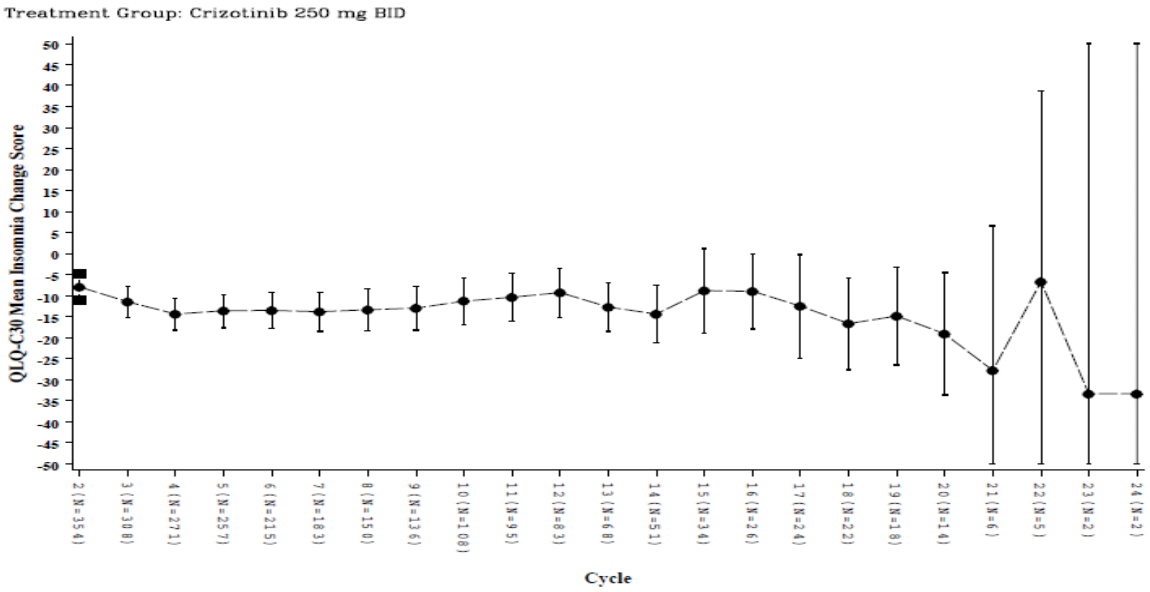


Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Der Ausgangswert für die Bewertung der Atemnot lag bei einem mittleren Punktwert von 34,4 im 1. Zyklus. Als klinisch relevant gilt eine Änderung von mindestens 10 Punkten. Ab dem 3. Zyklus zeigt der mittlere Punktwert von -11,2 eine klinisch relevante Besserung der Atemnot an, die bis zum 11. Zyklus relativ konstant bleibt. Mit zunehmender Zyklenzahl wird der Verlauf schwankend und die Konfidenzintervalle sehr groß (bzw. verschwinden in den letzten Zyklen), was auf die abnehmende Zahl der Patienten (n = 2 in den letzten beiden Zyklen) zurückzuführen ist.

Schlafstörungen

Abbildung 4-37: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) von Schlafstörungen vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores.

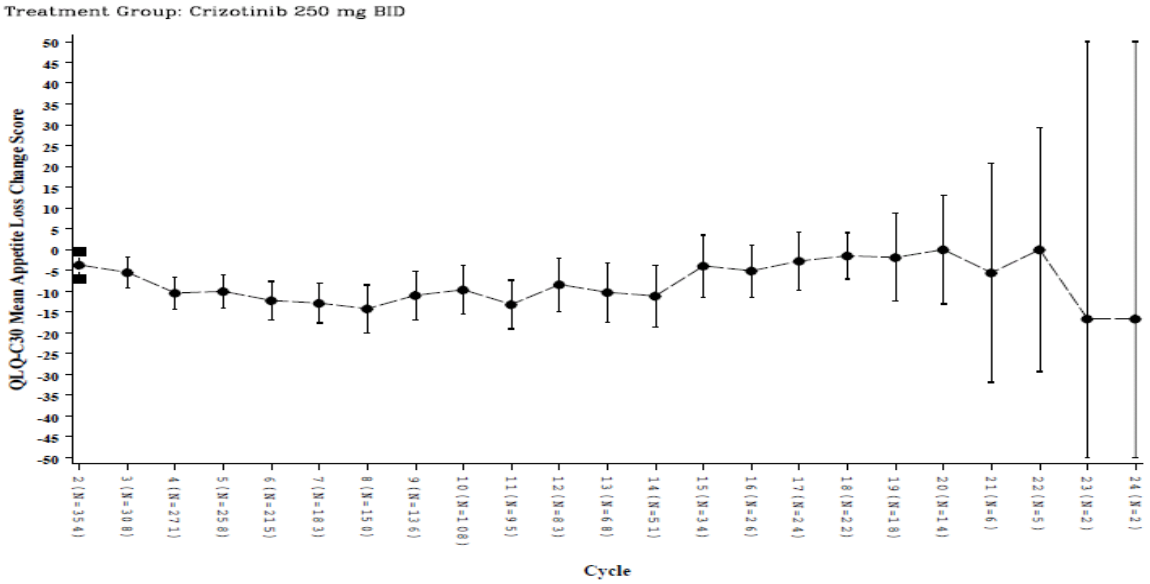


Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Der Ausgangswert für die Bewertung von Schlafstörungen lag bei einem mittleren Punktwert von 31,8 im 1. Zyklus. Als klinisch relevant gilt eine Änderung von mindestens 10 Punkten. Ab dem 3. Zyklus zeigt der mittlere Punktwert von -11,5 eine klinisch relevante Besserung von Schlafstörungen an, die bis zum 11. Zyklus relativ konstant bleibt. Mit zunehmender Zyklenzahl wird der Verlauf schwankend und die Konfidenzintervalle sehr groß, was auf die abnehmende Zahl der Patienten (n = 2 in den letzten beiden Zyklen) zurückzuführen ist.

Appetitlosigkeit

Abbildung 4-38: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) von Appetitlosigkeit vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores.

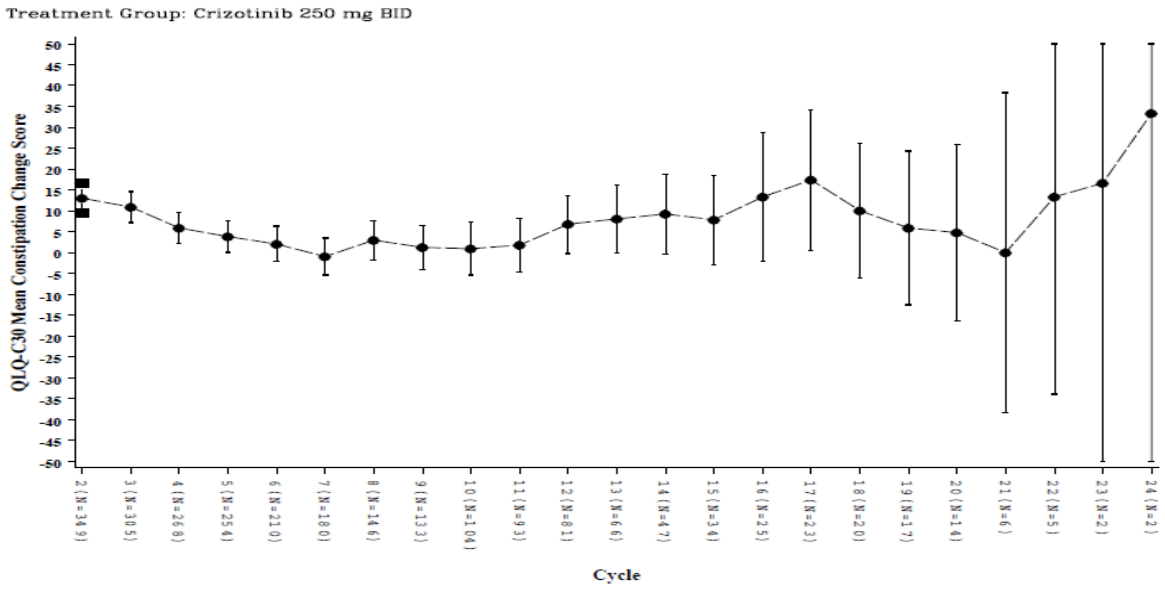


Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Der Ausgangswert für die Bewertung von Appetitlosigkeit lag bei einem mittleren Punktwert von 26,5 im 1. Zyklus. Als klinisch relevant gilt eine Änderung von mindestens 10 Punkten. Ab dem 4. Zyklus zeigt der mittlerer Punktwert von -10,5 eine klinisch relevante Besserung von Schlafstörungen an, die ihr Maximum im 8. Zyklus erreicht (mittlerer Punktwert -14,2). Bis zum 9. Zyklus bleibt die Besserung der Appetitlosigkeit klinisch relevant. Mit zunehmender Zyklenzahl wird der Verlauf schwankend und die Konfidenzintervalle sehr groß, was auf die abnehmende Zahl der Patienten (n = 2 in den letzten beiden Zyklen) zurückzuführen ist.

Obstipation

Abbildung 4-39: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) von Obstipation vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores.

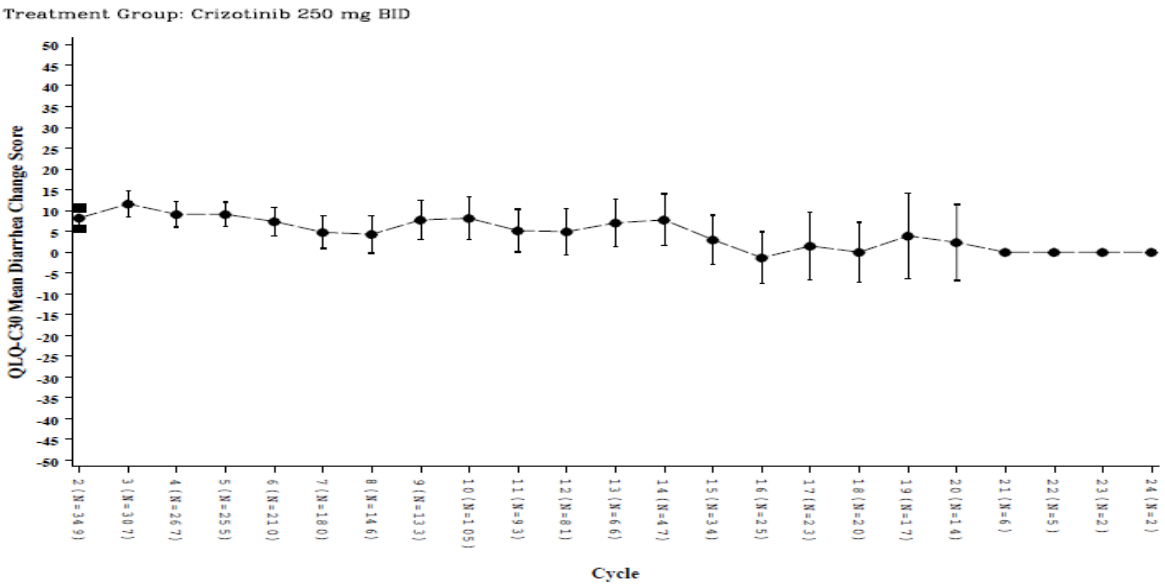


Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Der Ausgangswert für die Bewertung der Obstipation lag bei einem mittleren Punktwert von 26,5 im 1. Zyklus. Als klinisch relevant gilt eine Änderung von mindestens 10 Punkten. Die Bewertung der Obstipation zeigte für den 2. und 3. Zyklus eine klinisch relevante Verschlechterung an (mittlere Punktwerte 13,0 bzw. 10,9). Vom 3. bis 15. Zyklus wurde gegenüber dem Ausgangswert keine klinisch relevante Veränderung beobachtet. Mit zunehmender Zyklenzahl wird der Verlauf schwankend und die Konfidenzintervalle sehr groß, was auf die abnehmende Zahl der Patienten (n = 2 in den letzten beiden Zyklen) zurückzuführen ist.

Durchfall

Abbildung 4-40: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) von Durchfall vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores.

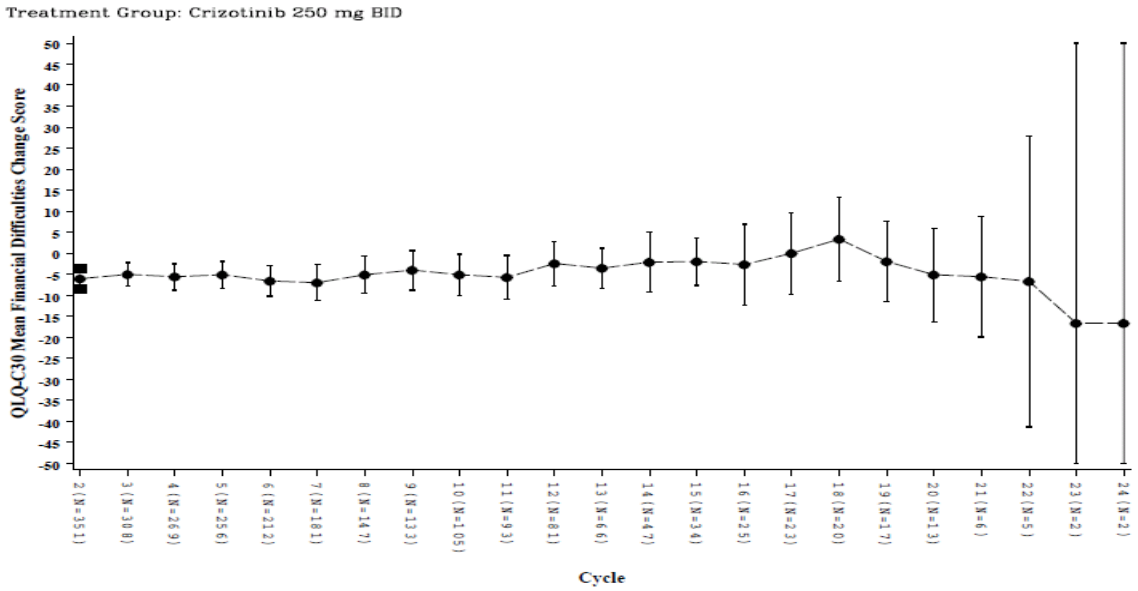


Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Der Ausgangswert für die Bewertung von Durchfall lag bei einem mittleren Punktwert von 7,6 im 1. Zyklus. Als klinisch relevant gilt eine Änderung von mindestens 10 Punkten. Die Bewertung des Durchfall zeigte für den 3. Zyklus eine klinisch relevante Verschlechterung an (mittlerer Punktwert 11,6). Für alle übrigen Zyklen zeigten die mittleren Punktwerte keine klinisch relevante Veränderung an. Mit zunehmender Zyklenzahl wird der Verlauf schwankend und die Konfidenzintervalle größer (bzw. verschwinden in den letzten Zyklen), was auf die abnehmende Zahl der Patienten (n = 2 in den letzten beiden Zyklen) zurückzuführen ist.

Finanzielle Schwierigkeiten (financial difficulties)

Abbildung 4-41: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der Bewertung von finanziellen Schwierigkeiten (financial difficulties) vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-C30 Scores.



Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Der Ausgangswert für die Bewertung von der Auswirkungen auf die finanzielle Situation der Patienten lag bei einem mittleren Punktwert von 28,8 im 1. Zyklus. Als klinisch relevant gilt eine Änderung von mindestens 10 Punkten. Mit Ausnahme der Mittelwerte für die letzten beiden Zyklen – die auf den PROs von n = 2 Patienten beruhen – konnte in keinem Zyklus eine klinisch relevante Veränderung festgestellt werden. Mit zunehmender Zyklenzahl wird der Verlauf schwankend und die Konfidenzintervalle größer, was auf die abnehmende Zahl der Patienten (n = 2 in den letzten beiden Zyklen) zurückzuführen ist.

Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-LC13

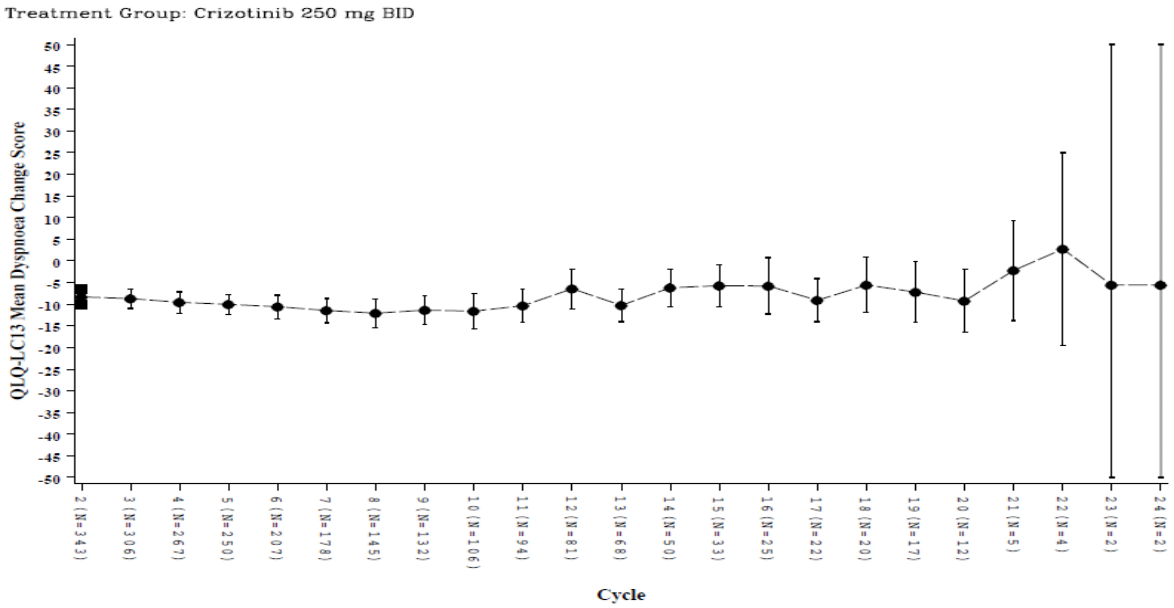
In der Studie 1005 wurde weiterhin patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des lungenkrebsspezifischen Moduls LC13 des EORTC QLQ-Instrumentes erhoben und entsprechend der Handlungsanleitung zu dem Instrument in eine Skala zwischen 0-100 überführt, wobei höhere Werte in Bezug auf Symptomskalen mehr bzw. ausgeprägtere Symptome der Erkrankung anzeigen. Es sind die Ergebnisse zu folgenden 10 Symptomen des EORTC QLQ-LC13 in grafischer Form als die Veränderung der Mittelwerte gegenüber dem Ausgangswert ("mean change from baseline") zum Messzeitpunkt jedes Behandlungszyklus angegeben:

Atemnot, Husten, Bluthusten, wunder Mund, Schluckstörungen, periphere Neuropathie, Haarausfall, Brustschmerzen, Arm-/ Schulterschmerzen, Schmerzen in anderen Bereichen.

Negative Score-Änderungen zeigen eine Verbesserung von Symptomen an und umgekehrt. Als klinisch relevant gilt eine Änderung von 10 oder mehr Punkten.

Atemnot

Abbildung 4-42: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der Bewertung von Atemnot vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-LC13 Scores.

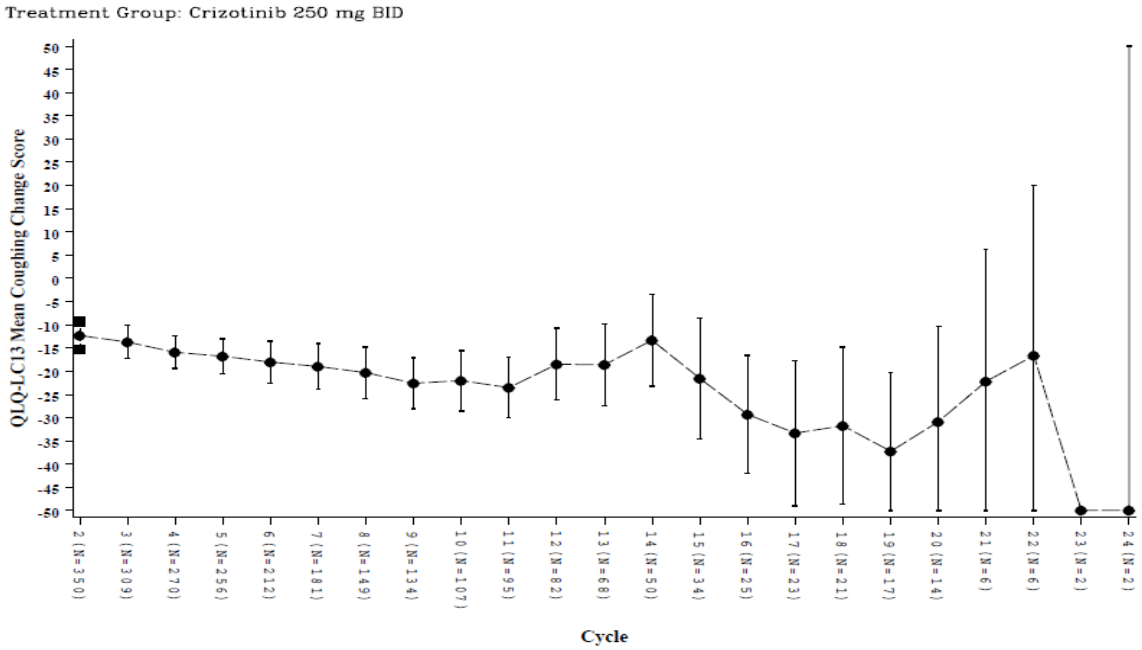


Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Der Ausgangswert für die Bewertung Atemnot lag bei einem mittleren Punktwert von 31,3 im 1. Zyklus. Als klinisch relevant gilt eine Änderung von mindestens 10 Punkten. Ab dem 2. Zyklus verbesserte sich die Atemnot. Die mittlere Verbesserung der Symptomatik erreichte ab dem 5. Zyklus klinische Relevanz (mittlerer Punktwert -10,1) und dauerte bis zum 11. Zyklus konstant an. Mit zunehmender Zyklenzahl wird der Verlauf schwankend und die Konfidenzintervalle größer, was auf die abnehmende Zahl der Patienten (n = 2 in den letzten beiden Zyklen) zurückzuführen ist.

Husten

Abbildung 4-43: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der Bewertung von Husten vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-LC13 Scores.

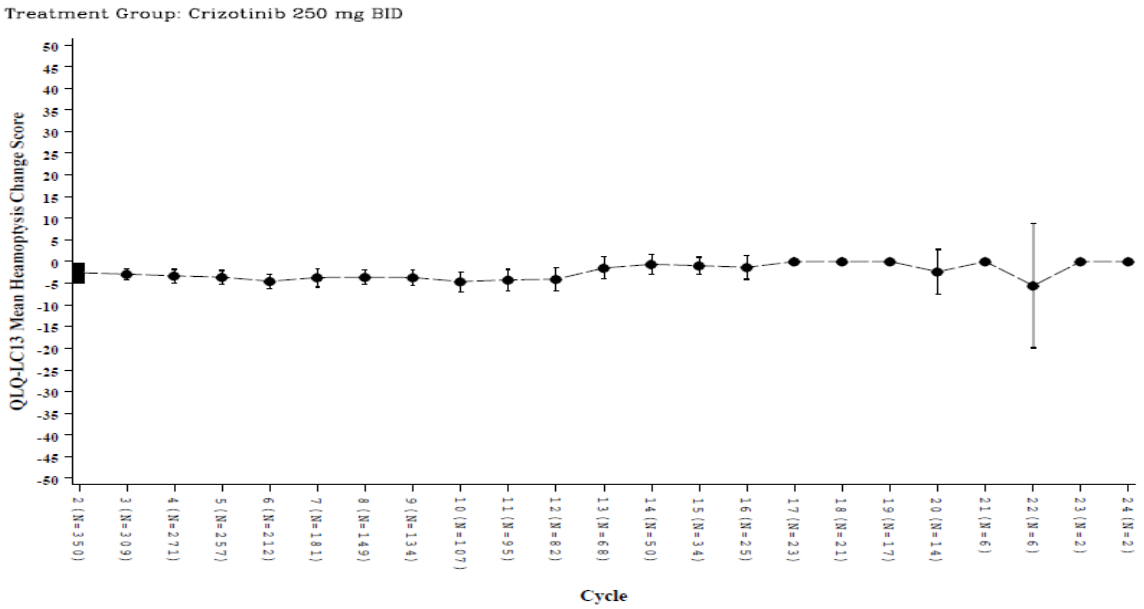


Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Der Ausgangswert für die Bewertung von Husten lag bei einem mittleren Punktwert von 36,9 im 1. Zyklus. Als klinisch relevant gilt eine Änderung von mindestens 10 Punkten. Bereits im 2. Zyklus verbesserte sich die Hustensymptomatik klinisch relevant (mittlerer Punktwert -12,3); das Maximum der Symptomverbesserung war im Mittel im 11. Zyklus erreicht (mittlerer Punktwert -23,5). Mit zunehmender Zyklenzahl wird der Verlauf schwankend und die Konfidenzintervalle größer, was auf die abnehmende Zahl der Patienten (n = 2 in den letzten beiden Zyklen) zurückzuführen ist.

Bluthusten (Hämoptyse)

Abbildung 4-44: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der Bewertung von Bluthusten vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-LC13 Scores.

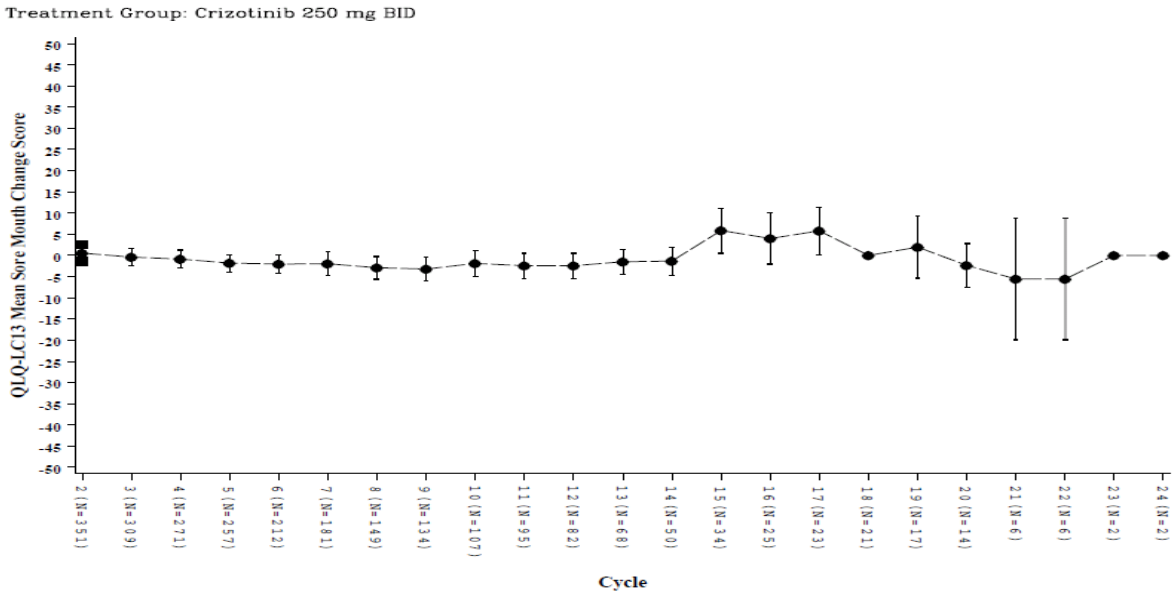


Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Der Ausgangswert für die Bewertung des Symptoms Bluthusten lag bei einem mittleren Punktwert von 4,3 im 1. Zyklus. Als klinisch relevant gilt eine Änderung von mindestens 10 Punkten. In keinem der Zyklen zeigten die mittleren Punktwerte eine klinisch relevante Verbesserung an. Mit zunehmender Zyklenzahl wird der Verlauf schwankend und die Konfidenzintervalle größer (bzw. sind nicht zu bestimmen), was auf die abnehmende Zahl der Patienten (n = 2 in den letzten beiden Zyklen) zurückzuführen ist.

Symptom "wunder Mund"

Abbildung 4-45: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der Bewertung der Symptomatik eines wunden Munds vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-LC13 Scores.

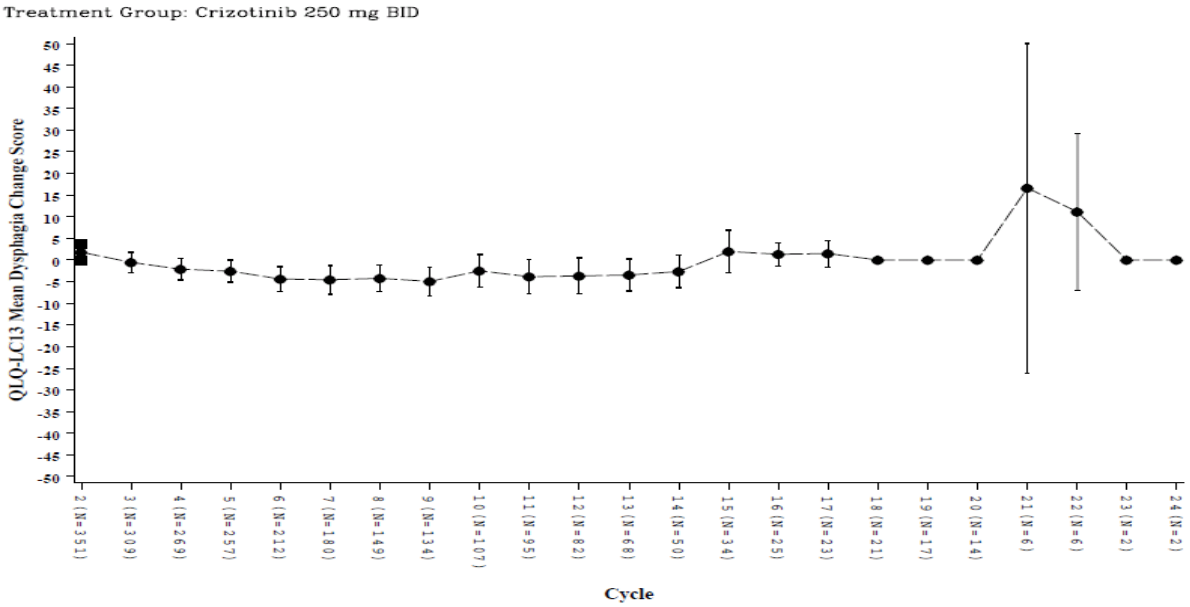


Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Der Ausgangswert für die Bewertung des Symptoms "wunder Mund" lag bei einem mittleren Punktwert von 6,4 im 1. Zyklus. Als klinisch relevant gilt eine Änderung von mindestens 10 Punkten. In keinem der Zyklen zeigten die mittleren Punktwerte eine klinisch relevante Verbesserung an. Mit zunehmender Zyklenzahl wird der Verlauf schwankend und die Konfidenzintervalle größer (bzw. sind nicht zu bestimmen), was auf die abnehmende Zahl der Patienten (n = 2 in den letzten beiden Zyklen) zurückzuführen ist.

Schluckstörungen

Abbildung 4-46: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der Bewertung von Schluckstörungen vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-LC13 Scores.

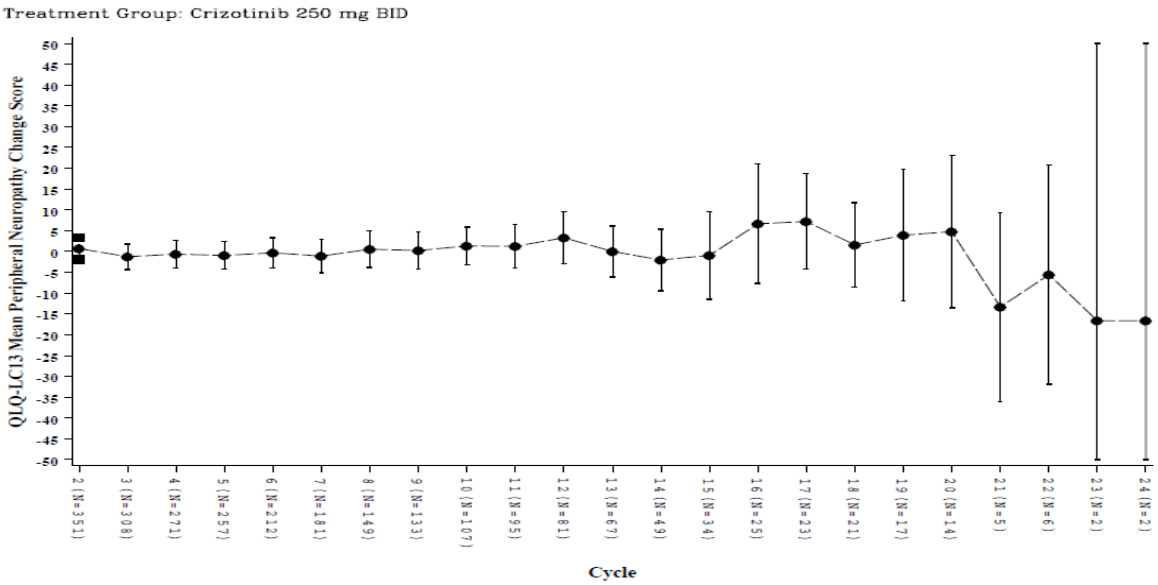


Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Der Ausgangswert für die Bewertung von Schluckstörungen lag bei einem mittleren Punktwert von 8,4 im 1. Zyklus. Als klinisch relevant gilt eine Änderung von mindestens 10 Punkten. Eine klinisch relevante Verbesserung zeigen die mittleren Punktwerte lediglich für zwei Zyklen an, in denen diese Mittelwerte allerdings nur auf den Bewertungen von n = 6 Patienten beruhen. Mit zunehmender Zyklenzahl wird der Verlauf schwankend und die Konfidenzintervalle größer (bzw. sind nicht zu bestimmen), was auf die abnehmende Zahl der Patienten (n = 2 in den letzten beiden Zyklen) zurückzuführen ist.

Periphere Neuropathie

Abbildung 4-47: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der Bewertung der peripheren Neuropathie vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-LC13 Scores.

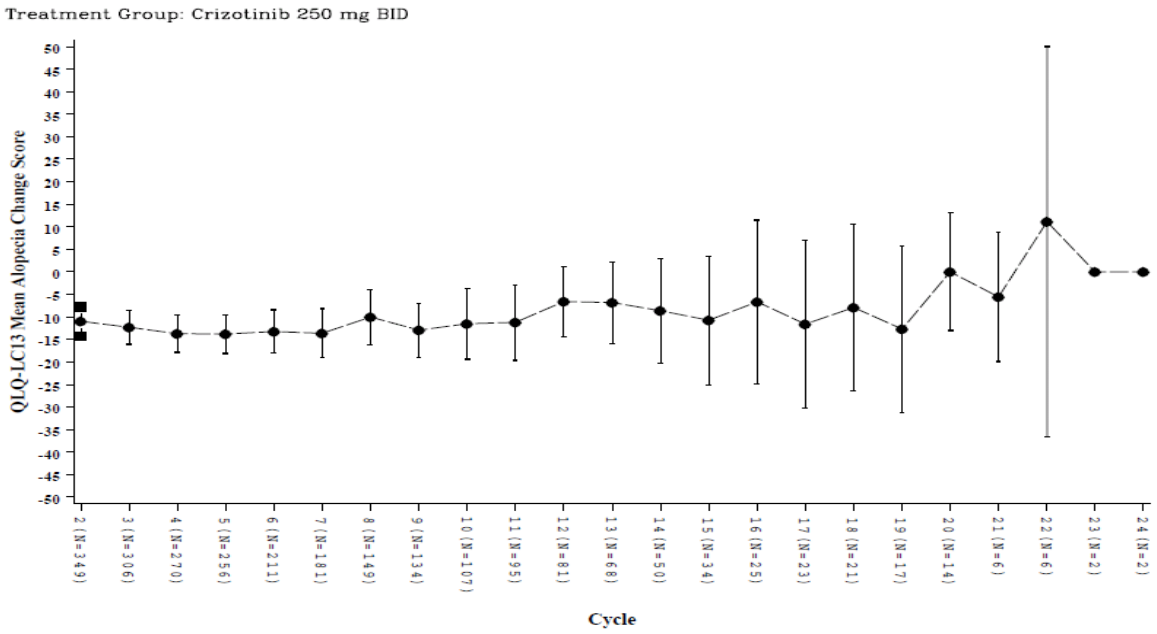


Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Der Ausgangswert für die Bewertung der peripheren Polyneuropathie lag bei einem mittleren Punktwert von 19,3 im 1. Zyklus. Als klinisch relevant gilt eine Änderung von mindestens 10 Punkten. Klinisch relevante Veränderungen im Sinne einer Verbesserung der Symptomatik zeigen die Mittelwerte lediglich für einige späte Zyklen an, in denen die Mittelwerte auf den Bewertungen von maximal n = 5 Patienten beruhen. Mit zunehmender Zyklenzahl wird der Verlauf schwankend und die Konfidenzintervalle größer, was auf die abnehmende Zahl der Patienten (n = 2 in den letzten beiden Zyklen) zurückzuführen ist.

Haarausfall

Abbildung 4-48: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) von Haarausfall vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-LC13 Scores.

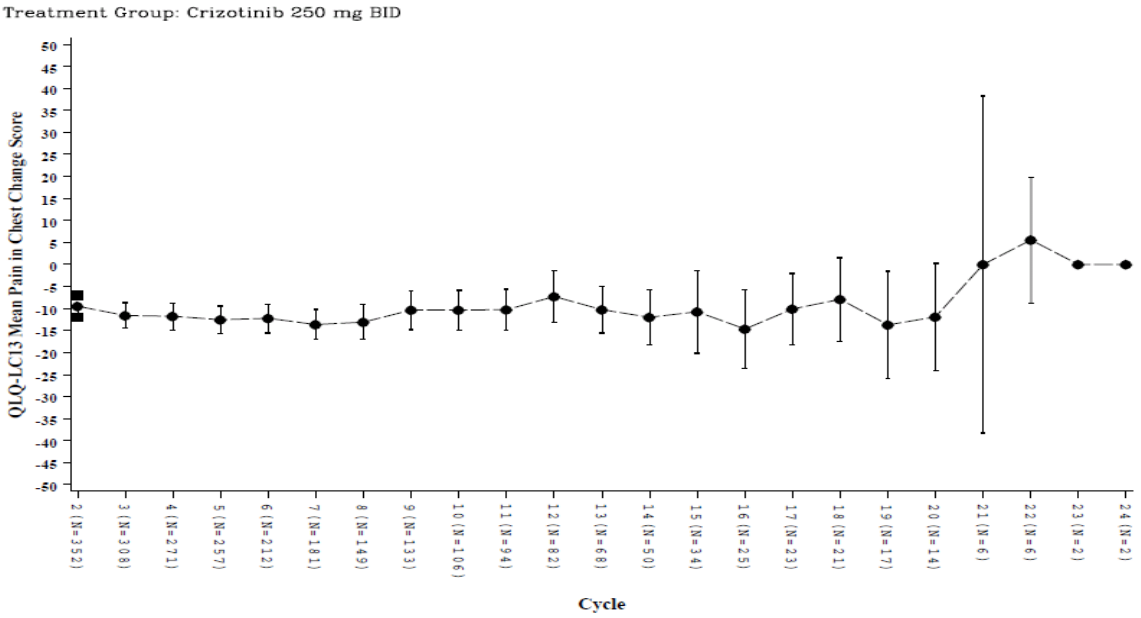


Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Der Ausgangswert für die Bewertung des Haarausfall lag bei einem mittleren Punktwert von 19,9 im 1. Zyklus. Als klinisch relevant gilt eine Änderung von mindestens 10 Punkten. Bereits im 2. Zyklus verbesserte sich die Symptomatik von Haarausfall klinisch relevant (mittlerer Punktwert -11,0); das Maximum der Symptomverbesserung war im Mittel vom 4. bis 7. Zyklus zu beobachten. Die mittlere klinisch relevante Verbesserung hielt bis zum 11. Zyklus an. Mit zunehmender Zyklenzahl wird der Verlauf schwankend und die Konfidenzintervalle größer (bzw. sind nicht zu bestimmen), was auf die abnehmende Zahl der Patienten (n = 2 in den letzten beiden Zyklen) zurückzuführen ist.

Schmerzen in der Brust (Thorax)

Abbildung 4-49: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der von Schmerzen in der Brust (Thorax) vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-LC13 Scores.

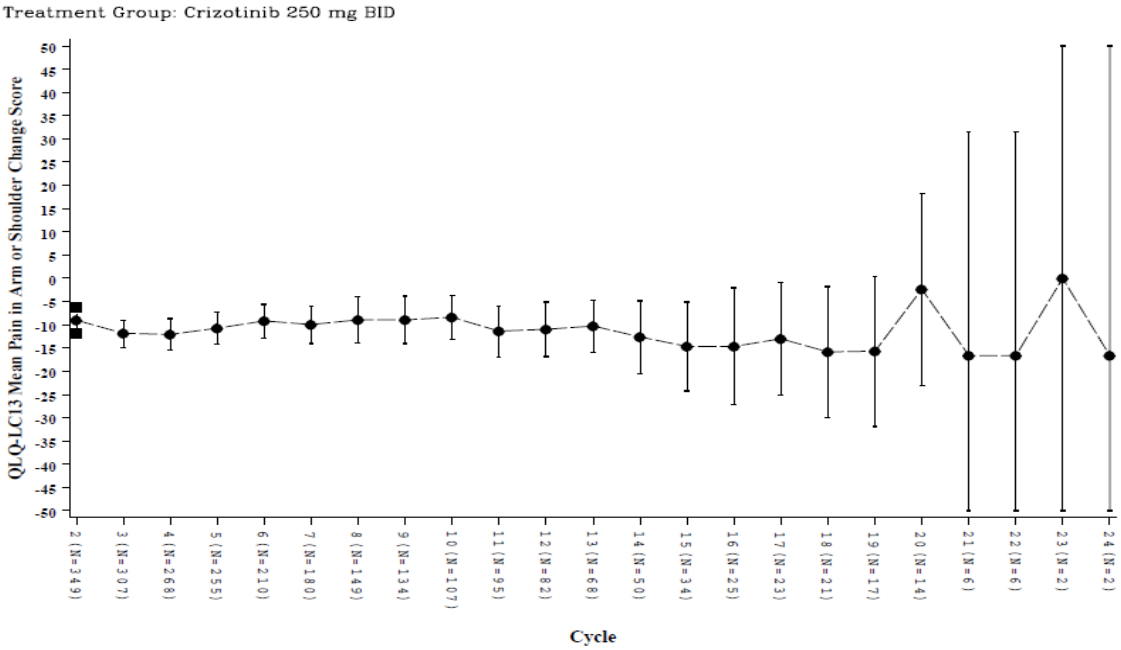


Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Der Ausgangswert für die Bewertung von Schmerzen in der Brust (Thorax) lag bei einem mittleren Punktwert von 21,5 im 1. Zyklus. Als klinisch relevant gilt eine Änderung von mindestens 10 Punkten. Ab dem 3. Zyklus zeigten die mittleren Punktwerte eine klinisch relevante Verbesserung der Symptomatik an (mittlerer Punktwert -11,6); das Maximum der Symptomverbesserung war im Mittel im 7. Zyklus erreicht (mittlerer Punktwert -13,6). Die klinisch relevante Verbesserung hielt konstant bis zum 11. Zyklus an. Mit zunehmender Zyklenzahl wird der Verlauf schwankend und die Konfidenzintervalle größer (bzw. sind nicht zu bestimmen), was auf die abnehmende Zahl der Patienten (n = 2 in den letzten beiden Zyklen) zurückzuführen ist.

Arm- oder Schulterschmerzen

Abbildung 4-50: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der Bewertung von Arm- oder Schulterschmerzen vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-LC13 Scores.

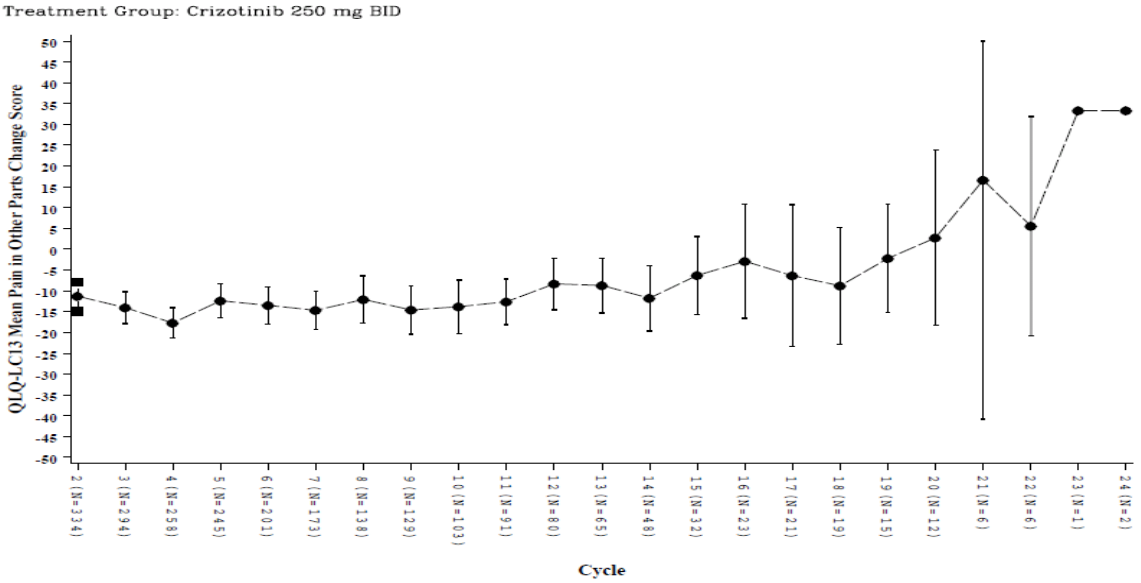


Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Der Ausgangswert für die Bewertung von Arm- oder Schulterschmerzen lag bei einem mittleren Punktwert von 20,3 im 1. Zyklus. Als klinisch relevant gilt eine Änderung von mindestens 10 Punkten. In den Zyklen 3, 4, 5 und 7 waren im Mittel klinisch relevante Verbesserungen (mittlere Punktwerte zwischen -10,0 und -12,1) zu beobachten. Ab dem 11. Zyklus zeigen die mittleren Punktwerte ebenfall wieder eine klinisch relevante Verbesserung an, allerdings basieren diese Mittelwerte auf den Bewertungen von deutlich weniger Patienten. Mit zunehmender Zyklenzahl wird der Verlauf schwankend und die Konfidenzintervalle größer, was auf die abnehmende Zahl der Patienten (n = 2 in den letzten beiden Zyklen) zurückzuführen ist.

Schmerzen in anderen Bereichen

Abbildung 4-51: Darstellung der mittleren Veränderung (mit 95 % KI) der Bewertung von Schmerzen in anderen Bereichen vom 2. bis zum 24. Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert (1. Zyklus, Tag 1) anhand des EORTC QLQ-LC13 Scores.



Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Der Ausgangswert für die Bewertung Schmerzen in anderen Bereichen lag bei einem mittleren Punktwert von 32,2 im 1. Zyklus. Als klinisch relevant gilt eine Änderung von mindestens 10 Punkten. Bereits im 2. Zyklus verbesserte sich diese Symptomatik klinisch relevant (mittlerer Punktwert -11,3); das Maximum der Symptomverbesserung war im Mittel im 4. Zyklus erreicht (mittlerer Punktwert -17,7). Die klinisch relevante Verbesserung der Symtpomatik hielt durchgehend bis zum 11. Zyklus an. Mit zunehmender Zyklenzahl wird der Verlauf schwankend und die Konfidenzintervalle größer, was auf die abnehmende Zahl der Patienten (n = 2 in den letzten beiden Zyklen) zurückzuführen ist.

<u>Zusammenfassung der Ergebnisse zur Beurteilung der Lebensqualität mittels des EORTC QLQ-C30 Fragebogens und des lungenkrebsspezifischen Moduls LC13</u>

Für den EORTC QLQ-Fragebogen ist eine Veränderung dann als klinisch relevant definiert, wenn sie mindestens 10 Punktwerte beträgt (62). Dies gilt auch für das lungenkrebsspezifische Modul LC13.

Es wurde jeweils die mittlere Veränderung in jedem Zyklus (Zyklus 2 bis 24) in Bezug auf die Ausgangserhebung (Zyklus 1) dargestellt. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass die Zahl der Patienten, von denen Bewertungen vorlagen, im 2. Zyklus bei deutlich über n = 300 lag, im 24. Zyklus jedoch nur bei n = 2. (Die Patientenzahlen je Zyklus können bei der beurteilter Funktion bzw. der beurteilten Symptomatik unterschiedlich sein, abhängig davon welche Funktionen/ Symptome von den Patienten jeweils bewertet wurden). Die abnehmende Patientenzahl resultiert in einem schwankenden Verlauf der mittleren

Punktwerte und zunehmend breiteren (bzw. nicht bestimmbaren) Konfidenzintervallen. Für die späteren Zyklen ist die Aussagekraft zur Bewertung der Lebensqualität und Symptomatik durch die Patienten also zunehmend eingeschränkt.

EORTC QLQ-C30

Bezogen auf das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 wurden für folgenden Funktionen bzw. Symptome klinisch relevante Verbesserungen beobachtet:

- Allgemeine Lebensqualität
- Körperliche Funktion
- Rollenfunktion
- Emotionale Funktion
- Soziale Funktion
- Müdigkeit
- Schmerzen
- Atemnot
- Schlafstörungen
- Appetitlosigkeit

Eine klinisch bedeutsame Verbesserung (≥ 10 Punkte) wurde für die allgemeine Lebensqualität (Globale QoL-Skala) in den Behandlungszyklen 4 bis 8, 13 und 17 beobachtet. Zudem wurde auch in den Zyklen 2, 3, 9 bis 12 sowie 14 eine Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität gezeigt, die jedoch unterhalb des Grenzwertes für eine klinische Bedeutsamkeit lag.

Es ergab sich eine klinisch bedeutsame Verbesserung gegenüber der Ausgangserhebung vor Beginn der Therapie für körperliche Funktionen (Behandlungszyklen 7 und 8), Rollenfunktionen (Behandlungszyklen 6 bis 10), soziale Funktionen (Behandlungszyklen 7 bis 10) sowie emotionale Funktionen (Behandlungszyklen 8, 11 und 16 bis 19). Bezüglich kognitiver Funktionen wurden bei keinen Patienten ein veränderter Mittwert um mehr als 10 Punktwerte berichtet, daher konnte keine klinisch bedeutsame Änderung der kognitiven Funktionen bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts festgestellt werden.

Eine klinisch bedeutsame Verbesserung (≥ -10 Punktwerte) gegenüber der Ausgangserhebung vor Beginn der Therapie konnte bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts für folgende Symptome beobachtet werden: Husten (ab Behandlungszyklus 2), Schmerz (Behandlungszyklen 2 bis 11, 13 bis 15 und 17 bis 19), Atemnot (Behandlungszyklen 2 bis 11 und 13 bis 19), Brustschmerz (Behandlungszyklen 3 bis 19, außer 12 und 18), Schmerzen in Arm und Schulter (Behandlungszyklen 3 bis 5, 7 und 11 bis 19), Schlafstörung (Behandlungszyklen 3 bis 11) und Müdigkeit (Behandlungszyklen 4 bis 16 und 18 bis 20).

Für folgende Funktionen bzw.Symptome konnten keine klinisch relevanten Veränderungen beobachtet werden bzw. waren in einigen Zyklen eine relevante Verschlechterung zu finden:

- Kognitive Funktion
- Übelkeit und Erbrechen
- Ostipation
- Durchfall
- Finanzielle Schwierigkeiten

Eine klinisch bedeutsame Verschlechterung (≥ 10 Punkte) berichteten Patienten für Obstipation (Behandlungszyklen 2, 3 und 17) und Durchfall (Behandlungszyklus 3).

EORTC QLQ-LC13

Bezogen auf das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-LC13 wurden für folgenden Symptome klinisch relevante Verbesserungen beobachtet:

- Atemnot
- Husten
- Haarausfall
- Schmerzen in der Brust (Thorax)
- Arm- oder Schulterschmerzen
- Schmerzen in anderen Bereichen

Für folgende Symptome berichteten die Patienten keine klinisch relevante Veränderung:

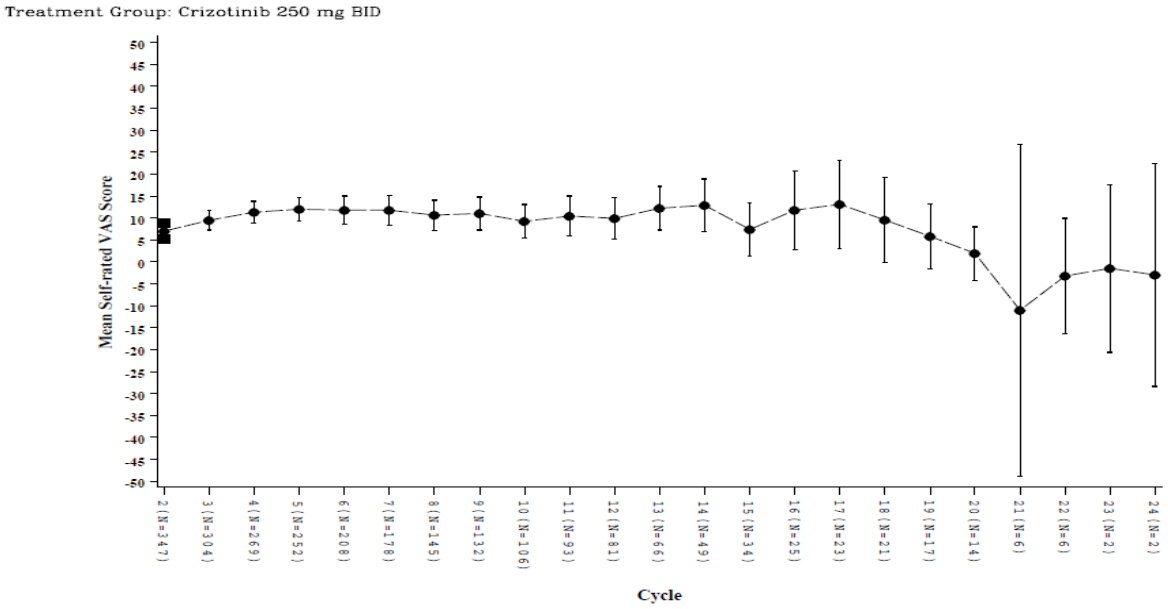
- Bluthusten
- Wunder Mund
- Schluckstörungen
- Periphere Neuropathie

Ergebnisse zum EQ-5D Score (Visual Analog Scale, VAS)

In der Studie 1005 wurden patientenberichtete subjektive Bewertungen zu 5 Dimensionen des Gesundheitszustands (Beweglichkeit/ Mobilität, die Fähigkeit für sich selbst zu sorgen, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen und körperliche Beschwerden, Angst und Niedergeschlagenheit) während der Crizotinib-Therapie mittels des EQ-5D Instruments und eine Selbsteinschätzung zum Gesundheitszustand auf einer Skala zwischen 0-100 vorgenommen (visuelle Analogskala, VAS), wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand anzeigt. Die Ergebnisse werden zusammenfassend in grafischer Form als mittlere Veränderung gegenüber

dem Ausgangswert ("mean change from baseline") angegeben. Positive Score-Änderungen zeigen eine Verbesserung des Gesundheitszustands an und umgekehrt.

Abbildung 4-52: Darstellung der selbstbewerteten mittleren Veränderung anhand des EQ-5D VAS Scores. Dargestellt sind die von den Patienten selbstberichteten veränderten Mittelwerte des Gesundheitzustandes gegenüber dem Mittelwert des Ausgangswertes. Diese Differenz wurde von Zyklus 2 bis Zyklus 24 zu allen Messzeitpunkten illustriert.



Quelle: (86), Day 120 clinical data addendum, Appendix 2B

Zusammenfassung der Ergebnisse des EQ-5D VAS-Scores

Die Abbildung 4-52: zeigt, dass in der Studienpoplation eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes gegenüber Ausgangserhebung vor Beginn der Therapie ab dem Behandlungszyklus 2 bis Behandlungszyklus 20 beobachtet wurde. Die Zahl der Patienten wird mit zunehmender Zykluszahl immer geringer, was sich in dem schwankenden Verlauf und den immer breiter werdenden Konfidenzintervallen zeigt. Die Aussagekraft ist daher für die späteren Zyklen erheblich eingeschränkt.

Ergebnisse zum VSAQ-ALK

In der Studie 1005 wurde mit dem VSAQ-ALK die visuelle Beeinträchtigung in Fragen zu Art, Häufigkeit, Dauer und Ausprägung dieser Beeinträchtigungen beurteilt. Weiterhin sollten die Patienten eine Selbsteinschätzung zur daraus resultierenden Beeinträchtigung auf die Aktivitäten des Alltagslebens ("activities of daily living") auf einer Skala von 0 bis 10 beurteilen, wobei ein höherer Wert eine größere Beeinträchtigung anzeigt (s. auch Abschnitt 4.2.5.2). In Tabelle 4-95 wird für jeden Zyklus die Anzahl der Patienten genannt, die angaben, dass sie Sehstörungen hatten (Frage 1). Tabelle 4-95 stellt außerdem zusammenfassend die Ergebnisse zur Frage 7 dar. Genannt sind für jeden Zyklus die Anteile der Patienten (bezogen auf die Zahl der Patienten, die die Frage 7 beantwortet hat), die angegeben haben, dass durch die

Sehstörungen die Aktivitäten des täglichen Lebens nicht oder nur minimale beeinträchtigt wurden (Skalenwert 0-2), bzw. dass die Sehstörungen als beeinträchtigend erlebt wurden (Skalenwert 3-10).

Tabelle 4-95: Übersicht über die Ergebnisse zur Zahl der Patienten mit Sehstörungen und zur daraus resultierenden Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (Fragen 1 und 7 des VSAQ-ALK in Studie 1005

Zeitpunkt	**Anzahl Patienten mit Sehstörungen (Frage 1)[a]**	**Ergebnisse zur Frage 7 des VSAQ-ALK**		
		Anzahl Patienten, die Frage 7[b] beantwortet haben (N)[c]	**Anzahl und Anteil Patienten ohne o. mit minimalen Beeinträchtigungen (Skala: 0-2)**	**Anzahl und Anteil Patienten mit Beeinträchtigungen (Skala: 3-10)**
Ausgangswert	41	41	28 (68,3%)	13 (31,7%)
Zyklus 2	135	133	106 (79,7%)	27 (20,3%)
Zyklus 3	113	112	79 (70,5%)	33 (29,5%)
Zyklus 4	99	99	73 (73,7%)	26 (26,3%)
Zyklus 5	79	79	61 (77,2%)	18 (22,8%)
Zyklus 6	76	76	56 (73,7%)	20 (26,3%)
Zyklus 7	64	62	49 (79,0%)	13 (21,0%)
Zyklus 8	47	46	34 (73,9%)	12 (26,1%)
Zyklus 9	54	53	39 (73,6%)	14 (26,4%)
Zyklus 10	38	38	33 (86,8%)	5 (13,2%)
Zyklus 11	36	36	32 (88,9%)	4 (11,1%)
Zyklus 12	31	31	24 (77,4%)	7 (22,6%)
Zyklus 13	24	24	22 (91,7%)	2 (8,3%)
Zyklus 14	15	15	14 (93,3%)	1 (6,7%)
Zyklus 15	12	12	10 (83,3%)	2 (16,7%)
Zyklus 16	13	11	10 (90,9%)	1 (9,1%)
Zyklus 17	10	9	9 (100,0%)	0
Zyklus 18	11	10	9 (90,0%)	1 (10,0%)
Zyklus 19	7	7	6 (85,7%)	1 (14,3%)
Zyklus 20	7	7	7 (100,0%)	0
Zyklus 21	3	3	3 (100,0%)	0
Zyklus 22	2	2	2 (100,0%)	0
Zyklus 23	1	1	1 (100,0%)	0
Zyklus 24	1	1	1 (100,0%)	0

a Frage 1 fragte, ob die Patienten irgendeine visuelle Beeinträchtigung hatten.

b Frage 7 fragte nach der Selbsteinschätzung hinsichtlich der Beeinträchtigung von Aktivitäten des Alltagslebens, die aus den Sehstörungen resultierten.

c Es handelt sich um die Patienten, die in den 3 Wochen vor Zyklusbeginn visuelle Beeinträchtigungen erlebt hatten und die

Zeitpunkt	Anzahl Patienten mit Sehstörungen (Frage 1)[a]	Ergebnisse zur Frage 7 des VSAQ-ALK		
		Anzahl Patienten, die Frage 7[b] beantwortet haben (N)[c]	Anzahl und Anteil Patienten ohne o. mit minimalen Beeinträchtigungen (Skala: 0-2)	Anzahl und Anteil Patienten mit Beeinträchtigungen (Skala: 3-10)
Frage 7 beantwortet haben.				

Quelle: (20), Pfizer, 2012, Day 120 Clinical Data Addendum

Zusammenfassung der Ergebnisse des VSAQ-ALK

Bei der Ausgangserhebung (zu Beginn des 1. Zyklus) gaben 41 Patienten an, unter Sehstörungen zu leiden, von denen sich 31,7 % durch die Sehstörungen spürbar bei den Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigt fühlten. Die höchste Zahl von Patienten (n = 135), die Sehstörungen erlebten, wurde im 2. Zyklus registriert. Die Anzahl der Patienten mit Sehstörungen nahm in allen folgenden Zyklen ab. Der Anteil von Patienten, die sich durch die Sehstörungen spürbar beeinträchtigt fühlten, lag im 2. Zyklus bei 20,3 %, stieg bis auf 29,5 % im 3. Zyklus und schwankte bis zum 9. Zyklus zwischen 21,0 und 26,4 %.

Über die weitere Studiendauer bzw. mit weiter zunehmender Anzahl an Zyklen nahm der Anteil von Patienten ab, die diese Sehstörungen als beeinträchtigend empfunden hatten. Da die Zahl der Patienten, von denen eine Bewertung vorliegt, mit zunehmender Zahl der Zyklen stark zurückgeht, ist die Aussagekraft der Ergebnisse mit zunehmender Zykluszahl sehr begrenzt.

4.3.2.3.3.1.8 Endpunkt unerwünschte Ereignisse – 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 4-96: Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
PROFILE 1001	Anzahl/Anteile Patienten mit unerwünschten Ereignisse (UE) • alle UE • UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 • SUE • zum dauerhaftem Therapieabbruch SUE • zum dauerhaftem Therapieabbruch UE • zum vorübergehendem Therapieabbruch UE • zur Dosisreduktion führendem UE • Alle Todesfälle • einzelne behandlungsbedingte UE mit besonderer Häufigkeit bzw. besonderer Relevanz
PROFILE 1005	Anzahl/Anteile Patienten mit unerwünschten Ereignisse (UE) • alle UE • UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 • SUE • zum dauerhaftem Therapieabbruch SUE • zum dauerhaftem Therapieabbruch UE • zum vorübergehendem Therapieabbruch UE • zur Dosisreduktion führendem UE • Alle Todesfälle • einzelne behandlungsbedingte UE mit besonderer Häufigkeit bzw. besonderer Relevanz
Datenschnitt zum 01.06.2011	

Nachfolgend wird die Operationalisierung des Endpunktes "unerwünschte Ereignisse" (UE) detaillierter dargestellt:

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Als unerwünschte Ereignisse ("adverse event") werden jegliche während der Studientherapie auftretenden ("treatment-emergent") unerwünschten (medizinische) Ereignisse definiert. Sie müssen nicht unbedingt einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation aufweisen.

Die Art, Häufigkeit und Schwergrad aller während der Studie auftretenden unerwünschten Ereignisse wurden berichtet und nach CTCAE-Schweregrad (Version 3.0 bzw. Version 4.0) klassizifiert.

Berichtszeitraum

Der Berichtszeitraum für unerwünschte Ereignisse umfasst den gesamten Behandlungszeitraum der Studientherapie einschließlich einer 28-tägigen Periode nach der letzten Einnahme.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse müssen bereits ab dem Zeitpunkt der Einwilligung des Patienten zur Teilnahme an der Studie (Informed Consent) bis einschließlich 28 Kalendertage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation erfasst werden. Schwer-

wiegende unerwünschte Ereignisse mit vermutetem kausalem Zusammenhang zur Studienmedikation müssen auch nach diesem Berichtszeitraum gemeldet werden.

Beurteilung des Schweregrads nach CTCAE

Die unerwünschten Ereignisse wurden vom Prüfarzt anhand der CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) (Version 3.0) hinsichtlich des Schweregrads klassifiziert:

- CTCAE-Schweregrad 1: MILD (geringfügiges UE)
- CTCAE-Schweregrad 2: MODERATE (moderates UE)
- CTCAE-Schweregrad 3: SEVERE (schwerwiegendes UE)
- CTCAE-Schweregrad 4: LIFE-THREATENING or DISABLING (lebensbedrohendes oder zur Behinderung führendes UE)
- CTCAE-Schweregrad 5: DEATH RELATED TO adverse event (Tod bedingt durch UE)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Als 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.

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse

UE werden als behandlungsbedingt (treatment-related) angesehen, wenn der Prüfarzt sie im kausalen Zusammenhang mit dem Studienmedikament betrachtet, oder der kausale Zusammenhang von Prüfarzt als "unbekannt" im Case Report Form (CRF) berichtet wurden.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Sicherheit) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte
PROFILE 1001	nein	ja	nein	nein
PROFILE 1005	nein	ja	nein	nein

Auswertungen zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden auf Basis der Safety-Analysis-Population durchgeführt. Dazu gehörten alle Patienten, die mindestens eine Dosis Crizotinib erhalten haben. Damit ist in Bezug auf UE das ITT-Prinzip eingehalten worden.

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gibt es nicht.

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.

Tabelle 4-98: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse, in Studie 1001 und 1005, die während der Behandlung auftraten

Studie	Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse	Alle UE, n (%)	Behandlungsbedingte UE, n (%)
PROFILE 1001, **Vorbehandelte Safety-Analysis-Population** (N = 125)[a]	Patienten mit allen UE	124 (99,2)	121 (96,8)
	Patienten mit Grad ≥ 3 UE	70 (56,0)	30 (24,0)
	Patienten mit SUE	52 (41,6)	7 (5,6)
	Patienten mit zum kompletten Therapieabbruch führenden SUE	15 (12,0)	1 (0,8)
	Patienten mit zum kompletten Therapieabbruch führenden UE	17 (13,6)	3 (2,4)
	Patienten mit zum vorübergehenden Therapieabbruch führenden UE	k.A.	19 (15,2)
	Patienten mit zur Dosisreduktion führendem UE	k.A.	8 (6,4)
	Alle Todesfälle	43 (34,4)	0 (0)[e].
PROFILE 1001, **Safety-Analysis-Population** (N=149)[b]	Patienten mit allen UE	147 (98,7)	144 (96,6)
	Patienten mit Grad ≥ 3 UE	77 (51,7)	36 (24,2)
	Patienten mit SUE	58 (38,9)	9 (6,0)
	Patienten mit zum kompletten Therapieabbruch führenden SUE	17 (11,4)	k.A.
	Patienten mit zum kompletten Therapieabbruch führenden UE	19 (12,8)	3 (2,0)
	Patienten mit zum vorübergehenden Therapieabbruch führendem UE	k.A.	22 (14,8)
	Patienten mit zur Dosisreduktion führendem UE	k.A.	10 (6,7)
	Alle Todesfälle	46 (30,9)	0 (0)[e]
PROFILE 1005, **Mature-Safety-Population** (N = 261)[c]	Patienten mit allen UE	258 (98,9)	243 (93,1)
	Patienten mit Grad ≥ 3 UE	115 (44,1)	64 (24,5)
	Patienten mit SUE	89 (34,1)	15 (5,7)
	Patienten mit zum kompletten Therapieabbruch führenden UE	k.A.	10 (3,8)
	Patienten mit zum vorübergehenden Therapieabbruch führenden UE	k.A.	51 (19,5)
	Patienten mit zur Dosisreduktion führendem UE	k.A.	38 (14,6)
	Alle Todesfälle	58 (22,2)	2 (0,8)
PROFILE 1005, **Safety-Analysis-**	Patienten mit allen UE	419 (95,4)	393 (89,5)
	Patienten mit Grad ≥ 3 UE	152 (34,6)	82 (18,7)
	Patienten mit SUE	126 (28,7)	29 (6,6)

Population alle Patienten (N = 439)[d]	Patienten mit zum kompletten Therapieabbruch führenden UE	53 (12,1)	14 (3,2)
	Patienten mit zum vorübergehenden Therapieabbruch führenden UE	k.A	66 (15,0)
	Patienten mit zur Dosisreduktion führenden UE	k.A	39 (8,9)
	Alle Todesfälle	67 (15,3)	3 (0,7)

a: Patienten der Safety-Analysis-Population mit fortgeschrittenem ALK-positiven *NSCLC* mit mindestens einer Vorbehandlung der RP2D-Kohorte

b: Patienten der Safety-Analysis-Population mit fortgeschrittenem ALK-positiven *NSCLC* der RP2D-Kohorte

c: Es handelt sich um die Mature-Safety-Studienopulation zum Zeitpunkt des Datenschnitts 01.06 2011.

d: Es handelt sich um alle Patienten der Safety-Analysis-Population zum Zeitpunkt des Datenschnitts 01.06 2011.

e: Kein Tod infolge Toxizität der Studienmedikation, jedoch ein Patient mit Grad 5-Ereignis (disseminierte intravaskuläre Koagulation) mit "unknown relationship" zu Crizotinib.

Abkürzungen: UE: unerwünschte Ereignisse; k.A.: keine Angabe

Quelle: (20), Pfizer. Crizotinib (PF-02341066). Day 120 Clinical Data Addendum. Crizotinib. Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2012 Feb 17. 2012.

Tabelle 4-99: Behandlungsbedingte ("treatment-related") unerwünschte Ereignisse mit Häufigkeit ≥ 5 % in Studie 1001, Datenschnitt 01.06.2011

	Safety-Analysis-Population, Vorbehandelte ALK-positive *NSCLC* (N = 125)[a], n (%)	**Safety-Analysis-Population, Vorbehandelte ALK-positive *NSCLC* (N = 125)[a], n (%)**	**Safety-Analysis-Population, ALK-positive *NSCLC* (N = 149)[b], n (%)**	**Safety-Analysis-Population, ALK-positive *NSCLC* (N = 149)[b], n (%)**
CTCAE-Schweregrade	Alle CTCAE-Schweregrade	CTCAE-Schweregrade 3 und 4	Alle CTCAE-Schweregrade	CTCAE-Schweregrade 3 und 4
MedDRA Preferred Term				
Übelkeit	69 (55,2)	1 (0,8)	84 (56,4)	1 (0,7)
Sehstörung (Visual Impairment)	64 (51,2)	0	77 (51,7)	0
Diarrhoe	62 (49,6)	0	74 (49,7)	0
Erbrechen	46 (36,8)	1 (0,8)	58 (38,9)	1 (0,7)
Periphere Ödeme	35 (28,0)	0	44 (29,5)	0
Obstipation	35 (28,0)	0	41 (27,5)	1 (0,7)
Schwindel	25 (20,0)	0	31 (20,8)	0
Appetitminderung	19 (15,2)	0	24 (16,1)	0
Fatigue	17 (13,6)	2 (1,6)	24 (16,1)	2 (1,3)
Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT)	14 (11,2)	4 (3,2)	18 (12,1)	6 (4,0)
Rash	15 (12,0)	0	17 (11,4)	0
Dysgeusie (Geschmackstörung)	10 (8,0)	0	16 (10,7)	0
Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST)	10 (8,0)	2 (1,6)	15 (10,1)	5 (3,4)
Gelenkschwellung	12 (9,6)	0	13 (8,7)	0
Hypophosphatämie	7 (5,6)	4 (3,2)	12 (8,1)	6 (4,0)
Muskelspasmen	11 (8,8)	0	12 (8,1)	0
Dyspepsie	11 (8,8)	0	11 (7,4)	0
Neutropenie	11 (8,8)	9 (7,2)	11 (7,4)	9 (6,0)
Photopsie	8 (6,4)	0	11 (7,4)	0
Parästhesien	7 (5,6)	0	10 (6,7)	0
Bradykardie	6 (4,8)	0	9 (6,0)	0
Gastroösophageale Refluxkrankheit	7 (5,6)	0	9 (6,0)	0
Periorbitalödem	7 (5,6)	0	9 (6,0)	0

Leukopenie	4 (3,2)	0	8 (5,4)	0
Begriffscluster [c] mit Häufigkeit ≥ 10 %				
Sehstörung (Vision Disorder)	76 (60,8)	0	96 (64,4)	0
Ödeme	39 (31,2)	0	49 (32,9)	0
Fatigue	17 (13,6)	2 (1,6)	24 (16,1)	2 (1,3)
Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST)	14 (11,2)	4 (3,2)	18 (12,1)	6 (4,0)
Ösophageale Störung	14 (11,2)	0	19 (12,8)	1 (0,7)

a: Patienten der Safety-Analysis-Population mit fortgeschrittenem ALK-positiven *NSCLC* mit mindestens einer Vorbehandlung der RP2D-Kohorte

b: Patienten der Safety-Analysis-Population mit fortgeschrittenem ALK-positiven *NSCLC* der RP2D-Kohorte

c: Patienten mit mehr als einem Ereignis innerhalb des Begriffsclusters werden mit dem Ereignis des höchsten Schweregrades gezählt

Quelle: (20), Pfizer. Crizotinib (PF-02341066). Day 120 Clinical Data Addendum. Crizotinib. Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2012 Feb 17. 2012.

Tabelle 4-100: Behandlungsbedingte ("treatment-related") unerwünschte Ereignisse mit Häufigkeit ≥ 5 % in Studie 1005, Datenschnitt 01.06.2011

	Mature-Safety-Population (N = 261)[a], n (%)	**Mature-Safety-Population (N = 261)[a], n (%)**	**Safety-Analysis-Population alle Patienten (N = 439)[b], n (%)**	**Safety-Analysis-Population alle Patienten (N = 439)[b], n (%)**
CTCAE-Schweregrad	Alle CTCAE-Schweregrade	CTCAE-Schweregrade 3 und 4	Alle CTCAE-Schweregrade	CTCAE-Schweregrade 3 und 4
MedDRA Preferred Term				
Übelkeit	139 (53,3)	1 (0,4)	202 (46,0)	1 (0,2)
Erbrechen	111 (42,5)	2 (0,8)	172 (39,2)	2 (0,5)
Sehstörung (Visual Impairment)	105 (40,2)	1 (0,4)	154 (35,1)	1 (0,2)
Diarrhoe	98 (37,5)	2 (0,8)	153 (34,9)	3 (0,7)
Obstipation	76 (29,1)	0	105 (23,9)	0
Periphere Ödeme	58 (22,2)	0	77 (17,5)	0
Fatigue	59 (22,6)	4 (1,5) 0	74 (16,9)	4 (0,9)
Appetitminderung	54 (20,7)	0	71 (16,2)	0
Dysgeusie (Geschmackstörung)	41 (15,7)	0	55 (12,5)	0
Erhöhung der ALT	39 (14,9)	16 (6,1)	53 (12,1)	18 (4,1)
Schwindel	34 (13,0)	0	45 (10,3)	0
Photopsie	27 (10,3)	0	39 (8,9)	0
Erhöhung der AST	28 (10,7)	5 (1,9)	36 (8,2)	5 (1,1)
Neutropenie	28 (10,7)	17 (6,5)	30 (6,8)	18 (4,1)
Ausschlag (Rash)	20 (7,7)	0	28 (6,4)	0
Leukopenie	13 (5,0)	2 (0,8)	15 (3,4)	2 (0,5)
Sehstörung (Vision Blurred)	13 (5,0)	0	21 (4,8)	0
Begriffscluster[c] mit Häufigkeit ≥ 10 %				
Sehstörungen (Vision Disorder)	149 (57,1)	1 (0,4)	220 (50,1)	1 (0,2)
Fatigue	69 (26,4)	4 (1,5)	90 (20,5)	4 (0,9)
Ödeme	65 (24,9)	0	85 (19,4)	0
Erhöhung der ALT	40 (15,3)	16 (6,1)	54 (12,3)	18 (4,1)
Neuropathie	33 (12,6)	1 (0,4)	37 (8,4)	1 (0,2)
Neutropenie	33 (12,6)	19 (7,3)	36 (8,2)	20 (4,6)

a: Es handelt sich um die "Mature-Safety"-Studienopulation zum Zeitpunkt des Datenschnitts 01.06.2011.

b: Es handelt sich um alle Patienten der Safety-Analysis-Population zum Zeitpunkt des Datenschnitts 01.06.2011.

c: Patienten mit mehr als 1 Ereignis innerhalb des Begriffsclusters werden mit Ereignis des höchsten Schweregrades gezählt

Quelle: (20), Pfizer. Crizotinib (PF-02341066). Day 120 Clinical Data Addendum. Crizotinib. Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2012 Feb 17. 2012.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Alle unerwünschten Ereignisse

Insgesamt hatten 98,7 % der Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* (n = 149) und 99,2 % der vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* (n = 125) in Studie 1001, 95,4 % der Patienten der Sicherheit-Analyse-Population in Studie 1005 (n = 439) und 98,9 % der Patienten der Mature-Safety-Population (n = 261) mindestens ein UE. Bei 96,6 % bzw. 96,8 % der Patienten in Studie 1001 und 89,5 % bzw. 93,1 % der Patienten in Studie 1005 wurden therapiebedingte (treatment-related) UE festgestellt. UE mit einem CTCAE-Schweregrad Grad ≥3 wurden bei 51,7 % bzw.56,0 % der Patienten in Studie 1001 und 34,6% bzw. 44,1% der Patienten in Studie 1005 beobachtet, die jedoch bei lediglich 24,2 % bzw. 24,0 % in Studie 1001 und 18,7 % bzw. 24,5 % der Patienten in Studie 1005 als behandlungsbedingte (treatment-related) UE mit Grad ≥3 dokumentiert wurden.

Behandlungsbedingte UE

Die in den Studien PROFILE 1001 und 1005 aufgetretenen, behandlungsbedingten UE aller CTCAE-Schweregrade sowie UE der CTCAE-Schweregrade 3 und 4 (mit einer Häufigkeit ≥5 %) sind in Tabelle 4-99 und Tabelle 4-100 aufgeführt. Die häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse waren Übelkeit (46,0 bis 56,4 %), Sehstörung (Visual Impairment) (35,1 bis 51,7 %), Diarrhöe (34,9 bis 49,7 %) und Erbrechen (36,8 bis 42,5 %).

Die mit einer Häufigkeit ≥10 % aufgetretenen, behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse beider Studien sind in Tabelle 4-99 und Tabelle 4-100 dargestellt. Am häufigsten waren Sehstörungen (50,1 bis 64,4 %), Ödeme (19,4 bis 32,9 %), Fatigue (13,6 bis 26,4 %). Zudem wurden Anstieg der AST und ösophageale Störungen in Studie 1001 bzw. Anstieg der ALT, Neuropathie und Neutropenie in Studie 1005 besonders häufig berichtet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

In der Studie PROFILE 1001 traten unter der Behandlung mit Crizotinib bei insgesamt 41,6 % der vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* (n = 125) und bei 38,9 % der Patienten der Safety-Analysis-Population (n = 439) SUE auf. In der Studie PROFILE 1005 traten bei 34,1 % der Patienten der Mature-Safety-Population (n = 261) und bei 28,7 % der Patienten der Sicherheit-Analyse-Population (n = 439) SUE auf.

Die Häufigkeit der *behandlungsbedingten* SUE lag in der Studie 1001 bei 5,6 % der Patienten der vorbehandelten Safety-Analysis-Population (n = 125) bzw. 6 % der Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* (n = 149) in Studie 1001. Für n = 2 der vorbehandelten Patienten wurde eine Pneumonitis berichtet.

In Studie 1005 betrug die Häufigkeit der *behandlungsbedingten* SUE 5,7% der Patienten der Mature-Safety-Population (n = 261) und 6,6% aller Patienten der Sicherheit-Analyse-Population (n = 439). Häufigere Ereignisse waren Atemnot (4 Patienten), Pneumonitis (4 Patienten), febrile Neutropenie (2 Patienten) und Nierenzysten (2 Patienten).

Therapieabbrüche wegen UE

Der Anteil der Patienten, die wegen behandlungsbedingten UE die Therapie abbrachen, lag bei 2,0 % der vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* (n = 125) bzw. 2,4 % der der Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* (n = 149) in Studie 1001 und 3,8 % der Patienten der Mature-Safety-Population (n = 261) bzw. 3,2 % der Patienten der Sicherheit-Analyse-Population (n = 439) in Studie 1005. Die Gründe für die behandlungsbedingten Therapieabbrüche in der Sicherheit-Analyse-Population der Studie 1001 waren Pneumonitis (2 Patienten) und Erhöhung der ALT (1 Patient). In der Studie 1005 wurde die Therapie in der Safety-Analysis-Population aus folgenden Gründen abgebrochen: Pneumonitis (4 Patienten), Anstieg der ALT (3 Patienten), Übelkeit (1 Patient), Atemnot (1 Patient), Hypokaliämie (1 Patient), Colitis (1 Patient), Tod (1 Patient), Lungenembolie (1 Patient) und zytolytische Hepatitis (1 Patient).

Zudem kam es bei 15,2 % der vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* (n = 125) bzw. 14,8 % der der Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* (n = 149) in Studie 1001 und 19,5 % der Patienten der Mature-Safety-Population (n = 261) bzw. 15,0 % der Patienten der Sicherheit-Analyse-Population (n = 439) in Studie 1005 mindestens zu einem vorübergehenden Therapieabbruch wegen behandlungsbedingter UE.

Therapieabbrüche wegen SUE

Der Anteil der Patienten, die wegen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen die Therapie abbrachen, lag bei 0,8 % der vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* (n = 125) bzw. 1,3 % der der Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* (n = 149) in Studie 1001 und 3,8 % der Patienten der Mature-Safety-Population (n = 261) bzw. 3,2 % der Patienten der Sicherheit-Analyse-Population (n = 439) in Studie 1005.

Dosisreduktion wegen UE

Bei 6,4 % der vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* (n = 125) bzw. 6,7 % der Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* (n = 149) in Studie 1001 und 8,9 % aller Patienten der Sicherheit-Analyse-Population (n = 439) bzw.14,6 % der Patienten der Mature-Safety-Population (n = 261) in Studie 1005 wurden mindestens eine Dosisreduktion wegen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen beobachtet.

Todesfälle

In Studie 1001 traten 43 Todesfälle (34,4 %) bei den vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* und 46 Todesfälle (30,9 %) bei allen Patienten mit ALK-positivem *NSCLC*) auf. Von diesen Todesfällen war der Großteil (n = 35 bei den vorbehandelten Patien-

ten bzw. n = 37 bei allen Patienten mit ALK-positivem *NSCLC*) auf das Fortschreiten der Grunderkrankung zurückzuführen. In keinem Fall (n = 0) konnte ein Zusammenhang mit der Crizotinib-Behandlung in der Studienpopulation hergestellt werden.

In Studie 1005 wurden 58 Todesfälle (22,2 %) in der Mature-Safety-Population und 67 Todesfälle (15,3 %) in der Sicherheit-Analyse-Population berichtet, davon waren in der Mature-Safety-Population 52 und in der Safety-Analysis-Population 57 Todesfälle auf das Fortschreiten der Grunderkrankung zurückzuführen. Für 3 Patienten der Safety-Analysis-Population wurde ein Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen. Die UE waren Lungenembolie, Pneumonitis und in einem Fall unbekannt.

UE von besonderem Interesse

Im folgenden sollen einige besonders relevante UE bzw. SUE adressiert werden, die auch im Risk-Management-Plan (64) bzw. der Fachinformation (63) Berücksichtigung finden:

Sehstörungen

Von den 588 in den Studien 1001 und 1005 behandelten Patienten entwickelten 316 (54 %) leichte behandlungsbedingte Sehstörungen der Schweregrade 1 und 2. Bei 117 (37 %) der Patienten legten sich die Sehstörungen bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vollständig. Bei diesen 117 Patienten dauerten die Sehstörungen 99 ± 108 Tage lang an, der Median lag bei 68 Tagen (1-615 Tage)(90).

Aufgrund der hohen Anzahl von auftretenden visuellen Störungen des Schweregrades 1 (ohne beobachtete kumulative Toxizität) wurden in allen klinischen Studien mit Crizotinib engmaschige ophthalmologische Kontrollen eingeführt. In Studie 1005 wurden die visuellen Effekte ebenso wie in den laufenden Phase-III-Studien durch Einsatz des speziell entwickelten Fragebogens Visual Symptom Assessment Questionnaire (VSAQ) charakterisiert. Die Ergebnisse sind im vorliegenden Dossier als Bestandteil des Endpunktes PRO beschrieben (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.1).

Hepatotoxizität

Eine potenzielle Hepatotoxizität von Crizotinib zeigte sich in den Studien 1001 und 1005 in Form eines Transaminsanstiegs. Ein Anstieg der ALT vom CTCAE-Schweregrad 3 oder 4 wurde bei 4 % der Sicherheit-Analyse-Population (n = 149) in Studie 1001 und 6,1 % der Mature-Safety-Population (n = 261) bzw. 4,1 % Patienten der Safety-Analysis-Population der Studie1005 (n = 439) beobachtet. Bei 1 Patient aus Studie 1001 (<1%) und 3 Patienten aus Studie 1005 (1%) war wegen dieser UE ein kompletter Therapieabbruch erforderlich. Zudem wurde ein Anstieg der AST vom CTCAE-Schweregrad 3 oder 4 bei 3,4 % der Patienten der Sicherheits-Analyse-Population (n = 149) in Studie 1001 und 1,9 % der Mature-Safety-Population (n = 261) bzw. 1,1 % Patienten der Safety-Analysis-Population der Studie1005 (n = 439) beobachtet. (20).

Die Fachinformation sieht engmaschige Kontrollen der Leberwerte vor. Ggf. ist eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Behandlung mit Crizotinib erforderlich.

Pneumonitis

Eine behandlungsbedingte Pneumonitis trat als SUE bei 2 Patienten in der vorbehandelten Safety-Analysis-Population (n = 125) und bei 4 Patienten der Sicherheit-Analyse-Population (n = 439) der Studie 1005 auf. In der Studie 1005 verlief ein Fall von Pneumonitis tödlich. Eine Pneumonitis führte in der Studie 1001 bei 2 Patienten der Sicherheit-Analyse-Population und in der Studie 1005 bei 4 Patienten der Sicherheit-Analyse-Population zum Therapieabbruch.

Entsprechend der Fachinformation sind Patienten mit Symptomen, die auf eine Pneumonitis hinweisen, zu überwachen und ggf. muss die Therapie abgebrochen werden.

QTc-Verlängerung

Es wurde bei keinem Patientenin Studie 1001 durch die Elektrokardiogramm-Untersuchung (EKG) eine QTc-Verlängerung ≥500 msec festgestellt, 3 Patienten wiesen eine Veränderung des QT-Intervalls von ≥60 msec auf. Davon wurde in einen Fall die QTc-Verlängerung (Grad 2) als behandlungsbedingt beurteilt. In der Sicherheits-Analyse-Population aller Patienten der Studie 1001 hatte 1 Patient eine maximale QTc-Verlängerung ≥500 msec, 4 Patienten eine Veränderung des QT-Intervalls von ≥60 msec. In einem Fall wurde die QTc-Verlängerung wurde als behandlungsbedingt eingestuft.

In der Mature-Safety-Population der Studie 1005 gab es vier Patienten mit QTc-Verlängerung ≥500 msec und 12 Patienten mit einer Veränderung des QT-Intervalls von ≥60 msec. Bei 3 Patienten wurde die QTc-Verlängerung als UE (CTCAE-Schweregrad 3) beobachtet, davon in 2 Fällen als behandlungsbedingtes UE berichtet, keines jedoch als SUE. In der Sicherheits-Analyse-Population aller Patienten der Studie 1005 gab es 5 Patienten mit maximaler QTc-Verlängerung ≥500 msec und 16 Patienten mit einer Veränderung des QT-Intervalls von ≥60 msec.

Laut Fachinformation soll bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine QTc-Verlängerung eine regelmäßige EKG-Kontrolle durchgeführt werden.

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.

Beschreibung der retrospektiven Analyse (Intrapatienten-Analyse)

Zur Schätzung der Wirksamkeit von Crizotinib gegenüber Pemetrexed oder Docetaxel bei Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem *NSCLC*, wurde eine retrospektive Analyse auf Basis der Daten der Studie 1005 durchgeführt (91), (92).

In dieser retrospektiven Analyse wurden Daten von 439 Patienten der Studie 1005 zum Zeitpunkt des Datenschnitts 01.06.2011 verwendet. Die gemeinsame Betrachtung von Pemetrexed und Docetaxel als Vergleichstherapie ist sinnvoll, da beide Chemotherapien auch in der randomisierten Phase-III-Studie mit Crizotinib (Studie PROFILE 1007, A8081007) als Zweitlinientherapie im Vergleich zur Standardchemotherapie gewählt werden konnten. Pemetrexed und Docetaxel als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Therapien stellten bei Beginn der Studie 1005 die üblichen systemischen Therapieregime dar.

Die untersuchten Endpunkte sind die Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) und das progressionsfreie Überleben (PFS). Das PFS unter Crizotinib-Therapie wurde mit der TTP unter der vorherigen Pemetrexed- oder Docetaxel-Therapie verglichen.

Neben dem Median der Endpunkte TTP und PFS wurden unbereinigte HR sowie adjustierte HR für Alter, Raucherstatus, Geschlecht, ECOG-Performance-Status und ethnische Herkunft berechnet. Diese "within-patient"-TTP/PFS-Analyse (Intrapatienten-TTP/PFS-Analyse) entspricht den Leilinien der EMA zur Bewertung von Krebsmitteln beim Menschen im Falle sehr kleiner Populationen bzw. seltener Tumoren (21).

Es wurden 3 Analysen durchgeführt:

Analyse 1 (Intrapatienten-Analyse): Crizotinib als Zweitlinientherapie oder spätere Therapielinie vs. Pemetrexed oder Docetaxel als Erst- oder Zweitlinientherapie (Mono- oder Kombinationstherapie)

Patienten, die zuvor Pemetrexed oder Docetaxel als Erst- oder Zweitlinientherapie (in Kombination oder als Monotherapie) erhielten, wurden bezüglich ihres Ergebnisses unter Crizotinib (PFS) mit ihren vorherigen Ergebnissen unter Pemetrexed- oder Docetaxel (TTP) verglichen. N = 287 (65,4 %) Patienten wurden in diese Analyse einbezogen. Fast gleiche Anteile (39 % bzw. 41 %) der Patienten dieser Gruppe erhielten Pemetrexed oder Docetaxel als Erstlinientherapie (Kombinationstherapie) bzw. als Zweitlinientherapie (Monotherapie). N = 37 (13 %) Patienten erhielten Crizotinib in der Zweitlinientherapie und alle anderen erhielten Crizotinib in späteren – bis zu 9 – Therapielinien. Diese Daten wurden unter Anwendung des Anderson-Gill-Modells, einer Erweiterung des Cox-Proportional-Hazard-Modells, analysiert (93).

Analyse 2 (Intrapatienten-Analyse): Crizotinib als Dritt- oder spätere Therapielinie vs. Pemetrexed oder Docetaxel als Zweitlinien-Monotherapie

Patienten, die zuvor eine Monotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel als Zweitlinientherapie erhielten, wurden hinsichtlich ihres Ergebnisses unter Crizotinib mit ihren vorherigen Ergebnissen unter Pemetrexed- oder Docetaxel verglichen. N = 117 (26,7 %) Patienten erhielten Pemetrexed/ Docetaxel in der Zweitlinientherapie als Monotherapie. N = 76 (17,3 %) Patienten erhielten Crizotinib in der Drittlinientherapie oder in späteren Therapielinien (bis zu 9 Therapielinien). Diese Daten wurden ebenfalls unter Verwendung des Anderson-Gill-Modells analysiert.

Analyse 3 (Interpatienten-Analyse): Crizotinib als Zweitlinientherapie vs. Pemetrexed oder Docetaxel als Zweitlinien-Monotherapie

Zusätzlich zu den zwei oben dargestellten Analysen ("within-patients"; Intrapatienten-Analyse) wurde eine weitere retrospektive Analyse als Gruppenvergleich unterschiedlicher Patientengruppen ("between-patients"; Interpatienten-Analyse) zwischen beiden Vergleichsgruppen durchgeführt.

Patienten, die mit Crizotinib in der Zweitlinientherapie behandelt wurden, wurden mit Patienten verglichen, die als Zweitlinien-Monotherapie Pemetrexed oder Docetaxel erhalten haben. N = 62 (14,1 %) Patienten erhielten Crizotinib als Zweitlinientherapie und n = 117 (26,7 %) Patienten erhielten zuvor Pemetrexed oder Docetaxel als Zweitlinien-Monotherapie. Diese Daten wurden anhand des Cox Proportional-Hazards-Modells analysiert (93).

Tabelle 4-101: Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
PROFILE 1005	nein	teilweise	nein	nein	nein	nein

Zusammenfassung der Ergebnisse der Intrapatienten-Analyse

Analyse 1 (Intrapatienten-Analyse): Crizotinib als Zweitlinientherapie oder spätere Therapielinie vs. Pemetrexed oder Docetaxel als Erst- oder Zweitlinientherapie (Mono- oder Kombinationstherapie)

Tabelle 4-102: Übersicht über die Ergebnisse der Intrapatienten-Analyse 1 für die Patienten in der Studie 1005, die zuvor Pemetrexed oder Docetaxel in Erst- oder Zweitlinientherapie erhielten

Therapieregime	Pemetrexed oder Docetaxel Erst- oder Zweitlinientherapie	Crizotinib Zweitlinientherapie oder spätere Therapielinie
Studienpopulation, n	287	287
Median und 95 %-Konfidenzintervall des vergleichenden Endpunkts	TTP: 5 Monate (4,2-5,7 Monate)	PFS: 8,2 Monate (5,6-10,8 Monate)
Adjustierte HR	0,54 (95 % KI: 0,42-0,71)	

Quelle: Retrospective Analyses of Outcomes on Prior Pemetrexed or Doxcetaxel Treatment. Retrospective Analysis for Progression Free Survival on Crizotinib versus Time to Progression on prior Pemetrexed or Do-

cetaxel Treatment in ALK-Positive advanced NSCLC Patients from Study A8081005. Version Final 1.0 from 2012 March 15 (91)

Nach vorheriger Pemetrexed- oder Docetaxel-Behandlung als Erst- oder Zweitlinientherapie (Mono- oder Kombinationstherapie) führte eine Behandlung mit Crizotinib in der Zweitlinientherapie oder einer späteren Therapielinie zu einem verbesserten medianen PFS von 8,2 Monaten (95 %-KI: 5,6-10,8 Monate) gegenüber 5 Monaten (95 %-KI: 4,2-5,7) medianem TTP für Pemetrexed oder Docetaxel und zu einer um ECOG- und Alterseinflüsse adjustierten HR von 0,54 (95 % KI: 0,42-0,71).

Analyse 2 (Intrapatienten-Analyse): Crizotinib als Dritt- oder spätere Therapielinie vs. Pemetrexed oder Docetaxel als Zweitlinien-Monotherapie

Tabelle 4-103: Übersicht über die Ergebnisse der Intrapatienten-Analyse 2 für die Patienten in der Studie 1005, die zuvor Pemetrexed oder Docetaxel als Mono-Zweitlinientherapie erhielten

Therapieregime	**Pemetrexed oder Docetaxel Zweitlinientherapie**	**Crizotinib Dritt- oder spätere Therapielinie**
Studienpopulation, n	117	117
Median und 95 %-Konfidenzintervall des vergleichenden Endpunkts	TTP: 3,5 Monate (2,8-12,0 Monate)	PFS: 5,7 Monate (5,3-12,0 Monate)
Adjustierte HR	0,59 (95 % KI: 0,41-0,85)	

Quelle: (91), Retrospective Analyses of Outcomes on Prior Pemetrexed or Doxcetaxel Treatment. Retrospective Analysis for Progression Free Survival on Crizotinib versus Time to Progression on prior Pemetrexed or Docetaxel Treatment in ALK-Positvie advanced NSCLC Patients from Study A8081005. Version Final 1.0 from 2012 March 15

Nach einer Zweitlinien-Monotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel zeigte eine Behandlung mit Crizotinib in der Dritt- oder einer späteren Therapielinie ein verbessertes medianes PFS von 5,7 Monaten (95 % KI: 5,3-12,0 Monate) gegenüber einem medianen TTP von 3,5 Monaten (95 % KI: 2,8-12,0 Monate) für Pemetrexed oder Docetaxel mit einer um Alterseinflüsse adjustierten HR von 0,59 (95 % KI: 0,41-0,85). Das beobachtete mediane TTP für eine vorherige Pemetrexed- oder Docetaxel-Therapie steht im Einklang mit historischen Daten für nicht-selektierte Patienten mit fortgeschrittener *NSCLC*.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Analysen eine Verbesserung des PFS unter Crizotinib-Behandlung (ab 3 bis zu 9 Therapielinien) verglichen mit der TTP der vorherigen Pemetrexed- oder Docetaxel-Zweitlinien-Monotherapie.

Analyse 3 (Interpatienten-Analyse): Crizotinib als Zweitlinientherapie vs. Pemetrexed oder Docetaxel als Zweitlinien-Monotherapie

Tabelle 4-104: Übersicht über die Ergebnisse der Interpatienten-Analyse 3 der Studie 1005: Crizotinib als Zweitlinientherapie vs. Pemetrexed oder Docetaxel als Zweitlinien Monotherapie

Therapieregime	**Pemetrexed oder Docetaxel Zweitlinientherapie**	**Crizotinib Zweitlinientherapie**
Studienpopulation, n	117	62
Median und 95 %-Konfidenzintervall des vergleichenden Endpunkts	TTP: 3,5 Monate (2,8-5,3 Monate)	PFS: nicht erreicht (9,7 Monate bis nicht erreicht)
Adjustierte HR	0,37 (95 % KI: 0,19-0,74)	

Quelle: (91), Retrospective Analyses of Outcomes on Prior Pemetrexed or Doxcetaxel Treatment. Retrospective Analysis for Progression Free Survival on Crizotinib versus Time to Progression on prior Pemetrexed or Docetaxel Treatment in ALK-Positvie advanced NSCLC Patients from Study A8081005. Version Final 1.0 from 2012 March 15

Wie bereits oben für Analyse 2 berichtet, betrug der Median des TTP der vorherigen Zweitlinien-Monotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel 3,5 Monate (95 % KI: 2,8-5,3 Monate). Der Median des PFS für Patienten mit Crizotinib als Zweitlinientherapie war aufgrund der geringen Stichprobengröße und Limitationen wegen der kurzen Laufzeit ("data maturity limitations") noch nicht erreicht. Das HR des PFS der Crizotinib-Therapie gegenüber TTP der Pemetrexed- bzw. Docetaxel-Behandlung betrug nach Adjustierung um ECOG 0,37 (95 % KI: 0,19-0,74). Es wurde eine signifikante Verbesserung hinsichtlich der HR beobachtet, da das HR für TTP und PFS deutlich niedriger als 1 waren.

Zusammengefasst weisen die Ergebnisse der oben beschriebenen Analysen darauf hin, dass Crizotinib bei vorbehandelten ALK-positiven *NSCLC*-Patienten in Bezug auf den Endpunkt PFS wirksamer ist als eine Erst- oder Zweitlinientherapie (Mono- oder Kombinationstherapie) mit Pemetrexed oder Docetaxel. Durch diesen retrospektiven Vergleich zeigen sich klinisch signifikante Verbesserungen durch Crizotinib als Zweitlinientherapie gegenüber der Standardtherapie Pemetrexed bzw. Docetaxel hinsichtlich der HRs für TTP und PFS.

Meta-Analysen

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, weil die Daten zu den hier dargestellten Subgruppen für die Durchführung einer Meta-Analyse nicht geeignet sind.

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.

Zusammenfassung der Studie PROFILE 1001

Primärer Endpunkt

Die Ergebnisse der laufenden einarmigen nicht-vergleichenden Studie PROFILE 1001 zeigen beim aktuellen Datenschnitt vom 1.06.2011 eine objektive Ansprechrate von 60,3 % (95 % KI: 51,0-69,1 %) des primären Endpunkts. Dieser war als kombinierter Endpunkt von kompletter Ansprechrate (2,5 %) und partieller Ansprechrate (57,9 %) anhand der Prüfarzt-Beurteilung nach klinischen RECIST-Kriterien definiert und wurde nur für Patienten mit beurteilbarem Tumor (Response-Evaluable-Population) (n = 121) ausgewertet. Die zusätzlich durch den unabhängigen Review der radiologischen Untersuchung (IRR) beurteilte objektive Ansprechrate beträgt 55,9 % (95 %-KI: 46,8-64,7 %) (n = 127).

Sekundäre Endpunkte

Die Auswertung des Gesamtüberlebens zeigt eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 87,5% (95 %-KI: 80,1-92,3 %) nach 6 Monaten und 72,3 % (95 %-KI: 62,9-79,7 %) nach 12 Monaten. Die Mediane der Gesamtüberlebenszeit waren bis zum Datenschnitt Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht. Die Kaplan-Meier Analyse ergab im 25. Perzentil ein Gesamtüberleben von 9,9 Monaten (95 %-KI: 7,7-14,5 Monate) für vorbehandelte ALK-positive Patienten (n = 125).

Das progressionsfreie Überleben wurde vom Zeitpunkt des Therapiebeginns bis zum ersten Auftreten objektiver Tumorprogression bzw. bis zum Tod ausgewertet. Die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 68,6 % (95 %-KI: 59,1-76,2 %) nach 6 Monaten. Die progressionsfreie Überlebenszeit lag im 25. Perzentil bei 5,4 Monaten (95 %-KI: 4,0-6,5), im 50. Perzentil (Median) bei 9,2 Monaten (95 %-KI: 7,3-12,7 Monate) und im 75. Perzentil bei 19,4 Monaten (95 %-KI: 14,7 Monate bis k.A.) für vorbehandelte ALK-positive Patienten (n = 125).

Die Zeit von Therapiebeginn bis zum objektiven Tumoransprechen wurde nur für Patienten mit messbarer Krankheit (Response-Evaluable-Population) (n = 121) ausgewertet. Die mittlere Zeit vom Therapiebeginn bis zum Tumoransprechen (CR bzw. PR) lag bei 11,1 Wochen, der Median lag bei 7,9 Wochen (2,1-39,6 ± 7,2).

Die Dauer des Tumoransprechens ist definiert als Zeitdauer vom Beginn des objektiven Tumoransprechens (CR bzw. PR) bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation von objektiver Tumorprogression oder bis zum Tod und wurde ebenfalls nur für Patienten mit messbarer Krankheit (Response-Evaluable-Population) (n = 121) ausgewertet. Das 25. Perzentil lag bei 24,1 Wochen (20,1-34,4), der Median bei 48,1 Wochen (35,7-64,1).

Die Krankheitskontrollrate wurde als kombinierter Endpunkt von kompletter Ansprechrate (CR), partieller Ansprechrate (PR) und stabiler Erkrankung (SD) anhand der radiologischen Untersuchungen und der Beurteilung nach klinischen RECIST-Kriterien definiert und für Patienten mit messbarer Krankheit (Response-Evaluable-Population) (n = 121) ausgewertet. Bis zum Zeitpunkt der 8. Woche wurden bei 84,3 % (76,6-90,3), bis zur 16. Woche bei 71,1 % (62,1-79,0) der Patienten eine Krankheitskontrolle beobachtet.

Unerwünschte Ereignisse (Sicherheit)

Insgesamt hatten 99,2 % der vorbehandelten ALK-positiven Patienten (n = 125) in Studie 1001 mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichtet, bei 96,8 % Patienten waren diese Ereignisse therapiebedingt. Bei 56,0 % der Patienten traten unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE-Schweregrad Grad ≥ 3 auf, von denen 24,0 % behandlungsbedingt waren. Bei 41,6 % der Patienten traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, von denen 6 % behandlungsbedingt waren. Es wurden zudem 43 (34,4 %) Todesfälle während der Therapie berichtet, von denen keiner mit der Crizotinib-Behandlung in Zusammenhang gebracht wurde. Als häufige UE und für Crizotinib typische UE (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.1.8) sind Sehstörungen und ein Anstieg der Transmaninsasen zu nennen: Sehstörungen traten bei 55,2 % der vorbehandelten ALK-positiven Patienten auf. Bei 11,2 % der Patienten wurde ein Anstieg der ALT beobachtet, bei 8,0 % ein Anstieg der AST.

Diese Ergebnisse zeigen deutlich den therapeutischen Nutzen durch Crizotinib auf, der sich sowohl auf das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben als auch auf das objektive Ansprechen auf die Therapie erstreckt. In der noch laufenden Studie beträgt die ORR derzeit 60,3 % der Patienten bei kurzen Dauer bis zum Ansprechen von 7,9 Wochen und einer medianen Dauer des Ansprechens von 48,1 Wochen.

Zusammenfassung der Studie PROFILE 1005

Primärer Endpunkt

In der laufenden einarmigen nicht-vergleichenden Studie PROFILE 1005 wurde eine ORR von 45,9 % (95 % KI: 40,5-51,3 %) erreicht, die als kombinierter Endpunkt von komplettem Ansprechen (1,2%) und partiellem Ansprechen (44,7 %) definiert war und für alle Studienpatienten mit evaluierbaren Ergebnissen (Response-Evaluable-Population) (n = 340) ausgewertet wurde. Für n = 250 Patienten der Mature-Efficacy-RE-Population wurde die ORR zusätzlich auf Basis des IRR berechnete und lag bei 50,8 % (95 %-KI: 44,4-57,2 %) .

Sekundäre Endpunkte

Die Auswertung des Gesamtüberlebens zeigt eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 84,6 % (95 %-KI: 79,9-88,2 %) nach 6 Monaten und 61,6 % (95 %-KI: 49,7-71,5 %) nach 12 Monaten. Die Mediane der Gesamtüberlebenszeit waren bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Datenanalyse noch nicht erreicht.

Das progressionsfreie Überleben wurde vom Zeitpunkt des Therapiebeginns bis zum ersten Auftreten objektiver Tumorprogression bzw. bis zum Tod ausgewertet. Die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 58,6 % (95 %-KI: 51,6-64,9 %) nach 6 Monaten. Die progressionsfreie Überlebenszeit lag im 25. Perzentil bei 4,1 Monaten (95 %-KI: 3,5-4,8), im 50. Perzentil (Median) bei 8,5 Monaten (95 %-KI: 6,2-9,9) und im 75. Perzentil bei 12,5 Monaten (95 %-KI: 11,1-k.A.) bei der Safety-Analysis-Population (n = 439).

Die Zeit von Therapiebeginn bis zum objektiven Tumoransprechen (TTR) wurde nur für Patienten mit evaluierbaren Ergebnissen (Response-Evaluable-Population) (n = 340) ausgewertet. Die mittlere Zeit vom Therapiebeginn bis zum TTR (CR bzw. PR) lag bei 7,8 Wochen. Der Median der Zeit bis zum TTR betrug 6,1 Wochen (4,9-30,4 ± 4,3).

Die Dauer des Tumoransprechens (DR) ist definiert als Zeitdauer vom Beginn des TTR (CR bzw. PR) bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation von objektiver Tumorprogression oder bis zum Tod und wurde ebenfalls nur für Patienten mit evaluierbaren Ergebnissen (Response-Evaluable-Population) (n = 340) ausgewertet. Die DR lag im 25. Perzentil bei 20 Wochen (18,1-36,1), im 50. Perzentil (Median) bei 42,9 Wochen (36,1-49,7) und im 75. Perzentil bei 49,7 Wochen (45,6-k.A.).

Die Krankheitskontrollrate (DCR) wurde als kombinierter Endpunkt von kompletter Ansprechrate (CR), partieller Ansprechrate (PR) und stabiler Erkrankung (SD) anhand der radiologischen Untersuchungen und der Beurteilung nach klinischen RECIST-Kriterien definiert und für Patienten mit evluierbaren Ergebnissen (Response-Evaluable-Population) (n = 340) ausgewertet. Bis zum Zeitpunkt der 6. Woche wurde bei 83,8 % (79,5-87,6), bis zur 12. Woche bei 60,0 % (54,6-65,2) der Patienten eine Krankheitskontrolle beobachtet.

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse der von den Patienten berichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PRO) wurden nur innerhalb der Population ausgewertet, welche nach der Ausgangserhebung mindestens an einer weitere Erhebung nach EORTC QLQ-C30/LC-13 bzw. nach EQ-5D-Fragebogen teilgenommen haben (PRO-Evaluable-Population; n = 439). Nach EORTC QLQ-C30/LC-13 berichteten 368 Patienten für die meisten Behandlungszyklen eine klinisch bedeutsame Verbesserung gegenüber der Ausgangserhebung vor Beginn der Therapie. Diese Verbesserung wurde sowohl für die allgemeine Lebensqualität (≥ 10 Punkte) als auch für körperliche Funktionen (≥ 10 Punkte) und Symptome (≥ -10 Punkte) der Erkrankung berichtet. Für die Symptome Obstipation und Durchfall wurde eine klinisch bedeutsame Verschlechterung (≥ 10 Punkte) von Patienten berichtet.

Bei 365 Patienten wurde eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes gegenüber der Ausgangserhebung vor Beginn der Therapie ab dem Behandlungszyklus 2 bis Behandlungszyklus 20 beobachtet.

Insgesamt berichteten 135 Patienten der PRO-Population (n = 439) Sehstörungen (erhoben mit dem Instrument VSAQ-ALK) nach der Ausgangserhebung. Als beeinträchtigend für die

Aktivitäten des täglichen Lebens wurden die Sehstörungen von maximal 29,5 % der Patienten mit entsprechenden Störungen empfunden.

Unerwünschte Ereignisse (Sicherheit)

Insgesamt hatten 95,4 % der Patienten (n = 439) in Studie 1005 mindestens ein unerwünschtes Ereignis, bei 89,5 % der Patienten waren diese Ereignisse therapiebedingt. Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE-Schweregrad Grad ≥ 3 wurden bei 34,6 % der Patienten beobachtet, die jedoch bei lediglich 18,7 % der Patienten behandlungsbedingt waren.

Die am häufigsten aufgetretenen, behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse aller CTCAE-Schweregrade (mit einer Häufigkeit ≥ 10 %) waren Sehstörungen (50,1 %), Fatigue (20,5 %), Ödeme (19,4 %) und Erhöhungen der ALT (12,3 %). Darüber hinaus wurden Erhöhungen der ALT (4,1 %), Fatigue (0,9 %), Neutropenie (4,6 %), Neuropathie (0,2 %) und Sehstörungen (0,2 %) als am häufigsten (mit einer Häufigkeit ≥ 10 %) aufgetretenen, behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse der CTCAE-Schweregrade ≥ 3 berichtet.

Die Häufigkeit der *behandlungsbedingten* schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse betrug 6,6 % (n = 29). Der Anteil der Patienten, die wegen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen die Therapie abbrachen, lag bei 3,2 % (n = 14). Die Häufigkeit von Todesfällen lag bei 15,3 % (n = 67) der Patienten, davon waren 3 Patienten (0,7 %) aufgrund behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse (Lungenembolie, Pneumonitis und unbekannter Grund) verstorben.

Zusammengefasst konnten durch die Studie PROFILE 1005 sowohl die patientenrelevante klinische Wirksamkeit, die Sicherheit als auch die patientenberichtete Verbesserung der Lebensqualität bzw. der krankheitsspezifischen Symptome bei mit Crizotinib behandelten Patienten nachgewiesen 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.

In die vorliegende Nutzenbewertung von Crizotinib wurden alle klinischen Daten eingeschlossen, die Pfizer der EMA zum Zeitpunkt der bedingten Zulassung zur Verfügung gestellt hat. Es handelt sich dabei um Interimsanalysen aus den beiden einarmigen Phase-I- bzw. Phase-II-Studien PROFILE 1001 und 1005, sowie um eine vorläufige „Top-Line-Summary“ der randomisierten, kontrollierten Phase III Studie PROFILE 1007. Der finale Studienreport wird voraussichtlich im ersten Quartal 2013 vorliegen.

Entsprechend der in § 5 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA vorgenommenen Klassifizierung der Evidenzstufen handelt es sich bei der vorab berichteten Studie PROFILE

1007 um eine Studie der Evidenzstufe Ib, während die nicht vergleichenden Studien PROFILE 1001 und 1005 dem Evidenzlevel IV zuzuordnen sind.

Zusätzlich wurden eine retrospektive Analyse der PROFILE 1001 (58) sowie eine retrospektive Analyse auf Basis der Daten der Studie 1005 (Intrapatienten- bzw. Interpatienten-Analyse) für die Nutzenbewertung herangezogen. Hierbei handelt sich um retrospektiv vergleichende Studien des Evidenzlevels III.

Aussagekraft der Daten aus den Studien der Phase II/III

Wie im Modul 3 dargelegt, verfolgt die moderne Lungenkrebstherapie- und Forschung heute das Ziel, den Krebs gezielt auf Basis seiner spezifischen onkogenen Treiber zu behandeln. Zahlreiche Aspekte des Therapieprinzips von Crizotinib sind vergleichbar mit der erfolgreichen und heute etablierten EGFR-TKI-Therapie von Lungenkrebspatienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen (siehe Abschnitt 4.3.2.2.3.3).

Für die in diesem Dossier diskutierte Zielstruktur von Crizotinib - die ALK - ist im gesunden, erwachsenen Organismus bisher keine physiologische Funktion bekannt. Der diagnostische Nachweis von ALK-Fusionen, insbesondere bei Patienten mit Lungenkrebs, ist daher bereits ein starker Hinweis auf eine für die Erkrankung ursächliche genetische Veränderung des Tumors (siehe Abschnitt 2.1.2).

Das Therapieprinzip von Crizotinib – die Hemmung der ALK – basiert demnach auf einer hohen biologischen Rationale, deren Aufklärung und Bedeutung für das Lungenkarzinom in der Zeitschrift Nature erst im Jahr 2007 (94) publiziert wurde.

Nach heutigem Kenntnisstand haben Lungenkrebspatienten mit nachgewiesener ALK-Fusion eine ungünstige Prognose die vergleichbar mit der molekular uncharakterisierten Gesamtpopulation der Patienten im Stadium III/IV ist (siehe Abschnitt 3.2.1). Die therapeutischen Möglichkeiten für diese Patienten sind sehr limitiert, der medizinische Bedarf für die dargestellte Population ist hoch und akut (siehe Abschnitt 3.2.2). In der hier betrachteten Zweitlinientherapie können mit den gegenwärtigen unspezifischen Standardtherapien Ansprechraten von 10 % erreicht werden, ein progressionsfreies Überleben von etwa 3 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 8 Monaten. Dieses Wissen ist bei Betrachtung der absoluten Effektivitäts-Zahlen der einarmigen Crizotinib-Studien 1001 und 1005 in die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber bisher verfügbaren Therapien einzubeziehen.

Aufgrund des Studiendesigns der Studien PROFILE 1001 und 1005 ist zwar gemäß IQWiG Methodenpapier 4.0 (3) von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Für die Beurteilung der Aussagekraft ist jedoch von Bedeutung, dass in beiden Studien unabhängig von einander eine vergleichbar hohe Effektivität gezeigt werden konnte. Beide Studien zeigen dramatische Effekte in Bezug auf Ansprechen, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben im (historischen) Vergleich zu bisher verfügbaren Therapien. Dies ist umso bemerkenswerter, wenn man die weitgefassten Einschlusskriterien für die Studie PROFILE 1005 berücksichtigt. Das Patientenkollektiv umfasst auch Patienten, die aus anderen Studien oftmals

ausgeschlossen sind, beispielsweise aufgrund von Hirnmetastasen oder ECOG PS 3 (95). Die Ergebnissicherheit wird zudem gestärkt durch zwei retrospektive, vergleichende Analysen, die zu vergleichbaren Ergebnissen gelangen.

Auf Basis der Studiendaten aus PROFILE 1001 und 1005 (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1) und dem als günstig eingeschätzten Nutzen/Risikoverhältnis haben zahlreiche internationale Zulassungsbehörden bereits nach Vorliegen früherer Datenschnitte dieser einarmigen Phase-I/II-Studien Zulassungen für Crizotinib erteilt, u.a. in den USA, in der Schweiz, in Kanada, Japan, Israel, Indien, Mexiko, Südkorea, Macau, Israel, Argentinien, Curacao, Kuwait (Stand: Oktober 2012).

Die Beurteilung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise für einen Zusatznutzen aus den Phase-I/II-Daten wird auch von verschiedenen Expertengremien und Leitlinienkommissionen als hoch betrachtet. Die Standards für Diagnose und Therapie des Lungenkarzinoms wurden entsprechend modifiziert. Beispiele hierfür sind die US-amerikanische NCCN Leitlinie, die bereits im Jahr 2011 entsprechend verändert wurde (96) und die europäische ESMO Guideline (2).

Aussagekraft der Phase III Studie (PROFILE 1007, Top-Line-Summary)

Diese randomisierte, kontrollierte Phase III Studie vergleicht Crizotinib mit dem für Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* bisher verfügbaren Standard Docetaxel oder Pemetrexed in der systemischen Zweitlinientherapie. Neben der Wirksamkeit und Sicherheit von Crizotinib wird in dieser Studie also erstmals auch der prinzipielle Effekt einer molekulargenetisch stratifizierten Therapie für Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* gegenüber diesen unspezifischen Standardchemotherapien untersucht. Dieser Ansatz ist vergleichbar mit der Entwicklungshistorie der heute etablierten Therapie mit Gefitinib oder Erlotinib bei EGFR-mutiertem *NSCLC*.

Die Studie entspricht der Evidenzstufe 1b. Die Aussagekraft der in diesem Dossier vorgelegten Top-Line-Summary (TLS) muss a priori im Zusammenhang mit den Erkenntnissen aus der geschilderten Entwicklung von vergleichbaren Therapieprinzipien (EGFR), der hohen Effektivität in den beiden einarmigen Studien und der erwarteten unzureichenden Wirksamkeit der bisherigen unspezifischen Standardchemotherapien für die Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* gesehen werden.

Die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise für einen Zusatznutzen aus der TLS der Phase-III-Daten ist sehr hoch. Die Studie beinhaltet den direkten Vergleich mit Pemetrexed oder Docetaxel, die vom G BA für Patienten mit ECOG-PS 0, 1 und gegebenenfalls 2 als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurden. Das Verzerrungspotential der dargestellten Endpunkte ist aufgrund des verblindeten, unabhängigen radiologischen Reviews niedrig. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 begründet, sind die Endpunkte PFS und Tumoransprechen in der Situation des fortgeschrittenen NSCLC als patientenrelevant anzusehen, da sie in der Regel mit einer Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik einhergehen und die Symptombelastung von Patienten bei dieser Tumorerkrankung besonders hoch ist (Goeckenjahn und weitere Quellen). Diese Auffassung wird auch von Zulassungsbehörden geteilt, besonders dann wenn

sich Effekte der Wirksamkeit auch in Verbesserungen der krankheitsbedingten Symptomatik und der patientenberichteten Lebensqualität äußern (21), (24).

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. 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.

Allgemein

Wie an mehreren Stellen im Dossier dargelegt, gibt es bisher nur unzureichende Therapieoptionen für Lungenkrebspatienten im Allgemeinen und für Patienten mit ALK-positiven Tumoren im Speziellen. Die Ergebnisse der Studien PROFILE 1001 und 1005, ihrer retrospektiven Analysen sowie der RCT PROFILE 1007 zeigen in der Zusammenschau, dass Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* durch eine Therapie mit Crizotinib im Vergleich zu aktuell verfügbaren Therapien erheblich profitieren können. Sowohl im historischen Vergleich, als auch in der RCT zeigt Crizotinib dramatische Verbesserungen in verschiedenen patientenrelevanten Endpunkten.

Im Folgenden wird dargelegt, dass aus der vorgelegten Evidenz zu Crizotinib ein erheblicher Zusatznutzen resultiert. Dies gilt sowohl gegenüber der Vergleichstherapie Docetaxel/Pemetrexed, als auch gegenüber der Vergleichstherapie BSC.

Zusatznutzen auf Studienebene

Studien PROFILE 1001 und 1005:

Es ist bereits anhand der Dauer des PFS, das in den beiden einarmigen Studien erreicht wird, nachvollziehbar warum Crizotinib als Durchbruch für die Behandlung von ALK-positiven NSCLC Patienten angesehen wird. Die Mediane des PFS betrugen 9,2 Monate (95 %-KI: 7,3-12,7) bzw. 8,5 Monate (95 %-KI: 6,2-9,9) für die Studien PROFILE 1001 bzw. PROFILE 1005. Damit ist das mediane PFS dieser zum Teil stark vorbehandelten Patientenpopulationen in beiden einarmigen Studien nicht nur vergleichbar, das Patientenkollektiv der PROFILE 1005 repräsentiert auch das generelle Patientenkollektiv da die Einschlusskriterien sehr weit gefasst waren. Bemerkenswert ist, dass bereits das erreichte PFS dem medianen Gesamtüberleben entspricht, das bisher in diesem Stadium der Erkrankung erreicht wurde (Hanna 2004, Sherpherd 2000, 2005).

Um die erzielte Dauer des PFS in einen Kontext zu den aktuell verfügbaren Vergleichstherapien zu setzen, wurde für die PROFILE 1005 eine retrospektive Inter- bzw. Intrapatienten-Analyse vorgenommen. Auch die EMA empfiehlt solche Analysen, um in der frühen Entwicklung die Effektivität gegenüber verfügbaren Therapien zu verdeutlichen:

“In previously treated patients, a within patient comparison of TTP/PFS might provide evidence of activity. Here TTP on last prior therapy is compared with TTP/PFS on the experimental therapy. It should be noted, however, that the underlying assumption of non-decreasing growth rate over time cannot always be substantiated. For exploratory purposes this constitutes no major concern.”

Nach vorheriger Pemetrexed- oder Docetaxel-Behandlung als Erst- oder Zweitlinientherapie (Mono- oder Kombinationstherapie) führte eine Behandlung mit Crizotinib in der Zweitlinientherapie zu einem verbesserten medianen PFS von 8,2 Monaten gegenüber 5 Monaten medianes TTP für Pemetrexed oder Docetaxel und zu einer um ECOG- und Alterseinflüsse adjustierten HR von 0,54 (95 % KI: 0,42-0,71).

Nach einer Zweitlinien-Monotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel zeigte eine Behandlung mit Crizotinib in der Dritt- oder einer späteren Therapielinie ein verbessertes medianes PFS von 5,7 Monaten gegenüber einem medianen TTP von 3,5 Monaten für Pemetrexed oder Docetaxel mit einer um Alterseinflüsse adjustierten HR von 0,59 (95 % KI: 0,41-0,85). Das beobachtete mediane TTP für eine vorherige Pemetrexed- oder Docetaxel-Therapie steht im Einklang mit historischen Daten für nicht-selektierte Patienten mit fortgeschrittener NSCLC.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Analysen eine deutliche Verbesserung des PFS unter Crizotinib-Behandlung (ab 3 bis zu 9 Therapielinien) verglichen mit der TTP der vorherigen Pemetrexed- oder Docetaxel-Zweitlinien-Monotherapie bei denselben Patienten. Dabei ist

auch zu berücksichtigen, dass der Endpunkt TTP gegenüber PFS als länger eingeschätzt wird, weil Todesfälle nur beim Endpunkt PFS in die Analyse eingeschlossen sind.

Zusammengefasst weisen die Ergebnisse der oben beschriebenen Analysen darauf hin, dass Crizotinib bei vorbehandelten ALK-positiven NSCLC-Patienten in Bezug auf den Endpunkt PFS wirksamer ist als eine Erst- oder Zweitlinientherapie (Mono- oder Kombinationstherapie) mit Pemetrexed oder Docetaxel.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts ergab sich in PROFILE 1001 eine ORR von 60,3 %, in der Studie PROFILE 1005 lag die ORR bei 45,9 %, bei der sogenannten „Mature-Response-evaluable-Population der PROFILE 1005 betrug sie 53,3 %. In beiden Studien kann bei mehr als der Hälfte der Patienten ein deutlicher Rückgang der Tumorlast verzeichnet werden, der in der Regel schnell nach Therapiebeginn einsetzt. Bei der Mehrheit der Patienten wurde bereits bei der ersten geplanten Bildgebung 6-8 Wochen nach Beginn der Crizotinib Behandlung ein Tumoransprechen dokumentiert. Die Mediane der Zeit bis zum Tumoransprechen betrugen 7,9 Wochen (2,1-39,6 ± 7,2) bzw. 6,1 Wochen (4,9-30,4 ± 4,3). Die Mediane der Dauer vom Beginn des objektiven Tumoransprechens bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation von objektiver Tumorprogression oder bis zum Tod in PROFILE 1001 und 1005 betrugen 48,1 Wochen bzw. 42,9 Wochen.

In Bezug auf das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts ergibt sich eine geschätzte 6-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit von 87,5 % (95 % KI: 80,1 %-92,3 %) bzw. 84,6 % (95 % KI: 79,9 %-88,2 %) in den Studien 1001 bzw. 1005. Die 1-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 72,3 % (95 % KI: 62,9 %-79,7 %) bzw. 61,6 % (95 % KI: 49,7 %-71,5%) für die Studien 1001 bzw. 1005. Die Mediane der Überlebenszeit der beiden laufenden Studien waren bis zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch nicht erreicht. Bislang betrug die Lebenszeit von Patienten im Stadium IIIB/IV im Median jedoch lediglich 8-12 Monate gerechnet ab Beginn der Erstlinientherapie (25).

Um vergleichende Aussagen zum Gesamtüberleben der molekularen Subgruppe ALK+ *NSCLC* treffen zu können, wurde eine für Patientencharakteristika adjustierte, vergleichende retrospektive Analyse von Patienten der Studie PROFILE 1001 und Crizotinib-naiven Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* durchgeführt, die in den Prüfzentren der Studie identifiziert wurden (58). Bereits im Beratungsgespräch wurde die Vorgehensweise thematisiert, wie ein Zusatznutzen aus nicht-vergleichenden Studien darzustellen sei. Der G-BA bestätigte die Notwendigkeit eines historischen Vergleiches von ALK-positiven *NSCLC*-Patienten und bezeichnete die von Shaw et al. 2011 (58) gewählte Vorgehensweise als "nachvollziehbar" (97).

Gemessen wurde das Gesamtüberleben von Patienten, die Crizotinib als Zweitlinien- oder Drittlinientherapie erhielten, gegenüber einer Gruppe von ALK-positiven *NSCLC*-Patienten, die mit jeglicher anderer systemischer Zweitlinientherapie behandelt wurden. Das Gesamtüberleben wurde berechnet als 1-Jahres-Überlebensrate, als 2-Jahres-Überlebensrate sowie als medianes OS. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 70 %, die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei 55 % in der Crizotinib behandelten Gruppe im Vergleich zu 44 % bzw. 12 % in der Crizotinib-naiven Gruppe. Das mediane OS der 23 Crizotinib-naiven Patienten lag bei 6 Mo-

naten (95 % KI: 4-17 Monate), in der Crizotinib behandelten Gruppe von 30 Patienten war das mediane OS hingegen noch nicht erreicht (95 % KI: 14 Monate - nicht erreicht).

In der Studie 1005 wurden zudem patientenberichtete, gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Instrument EORTC QLQ-C30 (Core 30) sowie mittels des lungenkrebsspezifischen Moduls LC13 des EORTC QLQ Instrumentes erhoben.

Es ergab sich in unterschiedlichen Behandlungszyklen eine klinisch bedeutsame Verbesserung gegenüber der Ausgangserhebung vor Beginn der Therapie für körperliche Funktionen, soziale sowie emotionale Funktionen. Bedingt durch die Therapie berichteten Patienten gegenüber der Ausgangserhebung vor Beginn der Therapie eine klinisch bedeutsame Verschlechterung (≥ +10 Punkte) für folgende Symptome: Obstipation, Durchfall. Eine klinisch bedeutsame Verbesserung (≥ -10 Punktwerte) konnte dagegen für folgende, lungenkarzinomspezifische Symptome beobachtet werden: Atemnot, Husten, Schmerz, Brustschmerz, Schmerzen in Arm und Schulter, Schlafstörung und Müdigkeit. Die Erhebung der Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Scores ergab sich eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes gegenüber Ausgangserhebung vor Beginn der Therapie an ab dem Behandlungszyklus 2 bis Behandlungszyklus 20.

Die Untersuchung der UE ergab, dass bei 96,8 % (PROFILE 1001) bzw. 89,5 % (PROFILE 1005) der Patienten therapiebedingte UE dokumentiert wurden. UE mit einem CTCAE-Schweregrad Grad ≥3 wurden bei 56,0 % bzw. 34,6 % der Patienten beobachtet, die jedoch bei lediglich 24,0 % bzw. 18,7 % der Patienten behandlungsbedingt waren.

Die häufigsten behandlungsbedingten UE aller CTCAE-Schweregrade (mit einer Häufigkeit ≥10 %) in den beiden Studien waren Sehstörungen (60,8 % bzw. 50,1 %), Fatigue (13,6 % bzw. 20,5 %), Ödeme (31,2 % bzw. 19,4 %) und Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase (ALT) (11,2 % bzw. 12,3 %).

Da leichte Sehstörungen in Zusammenhang mit der Crizotinib-Therapie auffallend häufig vorkommen, wurde ein spezifischer Fragebogen entwickelt, um die Beeinträchtigung von Patienten durch diese Nebenwirkung genauer zu analysieren. Die Erhebung visueller Beeinträchtigungen mit dem VSAQ-ALK Fragebogen ergab, dass bei etwa einem Viertel der Patienten spürbare Beeinträchtigungen zu Beginn der Behandlung mit Crizotinib zu verzeichnen waren, die mit zunehmender Anzahl an Therapiezyklen jedoch abnehmen und insgesamt nicht als stark eingeschätzt wurden.

Behandlungsbedingte schwerwiegende UE lagen bei 6 % (n = 9) in Studie 1001, in Studie 1005 betrug die Häufigkeit 6,6 % (n = 29), darunter wurde von Atemnot (4 Patienten), Pneumonitis (4 Patienten), febrile Neutropenie (2 Patienten) und Nierenzysten (2 Patienten) berichtet. Der Anteil der Patienten, die wegen behandlungsbedingten UE die Therapie abbrechen mussten, lag bei 2,4 % (n = 3) in Studie 1001 und 3,2 % (n = 14) in Studie 1005. In der Studie 1001 wurden 43 (34,4 %) Todesfälle berichtet, die hauptsächlich (n = 35) auf das Fortschreiten der Grunderkrankung zurückzuführen waren, in keinem Fall jedoch in Zusammen-

hang mit der Crizotinib-Behandlung standen. In der Studie 1005 wurden 67 (15,3 %) Todesfälle berichtet, die ebenfalls hauptsächlich auf das Fortschreiten der Grunderkrankung zurückzuführen waren, 3 Patienten sind in Zusammenhang mit behandlungsbedingten UE (Lungenembolie, Pneumonitis und unbekannter Grund) verstorben. Zur weiteren Untersuchung möglicher unerwünschter Ereignisse wurde in der Studie von Weickhardt et al. 2012 (57)die Absenkung von Testosteron unter Therapie mit Crizotinib gemessen. Zusammenfassend zeigte die Untersuchung, dass es unter Crizotinib zu einem Abfall des Testosteronspiegels bei Männern kommt, der bei Absetzen allerdings reversibel ist.

In der Zusammenschau der Ergebnisse der Phase-I- bzw. Phase-II-Studien PROFILE 1001 und 1005 sowie den vergleichenden retrospektiven Analysen ergibt sich ein patientenrelevanter Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Ausmaß wird als "beträchtlich" angesehen, da es sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens entsprechend § 5 Absatz 7 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des GBA handelt. Aufgrund der Evidenzstufe der zugrunde liegenden Studien wird die Ergebnissicherheit an dieser Stelle zunächst als "Anhaltspunkt" eingeschätzt.

Top-Line-Summary der PROFILE 1007

Die Ergebnissicherheit wird durch den zwischenzeitlich vorliegenden Vorabbericht der Phase-III-Studie PROFILE 1007 deutlich erhöht. In dieser offenen, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandelten, ALK-positiven *NSCLC* wurde Crizotinib mit Docetaxel oder Pemetrexed verglichen.

Der primäre Endpunkt PFS zeigt eine statistisch hochsignifikante Verbesserung von Crizotinib im Vergleich zu Docetaxel oder Pemetrexed von 7,7 Monaten im Vergleich zu 3 Monaten (HR 0,487; 95 % KI: 0.371- 0.638, p <0,0001). Damit verlängert sich das progressionsfreie Überleben dieser Patienten um mehr als den Faktor 2,5.

Die objektive Ansprechrate zeigt eine statistisch hochsignifikante Verbesserung von Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie von 65 % (95 % KI: 58 %-72 %) im Vergleich zu 20 % (95 % KI: 14 %-26 %, p <0,0001). Damit ist der Anteil von Patienten, die eine objektive Schrumpfung der Tumorlast erleben, mehr als verdreifacht.

Die Häufigkeiten der UE sind in beiden Therapiearmen vergleichbar. Crizotinib hat ein im Vergleich zu Docetaxel oder Pemetrexed anderes UE-Profil. Gemäß den noch vorläufigen Daten kann der Eindruck entstehen, dass Crizotinib z.T. toxischer ist (98). Bei der Bewertung des Sicherheitsprofils von Crizotinib ist allerdings zu beachten, dass in der TLS der PROFILE 1007 keine Adjustierung für die im Median wesentlich längere Behandlungsdauer mit Crizotinib im Vergleich zu Docetaxel oder Pemetrexed erfolgt ist. Dies kann zu einer Verzerrung des Sicherheitsprofils zuungunsten von Crizotinib geführt haben. Eine abschließende Bewertung des Sicherheitsprofils kann daher erst nach Vorliegen der finalen Sicherheitsdaten durchgeführt werden.

In den meisten Fällen waren die UE tolerabel und durch Dosisreduktion handhabbar. Insgesamt führten UE bei n = 30 (17 %) Patienten unter Crizotinibtherapie und bei n = 23 (14 %) Patienten unter Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed zu einem Therapieabbruch. Von den korrespondierenden UE wurden sie bei n = 11 (6 %) Patienten unter Crizotinib und n = 17 (10 %) unter Docetaxel oder Pemetrexed als behandlungsbedingt bewertet. Als fatale UE (CTCAE-Schweregrad 5, tödlicher Ausgang) wurden unter Crizotinib 25 Fälle (15 % der Patienten) und unter Docetaxel oder Pemetrexed 7 Fälle (4 % der Patienten) berichtet. Etwa 50 % der Todesfälle (13 von 25 unter Crizotinib und 3 von 7 unter unter Docetaxel oder Pemetrexed) waren jeweils mit einer Progression der Erkrankung im UE Berichtszeitraum assoziiert. Drei Todesfälle wurden unter Crizotinib als behandlungsbedingte UE eingestuft (Arrhythmie, interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis) und ein Todesfall (Sepsis) wurde unter der Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel als behandlungsbedingt angesehen.

Die vorliegenden Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen, dass die Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zum Ausgangswert für Patienten unter Crizotinibtherapie signifikant ($p<0,0001$) besser war als bei Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed behandelt wurden. Am größten war der Unterschied (Crizotinib vs. Chemotherapie) in Bezug auf die körperliche Funktion, der für Patienten im Crizotinibarm auf einen Punktwert (EORTC QLQ-C30 bzw. QLQ-LC13) von 10,11 (95 % KI: 6,12-14,10) geschätzt wurde. Auch für die Symptome Husten, Atemnot, Müdigkeit, Haarausfall, Schlafstörungen und Schmerzen berichteten die Patienten unter Crizotinib eine statistisch signifikante Verbesserung ($p=0,0001$) in Bezug zum Ausgangswert als die Patienten unter Docetaxel oder Pemetrexed. Die Zeit bis zur Verschlechterung (time to deterioration, TTD) der drei Symptome Schmerzen, Husten und Atemnot, die für Lungenkrebspatienten besonders belastend sind, war unter Crizotinib im Median mit 5,6 Monaten signifikant länger als bei Patienten unter Chemotherapie mit 1,4 Monaten, das HR lag bei 0,54 (95 % KI: 0,40-0,71; $p<0,0001$).

Die PROFILE 1007 zeigt bislang keinen Vorteil für das OS unter Crizotinib (medianes OS 20,3 Monate vs. 22,8 Monate (HR 1.021; $p = 0,5394$)). Bei Bewertung der Aussagekraft des Endpunkts Gesamtüberleben muss beachtet werden, dass die Analyse aufgrund des hohen Crossovers von bisher 62 % der Patienten zuungunsten von Crizotinib verzerrt ist. Die prospektiv geplante Interimsanalyse umfasste zudem erst ca. 40 % aller Todesfälle, die für die finale OS-Analyse erforderlich sind. Die finalen Ergebnisse zum Gesamtüberleben stehen demnach noch aus.

Die momentane mediane Dauer des OS von 20,3 bzw. 22,8 Monaten in beiden Armen erlaubt jedoch gerade im Zusammenhang mit dem retrospektiven Subgruppenvergleich (58) die Schlussfolgerung, das mediane OS könnte sich in beiden Armen verbessert haben. In der bereits erwähnten retrospektiven vergleichenden Analyse ergab sich ein medianes OS von 6 Monaten bei 23 Crizotinib-naiven Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* die eine Zweitlinienchemotherapie erhalten hatten.

Auch kann der Vergleich mit der Entwicklungsgeschichte der EGFR-Therapie helfen, die hohe Aussagekraft des Endpunkt PFS bei Beurteilung der Effektivität einer molekulargenetische stratifizierten Therapie zu bewerten. Sowohl für Gefitinib, als auch für Erlotinib konnte in Studien dramatische Effekte in Bezug auf PFS beobachtet werden, während aufgrund von Crossover nur geringe oder keine Effekte auf das OS beobachtet wurden (15); (16), (18), (17).

Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom haben eine besonders hohe Symptombelastung, welche die Lebensqualität stark eingeschränkt (22), (23). Das wesentliche Ziel einer Behandlung dient grundsätzlich auch der Kontrolle bzw. Verbesserung der tumorbedingten Symptomatik (25), wodurch eine patientenrelevante Verbesserung des Gesundheitszustandes erreicht wird. Die Studie PROFILE 1007 zeigt, dass durch Crizotinibtherapie von systemisch vorbehandelten Patienten ein erheblich längeres progressionsfreies Überleben bei einer Verdreifachung des objektiven Tumoransprechens und vergleichbarem Schadenspotential erreicht wird, das zu einer signifikanten Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität und einer signifikant längeren Zeit bis zur Verschlechterung lungenkarzinomspezifischer Symptome führt.

Die im TLS dargestellten Ergebnisse der PROFILE 1007 wurden auf dem größten europäischen Fachkongress für Onkologie (ESMO) Ende September 2012 vorgestellt und anschließend von mehreren Experten als Durchbruch in der Therapie des Lungenkarzinoms bezeichnet (99-100).

Die europäischen Onkologie-Leitlinien der Fachgesellschaft ESMO wurden auf Basis der Aussagekraft der hier vorgelegten Daten zu Crizotinib so modifiziert, dass nunmehr für alle Patienten mit *NSCLC* im Stadium III/IV und nicht-plattenepithelialer Histologie eine Testung auf ALK empfohlen wird. Bei Vorliegen des Merkmals wird eine Therapie mit Crizotinib empfohlen (2). Die Europäische Zulassungsbehörde hat aufgrund der Aussagekraft der TLS, zusammen mit den bereits vorliegenden Daten aus Phase I/II ein positives Votum für Crizotinib zur Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC gegeben.

In der Gesamtschau der Ergebnisse aus den Studien PROFILE 1001 und 1005, der vergleichenden retrospektiven Analysen sowie der Studie PROFILE 1007 ergibt sich ein starker Hinweis auf einen patientenrelevanten Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In Analogie der vom IQWiG entwickelten Operationalisierung des Zusatznutzens ist das Ausmaß als "erheblich" abzuleiten. (siehe Tabelle 32 im IQWiG-Bericht Nr. 96 (101)). Ein erheblicher Zusatznutzen in der Kategorie "Morbidität" besteht nach Auffassung des IQWiG dann, wenn gegenüber der Vergleichstherapie eine "langfristige Freiheit bzw. weitgehende Vermeidung" schwerwiegender Symptome erzielt wird. Als Schwellwert hierfür wird vom IQWiG die obere Grenze des Konfindenzintervalls (KI_S) in Höhe von 0,75 (RR_1 = 0,17) bei einem Risiko ≥ 5% für mindestens eine der beiden zu vergleichenden Gruppen definiert.

Der die patientenrelevante Morbidität erfassende Endpunkt PFS zeigt in der PROFILE 1007 eine statistisch hochsignifikante Verbesserung von Crizotinib im Vergleich zu Docetaxel oder Pemetrexed von 7,7 Monaten im Vergleich zu 3 Monaten. Die obere Grenze des Konfindenzintervalls für das HR lag bei 0,638 und unterschreitet den vom IQWiG definierten Schwellwert somit deutlich. Berücksichtigt man darüber hinaus, dass die vom IQWiG vorgeschlagenen Schwellwerte aus der Annahme abgeleitet wurden, dass zwei Studien durchgeführt werden, dann spricht die Tatsache, dass der Wert allein durch eine Studie erreicht wird (wie im Falle der Studie PROFILE 1007) für die Robustheit des Ergebnisses.

Das Ausmaß des Zusatznutzen ist allerdings auch aufgrund § 5 Absatz 7 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA als erheblich einzustufen, da es sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens entsprechend handelt.

Für die Fragestellung, ob Crizotinib zusätzlich zu supportiven Maßnahmen auch bei höherem ECOG-Performance-Status einen patientenrelevanten Zusatznutzen gegenüber supportiven Maßnahmen alleine hat, liegen keine Studien vor. Zum direkten Nachweis müssten Studien durchgeführt werden, in denen einer Population, die für eine Therapie mit Crizotinib in Frage kommt, im Kontrollarm die Zweitlinien-Chemotherapie verwehrt wird und ausschließlich supportive Maßnahmen ergriffen werden. Es gibt keinen Hinweis darauf, warum die Therapie mit Crizotinib bei Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand keinen klinischen Zusatznutzen aufweisen sollte. Im Gegenteil: Aus der Therapie von EGFR mutiertem *NSCLC* mit EGFR-Inhibitoren ist das so genannte Lazarus-Phänomen bekannt. Es beschreibt, dass Patienten in einem initial schlechten Allgemeinzustand durch das dramatische Ansprechen der zielgerichteten Therapie eine sprunghafte Verbesserung ihres Allgemeinzustandes erleben (102).

Die Frage nach einem Zusatznutzen für diese Population kann daher nur aus der Perspektive der Zulassungsbehörde beantwortet werden, die keine Einschränkungen für den Einsatz von Crizotinib in Bezug auf den ECOG-Performance-Status vorgenommen hat.

Die Wahl von BSC als Vergleichstherapie wurde vom G-BA mit der Begründung gewählt, dass für diese Patienten bislang keine verfügbare, mit einem Patientennutzen verbundene spezifische Therapie existiert. Unter diesen Umständen ist jeglicher Nutzen zugleich als Zusatznutzen zu begreifen.

Die Zulassungsbehörde hat die Schließung einer Versorgungslücke und ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis von Crizotinib auch für Patienten mit einem höheren ECOG-Performance-Status bestätigt.

Der Zusatznutzen von Crizotinib für diese Patienten ist daher direkt aus der Zulassung abzuleiten.

Crizotinib hat ein Alleinstellungsmerkmal für Patienten, die keiner mit einem Patientennutzen verbundener Therapie mehr zugänglich sind. Ein erheblicher Zusatznutzen entsteht für diese Patienten durch die Bereitstellung einer erstmalig kausal wirkenden Behandlungsmöglichkeit in einer lebensbedrohlichen Indikation.

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 4-105: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit vorbehandeltem fortgeschrittenem ALK-positivem *NSCLC*, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (insbesondere ECOG-PS 4, 3 und ggf. 2)	erheblich
Erwachsene mit vorbehandeltem fortgeschrittenem ALK-positivem *NSCLC*, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (insbesondere ECOG-PS 0, 1 und ggf. 2)	erheblich

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

nicht zutreffend

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens 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 4-106: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

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 zutreffend

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.

Crizotinib wird als hochspezifische Therapie bei einer kleinen Gruppe von Patienten mit *NSCLC* eingesetzt. Es gibt eindeutige Hinweise, dass Crizotinib bei diesen Patienten zu einer Verlängerung des Überlebens führt. In den USA und weiteren anderen Ländern ist der Wirkstoff bereits auf Grundlage von einarmigen Studien zugelassen und in den US-amerikanischen Empfehlungen des National Comprehensive Cancer Network zur Behandlung des NSCLC wird der Einsatz von Crizotinib bei fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC bereits auf

Basis von einarmigen Studiendaten als systemische Primärtherapie empfohlen (96). Auch die europäischen Onkologie-Leitlinien der Fachgesellschaft ESMO wurden auf Basis der hier vorgelegten Daten zu Crizotinib so modifiziert, dass nunmehr für alle Patienten mit *NSCLC* im Stadium III/IV und nicht-plattenepithelialer Histologie eine Testung auf ALK empfohlen wird. Bei Vorliegen eines ALK Genrearrangements wird eine Therapie mit Crizotinib empfohlen (2).

Für Crizotinib wurde in Europa eine bedingte Zulassung (conditional approval) unter den Bedingungen der Verordnung (EG) Nr. 507/2006 der Kommission über die bedingte Zulassung von Humanarzneimitteln erteilt, die die Gründe benennt, die eine Erteilung einer bedingten Zulassung rechtfertigen: „Zur Schließung medizinischer Versorgungslücken und im Interesse der öffentlichen Gesundheit kann es bei bestimmten Arzneimittelkategorien erforderlich sein, Zulassungen auf der Grundlage weniger umfangreicher Daten zu erteilen, als dies normalerweise der Fall ist, und sie an bestimmte Auflagen zu knüpfen (nachstehend „bedingte Zulassungen“ genannt). Darunter sollten jene Arzneimittel fallen, die zur Behandlung, Vorbeugung oder ärztlichen Diagnose von zu schwerer Invalidität führenden oder lebensbedrohenden Krankheiten bestimmt sind, […], oder auch als Arzneimittel für seltene Leiden bezeichnete Arzneimittel gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.“

Im Falle von Crizotinib liegen zum Zeitpunkt der Zulassung und Markteinführung keine abgeschlossenen, randomisierten, klinischen Studien vor, wie sie für die Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V gefordert werden. Die Basis der Zulassung von Crizotinib bilden die Interimsanalysen aus den zwei einarmigen Phase-II-Studien PROFILE 1001 und 1005 und die vorläufige Top-Line-Summary der randomisiert-kontrollierten Phase-III-Studie PROFILE 1007.

Die bestehenden gesetzlichen Regelungen zur frühen Nutzenbewertung sowie das Methodenpapier 4.0. des IQWiG berücksichtigen die Besonderheiten der geringeren Daten- und Evidenzlage nicht. Dies kann jedoch nicht zu einer Schlechterstellung der Arzneimittel mit bedingter Zulassung im Nutzenbewertungsverfahren führen.

Dazu zählen Daten aus der parallel zum Zulassungsverfahren durchgeführten RCT PROFILE 1007, für die inzwischen der primäre Endpunkt PFS erreicht wurde. Der TLS enthält ausgewählte, sekundäre Wirksamkeits- und Sicherheits-Endpunkte. Der finale Studienbericht wird spätestens im Frühjahr 2013 erwartet.

Die Ergebnisse aus den nicht-randomisierten, vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen bilden zusammen mit der vorläufigen Top-Line-Summary aus der Phase-III-Studie PROFILE 1007 in der Gesamtschau eine ausreichende Evidenz, um den Nutzen und Zusatznutzen von Crizotinib darzulegen.

In diesem Zusammenhang, verweisen wir ergänzend auf unsere Ausführungen zur analogen Anwendung der Regelungen für Arzneimittel für seltene Leiden auf Arzneimittel mit bedingter Zulassung unter der Fragestellung in Modul 4.

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.

Zum Zeitpunkt der Zulassung und Markteinführung liegen zwar noch keine finalen Studienberichte vor. Wie in Modul 4 aber ausführlich dargelegt, handelt es sich bei den im Dossier darstellten klinischen Daten um valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 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:

[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.*

– 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 zutreffend.

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 Datenquellen auf.

Für die Nutzenbewertung wurden die folgenden Studien verwendet:

PROFILE 1007

- Studienregistereintrag (clinicaltrials.gov): NCT00932893 (59)

- Statistical Analysis Plan A8081007: Pfizer. Protocol A8081007. Phase 3, Randomzid, 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. Statistical Analysis Plan (SAP). Version: Final 2.0. 2012 May 29. 2012.(4)

- Clinical Protocol A8081007: 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 Event Involving the Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus. Amendment 10. 2011 Nov 10. 2011.(5)

- Top-Line-Summary: Pfizer. Study A8081007. 2012 (19)

Shaw et al. 2011

- Publikation: Shaw et al. 2011 (58)

Weickhardt et al. 2012

- Publikation: Weickhardt et al. 2012 (57)

PROFILE 1001

- Studienregistereintrag (clinicaltrials.gov): NCT00585195 (103)
- Publikation: Kwak et al. 2010 (80)
- Publikation: Camidge et al. 2012 (81)
- Clinical Study Protocol A8081001: Pfizer. Clinical Protocol A8081001. Phase I Safety, Pharmacokinetic and Pharmakodynamic Study of PF-02341066, A C-MET/HGFR Selective Tyrosine Kinase Inhibitor, Administered orally to Patients with Advanced Cancer. 2010.(88)
- Clinical Study Report A8081001: Pfizer. Preliminary Full Clinical Study Report: PF-02341066. Phase I Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of PF-01241066, a c-MET/HFGR Selective Tyrosine Kinase Inhibitor, Administered orally to Patients with Advanced Cancer. 2011.(71)
- Statistical Analysis Plan A8081001: Pfizer. A8081001. Documentation of Statistical Methods. 2011.(104)
- Day 120 Clinical Data Addendum: Pfizer. Crizotinib (PF-02341066). Day 120 Clinical Data Addendum. Crizotinib. Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2012 Feb 17. 2012.(20)

PROFILE 1005

- Studienregistereintrag (clinicaltrials.gov): NCT00932451 (105)
- Clinical Study Protocol A8081005: Pfizer. Clinical Protocol A8081005. Phase II, 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. 2009 (95)
- Clinical Study Report A8081005: Pfizer. Preliminary Clinical Study Report: Crizotinib (PF-02341066). Protocol A8081005. Phase II, 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. 2011.(82)

- Statistical Analysis Plan A8081005: Pfizer. Protocol A8081005. Phase II, 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. Statistical Analysis Plan (SAP). Version 2.0. 2010 Oct 27. 2011 (106)

- Day 120 Clinical Data Addendum: Pfizer. Crizotinib (PF-02341066). Day 120 Clinical Data Addendum. Crizotinib. Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2012 Feb 17. 2012.(20)

- PRO Report: Clinical Data Addendum Appendix 2b (Pfizer. Appendix 2B. Crizotinib Protocol A8081005 - Update (Database Cutoff Date: 01JUN2011) – All RE Patient Reported Outcomes. 2012 Feb 17) (86)

- Intrapatient Analyse: Pfizer. Retrospective Analyses of Outcomes on Prior Pemetrexed or Doxcetaxel Treatment. Retrospective Analysis for Progression Free Survival on Crizotinib versus Time to Progression on prior Pemetrexed or Docetaxel Treatment in ALK-Positvie advanced NSCLC Patients from Study A8081005. Version Final 1.0 from 2012 March 15. 2012.(91)

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Pfizer. Änderung vom 25.06.12 zur Niederschrift (vom 18.06.2012) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V, Beratungsanforderung 2012-B-011, Crizotinib zur Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC. 2012.
2. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2012;23(Supplement 7):vii56-64.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 4.0 vom 23.09.2011 2011 [cited 2012 Jun 22]. Available from: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
4. Pfizer. Protocol A8081007. Phase 3, Randomzid, 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. Statistical Analysis Plan (SAP). Version: Final 2.0. 2012 May 29. 2012.
5. 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 Event Involving the Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus. Amendment 10. 2011 Nov 10. 2011.
6. ECOG. ECOG Performance Status. 2006 [cited 2012 Jun 06]; Available from: http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_stat.html.

7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Cabazitaxel - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A11-24. Version 1.0 vom 12.01.2012 2012 [cited 2012 Aug 28]. Available from: https://www.iqwig.de/download/A11-24_Cabazitaxel_Nutzenbewertung__35a_SGB_V.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abirateronacetat - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A11-20. Version 1.0. Stand: 29.12.2011 2011.
9. Pazdur R. Endpoints for Assessing Drug Activity in Clinical Trials. Oncologist. 2008;13(Suppl. 2):19-21.
10. 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.
11. Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), (CBER) CfBEaR. Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics. Draft Guidance 2011 [cited 2011 Jun]. Available from: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM259421.pdf.
12. EMEA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. London2006.
13. White IR. Estimating Treatment Effects in Randomized Trials with Treatment Switching. Statist Med. 2006;25:1619-22.
14. Robins JM, Tsiatis AA. Correcting for Non-Compliance in Randomized Trials Using Rank Preserving Structural Failure Time Models. Commun Statist-Theory Meth. 1991;20 (8):2609-31.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Pfizer. Study A8081007 Top-Line-Summary.
Xalkori (crizotinib) 200 mg and 250 mg Hard Capsules. 2012.
20. Pfizer. Day 120 Clinical Data Addendum. Crizotinib (PF-02341066). Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2012 Feb 17. 2012.
21. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. London2011. Available from:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119966.pdf.
22. 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.
23. McCannon J, Temel J. Comprehensive Management of Respiratory Symptoms in Patients with Advanced Lung Cancer. J Support Oncol. 2012;10(1):1-9.
24. Elbers E, editor. Surrogatendpunkte in der Zulassung onkologischer Arzneimittel - Die BfArM Sicht. 65 APF Workshop "Klinische Studien und Surrogatparameter in der Onkologie"; 2011 2011 April 08; Darmstadt.
25. 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.
26. Plunkett TA, Chrystal KF, Harper PG. Quality of Life and the Treatment of Advanced Lung Cancer. Clin Lung Cancer. 2003;5(1):28-32.
27. Garon EB. Issues surrounding cClinical trial endpoints in solid malignancies with a Focfs on metastatic non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2012;77(3):475-81.
28. 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.
29. Cella D. Quality of Life Considerations in Patients With Advanced Lung Cancer. Semin Oncol. 2004;31(6 Suppl 11):16-20.
30. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Potanovich LM. Quality of Life Assessment in Individuals with Lung Cancer: Testing the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). Eur J Cancer. 1993;29A Suppl 1:S51-8.
31. Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A, editors. Advanced Lung Cancer Symptom Burden and Impact on Patient Quality of Life. [Presentation].
32. Cooley ME. Symptoms in Adults with Lung Cancer. A Systematic Research Review. J Pain Symptom Manage. 2000;19(2):137-53.
33. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. J Thorac Oncol. 2007;2(8):706-14.
34. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. Cancer. 1997;80(8 Suppl):1588-94.
35. 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.
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. Neragi-Miandoab S. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management. Lung Cancer. 2006;54(1):1-9.
38. 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.
39. Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastases. Neurol Clin. 2003;21(1):1-23, vii.

40. 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.
41. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. J Clin Oncol. 2004;22(9):1589-97.
42. de Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, et al. Lung Cancer Symptom Scale Outcomes in Relation to Standard Efficacy Measures: An Analysis of the Phase III Study of Pemetrexed Versus Docetaxel in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2008;3(1):30-6.
43. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009;361(10):947-57.
44. Thongprasert S, Duffield E, Saijo N, Wu Y-L, Yang JC-H, Chu D-T, et al. Health-Related Quality-of-Life in a Randomized Phase III First-Line Study of Gefitinib Versus Carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients from Asia with Advanced NSCLC (IPASS). J Thorac Oncol. 2011;6(11):1872-80.
45. 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.
46. Silvestri G, Pritchard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. BMJ. 1998;317(7161):771-5.
47. Hirose T, Horichi N, Ohmori T, Kusumoto S, Sugiyama T, Shirai T, et al. Patients Preferences in Chemotherapy for Advanced Non-small-cell lung Cancer. Intern Med. 2005;44(2):107-13.
48. Cella D, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, Schiller JH, et al. Clinically Meaningful Improvement in Symptoms and Quality of Life for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Gefitinib in a Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2005;23(13):2946-54.
49. Cella DF, Bonomi AE, Lloyd SR, Tulsky DS, Kaplan E, Bonomi P. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung (FACT-L) quality of life instrument. Lung Cancer. 1995;12(3):199-220.
50. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2005;353(2):123-32.
51. Bezjak A, Tu D, Seymour L, Clark G, Trajkovic A, Zukin M, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: Quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. J Clin Oncol. 2006;24(24):3831-7.
52. 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.
53. 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.
54. EuroQol Group. EQ-5D User Guide. Basic Information on How to Use EQ-5D. Version 2.0. 2009 Mar 2009. Available from: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/User_Guide_v2_March_2009.pdf.

55. Schuette W, Tesch H, Büttner H, Krause T, Soldatenkova V, Stoffregen C. Second-line Treatment of Stage III/IV Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) with pemetrexed in routine clinical practice: Evaluation of performance status and health-related quality of life. BMC Cancer. 2012;12:14.
56. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al., editors. Phase III Study of Crizotinib vs Pemetrexed or Docetaxel Chemotherapy in Patients with Advanced ALK-Positive NSCLS (Profile 1007). 37th ESMO Congress; 2012; Wien.
57. Weickhardt AJ, Rothman MS, Salian-Mehta S, Kiseljak-Vassiliades K, Oton AB, Doebele RC, et al. Rapid-Onset Hypogonadism Secondary to Crizotinib Use in Men With Metastatic Nonsmall Cell Lung Cancer. Cancer. 2012.
58. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. Lancet Oncol. 2011;12(11):1004-12.
59. ClinicalTrials.gov. 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: Full Text. NCT00932893. Last Update 2012 May 22 [cited 2012 Jun 04]. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00932893.
60. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP). 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. NCT00932893. Last Update 2012 Sep 11 [cited 2012 Sep 11]. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00932893.
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 Event Involving the Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus. Statistical Analysis Plan (SAP). 2012 May 29. 2012.
62. 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.
63. Pfizer. Fachinformation. Xalkori 200/250 mg Hartkapseln. Stand: Oktober 2012.
64. Pfizer. Risk Management Plan for XALKORI (Crizotinib) for the Treatment of Previously Treated Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK-)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Version 3.0. 2012 Jun 12. 2012.
65. Shuster JJ. Median follow-up in clinical trials. J Clin Oncol. 1991;9(1):191-2.
66. Shaw AT, Yeap BY, Solomon B. Supplementary Webappendix. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis
Lancet Oncol. 2011(Supplement).
67. Clinical Trials. A Study Of Oral PF-02341066, A c-Met/Hepatocyte Growth Factor Tyrosine Kinase Inhibitor, In Patients With Advanced Cancer: NCT00585195. Last Update 2012 Sep 06
2012.
68. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP). A Study Of Oral PF-02341066, A c-Met/Hepatocyte Growth Factor Tyrosine Kinase Inhibitor, In Patients With Advanced Cancer. NCT00585195. Last Update 2012 Sep 11 [cited 2012 Sep 11]. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00585195.

69. ClinicalTrials.gov. 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: Full Text. NCT00932451. Last Update 2012 Sep 06 [cited 2012 Sep 18]. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00932451.
70. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP). 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. NCT00932451. Last Update 2012 Sep 11 [cited 2012 Sep 11]. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00932451.
71. Pfizer. Preliminary Full Clinical Study Report: PF-02341066. Protocol A8081001. Phase 1 Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of PF-01241066, a c-MET/HFGR Selective Tyrosine Kinase Inhibitor, Administered orally to Patients with Advanced Cancer. . 2011.
72. Pfizer. Clinical Data Addendum. Appendix 1. Table 13.4.3.1. Crizotinib Protocol A8081001 - Safety Update (Date of Data Snapshot: 15Mar2011). Summary of Overall Survival for the RP2D Cohort (NSCLC, ALK-Positive Only) - Safety Analysis Population. 2011 Apr 14. 2011.
73. Pfizer. Clinical Data Addendum. Appendix 1-0412. Table 13.1.1b. Crizotinib Protocol A8081001 - Safety Update(01JUN2011 Data Cutoff). Subject Evaluation Groups for the RP2D Cohort. 2011 Dec 15. 2011.
74. Pfizer. Clinical Data Addendum. Appendix 1a. Table 13.1.3.1b.e. Crizotinib Protocol A8081001 - Safety Update (01Jun2011 Data Cutoff). Subject Disposition for the RP2D Cohort - Safetey Analysis (Excluding the First Line Treatment Patients). 2012 Jan 23. 2012.
75. Ou SH, Azada M, Dy J, Stiber JA. Asymptomatic Profound Sinus Bradycardia (Heart Rate </=45) in Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated with Crizotinib. J Thorac Oncol. 2011;6(12):2135-7.
76. Kijima T, Takeuchi K, Tetsumoto S, Shimada K, Takahashi R, Hirata H, et al. Favorable response to crizotinib in three patients with echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase fusion-type oncogene-positive non-small cell lung cancer. Cancer Sci. 2011;102(8):1602-4.
77. Ou SH, Kwak EL, Siwak-Tapp C, Dy J, Bergethon K, Clark JW, et al. Activity of Crizotinib (PF02341066), a Dual Mesenchymal-Eepithelial Transition (MET) and Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitor, in a Non-small Cell Lung Cancer Patient with De Novo MET Amplification. J Thorac Oncol. 2011;6(5):942-6.
78. Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo WL, Shen Z, Tan W, et al. CSF Concentration of the Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitor Crizotinib. J Clin Oncol. 2011;29(15):e443-5.
79. Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, Dal Cin P, Antonescu CR, Jhanwar SC, et al. Crizotinib in ALK-Rearranged Inflammatory Myofibroblastic Tumor. N Engl J Med. 2010;363(18):1727-33.
80. Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2010;363(18):1693-703.
81. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. Lancet Oncol. 2012;13(10):1011-9.

82. Pfizer. Preliminary Clinical Study Report: Crizotinib (PF-02341066). Protocol A8081005. 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. 2011.
83. Pfizer. Clinical Data Addendum. Appendix 2. Table 13.1.1. Crizotinib Protocol A8081005 - Safety Update (01FEB2011 Data Cutoff). Subject Evaluation Groups - Safety Analysis Population: Preliminary CSR. 2011.
84. Pfizer. Clinical Data Addendum. Appendix 2-0412. Table 13.1.1. Crizotinib Protocol A8081005 - Safety Update (01JUN2011 Data Cutoff). Subject Evaluation Groups - Safety Analysis Population. 2011 Dec 20. 2011.
85. Pfizer. Clinical Data Addendum. Appendix 2-a. Table 13.1.3.1.1b. Crizotinib Protocol A8081005 - Safety Update (01Jun2011 Data Cutoff) Subject Disposition at End of Treatment - Safety Analysis Population in the 60-Day Safety Update). 2012 Jan 25. 2012.
86. Pfizer. Clinical Data Addendum. Appendix 2-b. Table 13.11.1 Crizotinib Protocol A8081005- (01Jun2011 Data Cutoff) Summary of EORTC QLQ C30 and LC13 Questionnaire Completion Rates by Cycle - Safety Analysis Population. 2012 Feb 17. 2012.
87. Ou SH. Crizotinib: a drug that crystallizes a unique molecular subset of non-small-cell lung cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2012;12(2):151-62.
88. Pfizer. Clinical Protocol A8081001. Phase 1 Safety, Pharmacokinetic and Pharmakodynamic Study of PF-02341066, A C-MET/HGFR Selective Tyrosine Kinase Inhibitor, Administered orally to Patients with Advanced Cancer. 2010.
89. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold K, Curran D, Bottomley A. Scoring Procedures. Brussels2001. Available from: http://www.readbag.com/eortc-be-home-qol-files-scmanualqlq-c30.
90. EMEA. Xalkori (crizotinib) 200 mg and 250 mg Hard Capsules. Day 120 - Responses 2012. Question 199-RMP-D120. Stand 2012 Mar 6.
91. Pfizer. Retrospective Analyses of Outcomes on Prior Pemetrexed or Doxcetaxel Treatment. Retrospective Analysis for Progression Free Survival on Crizotinib versus Time to Progression on prior Pemetrexed or Docetaxel Treatment in ALK-Positvie advanced NSCLC Patients from Study A8081005. Version Final 1.0 from 2012 March 15. 2012.
92. EMEA. Xalkori (crizotinib) 200 mg and 250 mg Hard Capsules. Day 120 - Responses 2012. Question - 105-CE-D120. Stand 2012 Mar 14.
93. Andersen PK, Gill RD. Cox's Regression Model for Counting Processes: A Large Sample Study. The Annals of Statistics. 1982;10(4):1100-20.
94. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature. 2007;448(7153):561-6.
95. Pfizer. Clinical Protocol A8081005. 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. 2009.
96. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2012. Non-Small Cell Lung Cancer 2012 [cited 2012 Mar 22]. Available from: http://lecba-rakoviny.cz/dokumenty/NCCN_Guidelines_sclc_2011.pdf.
97. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gem. § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-011, Crizotinib zur Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC. 2012.

98. EMA. EPAR XALKORI 2012.
99. . ESMO Vienna 2012. Congressdaily 2012 Oct 01.
100. Chustecka Z. Crizotinib Now Standard of Care for ALK+ NSCLC. Sep 30, 2012. Medscape Medical News; 2012.
101. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ticagrelor - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung Auftrag A11-02. Version 1.0. Stand 29.09.2011 2011.
102. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, et al. First-Line Gefitinib for Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations without Indication for Chemotherapy. J Clin Oncol. 2009;27(9):1394-400.
103. ClinicalTrials.gov. A Study Of Oral PF-02341066, A c-Met/Hepatocyte Growth Factor Tyrosine Kinase Inhibitor, In Patients With Advanced Cancer: Full Text. NCT00585195. Last Update 2012 May 8 [cited 2012 May 16]. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00585195.
104. Pfizer. A8081001. Statistical Analysis Plan. 2006.
105. ClinicalTrials.gov. 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: Results. NCT00932451. Last Update 2012 May 9 [cited 2012 May 16]. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00932451.
106. Pfizer. Protocol A8081005. 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. Statistical Analysis Plan (SAP). Version 2.0. 2010 Oct 27. 2011.
107. Pfizer. Xalkori (crizotinib) 200 mg and 250 mg Hard Capsules. Study A8081007 Top-Line-Summary. 2012.
108. ClinicalTrials.gov. Erlotinib Is Being Studied With Or Without An Investigational Drug, PF-02341066, In Patients With Lung Cancer. NCT00965731. Full Text. Last Update 2012 Sep 6 [cited 2012 Sep 28].
109. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP). Erlotinib Is Being Studied With Or Without An Investigational Drug, PF -02341066, In Patients With Lung Cancer. Phase 1/2, Open-Label, Randomized Study. NCT00965731. Last Update 2012 Sep 11 [cited 2012 Sep 28].
110. ClinicalTrials.gov. A Clinical Trial Testing The Efficacy Of Crizotinib Versus Standard Chemotherapy Pemetrexed Plus Cisplatin In Patients With ALK Positive Non Squamous Cancer Of The Lung (PROFILE 1014). NCT01154140. Full Text. Last Update 2012 Sep 10 [cited 2012 Sep 28].
111. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP). 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 PROFILE 1014. Phase 3, Randomized, Open-Label Study. NCT01154140. Last Update 2012 Sep 18 [cited 2012 Sep 28].
112. ClinicalTrials.gov. A8081029. A Study of Crizotinib versus Chemotherapy in Previously Untreated ALK Positive East Asian Non-Small Cell Lung Cancer Patients. Full Text. NCT01639001.Last Update Oct 22, 2012 [cited 2012 May 05].
113. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP). NCT01639001. A Study Of Crizotinib Versus Chemotherapy In Previously Untreated ALK Positive East

Asian Non-Small Cell Lung Cancer Patients. 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. Last Refreshed Oct 29, 2012 2012.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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.

Datenbankname EMBASE

Suchoberfläche OvidSP

Datum der Suche 05.11.2012

Zeitsegment 1974 to 2012 November 05

Suchfilter Kein Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	crizotinib/	635
2	crizotinib.ab,ti.	255
3	xalkori.ab,ti.	5
4	877399-52-5.rn.	550
5	PF-02341066.ab,ti.	62
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	697
7	lung non small cell cancer/	47207
8	non small cell lung cancer.ab,ti.	31905
9	non small cell lung carcinom$.ab,ti.	3456
10	nsclc.ti,ab.	23329
11	7 or 8 or 9 or 10	53201
12	6 and 11	482
13	"anaplastic lymphoma kinase"/	1439
14	anaplastic lymphoma kinase.ab,ti.	1137
15	ALK.ab,ti.	4385
16	13 or 14 or 15	4841
17	12 and 16	263

Datenbankname MEDLINE

Suchoberfläche Pubmed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)

Datum der Suche 05.11.2012

Zeitsegment Keine Einschränkung für Zeitsegment

Suchfilter Kein Suchfilter

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	"Crizotinib"[tiab]	170
2	"Xalkori"[tiab]	5
3	PF-02341066[tiab]	24
4	1 OR 2 OR 3	175
5	carcinoma, non-small-cell-lung[MeSH]	26882
6	"non small cell lung carcinoma"[tiab]	2225
7	"non small cell lung cancer"[tiab]	23493
8	"*NSCLC*"[tiab]	15988
9	5 OR 6 OR 7 OR 8	33937
10	"anaplastic lymphoma kinase" [tiab]	938
11	"ALK"[tiab]	3039
12	10 OR 11	3193
13	9 AND 12	274
14	4 AND 13	97

Datenbankname	The Cochrane Library
Suchoberfläche	Wiley-Blackwell DVD Version
Datum der Suche	05.11.2012
Zeitsegment	Ed. October 2012 (Updated October 17, 2012)
Suchfilter	Kein Filter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	crizotinib in Title, Abstract or Keywords	0
2	xalkori in Title, Abstract or Keywords	0
3	PF-02341066 in Title, Abstract or Keywords	0
4	MeSH descriptor Carcinoma, Non-Small-Cell Lung explode all trees	1967
5	"non small cell lung cancer" in Title, Abstract or Keywords	3161
6	"NSCLC" in Title, Abstract or Keywords	2105
7	"anaplastic lymphoma kinase" in Title, Abstract or Keywords	2
8	"ALK" in Title, Abstract or Keywords	80
9	(#1 OR #2 OR #3) AND (#4 OR #5 OR #6) AND (#7 OR #8)	0

Die bibliografische Literaturrecherche wurde für die Abschnitte 4.3.1.1.2, 4.3.2.2.1.2 und 4.3.2.3.1.2 im Modul 4 durchgeführt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

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

Studienregister: clinicaltrials

Internetadresse: http://www.clinicaltrials.gov

Datum der Suche: 18.09.2012

Suchstrategie:

- Search Term: crizotinib or PF-02341066
- Intervention: -
- Condition: -
- Recruitment: All studies
- Study type:
- Phase: -

Treffer: 37 Studien

Studienregister: WHO-Studienregister ICTRP

Internetadresse: http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx

Datum der Suche: 28.09.2012

Suchstrategie:

- Title: crizotinib or PF-02341066
- Condition: -
- Intervention: -
- Recruitement status: ALL

Treffer: 69 Einträge für 36 Studien

Die Suche wurde für die Abschnitte 4.3.1.1.3, 4.3.2.2.1.3 und 4.3.2.3.1.3 des Moduls 4 durchgeführt.

Für Abschnitt 4.3.1.1.3 wurde eine Filterung nach RCTs vorgenommen.

Für Abschnitt 4.3.2.2.1.3 wurde eine Filterung nach nichtrandomisierten, vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Die bibliographische Literaturrecherche wurde in drei Schritten vorgenommen:

- Suche nach RCT
- Suche nach relevanten nicht randomisierten, vergleichenden Studien
- Suche nach relevanten weiteren Untersuchungen

Für die Suche nach den RCT bei der bibliografischen Literaturrecherche wurde keine Publikation in die Volltext-Sichtung eingeschlossen.

Insgesamt wurden 15 Publikationen jeweils sowohl für die Suche nach den relevanten nicht randomisierten, vergleichenden Studien als auch für die Suche der relevanten weiteren Untersuchungen im Volltext gesichtet.

Als Publikationen relevanter nicht randomisierter, vergleichender Studien wurden 2 Volltexte identifiziert und in dieser Suche 13 Volltexte ausgeschlossen.

Eine Publikation zu einer relevanten weiteren Untersuchung wurde eingeschlossen und in dieser Suche wurden 13 Volltexte ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 11 Publikationen aufgrund des nicht geeigneten Publikationstyps (Poster und Abstracts), der nicht definierten Endpunkte und des nicht definierten Studientyps in allen drei Schritten der bibliographischen Literaturrecherche ausgeschlossen:

Tabelle 4-107 (Anhang) Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Publikation	**Ausschlussgrund**
Bang Y, Kwak EL, Shaw AT, Camidge DR, Iafrate AJ, Maki RG, et al. Clinical activity of the oral ALK inhibitor PF-02341066 in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer (*NSCLC*). Journal of Clinical Oncology. [Conference Abstract]. 2010 20 Jun;1).	Poster, Konferenz-Abstract, nicht Vollpublikation
Camidge DR, Bang Y, Iafrate AJ, Kwak EL, Maki RG, Solomon B, et al. Clinical activity of crizotinib (PF-02341066), in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer (*NSCLC*). Annals of Oncology. [Conference Abstract]. 2010 October;21:viii123.	Poster, Konferenz-Abstract, nicht Vollpublikation
Camidge DR, Bang Y, Kwak EL, Shaw AT, Iafrate AJ, Maki RG, et al. Progression-free survival (PFS) from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (*NSCLC*). Journal of Clinical Oncology. [Conference Abstract]. 2011 20 May; 1).	Poster, Konferenz-Abstract, nicht Vollpublikation
Camidge DR, Theodoro M, Maxson DA, Skokan M, O'Brien T, Lu X, et al. Correlations between the percentage of tumor cells showing an anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangement, ALK signal copy number, and response to crizotinib therapy in ALK fluorescence in situ hybridization-positive nonsmall cell lung cancer. Cancer. [Review]. 2012 15 Sep;118(18):4486-94.	Nicht definierte Endpunkte
Ellis PM, Blais N, Soulieres D, Ionescu DN, Kashyap M, Liu G, et al. A systematic review and Canadian consensus recommendations on the use of biomarkers in the treatment of non-small cell lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. [Review]. 2011 August;6(8):1379-91.	Nicht definierte Studientypen
French J, Tan W, Kang D, Bello A, Selaru P, Wilner K. Preliminary exposure response (ER) analysis of crizotinib in patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer. Clinical Pharmacology and Therapeutics. [Conference Abstract]. 2012 March;91:S132.	Poster, Konferenz-Abstract, nicht Vollpublikation
Kim DW, Blackhall F, Soria JC, Solomon B, Camidge DR, Riely GJ, et al. A global phase 2 study including efficacy, safety and patientreported outcomes (PROS) with crizotinib in patients (pts) with ALK-positive non-small cell lung cancer (*NSCLC*). European Journal of Cancer. [Conference Abstract]. 2011 September;47:S617.	Poster, Konferenz-Abstract, nicht Vollpublikation
Ou SHI, Salgia R, Clark J, Kwak EL, Camidge DR, Maki R, et al. Comparison of crizotinib (PF-02341066) pharmacokinetics between asian and non-asian patients with advanced malignancies. Journal of Thoracic Oncology. [Conference Abstract]. 2010 December;5):S382.	Poster, Konferenz-Abstract, nicht Vollpublikation
Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Iafrate AJ, Shapiro G, et al. Impact of crizotinib on survival in patients with advanced, ALK-positive *NSCLC* compared with historical controls. Journal of Clinical Oncology. [Conference Abstract]. 2011 20 May; 1).	Poster, Konferenz-Abstract, nicht Vollpublikation
Solomon B, Bang YJ, Camidge DR, Iafrate AJ, Kwak EL, Maki RG, et al. Timing of responses to crizotinib (PF-02341066) in anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive Patients with advanced non-small cell lung cancer (*NSCLC*). European Journal of Cancer, Supplement. [Conference Abstract]. 2010 November;8 (7):117.	Poster, Konferenz-Abstract, nicht Vollpublikation
Solomon B, Chiappori A, Lamb A, Gawlicki MC, Kim DW, Park K, et al. Preliminary characterization of visual events reported by patients (pts) receiving crizotinib for the treatment of advanced alk-positive non-small cell lung cancer (*NSCLC*). European Journal of Cancer. [Conference Abstract]. 2011 September;47:S231.	Poster, Konferenz-Abstract, nicht Vollpublikation

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-108 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Alle folgenden Studien wurden vor Einschluss des ersten Patienten abgebrochen ("cancelled")						
A8081017	nein	ja	nein	nein	nein	nein
A8081024	nein	ja	nein	nein	nein	nein
A8081026	nein	ja	nein	nein	nein	nein
A8081028	nein	ja	nein	nein	nein	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

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

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-109 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Laufende Studie, zu der nur Zwischenergebnisse verfügbar sind, die in die Bewertung eingehen						
A8081007 (NCT00932893)	ja	ja	nein	nein[d](107)	ja (59), (60)	nein
Laufende Studie, zu der keine (Zwischen-)Ergebnisse verfügbar sind						
A8081002 (NCT00965731)	nein	ja	nein	nein	ja (108), (109)	nein
Studien mit ausschließlich nicht-vorbehandelten Patienten						
A8081014 (NCT01154140)	nein	ja	nein	nein	ja (110), (111)	nein
Die folgende Studie wurde genehmigt, jedoch noch keine Patienten eingeschlossen						
A8081029 (NCT01639001)	nein	ja	nein	nein	ja (112), (113)	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.

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

d: Kein vollständiger Studienbericht verfügbar, aber es liegt eine Top-Line-Summary mit Zwischenergebnissen vor.

Anhang 4-F: 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 4-110 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 4-110 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-110 (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 nur 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 Bronchialkarzinoms 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 PopPPK-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, unakzep-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		tabler 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
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-Performance-Status 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Diarrhö 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Terminology • Criteria 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung, Stratifizierung nach ECOG-Performancestatus (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, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	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.
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 potentiellen 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-

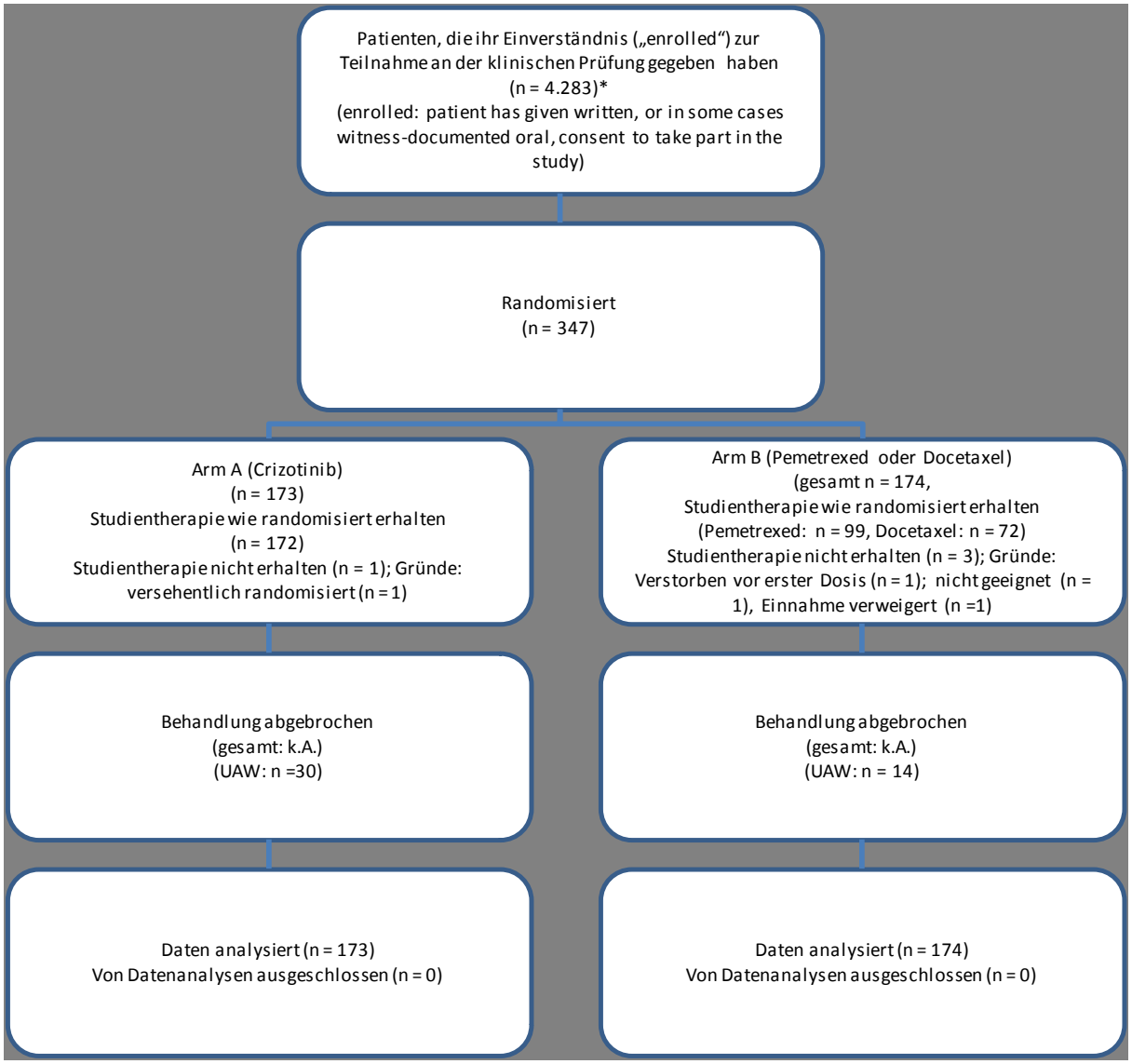
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		stratifizierten Tests, z.B. einseitigem Pearson. Zusätzlich werden Punktschätzer der Raten mit den entsprechenden zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervallen für jeden Behandlungsarm (Exaktmethode basierend auf F-Distribution) erstellt. Analyse der kontinuierlichen 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 wird 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 • Ophthalmologische Untersuchung
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	a) Crizotinibarm: 173; Chemotherapiearm: 174 b) Crizotinibarm: 172; Chemotherapiearm: 171 a) Crizotinibarm: 173; Chemotherapiearm: 174
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behand-	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	lung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
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 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.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patien-	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	ten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend, da die Studie noch nicht beendet wurde.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Abbildung 4-53: Flowchart zum Patientenfluss der Studie PROFILE 1007



* Die Angaben zur Anzahl der Patienten, die ihr Einverständnis zu einer Teilnahme an der Studie gegeben haben ("enrolled") bezieht sich auf die inzwischen n = 348 Patienten, die ran-

domisiert wurden. Die Analysen zu den vorläufigen Ergebnissen der Studie PROFILE 1007, die in diesem Dossier dargestellt werden, wurden auf der Datenbasis von n = 347 Patienten durchgeführt.

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROFILE 1007

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: PROFILE 1007

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Statistical Analysis Plan (SAP) Protocol A8081007 Version Final 2.0, 29.05.2012	SAP 2.0 1007
Clinical Protocol A8081007 Amendment 10, 10.11.2011	Clinical Protocol 1007
STUDY A8081007 TOP-LINE SUMMARY (Data with visits through 30 March 2012 are reflected in this report.)	TLS PROFILE 1007
Shaw et al. (2012) Phase III Study of Crizotinib vs Pemetrexed or Docetaxel Chemotherapy in Patients with Advanced ALK-Positive NSCLC (PROFILE 1007). Präsentation vom 28. September 2012 anlässlich des ESMO-Kogresses in Wien; Abstract 2862	Shaw ESMO 2012

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:
Es liegt eine randomisierte Zuteilung vor.

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:

Laut Prüfplan werden die Patienten, basierend auf zufällig permutierendem Blockdesign und mittels zentralisiertem Interactive Voice Response System (IVRS)/website, 1:1 entweder Crizotinib (Arm A) oder Pemetrexed/Docetaxel (Arm B) zugeteilt. Die Randomisierung ist stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0-1 vs. 2), Hirnmetastasen (ja/nein), vorheriger Behandlung mit EGFR-Inhibitor (ja/nein).

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:

Die Patienten werden, basierend auf zufällig permutierendem Blockdesign und mittels zentralisiertem Interactive Voice Response System (IVRS)/website, 1:1 entweder Crizotinib (Arm A) oder Pemetrexed/Docetaxel (Arm B) zugeteilt. Die Randomisierung ist stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0-1 vs. 2), Hirnmetastasen (ja/nein), vorheriger Behandlung mit EGFR-Inhibitor (ja/nein)

---

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 Anhaltspunkte 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:

Es erfolgte eine stratifizierte Randomisierung (nach ECOG-Performance-Status (0-1 vs. 2), Hirnmetastasen (ja/nein), vorheriger Behandlung mit EGFR-Inhibitor (ja/nein)). Subgruppenanalysen sind vorgesehen, können aber im vorliegenden Dossier noch nicht dargestellt werden, weil zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nur eine Topline-Summary vorlag

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

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:

Es handelt sich um eine offene Studie.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Die Behandler waren nicht verblindet, es ist eine offene Studie.
Es handelt sich um eine offene Studie.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)

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

Der Endpunkt wurde sowohl durch den Prüfarzt als auch durch eine unabhängige radiologische Beurteilung verblindet erhoben (Independent Radiology Review, IRR). Der Umgang mit Diskrepanzen in der Beurteilung ist methodisch festgelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 zumin-

dest 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In TLS dargestellte Analysen folgen den im SAP geplanten Analysen

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Im Studienbericht dargestellte Ergebnisse basieren auf Daten aus einer laufenden Studie. Hierdurch besteht ein grundsätzliches Verzerrungspotential durch eine unbalancierte Zensierung von Patienten, welche gut auf die jeweilige Studientherapie ansprechen bzw. zu Studienbeginn eine gute Prognose besitzen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Gesamtüberleben (Overall Survival)

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

Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

a) Im Studienbericht dargestellte Ergebnisse basieren auf Daten einer laufenden Studie. Hierdurch besteht ein grundsätzliches Verzerrungspotential durch eine unbalancierte Zensierung von Patienten, welche gut auf die jeweilige Studientherapie ansprechen bzw. zu Studienbeginn eine gute Prognose besitzen. b) Die OS-Interimsanalyse der TLS enthält OS-Daten, die nur einen Teil der gesamten Todesfälle ausmachen, die für die finale OS Analyse benötigt werden. Hierdurch kann der Vorteil von Crizotinib in Bezug auf OS unterschätzt werden. c) Patienten im Vergleichsarm können nach einer Progression der Erkrankung mit Crizotinib weiterbehandelt werden. Durch dieses Crossover kann der Zusatznutzen von Crizotinib bezogen auf den Endpunkt OS möglicherweise unterschätzt werden.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

a) Im Studienbericht dargestellte Ergebnisse basieren auf Daten einer laufenden Studie. Hierdurch besteht ein grundsätzliches Verzerrungspotential durch eine unbalancierte Zensierung von Patienten, welche gut auf die jeweilige Studientherapie ansprechen bzw. zu Studienbeginn eine gute Prognose besitzen. b) Die OS-Interimsanalyse der TLS enthält OS-Daten, die nur einen Teil der gesamten Todesfälle ausmachen, die für die finale OS Analyse benötigt werden. Hierdurch kann der Vorteil von Crizotinib in Bezug auf OS unterschätzt werden. c) Patienten im Vergleichsarm können nach einer Progression der Erkrankung mit Crizotinib weiterbehandelt werden. Durch dieses Crossover kann

der Zusatznutzen von Crizotinib bezogen auf den Endpunkt OS möglicherweise unterschätzt werden.

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)

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

Der Endpunkt wurde sowohl durch den Prüfarzt als auch durch eine unabhängige radiologische Beurteilung verblindet erhoben (Independent Radiology Review, IRR). Der Umgang mit Diskrepanzen in der Beurteilung ist methodisch festgelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der TLS dargestellte Analysen folgen den im SAP geplanten Analysen

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Adverse Events)

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

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

In die Analyse 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 Verzerrungspotential gerechnet werden muss.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Verträglichkeitsanalyse erfolgte gemäß SAP

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Relevante Gründe für die Einstufung sind: a) Durchschnittlich 4,7 Monate längere Behandlungszeit mit Crizotinib (7,7 Monate) als mit Pemetrexed oder Docetaxel (3 Monate). Daher besteht für die Patienten in der Crizotinib-Behandlungsgruppe ein längerer Beobachtungszeitraum. b) Das Studienprotokoll sieht vor, dass Patienten auch nach Erreichen des Enpunkts 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. c) 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 autreteten UE werden jedoch im Rahmen der Studie PROFILE 1005 und nicht im Rahmen der Studie PROFILE 1007 berichtet.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Relevante Gründe für dashohe Verzerrungspotenzial sind:: a) Durchschnittlich 4,7 Monate längere Behandlungszeit mit Crizotinib (7,7 Monate) als mit Pemetrexed oder Docetaxel (3 Monate). Daher besteht für die Patienten in der Crizotinib-Behandlungsgruppe ein längerer Beobachtungszeitraum. b) Das Studienprotokoll sieht vor, dass Patienten auch nach Erreichen des Enpunkts 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. c) 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 autreteten UE werden jedoch im Rahmen der Studie PROFILE 1005 und nicht im Rahmen der Studie PROFILE 1007 berichtet.

Endpunkte: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO) und Zeit bis zur Symptomverschlechterung (TTD)

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

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Für die Analyse werden Patienten der PRO-Evaluable-Population berücksichtigt. Die Zahl der Patienten in den Behandlungsarmen der PRO-Evaluable-Population ist geringer als in der FA-Population, allerdings in beiden Behandlungsarmen vergleichbar: Für die Crizotinibgruppe beträgt die Differenz n = 11 Patienten (6,4 %) und für die Chemotherapiegruppe n = 12 (6,9 %). Da die Differenz zwischen PRO-Evaluable- und FA-Population gering ist, wird von einem geringen verzerrenden Einfluss ausgegangen.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analyse erfolgte gemäß SAP

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Shaw et al. 2011

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: Shaw et al. 2011

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Shaw, A. T., B. Y. Yeap, et al. (2011). "Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis." Lancet Oncol **12**(11): 1004-1012.	Shaw_2011_Effect_of_Crizotinib
Supplement to: Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ,. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. Lancet Oncol 2011; published online September 19. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70232-7.	Shaw_2011_Effect_of_Crizotinib_Supplement

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Es geht klar aus den Angaben hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab.

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:

Die Gruppen wurden überwiegend zeitlich parallel untersucht, jedoch nicht ausschließlich in allen Teilen.

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 Anhaltspunkte 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:

Die Gruppen sind in Bezug auf Patientencharakteristika verglichen worden. Auf wichtige Einflussgrößen wurde eingegangen. Es wurden zusätzliche Subgruppenanalysen durchgeführt, um mögliche Verzerrungsaspekte zu klären.

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

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:

Für den überwiegenden Teil der Patienten ist bekannt, dass sie nicht verblindet waren. Die Crizotinib-Behandlung erfolgte im Rahmen einer offenen einarmigen Studie. Ob im Laufe der Behandlung mit anderen Therapieregimen einige Patienten zeitweise verblindet waren, ist nicht bekannt.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Crizotinib-Behandlung erfolgte im Rahmen einer offenen einarmigen Studie. Ob die Behandlung mit anderen Therapieregimen bei einigen Patienten zeitweise durch verblindete Behandler erfolgte, ist nicht bekannt. Die Auswertung der Daten erfolgte nicht verblindet.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☒ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Der Behandlungsarm entstammt einer einarmigen Crizotinib-Studie, die Vergleichsgruppen wurden jedoch außerhalb dieser klinischen Studie definiert. Daher entfällt die Möglichkeit, einen Vergleich zwischen prädefinierter Methodik des Studienaufbaus und der statistischen Analyse und der tatsächlich durchgeführten Methodik zu ziehen.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Die vorliegenden Angaben reichen für die Einstufung nicht aus. Es könnte u.a. ein Patientenselektionsbias vorliegen; es fehlen detaillierte Informationen zu den Begleittherapien, Unterschieden in den Standardtherapien und den post-Crizotinib-Therapien.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt..

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Gesamtüberleben (OS)

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

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Der Behandlungsarm entstammt der einarmigen Crizotinib-Studie, die Vergleichsgruppen wurden jedoch außerhalb dieser klinischen Studie definiert. Daher entfällt die Möglichkeit, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips zu beurteilen.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es wurden keine unplausiblen Angaben oder inadäquaten Methoden gefunden, aufgrund des methodischen Ansatzes einer retrospektiven Analyse können Aspekte mit Verzerrungspotential jedoch nicht ausgeschlossen werden.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Tabelle 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Weickhardt et al. 2012

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: Weickhardt et al. 2012

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Weickhardt AJ, Rothman M, Salian-Mehta S et al. Rapid -Onset Hypogonadism Secondary to Crizotinib Use in Men With Metastatic Nonsmall Cell Lung Cancer.	Weickhardt et al. 2012

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte retrospektive vergleichende Studie.

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:

Es wurde nicht expliziert angeben, ob die beiden vergleichenden Gruppen zeitlich parallel verfolgt wurden.

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 Anhaltspunkte 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:

Die beiden Gruppen sind im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen teilweise vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika).

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

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:

Es liegen keine Hinweise vor, ob die Patienten verblindet waren oder nicht.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise, ob die Behandler verblindet waren oder nicht.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhö-

hen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☒ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da die kompletten Unterlagen, die der Publikation zugrunde liegen, nicht vorliegen, kann nicht beurteilt werden, ob ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es gibt keinen Hinweis auf ein sonstiges Verzerrungspotenzial.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Unerwünschte Ereignisse

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

Bei dieser Studie ist unklar, ob der untersuchte Endpunkt (unerwünschte Ereignisse) verblindet erhoben wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:
Es gibt keinen Hinweis auf ein Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-114 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROFILE 1001

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: PROFILE 1001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Pfizer. Preliminary Full Clinical Study Report: PF-02341066. Phase I Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of PF-01241066, a c-MET/HFGR Selective Tyrosine Kinase Inhibitor, Administered orally to Patients with Advanced Cancer. 2011.	Clinical Study Report
Pfizer. Clinical Protocol A8081001. Phase I Safetym Pharmacokinetic and Pharmakodynamic Study of PF-02341066, A	Clinical Study Protocol

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
C-MET/HGFR Selective Tyrosine Kinase Inhibitor, Administered orally to Patients with Advanced Cancer. 2010.	
Pfizer. A8081001. Documentation of Statistical Methods. 2011.	Statistical Analysis Plan
Pfizer. Crizotinib (PF-02341066). Day 120 Clinical Data Addendum. Crizotinib. Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (*NSCLC*). 2012 Feb 17. 2012.	Day 120 Clinical Data Addendum
Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010 Oct 28;363(18):1693-703.	Kwak et al. 2010
Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. Lancet Oncol. 2012;13(10):1011-9.	Camidge et al. 2012

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Einarmige Studie, keine randomisierte Gruppenzuteilung

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:

Nicht zutreffend, keine randomisierte Studie

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:

Nicht zutreffend, es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Vergleichsgruppe.

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:

Nicht zutreffend, keine randomisierte Studie

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 Anhaltspunkte 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:

Nicht zutreffend, es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Vergleichsgruppe.

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

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:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht vergleichende Studie, weshalb eine Verblindung nicht erforderlich war.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht vergleichende Studie, weshalb eine

Verblindung nicht erforderlich war.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Alle im Dossier dargestellten Ergebnisse wurden entsprechend dem SAP bzw. den Anforderungen der EMA entsprechend durchgeführt.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Objektive Ansprechrate (ORR)

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

Für den Endpunkt ORR wurde die Tumorevaluation vom Prüfarzt durchgeführt (Response-Evaluable-Population). Für die IRR-RE-Population wurde die Tumorevaluation darüber hinaus auch unabhängig von einem Radiologen (IRR) durchgeführt. Damit liegen für diesen Endpunkt auch Ergebnisse vor, die nicht durch Kenntnis der Behandlung beeinflusst wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publika-

tionen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Gesamtüberleben (OS)

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

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Progressionsfreies Überleben (PFS)

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

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR)

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

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Dauer des Ansprechens (DR)

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

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt, da es nicht um eine randomisierte Studie handelt.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Krankheits-Kontrollrate (DCR)

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

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt, da es nicht um eine randomisierte Studie handelt.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Unerwünschte Ereignisse

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

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Tabelle 4-115 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROFILE 1005

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: PROFILE 1005

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Pfizer. Preliminary Clinical Study Report: Crizotinib (PF-02341066). Protocol A8081005. Phase II, 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. 2011.	Clinical Study Report
Pfizer. Clinical Protocol A8081005. Phase II, Open-Label Single Arm Study of the Efficacy and Safety of PF-02341066 in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	Clinical Study Protocol

(NSCLC) Harboring a Translocation or Inversion Involving the Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus. 2009.	
Pfizer. Protocol A8081005. Phase II, 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. Statistical Analysis Plan (SAP). Version 2.0. 2010 Oct 27. 2011.	Statistical Analysis Plan
Pfizer. Crizotinib (PF-02341066). Day 120 Clinical Data Addendum. Crizotinib. Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2012 Feb 17. 2012.	Day 120 Clinical Data Addendum

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Vergleichsgruppe.

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:

Nicht zutreffend, es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie.

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:

Nicht zutreffend, es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Vergleichsgruppe.

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:

Nicht zutreffend, es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie.

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 Anhaltspunkte 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:

Nicht zutreffend, es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Vergleichsgruppe.

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

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:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht vergleichende Studie ohne Verblindung.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht vergleichende Studie ohne Verblindung.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Alle im Dossier dargestellten Ergebnisse wurden entsprechend dem SAP bzw. den Anforderungen der EMA entsprechend durchgeführt.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Objektive Ansprechrate (ORR)

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

Für den Endpunkt ORR wurde die Tumorevaluation vom Prüfarzt durchgeführt (Response-Evaluable-Population und Mature-Efficacy-Population). Für die IRR-RE-Population wurde die Tumorevaluation darüber hinaus auch unabhängig von einem Radiologen (IRR) durchgeführt. Damit liegen für diesen Endpunkt auch Ergebnisse vor, die nicht durch Kenntnis der Behandlung beeinflusst wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Gesamtüberleben (OS)

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

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Progressionsfreies Überleben (PFS)

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

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR)

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

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Dauer des Ansprechens (DR)

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

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Krankheits-Kontrollrate (DCR)

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

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO)

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

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Unerwünschte Ereignisse

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

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.