Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ceritinib (Zykadia®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten, fortgeschrittenen, ALK-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.09.2016

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 8
Abkürzungsverzeichnis ... 13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 17
4.2 Methodik ... 31
4.2.1 Fragestellung ... 31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 32
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 35
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 ... 38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 40
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 52
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 53
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 55
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 61
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 61
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 61
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 61
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 64
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 65
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 66
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 75
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 76
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 77
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT ... 77
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT ... 82
4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – RCT ... 88
4.3.1.3.1.4 Intrakranielles Tumoransprechen – RCT ... 98
4.3.1.3.1.5 Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) – RCT ... 105

4.3.1.3.1.6 Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13) – RCT 115
4.3.1.3.1.7 Krankheitssymptomatik (LCSS) – RCT 127
4.3.1.3.1.8 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT 141
4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – RCT 146
4.3.1.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS) – RCT 155
4.3.1.3.1.11 Verträglichkeit – RCT 163
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 178
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben – RCT 180
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zum progressionsfreien Überleben – RCT 182
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zum Tumoransprechen – RCT 184
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik – RCT 186
4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zum Gesundheitszustand – RCT 192
4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT 194
4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – RCT 197
4.3.1.3.2.8 Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – RCT 199
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 205
4.3.2 Weitere Unterlagen 209
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 209
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 209
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 209
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 210
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 210
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 212
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 213
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 213
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 213
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 214
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 214
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 215
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 216
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 216
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 216
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 216
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 216
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 217
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 217
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 219
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 219
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 222

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 234
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 235
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 235
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 235
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 235
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 236
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 238
4.7 Referenzliste ... 239
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 255
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 260
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 263
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 264
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 274
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 290

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung .. 18
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens: Ceritinib vs. Chemotherapie 25
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung .. 35
Tabelle 4-4: Übersicht über die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse 51
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ 78
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ 83
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Tumoransprechen“ 89
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Tumoransprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-23: Operationalisierung von „Intrakranielles Tumoransprechen“ 99

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Intrakranielles Tumoransprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Intrakranielles Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ 106
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107
Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ ... 116
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118
Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ 128
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129
Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ 142
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144
Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ 147
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148
Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)" 156
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 157
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 157
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Verträglichkeit“ 164

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads 166
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse 167
Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für „Gesamtüberleben“ aus der Studie ASCEND-5: Interaktionstests 180
Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für „Gesamtüberleben“ aus der Studie ASCEND-5: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen 181
Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für „Progressionsfreies Überleben“ aus der Studie ASCEND-5: Interaktionstests 182
Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für „Progressionsfreies Überleben“ aus der Studie ASCEND-5: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen 183
Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für „Tumoransprechen“ aus der Studie ASCEND-5: Interaktionstests 184
Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen für „Tumoransprechen“ aus der Studie ASCEND-5: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen 185
Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen für „Krankheitssymptomatik“ aus der Studie ASCEND-5: Interaktionstests 186
Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen für „Krankheitssymptomatik“ aus der Studie ASCEND-5: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen 188
Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen für „Gesundheitszustand“ aus der Studie ASCEND-5: Interaktionstests 192
Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen für „Gesundheitszustand“ aus der Studie ASCEND-5: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen 193
Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus der Studie ASCEND-5: Interaktionstests 194
Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus der Studie ASCEND-5: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen 195
Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für „Verträglichkeit“ aus der Studie ASCEND-5: Interaktionstests 197
Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für „Verträglichkeit“ aus der Studie ASCEND-5: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen 198
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 210
Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 210
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 211
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 211

Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 212
Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 214
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 214
Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 215
Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 217
Tabelle 4-71: Ausmaß des Zusatznutzens: Ceritinib vs. Chemotherapie 229
Tabelle 4-72: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 235
Tabelle 4-73: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE 256
Tabelle 4-74: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE 257
Tabelle 4-75: Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library: Cochrane Database of Systematic Reviews 258
Tabelle 4-76: Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials 258
Tabelle 4-77: Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov 260
Tabelle 4-78: Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund 260
Tabelle 4-79: Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register 261
Tabelle 4-80: Suche im ICTRP Search Portal 261
Tabelle 4-81 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister ClinicalTrials.gov 264
Tabelle 4-82 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund 266
Tabelle 4-83 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister EU Clinical Trials Register 267
Tabelle 4-84 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem ICTRP Search Portal 270
Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ASCEND-5 (CLDK378A2303) 275
Tabelle 4-86 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASCEND-5 (CLDK378A2303) 291

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63

Abbildung 4-2: Design der Phase-III-Studie ASCEND-5 71

Abbildung 4-3: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kaplan-Meier-Kurven 80

Abbildung 4-4: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Tumorevaluation durch das BIRC – Kaplan-Meier-Kurven 85

Abbildung 4-5: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Tumorevaluation durch den Prüfarzt – Kaplan-Meier-Kurven 86

Abbildung 4-6: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zum ersten Ansprechen, Tumorevaluation durch das BIRC – Kaplan-Meier-Kurven 94

Abbildung 4-7: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dauer des Ansprechens, Tumorevaluation durch das BIRC – Kaplan-Meier-Kurven 94

Abbildung 4-8: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zum ersten Ansprechen, Tumorevaluation durch den Prüfarzt – Kaplan-Meier-Kurven 95

Abbildung 4-9: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dauer des Ansprechens, Tumorevaluation durch den Prüfarzt – Kaplan-Meier-Kurven 95

Abbildung 4-10: Ergebnisse für den Endpunkt „Intrakranielles Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dauer des intrakraniellen Ansprechens, Tumorevaluation durch das BIRC – Kaplan-Meier-Kurven 102

Abbildung 4-11: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Fatigue – Kaplan-Meier-Kurven ... 109

Abbildung 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dyspnoe – Kaplan-Meier-Kurven . 110

Abbildung 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen – Kaplan-Meier-Kurven 110

Abbildung 4-14: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schlaflosigkeit – Kaplan-Meier-Kurven 111

Abbildung 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Appetitverlust – Kaplan-Meier-Kurven 111

Abbildung 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übelkeit/Erbrechen – Kaplan-Meier-Kurven 112

Abbildung 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Obstipation – Kaplan-Meier-Kurven 112

Abbildung 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Diarrhö – Kaplan-Meier-Kurven 113

Abbildung 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dyspnoe – Kaplan-Meier-Kurven 120

Abbildung 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Husten – Kaplan-Meier-Kurven 120

Abbildung 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Bluthusten – Kaplan-Meier-Kurven 121

Abbildung 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen (Brust) – Kaplan-Meier-Kurven 121

Abbildung 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen (Arm/Schulter) – Kaplan-Meier-Kurven 122

Abbildung 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen (andere) – Kaplan-Meier-Kurven 122

Abbildung 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Haarausfall – Kaplan-Meier-Kurven 123

Abbildung 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mundschmerzen – Kaplan-Meier-Kurven 123

Abbildung 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Periphere Neuropathie – Kaplan-Meier-Kurven 124

Abbildung 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schluckbeschwerden – Kaplan-Meier-Kurven 124

Abbildung 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Fatigue – Kaplan-Meier-Kurven 132

Abbildung 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dyspnoe – Kaplan-Meier-Kurven 133

Abbildung 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Husten – Kaplan-Meier-Kurven 133

Abbildung 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Bluthusten – Kaplan-Meier-Kurven 134
Abbildung 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen – Kaplan-Meier-Kurven 134
Abbildung 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Appetitverlust – Kaplan-Meier-Kurven 135
Abbildung 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ASBI – Kaplan-Meier-Kurven 135
Abbildung 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Fatigue (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven 136
Abbildung 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dyspnoe (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven 136
Abbildung 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Husten (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven 137
Abbildung 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Bluthusten (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven 137
Abbildung 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven 138
Abbildung 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Appetitverlust (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven 138
Abbildung 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ASBI (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven 139
Abbildung 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Kaplan-Meier-Kurven 144
Abbildung 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität – Kaplan-Meier-Kurven 150
Abbildung 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Körperliche Funktion – Kaplan-Meier-Kurven 150
Abbildung 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Rollenfunktion – Kaplan-Meier-Kurven 151
Abbildung 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Emotionale Funktion – Kaplan-Meier-Kurven 151

Abbildung 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Kognitive Funktion – Kaplan-Meier-Kurven 152

Abbildung 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Soziale Funktion – Kaplan-Meier-Kurven 152

Abbildung 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Symptombedingtes Leiden – Kaplan-Meier-Kurven 159

Abbildung 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Aktivitätsbeeinträchtigung – Kaplan-Meier-Kurven 159

Abbildung 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Allgemeine Lebensqualität – Kaplan-Meier-Kurven 160

Abbildung 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Symptombedingtes Leiden (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven 160

Abbildung 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Aktivitätsbeeinträchtigung (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven 161

Abbildung 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Allgemeine Lebensqualität (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven 161

Abbildung 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse – Kaplan-Meier-Kurven 169

Abbildung 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4 – Kaplan-Meier-Kurven 170

Abbildung 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Kaplan-Meier-Kurven 170

Abbildung 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten – Kaplan-Meier-Kurven 171

Abbildung 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Kaplan-Meier-Kurven 171

Abbildung 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Herzerkrankungen – Kaplan-Meier-Kurven 172

Abbildung 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Leber- und Gallenerkrankungen – Kaplan-Meier-Kurven 172

Abbildung 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen des Nervensystems – Kaplan-Meier-Kurven 173

Abbildung 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes – Kaplan-Meier-Kurven 173

Abbildung 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Kaplan-Meier-Kurven 174

Abbildung 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Kaplan-Meier-Kurven 174

Abbildung 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4) – Kaplan-Meier-Kurven 175

Abbildung 4-68: Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie ASCEND-5 (Primäranalyse vom 26. Januar 2016) 289

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ASBI	Average Symptom Burden Index
bid	bis in die (lat., zweimal täglich)
BIRC	Blinded Independent Review Committee
BSC	Best Supportive Care
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete response
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Disease control rate
DFS	Disease-free survival
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EORTC-QLQ-LC13	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IA-Test	Interaktionstest
ICTRP	International Clinical Trials Registry
IDCR	Intracranial disease control rate
i. m.	intramuskulär

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to treat
i. v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal important difference
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCI	National Cancer Institute
n. e.	nicht erreicht
NSCLC	Non-small cell lung cancer
NYHA	New York Heart Association
OIRR	Overall intracranial response rate
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
PPS	Per-Protocol Set
PR	Partial response
PT	Preferred Term
qd	quaqua die (lat., einmal täglich)
QTcF	QT-Intervall korrigiert nach der Methode von Fridericia
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RPSFT	Rank-preserving structural failure time
RR	Risk Ratio
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
SOD	Sum of diameters
STE	Surrogate Threshold Effects

STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
ULN	Upper limit of normal
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ceritinib (Zykadia®) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt sind, auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zu ermitteln. Gemäß der Festlegung des G-BA erfolgt der Vergleich

- bei Patienten, für die eine Therapie mit Pemetrexed oder Docetaxel in Betracht kommt (das heißt insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder gegebenenfalls 2), gegenüber der Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel bzw.
- bei Patienten, für die eine solche Therapie nicht in Frage kommt (das heißt insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 oder gegebenenfalls 2), gegenüber Best Supportive Care (BSC).

Die Bewertung soll hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte *Mortalität* (Gesamtüberleben), *Morbidität* (progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen, intrakranielles Tumoransprechen, Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand), *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Verträglichkeit* erfolgen.

Da sich der Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber BSC implizit aus dem Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber Pemetrexed oder Docetaxel ergibt, wird der Nachweis des Zusatznutzens im Folgenden lediglich für die Population derjenigen Patienten, die für eine Therapie mit Pemetrexed oder Docetaxel in Betracht kommen, geführt. So ist weder anzunehmen, dass Ceritinib bei Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand keine Wirksamkeit zeigt, noch ist davon auszugehen, dass mit einer rein unterstützenden Behandlung in dieser Population ein besseres Behandlungsergebnis zu erzielen ist als bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand, bei deren Behandlung die deutliche Unterlegenheit von BSC gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel bereits in verschiedenen Studien belegt wurde.

Datenquellen

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter klinischer Studien vorgenommen. Hierzu wurden alle Studien zu Ceritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet gelistet, die an die Zulassungsbehörden übermittelt wurden bzw. an denen Novartis finanziell beteiligt ist oder war. Um einen möglichst vollständigen Studienpool für die Nutzenbewertung zu generieren,

wurde außerdem eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library durchgeführt. Zusätzlich wurde in den Suchregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Klinische Prüfungen Pharm-Net.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal nach laufenden, abgeschlossenen und abgebrochenen Studien mit Ceritinib im Indikationsgebiet „Lunge“ gesucht. Die Auswahl der relevanten Studien wurde anhand von prädefinierten Selektionskriterien durch zwei Reviewer unabhängig voneinander vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Selektion von Studien für die Nutzenbewertung von Ceritinib basierte auf vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Eine Übersicht über diese Kriterien ist in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt sind
E2	Intervention	Ceritinib (Zykadia®)
E3	Vergleichstherapie	Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte: • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Tumoransprechen • Intrakranielles Tumoransprechen • Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13, LCSS) • Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30, LCSS) • Verträglichkeit
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie
Ausschlusskriterien		
A1	Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen	
A2	Review, Übersichtsartikel, Kommentar, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum	
A3	Tierexperimentelle Studien, *In-vitro*-Untersuchungen	

Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC-QLQ-LC13, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; LCSS, Lung Cancer Symptom Scale; NSCLC, Non-small cell lung cancer; VAS, visuelle Analogskala

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

Da sie die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen (Evidenzstufe 1b). Zur Bewertung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise wurde außerdem das Verzerrungspotenzial der relevanten Studien beurteilt. Entsprechend den Vorgaben der AM-NutzenV wurden dabei sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Aspekte berücksichtigt. Da nur eine Studie in die Bewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie ASCEND-5, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel, bei Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC evaluiert wurden. Die Ergebnisse lassen sich für die patientenrelevanten Endpunkte wie folgt zusammenfassen (Tabelle 4-2):

<u>Gesamtüberleben</u>

Für das Gesamtüberleben zeigte sich bislang kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceritinib und der Kontrolle (HR = 1,00 [0,67-1,49]; p = 0,496). Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass bereits zum Zeitpunkt der Primäranalyse 64,7% der Patienten von der Vergleichstherapie auf die Therapie mit Ceritinib gewechselt waren, weshalb von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Ceritinib auszugehen ist.

<u>Progressionsfreies Überleben</u>

In Bezug auf den primären Studienendpunkt, das progressionsfreie Überleben, ergab sich ein deutlicher Vorteil für die Ceritinib-Therapie. So verlängerte sich das mediane progressionsfreie Überleben von 1,6 Monaten im Chemotherapie-Arm auf 5,4 Monate im Ceritinib-Arm, was einer statistisch signifikanten Senkung des Mortalitäts- bzw. Progressionsrisikos um 51% entspricht (HR = 0,49 [0,36-0,67]; p < 0,001).

<u>Tumoransprechen</u>

Sowohl die Gesamtansprechrate als auch die Krankheitskontrollrate waren mit 39,1% (vs. 6,9%) und 76,5% (vs. 36,2%) in der Ceritinib-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Vergleichsgruppe (jeweils p < 0,0001) und bestätigen damit die Überlegenheit der Ceritinib-Therapie gegenüber der Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel.

Intrakranielles Tumoransprechen

Auch für das intrakranielle Ansprechen zeigte sich der Vorteil von Ceritinib. Die intrakranielle Krankheitskontrollrate konnte statistisch signifikant von 52,2% unter der Chemotherapie auf 71,2% unter Ceritinib gesteigert werden (p = 0,0244). Die intrakranielle Gesamtansprechrate war im Ceritinib-Arm ebenfalls höher als im Kontrollarm (10,6% vs. 3,0%; p = 0,0802)[1].

Krankheitssymptomatik

Die krankheitsbedingten Symptome wurden in ASCEND-5 mittels der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 sowie über die indikationsspezifischen Instrumente EORTC-QLQ-LC13 und LCSS erfasst. Aufgrund der variablen Beobachtungszeiten in den Studienarmen erfolgte die Auswertung auf Basis von Time-to-Event-Analysen. Wie die Ergebnisse dieser Analysen zeigen, war die Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik für nahezu alle untersuchten Symptome unter Ceritinib länger als unter der Chemotherapie. Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ceritinib zeigte sich für die Symptome Fatigue, Schlaflosigkeit, Dyspnoe, Husten und Schmerzen. Für Haarausfall, Mundschmerzen, periphere Neuropathie und Schluckbeschwerden sowie für den Average Symptom Burden Index des LCSS war der Vorteil der Ceritinib-Therapie ebenfalls statistisch signifikant. Das Risiko einer Verschlechterung der Symptomatik konnte unter Ceritinib für die einzelnen Symptome um 51%-94% gesenkt werden, während sich die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um bis zu 13,8 Monate verlängerte. Dagegen ergab sich für keines der untersuchten Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceritinib.

Gesundheitszustand

Für die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemessen mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D konnte ebenfalls eine statistisch signifikante Verlängerung von 4,4 Monaten in der Chemotherapie-Gruppe auf 19,7 Monate in der Ceritinib-Gruppe erreicht werden (HR = 0,28 [0,16-0,48]; p < 0,001).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Lebensqualitätsskalen des EORTC-QLQ-C30 sowie des LCSS erhoben. Analog zur Operationalisierung der Krankheitssymptomatik erfolgte die Auswertung der Ergebnisse auf Basis von Überlebenszeitanalysen. Dabei zeigte sich, dass eine Verschlechterung der Lebensqualität unter Ceritinib über alle Bereiche hinweg später eintrat als unter der Chemotherapie mit Pemetrexed oder Doce-

[1] Im Gegensatz zur intrakraniellen Krankheitskontrollrate sind die Ergebnisse zur intrakraniellen Gesamtansprechrate aufgrund der hohen Zahl der Patienten ohne messbare Hirnläsionen zu Studienbeginn nur von eingeschränkter Aussagekraft (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Bei Patienten mit messbaren Hirnläsionen betrug die intrakranielle Gesamtansprechrate 26,1% unter Ceritinib bzw. 4,3% unter der Chemotherapie.

taxel. Ein statistisch signifikanter Vorteil von Ceritinib ergab sich für drei der fünf Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 (körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion) sowie für alle drei zur Messung der Lebensqualität vorgesehenen summativen Fragen des LCSS (allgemeine Lebensqualität, symptombedingtes Leiden, Aktivitätsbeeinträchtigung). Das Risiko einer Verschlechterung der Lebensqualität war im Ceritinib-Arm für die einzelnen Skalen dabei um 54%-75% reduziert, die mediane Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung konnte um bis zu 11,1 Monate verlängert werden.

Verträglichkeit

Da die mittlere Behandlungsdauer im Ceritinib-Arm deutlich länger war als im Komparator-Arm (36,4 Wochen vs. 13,4 Wochen), wurde für alle Operationalisierungen eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hilfe von Time-to-Event-Analysen durchgeführt. Wie die Ergebnisse dieser Analysen zeigen, konnte für die Systemorganklassen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ ein statistisch signifikanter Vorteil der Ceritinib-Therapie nachgewiesen werden, während sich lediglich für „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceritinib zeigte. Für die weiteren untersuchten Schadenendpunkte wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet, die Zeit bis zum ersten schweren bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignis war im Ceritinib-Arm aber jeweils länger als im Kontrollarm. Insgesamt belegen die vorgelegten Daten damit einen geringeren Schaden von Ceritinib gegenüber der Chemotherapie.

Zusammenfassung

Wie die vorgelegten Daten belegen, führt die Therapie mit Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer deutlichen Senkung des Progressionsrisikos, einer Verbesserung sowohl des extra- als auch des intrakraniellen Tumoransprechens, einer für die Patienten spürbar längeren Kontrolle der belastenden Krankheitssymptomatik sowie einem längerfristigen Erhalt des allgemeinen Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitiger Verminderung von teilweise schweren Nebenwirkungen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ist nach wie vor außerordentlich schlecht. Unter der Standardchemotherapie liegt das mediane Gesamtüberleben bei nur 8 bis 12 Monaten. Zugleich ist die Erkrankung in diesem Stadium mit einer ausgeprägten Tumor-

symptomatik sowie einem erheblichen Verlust an Lebensqualität assoziiert. Durch die Einführung von Crizotinib hat die Therapie des ALK-positiven NSCLC zwar eine deutliche Verbesserung erfahren, allerdings erleiden die meisten Patienten innerhalb von 12 Monaten nach Therapiebeginn erneut einen Progress. Nach dem Versagen von Crizotinib sind die Therapieoptionen limitiert. Eine große Herausforderung ist zudem die Therapie von Hirnmetastasen, die insbesondere nach Progress unter Crizotinib bei vielen Patienten diagnostiziert werden. Mit Ceritinib steht mehrfach vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung, die selbst nach Versagen von Crizotinib hohe Remissionsraten bewirkt, die Krankheitsprogression verzögert, zu einer lang anhaltenden Kontrolle der Krankheitssymptome sowie einer Stabilisierung der Lebensqualität führt und außerdem eine gute Wirksamkeit gegen Hirnmetastasen besitzt.

Basierend auf den überzeugenden Ergebnissen der Phase-I- und Phase-II-Studien hat die Europäische Kommission eine bedingte Zulassung für Ceritinib ausgesprochen, um Betroffenen das Medikament schnellstmöglich zur Verfügung zu stellen. Die Nutzenbewertung beruht auf den mittlerweile vorliegenden Ergebnissen der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie ASCEND-5, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel, bei Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC evaluiert wurden. Aufgrund der hohen Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzuschätzen. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Auf Grundlage der erbrachten Nachweise begründet sich der Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber der Chemotherapie im Hinblick auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dabei wie folgt (Tabelle 4-2):

<u>Mortalität</u>

Für das Gesamtüberleben zeigte sich in der ASCEND-5-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceritinib und der Chemotherapie, allerdings betrug der Anteil der Therapiewechsler bei der Auswertung bereits 64,7%. Da die Effekte der Ceritinib-Therapie somit auch in den Vergleichsarm der Studie eingehen, stellt das in der Studie geschätzte Gesamtüberleben keinen validen Schätzer für die Überlebenszeit unter der Chemotherapie dar. Tatsächlich liegt das mediane Gesamtüberleben unter Ceritinib in der ASCEND-5-Studie trotz der Tatsache, dass alle Patienten mindestens zwei Vorbehandlungen erhalten hatten, mit 18,1 Monaten deutlich über der in der Literatur berichteten Überlebenszeit von Patienten mit vorbehandeltem, fortgeschrittenem NSCLC unter Docetaxel oder Pemetrexed, das selbst in der zweiten Therapielinie mit maximal 5,5 bis 10,3 Monaten angegeben wird. Auch wenn der Zusatznutzen in der Kategorie „Mortalität“ aufgrund des Studiendesigns von ASCEND-5 und

der dadurch bedingten hohen Zahl an Therapiewechslern **formell als nicht belegt** eingestuft werden muss, lassen die Ergebnisse damit auf eine im vorliegenden Anwendungsgebiet **bislang nicht erreichte deutliche Verlängerung der Überlebenszeit** unter Ceritinib schließen.

Morbidität

Wie die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten zeigen, wird unter der Ceritinib-Therapie eine langfristige Stabilisierung des Krankheitsgeschehens, eine lang andauernde Kontrolle der belastenden Krankheitssymptome sowie ein spürbar längerer Erhalt des Gesundheitszustandes erreicht. Die vielfältigen Symptome der Erkrankung und insbesondere die mit der Progression verbundene Verschlechterung der Symptomatik und des Gesundheitszustandes stellen eine für die Patienten bedeutende Krankheitslast dar, die zu einer gravierenden Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt. Wie auch der G-BA in früheren Verfahren festgestellt hat, handelt es sich insbesondere bei den für das Lungenkarzinom charakteristischen Symptomen Husten, Atemnot und Schmerz um für die Patienten bedeutsame Symptome. Mit der Verzögerung der Progression sowie der Verbesserung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes kommt es somit zu einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung. Darüber hinaus sind die anhaltende Reduktion der Tumorlast und die verzögerte Progression durch die Wahrnehmung einer längerfristigen Krankheitskontrolle sowie den Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation für die Patienten als spürbare Verbesserung der Erkrankung erfahrbar. Von hohem klinischen Nutzen für die Patienten ist außerdem die gute intrakranielle Wirksamkeit von Ceritinib, da so nicht nur die durch Hirnmetastasen bedingte Symptomatik gelindert, sondern auch die Notwendigkeit zur Durchführung einer Ganzhirnbestrahlung vermieden werden kann, die häufig mit gravierenden Nebenwirkungen assoziiert ist und die Lebensqualität spürbar beeinträchtigt. Nach den Kriterien der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich somit in der Nutzenkategorie „Morbidität“ im Vergleich zur Chemotherapie ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Ceritinib.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erfassung von Lebensqualitätsparametern mit Hilfe standardisierter, validierter Fragebögen ergab zudem, dass die Ceritinib-Therapie im Vergleich zur Chemotherapie einen deutlich längeren Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewirkt. Die Vorteile von Ceritinib in der Nutzendimension „Lebensqualität“ unterstützen damit die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten und bestätigen die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung unter Ceritinib. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da einem Erhalt der Lebensqualität in der palliativen Therapiesituation, in der gewöhnlich keine Heilung mehr zu erwarten ist, ein hoher Stellenwert beigemessen wird. Entsprechend den Kriterien der AM-NutzenV sowie der

Bewertungspraxis des G-BA ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie somit auch in der Kategorie „Lebensqualität“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Ceritinib.

Verträglichkeit

Wie die Ergebnisse der ASCEND-5-Studie zeigen, ist die Ceritinib-Therapie im Vergleich zur Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel zudem mit einer relevanten Vermeidung von teilweise gravierenden Nebenwirkungen assoziiert. Von besonderer Bedeutung ist hierbei die nahezu vollständige Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ unter Ceritinib. Gegenüber der Vergleichstherapie konnte das Risiko für das Auftreten eines derartigen Ereignisses unter Ceritinib um 97% reduziert werden (HR = 0,03 [0,00-0,20]; p < 0,001). Darüber hinaus zeigten sich für drei weitere Systemorganklassen Vorteile für Ceritinib, während sich nur für eine Operationalisierung ein Nachteil von Ceritinib ergab. Für die Gesamteinschätzung ist neben der größeren Zahl der statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von Ceritinib insbesondere die höhere Ergebnissicherheit für diese Operationalisierungen (vgl. Abschnitt 4.4.1) und – für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – der höhere Schweregrad der untersuchten Ereignisse sowie die Größe des beobachteten Effekts maßgeblich. Zusammenfassend wird unter Ceritinib im Vergleich zur Chemotherapie somit eine bedeutsame Vermeidung schwerer sowie anderer Nebenwirkungen erreicht. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV ist daher in der Kategorie „Verträglichkeit“ ebenfalls ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Fazit

Der Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber der Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel bei Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC ergibt sich aus der Verzögerung der Krankheitsprogression, der Erhöhung der extra- und intrakraniellen Remissionsraten, der Kontrolle der belastenden Krankheitssymptomatik, der Verminderung von unter anderem schweren Nebenwirkungen sowie dem andauernden Erhalt des allgemeinen Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der Gesamtschau verbleiben also fast ausschließlich positive Effekte, wobei eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird, insbesondere eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung sowie eine bedeutsame Vermeidung schwerer und anderer Nebenwirkungen. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtung, des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung ist der Zusatznutzen von Ceritinib damit für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **beträchtlich** einzustufen.

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens: Ceritinib vs. Chemotherapie

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit**[*]	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median (Monate): 18,1 vs. 20,1 HR: 1,00 [0,67 – 1,49] p = 0,496	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben[†]	Median (Monate): 5,4 vs. 1,6 HR: 0,49 [0,36 – 0,67] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Tumoransprechen[†]		**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Gesamtansprechrate	39,1% vs. 6,9% RR: 5,67 [2,80 – 11,50] p < 0,0001	
Krankheitskontrollrate	76,5% vs. 36,2% RR: 2,11 [1,63 – 2,75] p < 0,0001	
Zeit bis zum ersten Ansprechen	Median (Wochen): 6,7 vs. 7,4	
Dauer des Ansprechens	Median (Monate): 6,9 vs. 8,3 Wahrscheinlichkeit: hoch	
Intrakranielles Tumoransprechen		**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Intrakranielle Gesamtansprechrate[‡]	10,6% vs. 3,0% RR: 3,55 [0,77 – 16,48] p = 0,0802	
Intrakranielle Krankheitskontrollrate	71,2% vs. 52,2% RR: 1,36 [1,03 – 1,80] p = 0,0244	
Dauer des intrakraniellen Ansprechens	Median (Monate): 8,3 vs. n. e. Wahrscheinlichkeit: hoch	
Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung[**]		
Fatigue	Median (Monate): 14,2 vs. 1,7 HR: 0,38 [0,24 – 0,59] p < 0,001	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Dyspnoe	Median (Monate): 22,1 vs. 8,3 HR: 0,26 [0,13 – 0,51] p < 0,001	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit**[*]	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Schmerzen	Median (Monate): 15,3 vs. 6,9 HR: 0,48 [0,28 – 0,83] p = 0,008	
Schlaflosigkeit	Median (Monate): n. e. vs. 9,7 HR: 0,49 [0,26 – 0,93] p = 0,026	
Appetitverlust	Median (Monate): n. e. vs. 13,8 HR: 0,82 [0,46 – 1,47] p = 0,499	
Übelkeit/Erbrechen	Median (Monate): 21,3 vs. 5,8 HR: 0,63 [0,36 – 1,09] p = 0,096	
Obstipation	Median (Monate): n. e. vs. 13,8 HR: 0,72 [0,35 – 1,48] p = 0,364	
Diarrhö	Median (Monate): 11,2 vs. n. e. HR: 1,84 [0,98 – 3,45] p = 0,055 Wahrscheinlichkeit: hoch[§]	
Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung[**]		
Dyspnoe	Median (Monate): 15,3 vs. 5,6 HR: 0,29 [0,17 – 0,49] p < 0,001	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Husten	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,30 [0,14 – 0,66] p = 0,002	
Bluthusten	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,35 [0,04 – 2,79] p = 0,306	
Schmerzen (Brust)	Median (Monate): n. e. vs. 12,5 HR: 0,41 [0,19 – 0,89] p = 0,019	
Schmerzen (Arm/Schulter)	Median (Monate): n. e. vs. 12,5 HR: 0,32 [0,15 – 0,69] p = 0,003	
Schmerzen (andere)	Median (Monate): n. e. vs. 6,9 HR: 0,30 [0,17 – 0,52] p < 0,001	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit**[*]	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Haarausfall	Median (Monate): n. e. vs. 1,0 HR: 0,06 [0,03 – 0,13] p < 0,001	
Mundschmerzen	Median (Monate): n. e. vs. 9,7 HR: 0,20 [0,09 – 0,45] p < 0,001	
Periphere Neuropathie	Median (Monate): n. e. vs. 8,3 HR: 0,19 [0,10 – 0,37] p < 0,001	
Schluckbeschwerden	Median (Monate): n. e. vs. 12,5 HR: 0,25 [0,11 – 0,55] p < 0,001	
	Wahrscheinlichkeit: hoch[§]	
Krankheitssymptomatik (LCSS) – Zeit bis zur Verschlechterung[**]		
Fatigue	Median (Monate): 15,3 vs. 4,4 HR: 0,45 [0,27 – 0,74] p = 0,001	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Dyspnoe	Median (Monate): 20,1 vs. 8,5 HR: 0,34 [0,19 – 0,61] p < 0,001	
Husten	Median (Monate): n. e. vs. 8,6 HR: 0,21 [0,10 – 0,44] p < 0,001	
Bluthusten	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,46 [0,12 – 1,69] p = 0,231	
Schmerzen	Median (Monate): n. e. vs. 8,6 HR: 0,38 [0,21 – 0,69] p < 0,001	
Appetitverlust	Median (Monate): 18,3 vs. 6,9 HR: 0,55 [0,32 – 0,94] p = 0,029	
ASBI	Median (Monate): 21,3 vs. 8,6 HR: 0,40 [0,21 – 0,75] p = 0,004	
	Wahrscheinlichkeit: hoch[§]	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung$		
VAS Score	Median (Monate): 19,7 vs. 4,4 HR: 0,28 [0,16 – 0,48] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch§	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung$		
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Median (Monate): 16,7 vs. n. e. HR: 0,76 [0,42 – 1,37] p = 0,360	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Körperliche Funktion	Median (Monate): n. e. vs. 4,4 HR: 0,25 [0,14 – 0,44] p < 0,001	
Rollenfunktion	Median (Monate): 14,2 vs. 3,3 HR: 0,34 [0,21 – 0,56] p < 0,001	
Emotionale Funktion	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,48 [0,22 – 1,03] p = 0,056	
Kognitive Funktion	Median (Monate): 15,3 vs. 8,6 HR: 0,60 [0,34 – 1,07] p = 0,078	
Soziale Funktion	Median (Monate): 15,2 vs. 4,4 HR: 0,37 [0,23 – 0,60] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch§	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS) – Zeit bis zur Verschlechterung**		
Symptombedingtes Leiden	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,44 [0,23 – 0,88] p = 0,017	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Aktivitätsbeeinträchtigung	Median (Monate): 18,0 vs. 6,9 HR: 0,46 [0,27 – 0,77] p = 0,003	
Allgemeine Lebensqualität	Median (Monate): 15,2 vs. 4,4 HR: 0,43 [0,27 – 0,69] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch§	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 2,1 vs. 1,1 HR: 0,79 [0,57 – 1,08] p = 0,133	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Median (Monate): 11,9 vs. 10,1 HR: 0,69 [0,43 – 1,08] p = 0,104	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,89 [0,41 – 1,94] p = 0,763	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SOCs) – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Median (Monate): 2,3 vs. 0,9 HR: 0,59 [0,41 – 0,83] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: hoch£	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**
Herzerkrankungen	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,48 [0,64 – 3,42] p = 0,355	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Leber- und Gallenerkrankungen	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,22 [0,35 – 4,26] p = 0,756	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems	Median (Monate): 11,3 vs. 4,9 HR: 0,46 [0,29 – 0,72] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch£	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Median (Monate): n. e. vs. 12,0 HR: 0,67 [0,42 – 1,07] p = 0,090	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Median (Monate): 19,1 vs. 2,1 HR: 0,42 [0,28 – 0,62] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch£	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Median (Monate): 0,1 vs. 1,5 HR: 3,00 [2,17 – 4,14] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,03 [0,00 – 0,20] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch£	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**

* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen

† gezeigt sind die Ergebnisse der Evaluation durch das verblindete unabhängige Expertenkomitee (BIRC)

‡ Im Gegensatz zur intrakraniellen Krankheitskontrollrate sind die Ergebnisse zur intrakraniellen Gesamtansprechrate aufgrund der hohen Zahl der Patienten ohne messbare Hirnläsionen zu Studienbeginn nur von eingeschränkter Aussagekraft, da diese Patienten lediglich bei Erreichen eines vollständigen Ansprechens als Responder für diesen Endpunkt gezählt werden können (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Bei Patienten mit messbaren Hirnläsionen zu Studienbeginn betrug die intrakranielle Gesamtansprechrate 26,1% unter Ceritinib im Vergleich zu 4,3% unter der Chemotherapie.

** eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen

§ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da sowohl Richtung als auch Größe der beobachteten Effekte mit denen objektiv erfasster Zielgrößen wie dem progressionsfreien Überleben, dem Tumoransprechen und dem Auftreten unerwünschter Ereignisse korrelieren, die wiederum in direktem Zusammenhang mit der belastenden Krankheitssymptomatik und der Verschlechterung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität stehen (siehe Abschnitt 4.4.1)

$ Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen

£ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da trotz der längeren Beobachtungsdauer im Ceritinib-Arm weniger Ereignisse auftraten (siehe Abschnitt 4.4.1)

Abkürzungen: ASBI, Average Symptom Burden Index; BIRC, Blinded Independent Review Committee; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC-QLQ-LC13, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; LCSS, Lung Cancer Symptom Scale; n. e., nicht erreicht; RR, Risk Ratio; SOC, System Organ Class; VAS, visuelle Analogskala

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ceritinib (Zykadia®) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt sind, auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zu ermitteln. Entsprechend der Festlegung des G-BA erfolgt der Vergleich dabei

- bei Patienten, für die eine Therapie mit Pemetrexed oder Docetaxel in Betracht kommt (das heißt insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder gegebenenfalls 2), gegenüber der Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel bzw.
- bei Patienten, für die eine solche Therapie nicht in Frage kommt (das heißt insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 oder gegebenenfalls 2), gegenüber Best Supportive Care (BSC).

Die Bewertung soll hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte *Mortalität* (Gesamtüberleben), *Morbidität* (progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen, intrakranielles Tumoransprechen, Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand), *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Verträglichkeit* erfolgen.

Da sich der Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber BSC implizit aus dem Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber Pemetrexed oder Docetaxel ergibt, wird der Nachweis des Zusatznutzens im Folgenden lediglich für die Population derjenigen Patienten, die für eine Therapie mit Pemetrexed oder Docetaxel in Betracht kommen, geführt. So ist weder anzunehmen, dass Ceritinib bei Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand keine Wirksamkeit zeigt, noch ist davon auszugehen, dass mit einer rein unterstützenden Behandlung in dieser Population ein besseres Behandlungsergebnis zu erzielen ist als bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand, bei deren Behandlung die deutliche Unterlegenheit von BSC gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel bereits in verschiedenen Studien belegt wurde (1;2).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Nach der oben formulierten Fragestellung wurden folgende Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung berücksichtigt:

Patientenpopulation:

Die Patientenpopulation soll erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt sind, einschließen (3). Analog zur Definition des G-BA bei der Nutzenbewertung von Crizotinib wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten in einem fortgeschrittenen, nicht mehr mit kurativer Intention behandelbaren Stadium IIIB oder IV befinden (4). Wie der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch festhält, wird außerdem davon ausgegangen, dass die Patienten bereits eine Therapie mit Crizotinib sowie eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben, und auch der Beschluss des G-BA über die erste Nutzenbewertung von Ceritinib vom 17. Dezember 2015 bezieht sich explizit

auf Patienten in der dritten Therapielinie (5;6). Dementsprechend bezieht sich die vorliegende Nutzenbewertung (Neubewertung nach Fristablauf) ebenfalls ausschließlich auf die Therapiesituation, in der Patienten bereits Crizotinib sowie mindestens eine weitere Therapie erhalten haben. Die Crizotinib-Therapie kann dabei – gemäß der aktuell gültigen Zulassungsindikation von Crizotinib sowie den aktuellen Leitlinienempfehlungen (7-9) – entweder in der ersten Therapielinie oder in der zweiten Therapielinie nach einer Platin-basierten Chemotherapie erfolgt sein.

Intervention

Die Intervention ist – entsprechend der Zulassung – Ceritinib in einer Anfangsdosierung von 750 mg einmal täglich zur oralen Einnahme (3).

Vergleichsintervention

Als Vergleichstherapie wird nach den Vorgaben des G-BA die Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel definiert (5). Analog zur Definition des G-BA bei der Nutzenbewertung von Crizotinib wird „oder“ in diesem Zusammenhang dahingehend interpretiert, dass der Vergleich entweder gegenüber Pemetrexed oder gegenüber Docetaxel oder gegenüber beiden – z. B. im Rahmen einer Studie wahlweise zum Einsatz kommenden – Wirkstoffen stattfinden kann (10). Gemäß der Fachinformation beträgt die Dosierung von Pemetrexed 500 mg/m^2, Docetaxel wird in einer Dosierung von 75 mg/m^2 eingesetzt (11;12). Beide Medikamente werden jeweils am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus als Infusion verabreicht.

Endpunkte

Zum Nachweis des Zusatznutzens sollen patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, die die Verfahrensordnung des G-BA mit Mortalität, Morbidität und Lebensqualität angibt. Für das vorliegende Dossier werden deshalb folgende Endpunkte definiert:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben
- Tumoransprechen
- Intrakranielles Tumoransprechen
- Krankheitssymptomatik
  - Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30)

  - European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 (EORTC-QLQ-LC13)
  - Symptomfragen des Fragebogens Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)
- Gesundheitszustand
  - Visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Skalen zur Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30 (Globalskala und Funktionsskalen)
- Summative Fragen des LCSS

Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)

- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
  - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
  - Herzerkrankungen
  - Leber- und Gallenerkrankungen
  - Erkrankungen des Nervensystems
  - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
  - Erkrankungen des Immunsystems
  - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
  - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)

Auf Patientenrelevanz und Validität der entsprechenden Endpunkte wird in Abschnitt 4.2.5.2 näher eingegangen.

Studientypen:

Für die Beantwortung der oben formulierten Fragestellung ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCTs) möglich und praktisch durchführbar. Da sie die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, sollen bevorzugt RCTs in die Nutzenbewertung einbezogen werden (13). Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar sind, werden aus der Bewertung ausgeschlossen, da bei Fehlen umfassender Informationen Verzerrungspotenzial und Ergebnissicherheit der Studie nicht bewertet werden können. Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen, sowie tierexperimentelle Studien und *In-vitro*-Untersuchungen bleiben ebenfalls unberücksichtigt.

Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Nutzenbewertung ist in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt sind
E2	Intervention	Ceritinib (Zykadia®)
E3	Vergleichstherapie	Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte: • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Tumoransprechen • Intrakranielles Tumoransprechen • Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13, LCSS) • Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30, LCSS) • Verträglichkeit
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie
Ausschlusskriterien		
A1	Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen	
A2	Review, Übersichtsartikel, Kommentar, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum	
A3	Tierexperimentelle Studien, *In-vitro*-Untersuchungen	

Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC-QLQ-LC13, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; LCSS, Lung Cancer Symptom Scale; NSCLC, Non-small cell lung cancer; VAS, visuelle Analogskala

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE, der Cochrane Database of Systematic Reviews und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Die bibliografische Literaturrecherche zielte primär darauf ab, alle Publikationen zu Ceritinib im Indikationsbereich „Lungenkarzinom" zu erfassen. Für jede Datenbank wurde eine eigene adaptierte Suchstrategie verwendet. Die vollständigen Such-

strategien sind im Anhang 4-A dokumentiert. Die Suche wurde dabei so sensitiv wie möglich gehalten. So wurden keinerlei Einschränkungen bezüglich des Zeitpunktes der Veröffentlichung und der Sprache getroffen. Allerdings wurde der Studientyp in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE mit Hilfe des Filters nach Wong et al. auf „randomisierte kontrollierte Studie“ beschränkt (14), um nur Studien mit möglichst niedrigem Verzerrungspotenzial einzuschließen. Die Suche wurde am 23. Februar 2016 durchgeführt. Eine Aktualisierung fand am 1. Juli 2016 sowie am 2. September 2016 statt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den

oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Recherche erfolgte in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. Um die Sensitivität der Suche so hoch wie möglich zu halten, wurden die Schlagwörter auf "ceritinib" sowie „lung" bzw. entsprechende Alternativbegriffe beschränkt. Die jeweiligen Suchstrategien und die Rechercheergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Suche in den Studienregistern erfolgte am 23. Februar 2016. Eine Aktualisierung fand am 1. Juli 2016 sowie am 2. September 2016 statt.

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 Liste der Treffer wurde auf Grundlage der prädefinierten Selektionskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander bewertet. Publikationen, die eines der Ausschluss-kriterien erfüllten bzw. eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Die Volltexte der potentiell relevanten Studien wurden erneut anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Etwaige Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden diskutiert und im Konsens gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei*

nicht randomisierten vergleichenden Studien)
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie sowohl unter allgemeinen (endpunktübergreifenden) als auch endpunktspezifischen Aspekten beurteilt. Dazu wurde vornehmlich der Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) sowie das Studienprotokoll herangezogen. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Die eingesetzte Methodik weicht somit nicht von der oben beschriebenen Methodik ab.

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)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgte anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards. Ausführliche Informationen zu den Items 2b bis 14 wurden dem Studienbericht bzw. dem Studienprotokoll entnommen und sind zusammen mit dem CONSORT-Flow-Chart in Anhang 4-E dokumentiert.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] 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.
[4] 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.

patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Im Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die Patientencharakteristika der Studienpopulationen innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen dargestellt, da diese in den verschiedenen Armen einer Studie ausgeglichen und das untersuchte Patientenkollektiv repräsentativ für Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC sein sollte. Die Beschreibung umfasst dabei demographische Charakteristika wie Alter, Geschlecht und Hautfarbe der Patienten sowie krankheitsspezifische Daten zur Erfassung der Krankheitsschwere. Dazu wurde der physische Zustand der Patienten und ihre Möglichkeit zur Teilnahme am alltäglichen Leben mit Hilfe des ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Status erfasst und das Tumorstadium entsprechend der TNM (Tumor-Node-Metastasis)-Klassifikation sowie das Ausmaß der Tumorlast und die Lokalisation von Metastasen angegeben. Außerdem wurden der Raucherstatus, die Zeit seit Diagnose der Erkrankung und eventuelle Vorbehandlungen dokumentiert.

Endpunkte

Als Zielgröße zum Nachweis des Zusatznutzens sollen patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, die die Verfahrensordnung des G-BA mit Mortalität, Morbidität und Lebensqualität angibt (15). Dabei wurden die folgenden in der ASCEND-5-Studie erhobenen Endpunkte als unmittelbar patientenrelevant eingestuft und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben
- Tumoransprechen
- Intrakranielles Tumoransprechen
- Krankheitssymptomatik
  - Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30)

  - European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 (EORTC-QLQ-LC13)
  - Symptomfragen der Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)
- Gesundheitszustand
  - Visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Skalen zur Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30 (Globalskala und Funktionsskalen)
- Summative Fragen des LCSS

Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)

- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
  - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
  - Herzerkrankungen
  - Leber- und Gallenerkrankungen
  - Erkrankungen des Nervensystems
  - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
  - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
  - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)

Die Patientenrelevanz der oben genannten Endpunkte begründet sich dabei wie folgt:

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) ist definiert als der Zeitraum von Studienbeginn bis zum Tod des Patienten ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache und gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (13). Auch in einem kürzlich veröffentlichten Rapid Report des IQWiG zur Bewertung von Surrogatendpunkten in der Onkologie wird das Gesamtüberleben als herausragendes Therapieziel beschrieben (16). Aufgrund der unbeeinflussbaren Definition des gemessenen Ereignisses wird das Gesamtüberleben häufig als der zuverlässigste Endpunkt in der Onkologie betrachtet.

Allerdings ist eine valide Abbildung des Gesamtüberlebens in Studien zu onkologischen Interventionen häufig schwierig, da bei Einsetzen einer Progression in der Regel weitere Therapielinien zum Einsatz kommen und so der individuelle Einfluss der Studienmedikation

als einzelne Komponente der Therapiesequenz kaum noch evaluiert werden kann (17). Insbesondere, wenn Therapiealternativen im Anschluss an die Studienmedikation fehlen, wird – wie im vorliegenden Fall – aus ethischen Gründen außerdem oft bereits beim Studiendesign die Möglichkeit zu einem sogenannten Cross-over festgelegt, das den Patienten erlaubt, bei Progression der Erkrankung oder nachgewiesenem Vorteil der neuen Intervention von der Vergleichsgruppe in die Verumgruppe zu wechseln (18). In die statistische Auswertung gehen dann bei der im Allgemeinen geforderten Auswertung nach dem Intention-to-treat-Prinzip im Vergleichsarm auch die Effekte der medizinischen Intervention nach dem Wechsel der Therapie ein. Die Vergleichsgruppe zeigt somit höhere Effekte – eben die Effekte, die durch den Therapiewechsel zusätzlich erzielt wurden – als ohne Cross-over sichtbar wären, während der inkrementelle Effekt sinkt (18). Aus diesem Grund kann es zu einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten der neuen Intervention kommen und in der Folge dessen ein vorhandener Überlebensvorteil möglicherweise nicht mehr nachgewiesen werden (17;19;20). Zusammenfassend ist die Bestimmung des Gesamtüberlebens somit zwar patientenrelevant, im vorliegenden Indikationsgebiet aufgrund der genannten Limitationen jedoch nur bedingt für die Beurteilung des Zusatznutzens von Ceritinib geeignet.

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod durch jedwede Ursache. Die Bewertung der Progression erfolgt dabei anhand der standardisierten und etablierten RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kritierien (21). Im Gegensatz zum Gesamtüberleben ermöglicht das progressionsfreie Überleben die Beurteilung des therapiespezifischen Nutzens ohne Beeinflussung durch Effekte eventueller Folgetherapien, da ein Therapiewechsel in den meisten Studien – wie auch in der für die Bewertung relevanten Studie ASCEND-5 – erst nach der Progression vorgesehen ist (17;18).

Für Patienten im zu untersuchenden Indikationsgebiet, bei denen eine Heilung nicht mehr zu erwarten ist und bei denen deshalb die Palliation im Vordergrund steht, stellt die Verzögerung der Krankheitsprogression ein zentrales Therapieziel dar (22). So geht dem Tod im Allgemeinen eine Progression der Erkrankung voraus (23;24). Durch das Fortschreiten der Erkrankung kommt es außerdem zur Zunahme von krankheitsbedingten Symptomen wie Bluthusten, Atemnot, Schmerzen, Fatigue und Appetitlosigkeit, die mit einem allgemeinen Verlust an Lebensqualität sowie Einschränkungen in Bezug auf die Teilnahme am beruflichen und sozialen Leben assoziiert sind (25;26). Auch die zunehmende Metastasierung führt zu einer steigenden Krankheitslast für den Patienten, beispielsweise bedingt durch die häufig sehr schmerzhaften, teilweise frakturgefährdeten Knochenmetastasen bzw. Hirnmetastasen, die ei-

ne oft ausgeprägte zentralnervöse Symptomatik hervorrufen (27-30). Daneben können alleine aufgrund des Wissens um die drohende Krankheitsprogression Ängste und Depressionen auftreten (31). Umgekehrt kann durch den Einsatz von Therapien, die die Tumorprogression hemmen, oftmals eine Stabilisierung der Tumorsymptomatik erreicht werden (25). Da eine Verlängerung der krankheitsfreien Zeit für den Patienten wertvoll ist, weist ein zusätzliches Intervall ohne Progression der Erkrankung somit einen hohen patientenrelevanten Nutzen auf. Des Weiteren können Folgetherapien, die mit dem Tumorprogress eingeleitet werden müssen und möglicherweise mit schweren Nebenwirkungen assoziiert sind, hinausgezögert werden, was für die Patientinnen und Patienten ebenfalls als direkter Nutzen der Therapie erfahrbar ist. Nicht zuletzt ist für die Betroffenen auch die Wahrnehmung, dass die aktuelle Therapie wirkt und die Erkrankung stabil bleibt, ein nicht zu unterschätzender Faktor für die psychische Stabilität (32). Die Zeit, die der Patient ohne Tumorprogression und damit ohne unmittelbare Todesängste verbringen kann, sowie der Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation sind deshalb ebenfalls als unmittelbar patientenrelevant zu werten (31).

Tatsächlich zeigen Bridges und Kollegen in einer Patientenpräferenzstudie mit NSCLC-Patienten, dass eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens aus Patientensicht als direkter Vorteil wahrgenommen wird (33). Ähnliche Beobachtungen machen auch Mühlbacher und Bethge, die anhand eines Discrete Choice Experiments mit 211 NSCLC-Patienten im Stadium IV in Deutschland belegen, dass aus Patientensicht die zwei wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie die Zeit ohne Tumorprogress sowie die Behandlung von tumorassoziierten Symptomen sind (34)[5]. Dementsprechend gehört die Messung des progressionsfreien Überlebens inzwischen bei einer Vielzahl von onkologischen Indikationen zum Standard (35). Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) spricht dem progressionsfreien Überleben in ihrer Leitlinie „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“ per se eine direkte Patientenrelevanz zu: "Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient“ (36).

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen umfasst im vorliegenden Nutzendossier die Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR), die Krankheitskontrollrate (disease control rate, DCR), die Zeit bis zum ersten Ansprechen sowie die Dauer des Ansprechens. Die Gesamtansprechrate wird dabei als vollständiges (complete response, CR) oder partielles Ansprechen (partial response, PR) operationalisiert, während die Krankheitskontrollrate außerdem die Stabilisierung der

[5] In den Studien von Bridges et al. und Mühlbacher und Bethge war das Gesamtüberleben jeweils nicht in der Auswahl der untersuchten patientenrelevanten Attribute enthalten.

Erkrankung über einen bestimmten Zeitraum erfasst. Wie das progressionsfreie Überleben werden auch die Endpunkte aus dem Komplex „Tumoransprechen“ jeweils mit Hilfe bildgebender Verfahren auf Basis der RECIST-Kriterien bestimmt (21).

Bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen stellt das Tumoransprechen als direktes Maß für das Ansprechen auf die Therapie und die Verringerung der Tumorlast sowohl ein valides Messinstrument als auch ein bedeutsames Therapieziel dar (37). Durch die Reduktion der Tumorlast kann die tumorbedingte Symptomatik verringert, der Allgemeinzustand verbessert und die Progression der Erkrankung aufgehalten werden (22;25). Das Erreichen eines Ansprechens ist bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC außerdem mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens verbunden (38). Als Parameter für die Morbidität des Patienten ist das Tumoransprechen damit in hohem Maße patientenrelevant.

Intrakranielles Tumoransprechen

Das Therapieansprechen intrakranieller Läsionen wird über die intrakranielle Gesamtansprechrate (overall intracranial response rate, OIRR), die intrakranielle Krankheitskontrollrate (intracranial disease control rate, IDCR) sowie die Dauer des intrakraniellen Ansprechens erhoben, die ebenfalls mit Hilfe bildgebender Verfahren auf Basis der RECIST-Kriterien bestimmt werden (21).

Das Lungenkarzinom ist durch eine hohe Inzidenz an Hirnmetastasen gekennzeichnet. Schätzungen gehen davon aus, dass circa 50% der Patienten im Verlauf der Erkrankung eine ZNS-Metastasierung entwickeln (39). Dabei werden insbesondere zu Beginn der Drittlinientherapie nach Crizotinib bei vielen Patienten Hirnläsionen diagnostiziert, da sich eine Tumorprogression unter Crizotinib – vermutlich bedingt durch die geringe Liquorpenetration des Medikaments (40;41) – bevorzugt im Gehirn manifestiert (42-45). Das Auftreten von Hirnmetastasen ist mit einer besonders schlechten Überlebensprognose verbunden. So liegt die mediane Überlebenszeit nach der Diagnosestellung nur noch bei wenigen Monaten (28;46;47). Aufgrund der lokalen Raumforderung und damit verbundenen Ödemen rufen Hirnmetastasen häufig schwerwiegende psychische, kognitive und neurologische Symptome wie Ausfallerscheinungen, epileptische Anfälle, Verwirrtheit, Persönlichkeits- und Stimmungsänderungen, Kopfschmerzen sowie Übelkeit und Erbrechen hervor (28-30). Durch die Reduktion oder Stabilisierung von Hirnmetastasen können durch die intrakranielle Raumforderung bedingte Symptome gelindert sowie die Notwendigkeit zur radiologischen bzw. chirurgischen Behandlung beispielsweise mit Hilfe einer Ganzhirnbestrahlung vermieden werden, die mit gravierenden Nebenwirkungen assoziiert ist und die Lebensqualität spürbar beeinträchtigen kann (48;49). Ein intrakranielles Tumoransprechen ist somit von besonderem patientenrelevantem Nutzen.

Krankheitssymptomatik

Symptome sind die vom Patienten wahrgenommenen Krankheitszeichen. Die Symptome der Erkrankung stellen für die Patienten eine Krankheitslast dar und bedeuten sowohl eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes als auch eine Beeinträchtigung der Alltagsfunktion und der Lebensqualität. Im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen ist die Belastung der Patienten durch die Krankheitssymptome und die dadurch bedingte Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beim Lungenkarzinom besonders gravierend (50-52). Die Krankheitssymptomatik ist folglich ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Messung der Krankheitssymptomatik erfolgte im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers mit Hilfe der Fragebögen EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13 sowie LCSS.

Daten zu patientenberichteten Zielgrößen wurden in der für die Nutzenbewertung relevanten Studie ASCEND-5 regelmäßig bis zum Zeitpunkt der Progression erhoben. Da das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (5,4 Monate vs. 1,6 Monate), muss somit von einer erheblich längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm ausgegangen werden. Gemäß der vom IQWiG angewendeten Methodik wurde daher für die Bewertung die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome herangezogen, da nur bei dieser Operationalisierung die variablen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen berücksichtigt werden und somit ein adäquates Verfahren für die Schätzung des zugehörigen Effektmaßes darstellen (53-55). Darüber hinaus wird aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung eher von einer Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ausgegangen, weshalb der Endpunkt über die Zeit bis zur Verschlechterung als hinreichend abgebildet angesehen wird (54).

EORTC-QLQ-C30

Der QLQ-C30-Fragebogen der EORTC ist spezifisch für die Erfassung patientenberichteter Zielgrößen von Krebspatienten entwickelt und validiert (56-58). Er besteht aus einer Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität) und fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), über die die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben werden, sowie einigen Symptomskalen bzw. Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome (Fatigue, Dyspnoe, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Diarrhö) und finanzielle Schwierigkeiten erfassen (56). Osoba und Kollegen beschreiben außerdem die Ableitung einer klinisch relevanten Differenz (minimal important difference, MID) durch den Fragebogen (59). Dementsprechend wird eine Veränderung von 5-10 Punkten von den Patienten als „gering“ empfunden, eine Veränderung um 10-20 Punkte als „moderat“ und eine Veränderung von mehr als 20 Punkten als „sehr groß“. Bei dem Fragebogen QLQ-C30 der EORTC handelt es sich somit um ein etabliertes

und validiertes Messinstrument, das Krankheitssymptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität adäquat erfasst und klinisch relevante Änderungen darzustellen vermag. Auch das IQWiG bestätigt, dass es sich bei dem Fragebogen um ein validiertes Messinstrument handelt und zieht ihn zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln in der Indikation Lungenkrebs heran (54;55;60;61). Im Rahmen der vorliegenden Bewertung wurden – gemäß der Vorgehensweise des IQWiG sowie der Bewertungspraxis des G-BA – die Globalskala und die Funktionsskalen zur Erfassung der Lebensqualität herangezogen, während die Symptomskalen und die Einzelsymptome der Messung der Krankheitssymptome dienten (54;55;60-64). Eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf der jeweiligen Skala wurde dabei als klinisch relevant eingestuft (54;55;59-61).

EORTC-QLQ-LC13

Der EORTC-QLQ-LC13-Fragebogen ist ein lungenkrebsspezifisches Ergänzungsmodul des EORTC-QLQ-C30, das für die Erkrankung charakteristische Symptome sowie behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse erfasst. Dabei werden die Symptome Dyspnoe, Husten, Bluthusten, Schmerzen (Brust, Arm/Schulter, andere), Haarausfall, Mundschmerzen, periphere Neuropathie und Schluckbeschwerden abgebildet (65). Das Instrument wurde speziell für Patienten mit Lungenkrebs entwickelt und validiert und wird regelmäßig im Rahmen von Studien in der Indikation NSCLC eingesetzt (65;66). Dementsprechend sieht auch das IQWiG den Fragebogen als validiert an (54;55;60;61). Wie für den QLQ-C30 wurde – in Übereinstimmung mit der Methodik des IQWiG und der Bewertungspraxis des G-BA – auch für den QLQ-LC13 ein Schwellenwert von 10 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen (54;55;59-64;67;68).

LCSS

Zur Erhebung der Krankheitssymptomatik diente in der vorliegenden Nutzenbewertung außerdem der Fragebogen LCSS. Bei dem Fragebogen handelt es sich um ein indikationsspezifisches, validiertes Instrument zur Erhebung patientenberichteter Zielgrößen (69;70). Auch das IQWiG bekräftigt im Rahmen der Nutzenbewertung von Nivolumab die Validität des Fragebogens (71). Gemäß der Vorgehensweise des Instituts wurden dabei die Symptomfragen (Fragen 1 bis 6) der Morbidität zugeordnet, während die summativen Fragen (Fragen 7 bis 9) zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen wurden (71). Der zur Messung der Symptomatik vorgesehene Teil des Instruments umfasst 6 Items, über die die Symptome Fatigue, Dyspnoe, Husten, Bluthusten, Schmerzen und Appetitverlust abgefragt werden (69;70). Neben der Beschreibung der Ergebnisse für die Einzel-Items, die der Erfassung von Änderungen in bestimmten Bereichen dienen, kann zur Auswertung der Average Symptom Burden Index (ASBI), bestehend aus dem Mittelwert der 6 Symptomfragen, berechnet werden (72). Eine klinisch relevante Differenz wurde von Hollen und Gralla mit

Hilfe eines ankerbasierten Verfahrens bestimmt und mit 10 Punkten angegeben (73). Über einen verteilungsbasierten Ansatz lässt sich zudem ein Responsekriterium von 15 Punkten ableiten (25), das auch das IQWiG bereits im Rahmen verschiedener Nutzenbewertungen als Schwellenwert für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen hat (74;75). Da grundsätzlich ankerbasierte Verfahren zur Bestimmung eines Responsekriteriums im Sinne einer MID zu bevorzugen sind (76), wurde insbesondere die Validierung von Hollen und Gralla als relevant betrachtet und folglich ein Schwellenwert von 10 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen, der in verschiedenen Studien bei Patienten mit Lungenkarzinom zum Einsatz kam (77;78). Zusätzlich wurde im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers eine Sensitivitätsanalyse basierend auf dem Relevanzkriterium von 15 Punkten dargestellt.

Gesundheitszustand

Der aktuelle Gesundheitszustand ist für den Patienten direkt erfahrbar und deshalb ein Endpunkt unmittelbarer Patientenrelevanz. Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte mit Hilfe des EQ-5D-Fragebogens, einem indikationsübergreifenden Instrument, das fünf Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit zur Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) erfasst und zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustandes enthält (79). Die fünf Dimensionen weisen jeweils drei Antwortmöglichkeiten (keine, mäßige und extreme Probleme) auf, deren Kombination 243 mögliche Gesundheitszustände abbilden, die mit Hilfe einer von einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe nach dem Time-trade-off-Ansatz vorgenommenen präferenzbasierten Bewertung in einen Lebensqualitätsindex transformiert werden (80). Da die Bewertung des Gesundheitszustandes somit nicht durch den Patienten selbst, sondern durch Dritte vorgenommen wird (81), schließt das IQWiG den Indexwert im Allgemeinen nicht in die Nutzenbewertung ein (54;82), weshalb auch im vorliegenden Fall davon abgesehen wurde.

Die visuelle Analogskala erfasst den aktuellen durch den Patienten bewerteten Gesundheitszustand auf einer Thermometerskala von 0 bis 100 (80). Als validiertes Erhebungsinstrument wird sie regelmäßig zur Erfassung patientenberichteter Zielgrößen in onkologischen Studien eingesetzt (79;83). Folglich stellt auch das IQWiG fest, dass die EQ-5D VAS grundsätzlich valide ist und die Ergebnisse für die Nutzenbewertung relevant sind (54;84;85). Das Instrument wird dabei im Allgemeinen der Morbidität zugeordnet (71;86-88). Die Ableitung einer klinisch relevanten Differenz mittels eines ankerbasierten Verfahrens wird in einer Arbeit von Pickard und Kollegen beschrieben. Während die MID bei der Validierung mit Hilfe des ECOG-Performance-Status bei 8 bis 12 Punkten lag, resultierte aus der Verwendung von

FACT-G-Quintilen als Anker eine Spanne von 7 bis 10 Punkten (89). Da die Beurteilung des ECOG-Status durch den behandelnden Arzt und nicht durch den Patienten selbst erfolgt, wurde insbesondere die Validierung mittels FACT-G als relevant erachtet und folglich ein Schwellenwert von 10 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen. Tatsächlich wurde dieser Schwellenwert auch bereits im Rahmen anderer Nutzenbewertungen akzeptiert (86;87;90;91).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist eine wichtige Zielgröße bei der medizinischen Versorgung krebskranker Patienten. Sie spiegelt direkt die Auswirkungen von Erkrankung und Therapie auf das Befinden des Patienten und seinen Alltag wider und ist damit unmittelbar patientenrelevant (16). Auch der Erhalt der Lebensqualität stellt gerade in der palliativen Situation, die auf Dauer fast immer mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einhergeht, einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte in der für die Bewertung relevanten Studie ASCEND-5 mit Hilfe der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 sowie LCSS.

EORTC-QLQ-C30

Wie bereits für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ beschrieben, enthält der EORTC-QLQ-C30-Fragebogen neben den Symptomskalen auch eine Globalbeurteilung zur Erfassung von Gesundheitszustand und Lebensqualität sowie fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen wurden. Analog zu den Symptomskalen wurde auch hier – entsprechend der Methodik des IQWiG – eine Verringerung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (54;55;59-61).

LCSS

Zur Erhebung der Lebensqualität wurde außerdem der LCSS-Fragebogen eingesetzt. Der zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgesehene Teil des Instruments (Fragen 7 bis 9) besteht aus Fragen zum symptombedingten Leiden, zur Aktivitätsbeeinträchtigung und zur allgemeinen Lebensqualität (69-71). Wie bei den Symptomskalen wurde dabei eine Verminderung um mindestens 10 Punkte basierend auf der Arbeit von Hollen und Gralla als klinisch relevant angesehen und im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse auch das über einen verteilungsbasierten Ansatz validierte Relevanzkriterium von 15 Punkten untersucht (25;73).

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse haben einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind damit als Endpunkt unmittelbar patientenrelevant. Sie reflektieren vor allem in Form der therapieassoziierten, unerwünschten Ereignisse die Verträglichkeit der Therapie (therapiebedingte Morbidität), wobei Klassifikation, Schwere und Häufigkeit der Ereignisse Kriterien zur Differenzierung darstellen. Ergänzend zu den Wirksamkeitsendpunkten dient die Dokumentation unerwünschter Arzneimittelwirkungen der Nutzen-Risiko-Bewertung. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse in der für die Bewertung relevanten Studie erfolgte gemäß internationalen Standards und ist somit validiert. Da die mittlere Behandlungsdauer im Interventionsarm deutlich länger war als im Kontrollarm (36,4 Wochen vs. 13,4 Wochen), wurden gemäß der Vorgehensweise des IQWiG ausschließlich Auswertungen basierend auf Time-to-Event-Analysen berücksichtigt (53;54;87;92;93).

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden neben der Gesamtrate[6] unerwünschter Ereignissen sowie der Häufigkeit schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, Ereignisse von besonderem Interesse auf Basis einzelner Systemorganklassen (SOC) gemäß MedDRA-Kodierung betrachtet. Die Auswahl der relevanten Ereignisse erfolgte dabei anhand der Fachinformationen von Ceritinib, Pemetrexed und Docetaxel aufgrund von Warnhinweisen bzw. besonders hervorgehobenen Risiken der genannten Substanzen (3;11;12). Darüber hinaus wurde die Festlegung besonderer Nebenwirkungen im Rahmen der bereits abgeschlossenen Nutzenbewertung des ALK-Inhibitors Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie mit Pemetrexed und Docetaxel berücksichtigt (62;84).

Die detaillierte Darstellung der ausgewählten Ereignisse in Tabelle 4-4 zeigt, dass spezifische Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen über die ausgewählten SOC-Begriffe gut abgebildet werden (94-98). Beispielsweise erfassen die SOCs „Leber- und Gallenerkrankungen“ und „Herzerkrankungen“ die insbesondere unter Ceritinib beobachtete Hepato- und Kardiotoxizität, während die unter Pemetrexed und Docetaxel gehäuft auftretenden Hautreaktionen über den SOC-Begriff „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ abgebildet werden. „Erkrankungen des Nervensystems“ bzw. „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ erfassen die mit der Docetaxel-Therapie assoziierten Neuropathien bzw. interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis, die sowohl unter Ceritinib als auch unter Docetaxel auftreten können. Gastrointestinale Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö sind

[6] Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sondern wird lediglich ergänzend dargestellt, da in dieser Operationalisierung auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind.

Bestandteil des Nebenwirkungsprofils aller drei Wirkstoffe und werden über die Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ operationalisiert. Das Auftreten einer Knochenmarksuppression, das mit der Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed assoziiert ist, wird durch „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ dargestellt. Da die in dieser Operationalisierung enthaltenen Ereignisse Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie als Laborparameter nach Einschätzung des IQWiG jedoch nicht von unmittelbarer Patientenrelevanz sind (99;100), wurden in Übereinstimmung mit der Methodik des Instituts sowie der Bewertungspraxis des G-BA für die Erfassung des Endpunktes lediglich Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4 für die Nutzenbewertung herangezogen (71;101). Die Systemorganklasse „Erkrankungen des Immunsystems“, die unter Docetaxel auftretende Hypersensitivitätsreaktionen abbildet, blieb dagegen unberücksichtigt, da die Häufigkeit dieser Ereignisse in der für die Bewertung relevanten Studie ASCEND-5 in beiden Studienarmen nur sehr gering war (0% im Ceritinib-Arm bzw. 3,5% im Chemotherapie-Arm).

Tabelle 4-4: Übersicht über die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse

Systemorganklasse (SOC)* **Preferred Term (PT)**	**Ceritinib**	**Pemetrexed**	**Docetaxel**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Fatigue	●	●	
Ödeme			●
Herzerkrankungen			
Bradykardie	●		
Perikarditis	●		
Arrhythmie			●
Leber- und Gallenerkrankungen			
Hepatotoxizität	●		
Erkrankungen des Nervensystems			
Periphere sensorische Neuropathie			●
Periphere motorische Neuropathie			●
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Hautrötung/Abschuppung		●	
Hautreaktionen			●
Hautausschlag	●		
Pruritus		●	
Alopezie		●	●
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Interstitielle Lungenerkrankung	●		●

Systemorganklasse (SOC)* **Preferred Term (PT)**	**Ceritinib**	**Pemetrexed**	**Docetaxel**
Pneumonitis	●		●
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Übelkeit	●	●	●
Erbrechen	●	●	●
Diarrhö	●	●	●
Bauchschmerzen	●		
Obstipation	●	●	●
Stomatitis/Pharyngitis		●	●
Ösophaguserkrankung	●		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems†			
Neutropenie		●	●
Anämie	●	●	●
Thrombozytopenie		●	●

* Angaben basierend auf den Fachinformationen von Ceritinib (3), Pemetrexed (11) und Docetaxel (12)

† für die Nutzenbewertung wurden ausschließlich in der Operationalisierung enthaltene Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4 herangezogen

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[7] 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.

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[8] 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[9] 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.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

[8] *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.*
[9] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Da keine Meta-Analysen durchgeführt wurden, entfällt auch die Durchführung von Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung der Stabilität der Ergebnisse bezüglich methodischer Faktoren im Rahmen meta-analytischer Untersuchungen. Stattdessen wurden für die Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“, „Tumoransprechen“, „Intrakranielles Tumoransprechen“ sowie „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ und „Lebensqualität (LCSS)“ Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse auf der Ebene der Einzelstudie ASCEND-5 durchgeführt. Weitere Sensitivitätsanalysen sind im Studienbericht der ASCEND-5-Studie dargestellt.

Progressionsfreies Überleben

Im Rahmen einer a priori geplanten Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde die primäre Auswertung (basierend auf der Tumorevaluation durch das verblindete unabhängige Expertenkomitee [Blinded Independant Review Commitee, BIRC]) basierend auf der Tumorevaluation durch den Prüfarzt wiederholt.

Tumoransprechen

Auch für den Endpunkt „Tumoransprechen“ (ORR, DCR, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens) wurde eine a priori geplante Auswertung basierend auf den Tumorevaluationen durch das BIRC sowie den Prüfarzt durchgeführt.

Intrakranielles Tumoransprechen

Um den Einfluss von Patienten ohne messbare Hirnläsionen zu Studienbeginn zu untersuchen, wurde für den Endpunkt „Intrakranielles Tumoransprechen“ (OIRR, IDCR) eine a priori geplante Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in die ausschließlich Patienten mit messbaren Hirnläsionen zu Studienbeginn eingeschlossen wurden.

Krankheitssymptomatik/Lebensqualität

Für die Endpunkte „Krankheitssymptomatik“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ gemessen mittels LCSS wurde bei der Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der anstelle des Relevanzkriteriums von 10 Punkten ein Schwellenwert von 15 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung definiert wurde. Während der Schwellenwert von 10 Punkten auf einer von Hollen und Gralla publizierten ankerbasierten Validierung beruht (73), resultiert der Wert von 15 Punkten aus einem verteilungsbasierten Ansatz (siehe Abschnitt 4.2.5.2) (25).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen

A priori geplante Subgruppenanalysen

Für die Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“ sowie „Gesamtüberleben“ waren Subgruppenanalysen zu den folgenden Merkmalen a priori geplant:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2)

- Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)
- Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik)
- Hautfarbe (kaukasisch vs. asiatisch vs. schwarz vs. andere)
- Raucherstatus (Nie-Raucher vs. Ex-Raucher vs. Raucher)
- Tumorlast (Summendurchmesser [sum of diameters, SOD] der Zielläsionen < Median vs. SOD der Zielläsionen ≥ Median)
- Bestes Ansprechen unter Crizotinib (CR/PR vs. nicht CR/PR)
- Hirnmetastasen zu Studienbeginn, evaluiert durch das BIRC gemäß den RECIST-Kriterien (Version 1.1) (vorhanden vs. nicht vorhanden)[10]

Im Studienprotokoll war außerdem für sicherheitsrelevante Endpunkte eine Analyse des Effekts in den folgenden präspezifizierten Subgruppen vorgesehen:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2)
- Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)
- Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik)
- Hautfarbe (kaukasisch vs. asiatisch vs. schwarz vs. andere)

In Abschnitt 4.3.1.3.2 sind alle a priori geplanten Subgruppenanalysen zu den Endpunkten „Gesamtüberleben“ und „Progressionsfreies Überleben“ dargestellt. Außerdem wurden die im Studienprotokoll geplanten und im Studienbericht präsentierten Subgruppenanalysen zu den für die Bewertung relevanten Endpunkten aus dem Komplex „Verträglichkeit“ berichtet (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Auf die Darstellung von Subgruppenanalysen zu weiteren Sicherheitsendpunkten wie z. B. zu einzelnen Preferred Terms wurde dagegen verzichtet, da diese nicht in der in Abschnitt 4.2.5.2 definierten Auswahl der zu untersuchenden Sicherheitsendpunkte enthalten waren und folglich nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind.

In Bezug auf das Gesamtüberleben muss beachtet werden, dass Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils der Patienten, die von der Kontrollgruppe auf die Behandlung mit Ceritinib gewechselt waren, nur von eingeschränkter Aussagekraft sind. Demgemäß hat auch das IQWiG bei der Nutzenbewertung von Crizotinib mit dieser Begründung keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ betrachtet (67). Da die genannten Subgruppenanalysen a priori geplant waren, wurden sie der formalen Vollständigkeit wegen in Abschnitt 4.3.1.3.2 dennoch dargestellt.

[10] nur für den Endpunkt “Progressionsfreies Überleben”

Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen

Um die Vorgaben des G-BA bezüglich der Untersuchung möglicher Effektmodifikationen durch Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere bzw. –stadium sowie durch Zentrums- und Ländereffekte zu erfüllen, wurden darüber hinaus für die Endpunkte aus den Komplexen „Tumoransprechen", „Krankheitssymptomatik", „Gesundheitszustand", „Lebensqualität" und „Verträglichkeit" – sofern noch nicht a priori geplant – entsprechende Subgruppenanalysen post hoc durchgeführt.

Für die genannten Endpunkte wurden Subgruppenanalysen zu den folgenden Merkmalen dargestellt:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2)
- Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)
- Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik)

Die Auswahl der dargestellten Merkmale sowie der verwendeten Kriterien zur Kategorisierung begründet sich dabei wie folgt:

Alter: Für das Merkmal „Alter" wurde der im Studienprotokoll prädefinierte Trennpunkt von 65 Jahren zur Kategorisierung gewählt. Auch das IQWiG stellt fest, dass es sich hierbei um einen gängigen Trennwert zu Kategorisierung dieses quantitativen Merkmals handelt (102).

ECOG-Performance-Status/Hirnmetastasen: Die Subgruppenmerkmale „ECOG-Performance-Status" und „Hirnmetastasen zu Studienbeginn" wurden entsprechend der Vorgehensweise des IQWiG bei der Nutzenbewertung von Nintedanib in der Indikation „Lungenkarzinom" als Ausprägung der Krankheitsschwere bzw. des Krankheitsstadiums dargestellt (54). Beide Merkmale waren außerdem Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.

Geographische Region: Zur Abbildung von Zentrums- und Ländereffekten wurde eine Subgruppenanalyse nach dem Merkmal „Geographische Region" präsentiert. Da der Anteil der Patienten in einzelnen Zentren sowie Ländern in der eingeschlossenen Studie zu gering war, um valide Aussagen bezüglich einer möglichen Effektmodifikation treffen zu können, wurde dabei die bereits a priori festgelegte Kategorisierung nach „Nordamerika", „Europa" und „Asien-Pazifik" herangezogen.

In Bezug auf die dargestellten Auswertungen muss jedoch einschränkend darauf hingewiesen werden, dass Subgruppenanalysen aus verschiedenen methodischen Gründen als problema-

tisch anzusehen sind (103;104). So sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen kritisch zu beurteilen, da die zufällige Verteilung durch die Randomisierung in Subgruppen bei fehlender Stratifizierung nach dem jeweiligen Subgruppenmerkmal oftmals nicht mehr gewährleistet ist und die statistische Power aufgrund geringerer Patientenzahlen innerhalb der einzelnen Subgruppen häufig nicht ausreicht, um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen interferenzstatistisch aufzudecken. Umgekehrt können aufgrund der steigenden Zahl an statistischen Tests zufällig signifikante Ergebnisse entstehen (Problem des multiplen Testens) (13;104-107). Subgruppenanalysen sind daher nicht dazu geeignet, definitive Schlüsse über das Ausmaß des Behandlungseffekts in einer bestimmten Subgruppe zu ziehen, sondern dienen vielmehr der Hypothesengenerierung (107-109). Bei der Interpretation der Ergebnisse der dargestellten Subgruppenanalysen ist folglich zu beachten, dass diese rein explorativen Charakter aufweisen. Dies gilt insbesondere für die Post-hoc-Analyse von nicht präspezifizierten Subgruppen, die auch nach Auffassung des IQWiG nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet und interpretiert werden kann (13).

Methodik bei der Durchführung von Subgruppenanalysen

Im Rahmen der Subgruppenanalysen wurden mögliche Effektmodifikationen anhand von Interaktionstermen untersucht. Dazu wurden die den Analysen zugrundeliegenden Modelle im Rahmen der Subgruppenanalyse um die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable erweitert. Gemäß den Empfehlungen des IQWiG, das einen Interaktions-p-Wert von < 0,05 als Beleg für eine Effektmodifikation bzw. ein p-Wert zwischen 0,05 und < 0,2 als Hinweis auf eine Effektmodifikation wertet, wurden bei einem p-Wert von < 0,2 neben den Ergebnissen der Interaktionstests auch die Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen berichtet (13). Für die auf Überlebenszeitanalysen basierenden Endpunkte zu Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand, Lebensqualität und Verträglichkeit ist dabei zu beachten, dass die im Rahmen der Subgruppenanalysen durchgeführten Interaktionstests nur von eingeschränkter Aussagekraft sind. So kann es aufgrund einer möglichen Verzerrung dieser Endpunkte durch unterschiedliche Beobachtungszeiten in den Therapiearmen und dadurch bedingte Unterschiede in der Zensierung von Beobachtungen (siehe Abschnitt 4.4.1) zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung in den einzelnen Subgruppen kommen, aus der wiederum in Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren können (53-55;110). Um diese Unsicherheiten zu berücksichtigen, wurden entsprechend der Vorgehensweise des IQWiG bei den Nutzenbewertungen von Afatinib, Nintedanib und Nivolumab nur bei Vorliegen von Interaktions-p-Werten von < 0,05 auch die einzelnen Subgruppenergebnisse betrachtet (54;55;71). Dabei wurden für die auf Überlebenszeitanalysen basierenden Endpunkte jeweils die Zahl der Patienten mit einem Ereignis in den beiden Behandlungsgruppen, die mediane Zeit bis zum interessierenden Ereignis sowie das Hazard

Ratio mit zugehörigem Konfidenzintervall berichtet. Bei binären Zielgrößen wurde neben den Anzahlen und Anteilen pro Behandlungsgruppe auch das relative Risiko angegeben und die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle berechnet.

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[11]. 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“[12], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[13] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[14], 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[15].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[16].

---

[11] *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.*

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

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

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

[15] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

[16] *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:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es 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

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
CLDK378A2303 (ASCEND-5)	nein*	ja	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend	Seit Juni 2013, voraussichtlich bis August 2018	Ceritinib Pemetrexed oder Docetaxel
CLDK378A2301 (ASCEND-4)	nein	ja	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend	Seit Juli 2013, voraussichtlich bis Juni 2018	Ceritinib Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin
CLDK378A2112	nein	ja	Laufend, rekrutiert noch	Seit Januar 2015, voraussichtlich bis Januar 2018	Ceritinib (750 mg qd; Einnahme nüchtern) Ceritinib (600 mg qd; Einnahme mit einer fettarmen Mahlzeit) Ceritinib (450 mg qd; Einnahme mit einer fettarmen Mahlzeit)

* Ceritinib hat von der Europäischen Kommission eine bedingte Zulassung nach VO (EG) Nr. 507/2006 erhalten. Bestandteil des Zulassungsdossiers waren die einarmigen Studien CLDK378X2101 (ASCEND-1) (111), CLDK378A2201 (ASCEND-2) (112) und CLDK378A2203 (ASCEND-3) (113). Als spezifische Verpflichtung im Rahmen der bedingten Zulassung müssen die finalen Ergebnisse der Studie CLDK378A2303 bis zum 30. September 2018 bei der Europäischen Arzneimittelagentur eingereicht werden.

Abkürzungen: qd, quaqua die (lat., einmal täglich)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand: 26. September 2016.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
CLDK378A2301 (ASCEND-4)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (E1).
CLDK378A2112	Die Vergleichstherapie entspricht nicht den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (E3).

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

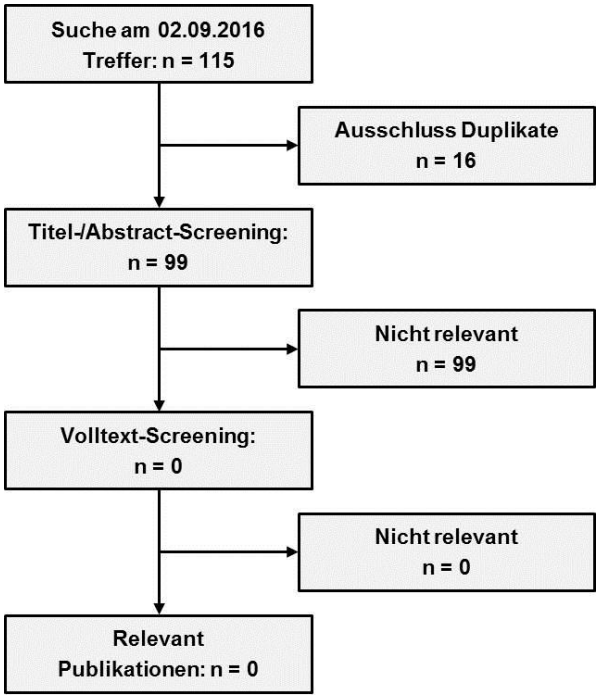

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche wurden folgende Datenbanken durchsucht: MEDLINE, EMBASE, die Cochrane Database of Systematic Reviews sowie das Cochrane Central Register of Clinical Trials. Die Suche wurde am 23. Februar 2016 durchgeführt.

Eine Aktualisierung erfolgte am 1. Juli 2016 sowie am 2. September 2016. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt. Insgesamt wurden 115 Treffer identifiziert (MEDLINE: 12, EMBASE: 100, Cochrane Library: 3). Nach Ausschluss von Duplikaten blieben noch 99 Treffer übrig. Die Auswahl relevanter Studien aus diesem Pool erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien und führte zum Ausschluss von allen 99 verbleibenden Treffern. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden somit keine Publikationen zu relevanten Studien identifiziert. Der Ablauf der Recherche ist im Flussdiagramm in Abbildung 4-1 dokumentiert.

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 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CLDK378A2303 (ASCEND-5)	ClinicalTrials.gov: NCT01828112 (114) PharmNet.Bund: EudraCT 2012-005637-36 (115) EU-CTR: EudraCT 2012-005637-36 (116) ICTRP: NCT01828112 (117)	ja	nein	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzungen: EU-CTR, EU Clinical Trials Register; ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform				

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

Die Suche erfolgte in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das ICTRP Search Portal und wurde am 23. Februar 2016 durchgeführt. Eine Aktualisierung fand am 1. Juli 2016 sowie am 2. September 2016 statt. Die dabei verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt. Die Suche ergab insgesamt 67 Treffer (davon 24 Treffer im Register ClinicalTrials.gov, 16 Treffer im EU-CTR, 6 Treffer im Register Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und 21 Treffer im ICTRP Search Portal). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien blieb nur die Studie ASCEND-5 übrig, die bereits in Abschnitt 4.3.1.1.1 aufgelistet wurde und der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde liegt. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien findet sich in Anhang 4-D.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-bericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
ASCEND-5	nein[*]	ja	nein	ja (118)	ja (114-117)	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

[*] Ceritinib hat von der Europäischen Kommission eine bedingte Zulassung nach VO (EG) Nr. 507/2006 erhalten. Bestandteil des Zulassungsdossiers waren die einarmigen Studien CLDK378X2101 (ASCEND-1) (111), CLDK378A2201 (ASCEND-2) (112) und CLDK378A2203 (ASCEND-3) (113). Die finalen Ergebnisse der Studie ASCEND-5 müssen als spezifische Verpflichtung im Rahmen der bedingten Zulassung bis zum 30. September 2018 bei der Europäischen Arzneimittelagentur eingereicht werden.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-9: 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**
ASCEND-5	Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie offen parallel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem (Stadium IIIB oder IV) NSCLC, die bereits mit einer Platin-basierten Chemotherapie sowie Crizotinib vorbehandelt sind	Ceritinib (N = 115) Chemotherapie (N = 116) davon: Pemetrexed (n = 40) Docetaxel (n = 73)[*]	Behandlung bis zur Tumor-progression[†], inakzeptabler Toxizität, Schwangerschaft, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, Tod oder Therapieabbruch durch Prüfarzt oder Patient <u>Primäranalyse (26.01.2016):</u> Durchführung, nachdem 172 PFS-Ereignisse erreicht waren und alle Patienten ein Follow-up von mindestens 12 Wochen beendet hatten <u>Geplante Nachbeobachtung:</u> bis zur finalen Auswertung des Gesamtüberlebens nach circa 196 erwarteten Todesfällen bzw. dem Nachweis eines signifikanten Unterschieds für das Gesamtüberleben	99 Zentren in 20 Ländern: Belgien, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Libanon, Niederlande, Portugal, Russland, Schweiz, Singapur, Spanien, Türkei, UK, USA Seit Juni 2013, voraussichtlich bis August 2018	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben <u>Weitere patienten-relevante Endpunkte:</u> Gesamtüberleben Tumoransprechen (ORR, DCR, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens) Intrakranielles Tumoran-sprechen (OIRR, IDCR, Dauer des intrakraniellen Ansprechens) Sicherheit Patientenberichtete Ziel-größen: EORTC-QLQ-C30, EORT-CQLQ-LC13, LCSS, EQ-5D

[*] im Chemotherapie-Arm erhielten 3 Patienten keine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation

[†] Auch nach der Progression konnten Patienten in beiden Studienarmen die Therapie mit der jeweiligen Studienmedikation weiter fortsetzen, wenn sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von einer Therapie profitierten. Für Patienten im Vergleichsarm bestand bei Nachweis einer Tumorprogression außerdem die Möglichkeit zu einem Wechsel auf die Behandlung mit Ceritinib (Cross-over).

Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; DCR, disease control rate; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC-QLQ-LC13, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; IDCR, intracranial disease control rate; LCSS, Lung Cancer Symptom Scale; NSCLC, Non-small cell lung cancer; OIRR, overall intracranial response rate; ORR, overall response rate; PFS, progression-free survival

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Vergleichsintervention	Vor- und Begleitmedikation
ASCEND-5	Ceritinib (750 mg qd oral) Behandlung kontinuierlich (21-tägiger Zyklus) Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund von Unverträglichkeit erlaubt Dosisreduktion unter 300 mg qd nicht gestattet	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes: Pemetrexed (500 mg/m^2 i. v.) oder Docetaxel (75 mg/m^2 i. v.) Verabreichung jeweils am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus Applikation sowie eventuelle Dosisanpassungen und Therapieunterbrechungen gemäß den Vorgaben der Fachinformation Ein Wechsel zwischen Pemetrexed und Docetaxel war nach Beginn der Behandlung nicht mehr möglich	**Vorbehandlung** Vorbehandlung entsprechend den Einschlusskriterien[*]: - Crizotinib - Ein oder zwei Chemotherapie-Regime, einschließlich einer Platin-basierten Chemotherapie **Begleitbehandlung** <u>Pemetrexed:</u> Dexamethason (4 mg bid oral)[†] Folsäure (400-1.000 µg qd oral) Vitamin B12 (1 mg i. m.)[‡] <u>Docetaxel:</u> Corticosteroid, z. B. Dexamethason (8 mg bid oral)[†] Alle Patienten erhielten außerdem supportive Begleittherapien (z. B. Antiemetika, Antidiarrhoika) nach Bedarf

[*] Vorherige Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung

[†] Gabe jeweils am Tag der Pemetrexed- bzw. Docetaxel-Behandlung sowie am Tag zuvor und danach

[‡] Gabe 7 Tage vor Beginn der ersten Pemetrexed-Behandlung sowie zu Beginn jedes dritten Zyklus

Abkürzungen: bid, bis in die (lat., zweimal täglich); i. m., intramuskulär; i. v., intravenös; qd, quaqua die (lat., einmal täglich)

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

Charakteristikum	ASCEND-5	
	Ceritinib (N = 115)	Chemotherapie (N = 116)
Alter (in Jahren)		
Mittelwert (± SD)	53,1 ± 11,96	54,4 ± 11,61
Median	54,0	54,0
Spannweite	30 – 77	28 – 84
Alter nach Kategorie (n, %)		
< 65 Jahre	89 (77,4)	89 (76,7)
≥ 65 Jahre	26 (22,6)	27 (23,3)

Charakteristikum	ASCEND-5	
	Ceritinib (N = 115)	Chemotherapie (N = 116)
Geschlecht (n, %)		
weiblich	68 (59,1)	61 (52,6)
männlich	47 (40,9)	55 (47,4)
Hautfarbe (n, %)		
kaukasisch	81 (70,4)	68 (58,6)
asiatisch	30 (26,1)	38 (32,8)
schwarz	0 (0,0)	1 (0,9)
andere	2 (1,7)	4 (3,4)
fehlt	2 (1,7)	5 (4,3)
Raucherstatus (n, %)		
Nie-Raucher	71 (61,7)	61 (52,6)
Ex-Raucher	39 (33,9)	51 (44,0)
Raucher	4 (3,5)	1 (0,9)
fehlt	1 (0,9)	3 (2,6)
ECOG-Performance-Status (n, %)		
0	56 (48,7)	51 (44,0)
1	50 (43,5)	60 (51,7)
2	9 (7,8)	5 (4,3)
Krankheitsstadium (n, %)		
IIIB	1 (0,9)	1 (0,9)
IV	114 (99,1)	115 (99,1)
Histologie (n, %)		
Adenokarzinom	111 (96,5)	113 (97,4)
Plattenepithelkarzinom	0 (0,0)	2 (1,7)
Andere	4 (3,5)	1 (0,9)
Lokalisation von Metastasen (n, %)		
Gehirn	65 (56,5)	69 (59,5)
Leber	44 (38,3)	38 (32,8)
Lunge	115 (100)	115 (99,1)
Knochen	62 (53,9)	59 (50,9)
Pleura	40 (34,8)	41 (35,3)
Lymphknoten	59 (51,3)	62 (53,4)
Erkrankungsdauer (in Monaten)		
Mittelwert (± SD)	24,1 ± 20,4	24,9 ± 18,8
Median	19,4	19,8
Spannweite	5,5 – 153,3	6,5 – 115,9

Charakteristikum	ASCEND-5	
	Ceritinib (N = 115)	Chemotherapie (N = 116)
Tumorlast (SOD der Zielläsionen in mm)		
n*	104	103
Mittelwert (± SD)	52,1 ± 33,5	51,3 ± 34,8
Median	42,5	42,0
Spannweite	11,0 – 180,0	11,0 – 191,0
Zahl der Vorbehandlungen (n, %)		
1	1 (0,9)†	0 (0,0)
2	98 (85,2)	95 (81,9)
3	15 (13,0)	18 (15,5)
> 3	1 (0,9)	3 (2,6)
Zahl der vorherigen Chemotherapie-Regime (n, %)		
0	1 (0,9)†	0 (0,0)
1	99 (86,1)	99 (85,3)
2	15 (13,0)	16 (13,8)
3	0 (0,0)	1 (0,9)
Vorherige Operation (n, %)		
ja	35 (30,4)	33 (28,4)
Vorherige Radiotherapie (n, %)		
ja	61 (53,0)	67 (57,8)
Vorherige antineoplastische Therapie (n, %)		
Bevacizumab	12 (10,4)	19 (16,4)
Carboplatin	48 (41,7)	50 (43,1)
Cisplatin	76 (66,1)	71 (61,2)
Crizotinib	115 (100)	116 (100)
Docetaxel	4 (3,5)	5 (4,3)
Gemcitabin	16 (13,9)	23 (19,8)
Paclitaxel	13 (11,3)	20 (17,2)
Pemetrexed	82 (71,3)	81 (69,8)
Vinorelbin	11 (9,6)	8 (6,9)
Letzte Therapie vor der Randomisierung (n, %)		
Chemotherapie	21 (18,3)	18 (15,5)
Zielgerichtete Therapie	96 (83,5)‡	100 (86,2)‡

* Anzahl der Patienten mit vorliegenden Werten (Angabe nur für Merkmale, bei denen die Anzahl der Patienten mit vorliegenden Werten von der Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe abweicht)

† ein Patient hatte keine vorangegangene Chemotherapie erhalten (Protokollverletzung)

† 189 Patienten (81,8%) hatten Crizotinib als letzte Therapie vor Studienbeginn erhalten

Abkürzungen: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; SD, Standardabweichung; SOD, sum of diameters

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

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

Die Phase-III-Studie ASCEND-5 ist eine randomisierte, offene Multicenterstudie (118). In der Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Ceritinib im Vergleich zur Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel bei Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem (Stadium IIIB oder IV) NSCLC untersucht. Die eingeschlossenen Patienten hatten bereits eine Vorbehandlung mit ein oder zwei Chemotherapie-Regimen (einschließlich einer Platin-basierten Chemotherapie) sowie Crizotinib erhalten. Insgesamt wurden 231 Patienten im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden / nicht vorhanden) randomisiert und so der Ceritinib- bzw. Chemotherapie zugewiesen (Abbildung 4-2).

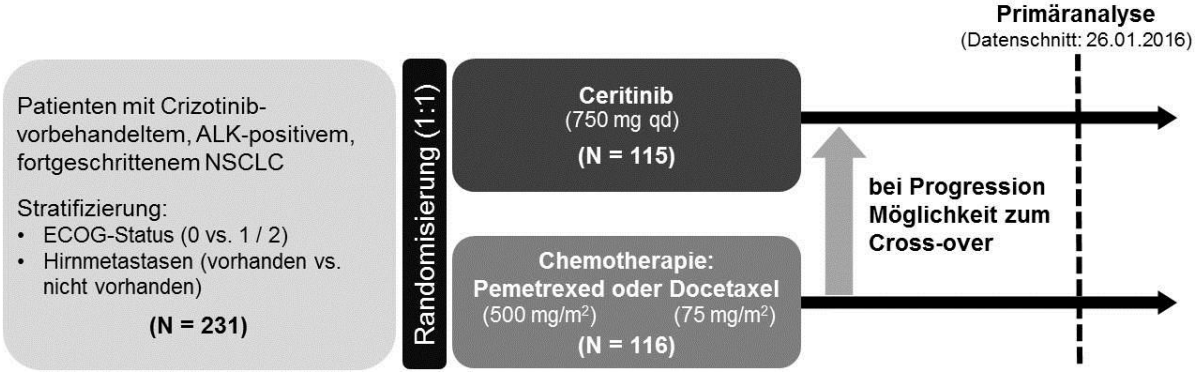

Abbildung 4-2: Design der Phase-III-Studie ASCEND-5

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie. Die Behandlungsdauer war nicht vorgegeben und wurde bis zur Tumorprogression, inakzeptabler Toxizität, einer Schwangerschaft, dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, dem Tod oder der Therapiebeendigung durch den Prüfarzt oder den Patienten fortgesetzt. Auch nach der Progression konnten Patienten in beiden Studienarmen die Therapie mit der jeweiligen Studienmedikation weiter fortsetzen, wenn sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von einer Therapie profitierten. Für Patienten im Vergleichsarm bestand bei Nachweis einer Tumorprogression außerdem die Möglichkeit zu einem Wechsel auf die Ceritinib-Therapie. ALK, Anaplastische Lymphomkinase; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC, Non-small cell lung cancer; qd, quaqua die (lat., einmal täglich).

Im Interventionsarm erhielten die Patienten Ceritinib in einer Dosierung von 750 mg qd (einmal täglich). Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund von Unverträglichkeit waren gemäß Studienprotokoll erlaubt, eine Dosisreduktion unter 300 mg qd Ceritinib war jedoch nicht gestattet (Tabelle 4-10). Im Vergleichsarm wurde eine Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel eingesetzt, wobei die Wahl durch den Prüfarzt basierend auf der

Vorbehandlung der Patienten getroffen wurde[17]. Beide Medikamente wurden jeweils intravenös am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Gemäß den Vorgaben der Fachinformation betrug die Dosierung 500 mg/m^2 Körperoberfläche für Pemetrexed und 75 mg/m^2 Körperoberfläche für Docetaxel. Patienten unter Pemetrexed erhielten zusätzlich eine Begleitmedikation mit Dexamethason, Folsäure und Vitamin B12, Patienten unter Docetaxel wurden begleitend ebenfalls mit einem Corticosteroid behandelt (siehe Tabelle 4-10). Zusätzlich konnten die Patienten beider Behandlungsarme weitere supportive Begleitmedikamente wie z. B. Antiemetika oder Antidiarrhoika bekommen. Die Behandlungsdauer war nicht vorgegeben und wurde bis zur Tumorprogression, inakzeptabler Toxizität, einer Schwangerschaft, dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, dem Tod oder der Therapiebeendigung durch den Prüfarzt oder den Patienten fortgesetzt. Auch nach der Progression konnten Patienten beider Studienarme die Therapie mit der jeweiligen Studienmedikation fortführen, wenn sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von einer Therapie profitierten. Für Patienten im Chemotherapie-Behandlungsarm bestand nach dem Nachweis einer Progression die Option zu einem Behandlungswechsel mit Ceritinib (Cross-over).

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben, beurteilt durch das verblindete unabhängige Expertenkomitee (Blinded Independant Review Commitee, BIRC). Sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben, das Tumoransprechen (ORR, DCR, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens), das intrakranielle Tumoransprechen (OIRR, IDCR, Dauer des intrakraniellen Ansprechens), das progressionsfreie Überleben gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt sowie die Sicherheit. Als sekundäre Endpunkte wurden außerdem Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Hilfe verschiedener standardisierter, validierter Erhebungsinstrumente zur Erfassung patientenberichteter Zielgrößen wie den Fragebögen EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13, LCSS und EQ-5D erhoben. Tumorevaluationen erfolgten beim Screening, zu Beginn des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression der Erkrankung mittels radiologischer und photographischer Evidenz. Die Fragebögen zur Erhebung der Krankheitssymptome und der Lebensqualität wurden bei den Visiten zur Tumorevaluation sowie zusätzlich zu Beginn des 2. Zyklus ausgefüllt. Auch bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung wurden für alle Patienten Daten in Bezug auf ihr Überleben sowie auf den Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie erhoben. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden außerdem weiterhin

[17] Patienten, die eine Krankheitsprogression als bestes Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit Pemetrexed aufwiesen, sollten keine erneute Therapie mit Pemetrexed erhalten. Umgekehrt sollten Patienten, die eine Krankheitsprogression als bestes Ansprechen auf eine vorangegangen Therapie mit Docetaxel aufwiesen, keine erneute Therapie mit Docetaxel erhalten.

Tumorevaluationen sowie die Erhebung patientenberichteter Zielgrößen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft durchgeführt.

Insgesamt wurden 231 Patienten zwischen Juli 2013 und November 2015 auf die beiden Studienarme randomisiert: 115 Patienten wurden dem Ceritinib-Arm zugeteilt und 116 Patienten dem Chemotherapie-Arm („Full Analysis Set [FAS]-Population"). Bis auf 3 Patienten im Chemotherapie-Arm erhielten alle Patienten mindestens eine Dosis der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation: 115 Patienten erhielten Ceritinib und 113 Patienten erhielten eine Chemotherapie („Sicherheitspopulation"). Der Patientenfluss ist in Anhang 4-E mittels CONSORT-Flow-Chart dargestellt (Abbildung 4-68).

Die Basischarakteristika der Patienten in den beiden Studienarmen zu Studienbeginn waren gut ausgeglichen (Tabelle 4-11) (118). Lediglich der Anteil der weiblichen Patienten war mit 59,1% im Ceritinib-Arm geringfügig höher als im Chemotherapie-Arm (52,6%). In Bezug auf andere demographische Charakteristika sowie verschiedene Parameter zur Erfassung der Krankheitsschwere wie ECOG-Performance-Status, Krankheitsstadium entsprechend der TNM-Klassifikation, Erkrankungsdauer sowie Lokalisation und Ausmaß der Metastasierung zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Das mediane Alter der Patienten lag in beiden Studienarmen bei jeweils 54 Jahren. Im Mittel hatten 57,1% der Patienten in den beiden Gruppen nie geraucht. Das Patientenkollektiv der Studie ASCEND-5 spiegelt somit die typischen Charakteristika von Patienten mit ALK-positivem NSCLC wider, die tendenziell jünger und häufiger Nie-Raucher sind als Patienten im ALK-negativen Kollektiv (119-121). Über 95% der Patienten in beiden Studienarmen wiesen außerdem ein Adenokarzinom auf, was der typischen Histologie eines ALK-positiven NSCLC entspricht (119;120;122). Insgesamt spiegeln die Krankheitscharakteristika das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung bei Patienten der Zielpopulation wider. So lag die mittlere Zeit seit der Diagnosestellung bei 24,5 Monaten. Beim überwiegenden Teil der Patienten war die Erkrankung bereits ins fernmetastasierte Stadium IV fortgeschritten, wobei bei 58,0% der Patienten Hirnmetastasen vorlagen. Bis auf einen einzelnen Patienten im Ceritinib-Arm hatten alle Patienten mindestens zwei Vortherapien erhalten, der Anteil der Patienten mit drei oder mehr Vortherapien betrug 16,0%.

Die Primäranalyse wurde am 26. Januar 2016 durchgeführt, nachdem 172 PFS-Ereignisse erreicht waren und alle Patienten ein Follow-up von mindestens 12 Wochen beendet hatten (118). Das mediane Follow-up betrug 16,5 Monate. Zum Zeitpunkt dieser Analyse wurden im Ceritinib-Arm noch 28,7% der Patienten mit der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation behandelt, während dies im Kontrollarm nur bei 6,9% der Patienten der Fall war. Die

mediane Behandlungsdauer betrug 30,3 Wochen unter Ceritinib im Vergleich zu 6,3 Wochen unter der Vergleichstherapie (mittlere Behandlungsdauer: 36,4 Wochen vs. 13,4 Wochen). Ursache für den Abbruch der Therapie in der Chemotherapie-Gruppe war in den meisten Fällen eine Progression der Erkrankung, nämlich bei 70,7% der Patienten im Vergleich zu 48,7% der Patienten in der Ceritinib-Gruppe (Abbildung 4-68). Insgesamt waren 64,7% der Patienten aus dem Chemotherapie-Arm zur Behandlung mit Ceritinib in die Extensionsphase der Studie gewechselt. Die Studie wird noch bis zur finalen Auswertung des Gesamtüberlebens nach circa 196 erwarteten Todesfällen bzw. dem Nachweis eines signifikanten Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen für das Gesamtüberleben fortgesetzt.

Relevanz der ASCEND-5-Studie für die vorliegende Nutzenbewertung

Die Studie ASCEND-5 entspricht den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien, die für die Auswahl von Studien für die Nutzenbewertung herangezogen werden sollen. In Übereinstimmung mit diesen Kriterien wurden in der Studie Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib im Vergleich zu einer Chemotherapie entweder mit Pemetrexed oder Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC untersucht. Darüber hinaus können die Ergebnisse der Studie vermutlich uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurden (Europa, Nordamerika), mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ASCEND-5	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gab. Da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Knochenmarksuppression, Flüssigkeitsretention, Neuropathie und Alopezie unter Docetaxel) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde, wurde ein offenes Studiendesign gewählt, allerdings führt eine fehlende Verblindung – insofern die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung wie im vorliegenden Fall gewährleistet ist – nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen (13;123-125). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie ASCEND-5 daher als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-86 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Tumoransprechen	Intrakranielles Tumoransprechen	Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)*	Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)	Krankheitssymptomatik (LCSS)†	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)‡	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)**	Verträglichkeit
ASCEND-5	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

* erfasst mit Hilfe der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30

† erfasst mit Hilfe der Symptomfragen (Fragen 1 bis 6) des LCSS

‡ erfasst mit Hilfe der Skalen zur Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30 (Globalskala und Funktionsskalen)

** erfasst mit Hilfe der summativen Fragen (Fragen 7 bis 9) des LCSS

Abkürzungen: EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC-QLQ-LC13, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; LCSS, Lung Cancer Symptom Scale; VAS, visuelle Analogskala

Im Folgenden sind die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen (mit den Operationalisierungen Gesamtansprechrate [ORR], Krankheitskontrollrate [DCR], Zeit bis zum ersten Ansprechen und Dauer des Ansprechens) sowie intrakranielles Tumoransprechen (mit den Operationalisierungen intrakranielle Gesamtansprechrate [OIRR], intrakranielle Krankheitskontrollrate [IDCR] und Dauer des intrakraniellen Ansprechens) dargestellt. Als weitere Zielkriterien wurden Krankheitssymptomatik (gemessen mit Hilfe der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30, des EORTC-QLQ-LC13 und der Symptomfragen des LCSS), Gesundheitszustand (gemessen mit Hilfe der EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mit Hilfe der Skalen zur Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30 und der summativen Fragen des LCSS) sowie Verträglichkeit untersucht.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
ASCEND-5	Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum letzten Zeitpunkt, an dem der Patient nachweislich am Leben war (Zeitpunkt des letzten Kontakts). Auch bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung wurden die Patienten zur weiteren Nachbeobachtung hinsichtlich des Gesamtüberlebens alle 12 Wochen kontaktiert.
Abkürzungen: OS, overall survival	

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

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

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEND-5	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da die Erhebung des Gesamtüberlebens unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist. Allerdings muss von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden, da ein hoher Anteil der Patienten (64,7%) aufgrund der im Studienprotokoll festgelegten Möglichkeit zum Cross-over nach der Krankheitsprogression von der Kontrollbehandlung auf die Therapie mit Ceritinib wechselte und die Auswirkungen der Ceritinib-Therapie in der ITT-Analyse somit

auch in den Vergleichsarm der Studie eingehen. Die beschriebene Verzerrung führt dabei zu einer Überschätzung der Überlebenszeit im Chemotherapie-Arm, wirkt sich also zuungunsten von Ceritinib aus. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-86 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ 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 den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtüberleben **Datenschnitt: 26. Januar 2016**	**ASCEND-5**	
	Ceritinib (N= 115)	**Chemotherapie (N = 116)**
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	48 (41,7)	50 (43,1)
Schätzer für Überlebenszeit (Monate)[*]		
Median [95%-KI]	18,1 [13,4 – 23,9]	20,1 [11,9 – 25,1]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	1,00 [0,67 – 1,49]	
p-Wert[‡]	0,496	
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Nach 6 Monaten	82,0 [73,5 – 88,0]	76,2 [67,0 – 83,1]
Nach 12 Monaten	67,3 [56,9 – 75,7]	59,6 [49,2 – 68,7]
Nach 18 Monaten	52,1 [40,5 – 62,6]	55,1 [44,2 – 64,7]
Nach 24 Monaten	28,2 [11,0 – 48,4]	38,7 [22,7 – 54,5]

[*] Schätzung mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode

[†] Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)

[‡] einseitiger p-Wert basierend auf einem Logrank-Test stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)

Abkürzungen: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; KI, Konfidenzintervall

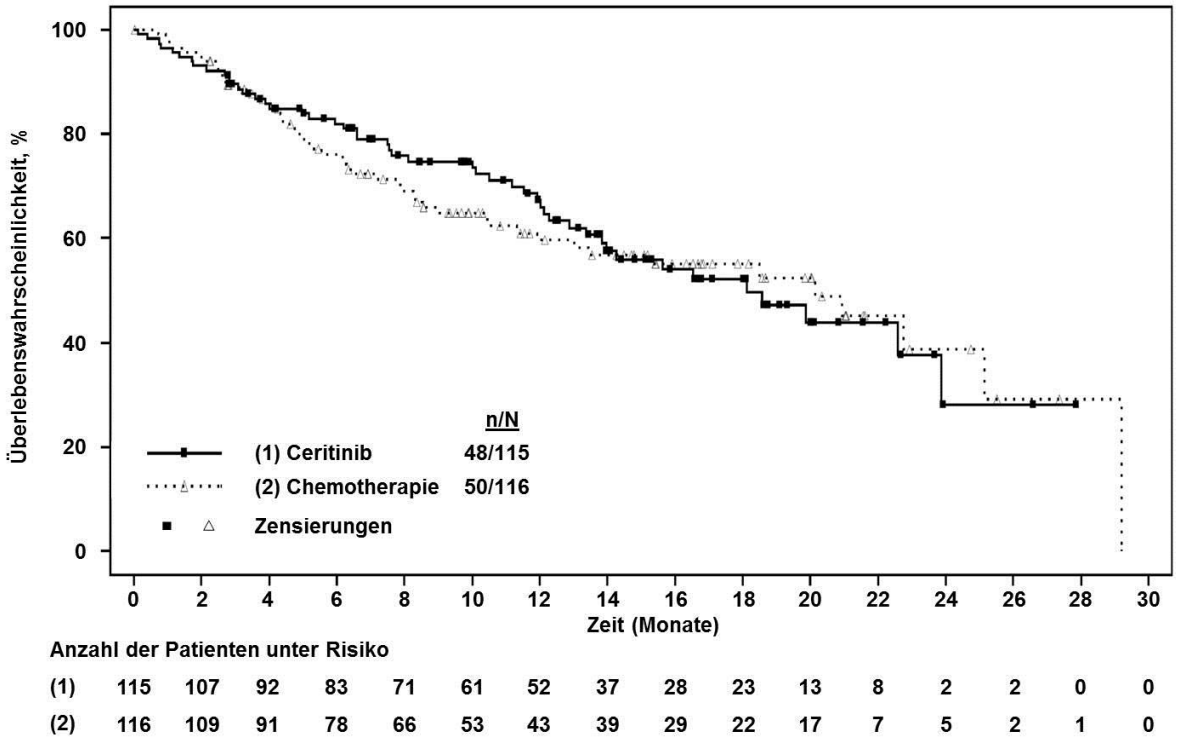

Abbildung 4-3: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kaplan-Meier-Kurven

Das Gesamtüberleben war der wichtigste sekundäre Endpunkt der ASCEND-5-Studie (118). Zum Zeitpunkt der Primäranalyse waren circa 50% der Todesfälle, die für die finale Auswertung des Gesamtüberlebens geplant sind, eingetreten. Auf Basis dieser noch vorläufigen Ergebnisse ist bislang kein Überlebensvorteil für eine der beiden Behandlungsgruppen ersichtlich (HR = 1,00 [0,67-1,49]; p = 0,496). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr betrug 67,3% im Ceritinib-Arm im Vergleich zu 59,6% im Chemotherapie-Arm, das mediane Gesamtüberleben lag bei 18,1 Monaten unter Ceritinib bzw. 20,1 Monaten unter der Kontrolltherapie.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass das Design der ASCEND-5-Studie nicht primär auf den langfristigen Vergleich von Überlebensparametern zwischen dem Ceritinib-Arm und dem Chemotherapie-Arm ausgerichtet war. So war es den Patienten im Kontrollarm der Studie aus ethischen Gründen erlaubt, bei Nachweis einer Krankheitsprogression auf die Behandlung mit Ceritinib umzustellen. Dementsprechend betrug der Anteil der Therapiewechsler bereits zum Zeitpunkt der Primäranalyse 64,7%. Bei der Auswertung wurde die Überlebenszeit der Patienten jedoch unabhängig von einem Wechsel in die andere Behandlungsgruppe erfasst und gemäß ihrer randomisierten Zuteilung analysiert. Da die Auswirkungen der Ceritinib-Therapie somit auch in den Vergleichsarm der

Studie eingehen, zeigen Patienten unter der Chemotherapie voraussichtlich ein besseres Gesamtüberleben als ohne den Therapiewechsel zu erwarten gewesen wäre (18). Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse stark zuungunsten von Ceritinib verzerrt sind, was wiederum zur Folge haben kann, dass ein eventueller Überlebensvorteil durch Ceritinib nicht mehr nachweisbar ist.

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

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

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
ASCEND-5	Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Bei Patienten, die eine neue antineoplastische Therapie begannen, wurde die Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor dem Beginn der neuen Therapie zensiert. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt. Die Evaluation der Daten wurde dabei durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC) sowie durch den Prüfarzt vorgenommen. Tumorevaluationen erfolgten beim Screening, zu Beginn des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin entsprechende Untersuchungen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft durchgeführt.
Abkürzungen: BIRC, Blinded Independent Review Committee; PFS, progression-free survival; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEND-5	niedrig	ja*	ja	ja	ja	niedrig
* Die Beurteilung der radiologischen und photographischen Evidenz erfolgte nicht nur durch den Prüfarzt, sondern auch durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), dem die Behandlungszuteilung nicht bekannt war. Abkürzungen: BIRC, Blinded Independent Review Committee						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Zudem erfolgte die Evaluation der radiologischen und photographischen Evidenz nicht nur durch den Prüfarzt, sondern auch durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), so dass bei der Analyse der entsprechenden Zielgrößen von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden kann. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ daher als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-86 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Progressionsfreies Überleben **Datenschnitt: 26. Januar 2016**	**ASCEND-5**	
	Ceritinib (N= 115)	**Chemotherapie (N = 116)**
Tumorevaluation durch das BIRC		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	83 (72,2)	89 (76,7)
Schätzer für PFS (Monate)[*]		
Median [95%-KI]	5,4 [4,1 – 6,9]	1,6 [1,4 – 2,8]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,49 [0,36 – 0,67]	
p-Wert[‡]	< 0,001	
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Nach 3 Monaten	69,1 [59,5 – 76,8]	34,7 [25,7 – 43,9]
Nach 6 Monaten	44,6 [34,9 – 53,8]	17,3 [10,4 – 25,8]
Nach 9 Monaten	33,8 [24,5 – 43,3]	14,3 [7,8 – 22,6]
Nach 12 Monaten	19,9 [12,0 – 29,2]	6,3 [1,6 – 15,8]

Progressionsfreies Überleben **Datenschnitt: 26. Januar 2016**	**ASCEND-5**	
	Ceritinib (N= 115)	**Chemotherapie (N = 116)**
Tumorevaluation durch den Prüfarzt		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	83 (72,2)	96 (82,8)
Schätzer für PFS (Monate)[*]		
Median [95%-KI]	6,7 [4,4 – 7,9]	1,6 [1,4 – 2,6]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,40 [0,29 – 0,54]	
p-Wert[‡]	< 0,001	
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Nach 3 Monaten	73,8 [64,6 – 81,0]	33,8 [24,9 – 42,9]
Nach 6 Monaten	51,6 [41,7 – 60,6]	18,1 [11,2 – 26,3]
Nach 9 Monaten	33,3 [24,1 – 42,8]	9,2 [4,2 – 16,5]
Nach 12 Monaten	22,7 [14,5 – 32,1]	6,1 [2,2 – 13,0]

[*] Schätzung mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode (126)

[†] Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)

[‡] einseitiger p-Wert basierend auf einem Logrank-Test stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)

Abkürzungen: BIRC, Blinded Independent Review Committee; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; KI, Konfidenzintervall; PFS, progression-free survival

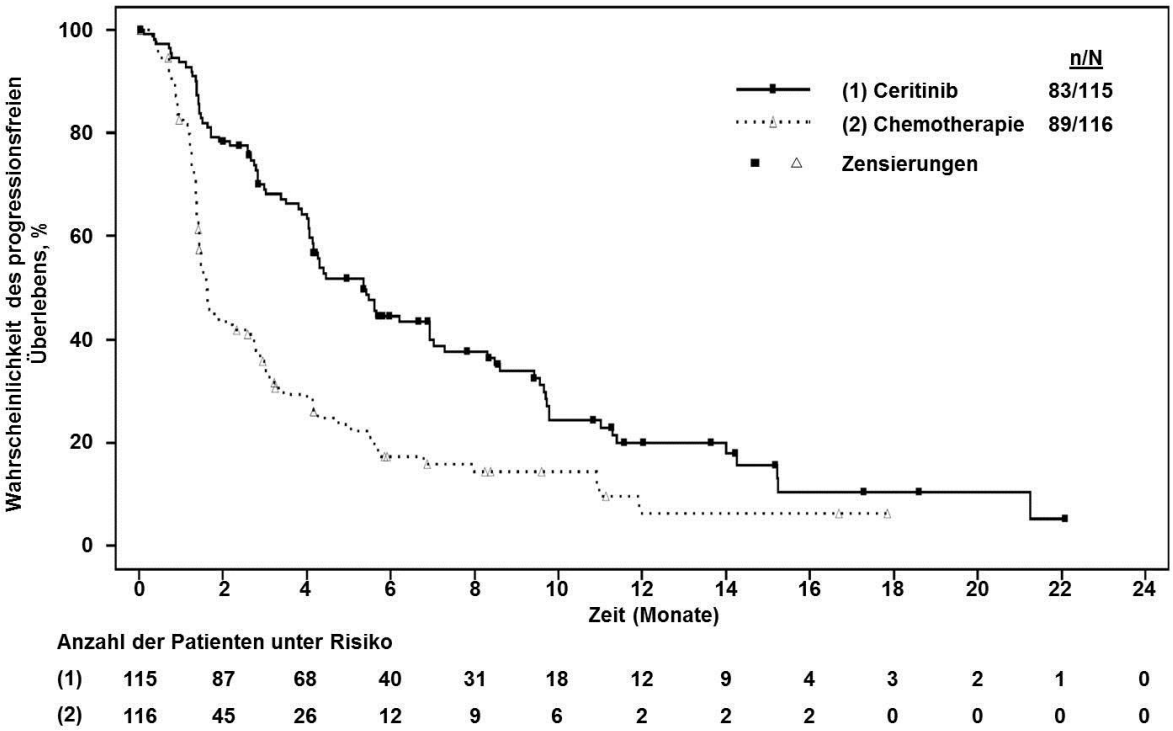

Abbildung 4-4: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Tumorevaluation durch das BIRC – Kaplan-Meier-Kurven

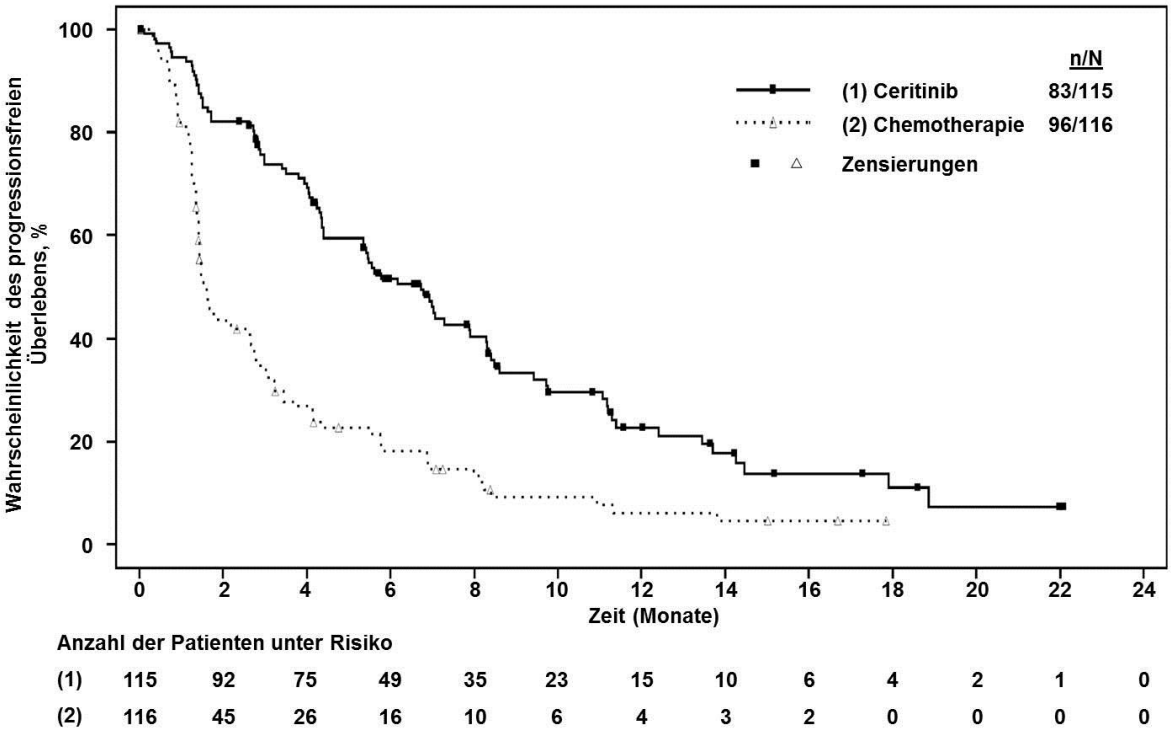

Abbildung 4-5: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Tumorevaluation durch den Prüfarzt – Kaplan-Meier-Kurven

Das progressionsfreie Überleben war der primäre Endpunkt der ASCEND-5-Studie (118). Beim Datenschnitt für die Primäranalyse im Januar 2016 zeigte sich bereits ein signifikanter Vorteil für die Ceritinib-Therapie. Nach Beurteilung durch das BIRC verlängerte sich das mediane progressionsfreie Überleben von 1,6 Monaten im Chemotherapie-Arm auf 5,4 Monate im Ceritinib-Arm (Tabelle 4-19). Dies entspricht einer klinisch relevanten Differenz von 3,8 Monaten. Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, konnte unter der Behandlung mit Ceritinib somit um 51% gesenkt werden (HR = 0,49 [0,36-0,67]; p < 0,001). Die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Therapien zeigten sich dabei in einer frühen und lang anhaltenden Separierung der Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-4). Dementsprechend lag die Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens nach 6 Monaten unter Ceritinib bei 44,6% im Vergleich zu 17,3% unter der Chemotherapie (118).

Der Vorteil der Ceritinib-Therapie wurde auch in der Auswertung durch die lokalen Prüfärzte bestätigt (118). Während das mediane progressionsfreie Überleben in der Chemotherapie-Kontrollgruppe nur bei 1,6 Monaten lag, stieg es in der Ceritinib-Gruppe auf 6,7 Monate an (Tabelle 4-19, Abbildung 4-5). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion des Progressions- bzw. Mortalitätsrisikos um 60% (HR = 0,40 [0,29-0,54]; p < 0,001).

Die ASCEND-5-Studie belegt damit eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC unter der Therapie mit Ceritinib um das mehr als 3-Fache. Dieser Vorteil war sowohl in der Bewertung durch das verblindete unabhängige Expertenkommittee als auch in der Auswertung durch den Prüfarzt konsistent. Die Robustheit der Ergebnisse wurde zudem in einer Reihe von Sensitivitätsanalysen bestätigt, in denen beispielsweise eine Krankheitsprogression nach zwei fehlenden Tumorevaluationen oder der Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie ebenfalls als Ereignis berücksichtigt wurden. Auch bei der Wiederholung der primären Auswertung für die PPS (Per-Protocol Set)- sowie die Sicherheitspopulation bestätigte sich der Vorteil der Ceritinib-Therapie (118).

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Tumoransprechen“

Studie	Operationalisierung
ASCEND-5	Der Endpunkt „Tumoransprechen” wurde durch vier Operationalisierungen erfasst: 1. Gesamtansprechrate Die Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) war definiert als der Anteil der Patienten, die vom Beginn der Behandlung bis zur Tumorprogression oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie entweder ein bestätigtes partielles (partial response, PR) oder vollständiges Ansprechen (complete response, CR) als bestes Ansprechen gemäß den RECIST-Kriterien aufwiesen. 2. Krankheitskontrollrate Die Krankheitskontrollrate (disease control rate, DCR) war definiert als der Anteil der Patienten, die vom Beginn der Behandlung bis zur Tumorprogression oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie entweder ein bestätigtes partielles (PR) oder vollständiges Ansprechen (CR) oder eine stabile Erkrankung (bzw. weder CR noch Krankheitsprogression bei Patienten ohne messbare Läsionen zu Studienbeginn) als bestes Ansprechen gemäß den RECIST-Kriterien aufwiesen. 3. Zeit bis zum ersten Ansprechen Die Zeit bis zum Ansprechen war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR). Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation (bei Patienten ohne PFS-Ereignis) bzw. zum Zeitpunkt des maximalen Follow-ups (bei Patienten mit PFS-Ereignis). Zusätzlich wurde die Zeit bis zum ersten Ansprechen mittels deskriptiver Statistik dargestellt. 4. Dauer des Ansprechens Die Dauer des Ansprechens war definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR) bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod unabhängig von der zugrundeliegenden Todesursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Das Tumoransprechen und das Auftreten einer Krankheitsprogression wurden mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt. Tumorevaluationen erfolgten beim Screening, zu Beginn des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin entsprechende Untersuchungen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft durchgeführt.
Abkürzungen: CR, complete response; DCR, disease control rate; ORR, overall response rate; PFS, progression-free survival; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Tumoransprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Operationalisierung: Gesamtansprechrate						
ASCEND-5	niedrig	ja*	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Krankheitskontrollrate						
ASCEND-5	niedrig	ja*	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Zeit bis zum ersten Ansprechen						
ASCEND-5	niedrig	ja*	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Dauer des Ansprechens						
ASCEND-5	niedrig	ja*	nein†	ja	ja	niedrig

* Die Beurteilung der radiologischen und photographischen Evidenz erfolgte nicht nur durch den Prüfarzt, sondern auch durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), dem die Behandlungszuteilung nicht bekannt war.

† Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um einen Sonderfall, bei dem eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip (in Bezug auf den Einschluss aller Patienten) nicht sinnvoll wäre.

Abkürzungen: BIRC, Blinded Independent Review Committee; ITT, Intention to treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Zudem erfolgte die Evaluation der radiologischen und photographischen Evidenz nicht nur durch den Prüfarzt, sondern auch durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), so dass bei der Analyse der entsprechenden Zielgrößen von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden kann. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Tumoransprechen“ daher als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-86 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tumoransprechen **Datenschnitt: 26. Januar 2016**	**ASCEND-5**	
	Ceritinib (N= 115)	**Chemotherapie (N= 116)**
Tumorevaluation durch das BIRC		
Bestes Ansprechen[*] (n, %)		
Vollständiges Ansprechen (CR)	0 (0,0)	0 (0,0)
Partielles Ansprechen (PR)	45 (39,1)	8 (6,9)
Stabile Erkrankung	35 (30,4)	28 (24,1)
Krankheitsprogression	19 (16,5)	60 (51,7)
Keine CR oder Krankheitsprogression[†]	8 (7,0)	6 (5,2)
Unbekannt	8 (7,0)	14 (12,1)
Gesamtansprechrate (ORR)		
Zahl der Patienten (n, %)	45 (39,1)	8 (6,9)
RR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	5,67 [2,80 – 11,50]	
OR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	8,68 [3,86 – 19,51]	
Differenz: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	32,2 [22,2 – 42,3]	
p-Wert[‡]	< 0,0001	
Krankheitskontrollrate (DCR)		
Zahl der Patienten (n, %)	88 (76,5)	42 (36,2)
RR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	2,11 [1,63 – 2,75]	
OR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	5,74 [3,24 – 10,19]	
Differenz: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	40,3 [28,6 – 52,0]	
p-Wert[‡]	< 0,0001	
Zeit bis zum ersten Ansprechen		
N (gesamt)	45	8
Mittelwert (± SD)	10,19 ± 9,23	8,55 ± 2,68
Median	6,71	7,43
Spannweite	5,3 – 52,3	5,4 – 12,1
Kaplan-Meier-Analyse		
N (gesamt)	115	116
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	45 (39,1)	8 (6,9)
Schätzer für Zeit bis zum ersten Ansprechen (Wochen)[**]		
Median [95%-KI]	n. e. [52,3 – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]

Tumoransprechen **Datenschnitt: 26. Januar 2016**	**ASCEND-5**	
	Ceritinib (N= 115)	**Chemotherapie (N= 116)**
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Nach 6 Wochen	10,8 [6,3 – 18,3]	0,9 [0,1 – 6,4]
Nach 12 Wochen	32,5 [24,7 – 42,1]	6,7 [3,2 – 13,5]
Nach 24 Wochen	39,1 [30,7 – 48,9]	7,6 [3,9 – 14,7]
Nach 48 Wochen	40,1 [31,6 – 49,9]	7,6 [3,9 – 14,7]
Nach 96 Wochen	41,2 [32,6 – 51,0]	7,6 [3,9 – 14,7]
Dauer des Ansprechens		
N (gesamt)	45	8
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	29 (64,4)	4 (50,0)
Schätzer für Dauer des Ansprechens (Monate)[**]		
Median [95%-KI]	6,9 [5,4 – 8,9]	8,3 [3,5 – n. e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Nach 6 Monaten	53,5 [35,8 – 68,3]	68,6 [21,3 – 91,2]
Nach 12 Monaten	28,0 [14,0 – 43,8]	22,9 [1,0 – 62,5]
Nach 18 Monaten	15,0 [4,6 – 31,1]	n. e.
Tumorevaluation durch den Prüfarzt		
Bestes Ansprechen[*] (n, %)		
Vollständiges Ansprechen (CR)	1 (0,9)	0 (0,0)
Partielles Ansprechen (PR)	48 (41,7)	7 (6,0)
Stabile Erkrankung	42 (36,5)	37 (31,9)
Krankheitsprogression	16 (13,9)	60 (51,7)
Keine CR oder Krankheitsprogression[†]	1 (0,9)	0 (0,0)
Unbekannt	7 (6,1)	12 (10,3)
Gesamtansprechrate (ORR)		
Zahl der Patienten (n, %)	49 (42,6)	7 (6,0)
RR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	7,06 [3,34 – 14,93]	
OR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	11,56 [4,95 – 27,02]	
Differenz: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	36,6 [26,6 – 46,6]	
p-Wert[‡]	< 0,0001	
Krankheitskontrollrate (DCR)		
Zahl der Patienten (n, %)	92 (80,0)	44 (37,9)
RR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	2,11 [1,64 – 2,71]	
OR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	6,55 [3,62 – 11,82]	
Differenz: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	42,1 [30,6 – 53,5]	
p-Wert[‡]	< 0,0001	

Tumoransprechen **Datenschnitt: 26. Januar 2016**	**ASCEND-5**	
	Ceritinib (N= 115)	**Chemotherapie (N= 116)**
Zeit bis zum ersten Ansprechen		
N (gesamt)	49	7
Mittelwert (± SD)	8,20 ± 6,44	13,04 ± 6,38
Median	6,43	12,14
Spannweite	4,9 – 45,4	6,3 – 22,9
Kaplan-Meier-Analyse		
N (gesamt)	115	116
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	49 (42,6)	7 (6,0)
Schätzer für Zeit bis zum ersten Ansprechen (Wochen)[**]		
Median [95%-KI]	n. e. [12,7 – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Nach 6 Wochen	16,1 [10,4 – 24,3]	0,0 [0,0 – 0,0]
Nach 12 Wochen	39,4 [31,0 – 49,1]	2,8 [0,9 – 8,5]
Nach 24 Wochen	42,2 [33,7 – 51,9]	6,7 [3,2 – 13,5]
Nach 48 Wochen	44,3 [35,6 – 54,0]	6,7 [3,2 – 13,5]
Nach 96 Wochen	44,3 [35,6 – 54,0]	6,7 [3,2 – 13,5]
Dauer des Ansprechens		
N (gesamt)	49	7
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	35 (71,4)	5 (71,4)
Schätzer für Dauer des Ansprechens (Monate)[**]		
Median [95%-KI]	5,9 [5,4 – 9,7]	4,3 [2,8 – n. e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Nach 6 Monaten	48,9 [33,1 – 63,0]	42,9 [9,8 – 73,4]
Nach 12 Monaten	23,6 [11,4 – 38,1]	42,9 [9,8 – 73,4]
Nach 18 Monaten	10,1 [2,7 – 23,2]	n. e.

[*] Definition gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1)

[†] bei Patienten, bei denen zu Studienbeginn keine messbaren Läsionen (das heißt nur Non-Target-Läsionen gemäß den RECIST-Kriterien) vorlagen

[‡] Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Tests

[**] Schätzung mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode (126)

Abkürzungen: BIRC, Blinded Independent Review Committee; CR, complete response; DCR, disease control rate; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; OR, Odds Ratio; ORR, overall response rate; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RR, Risk Ratio

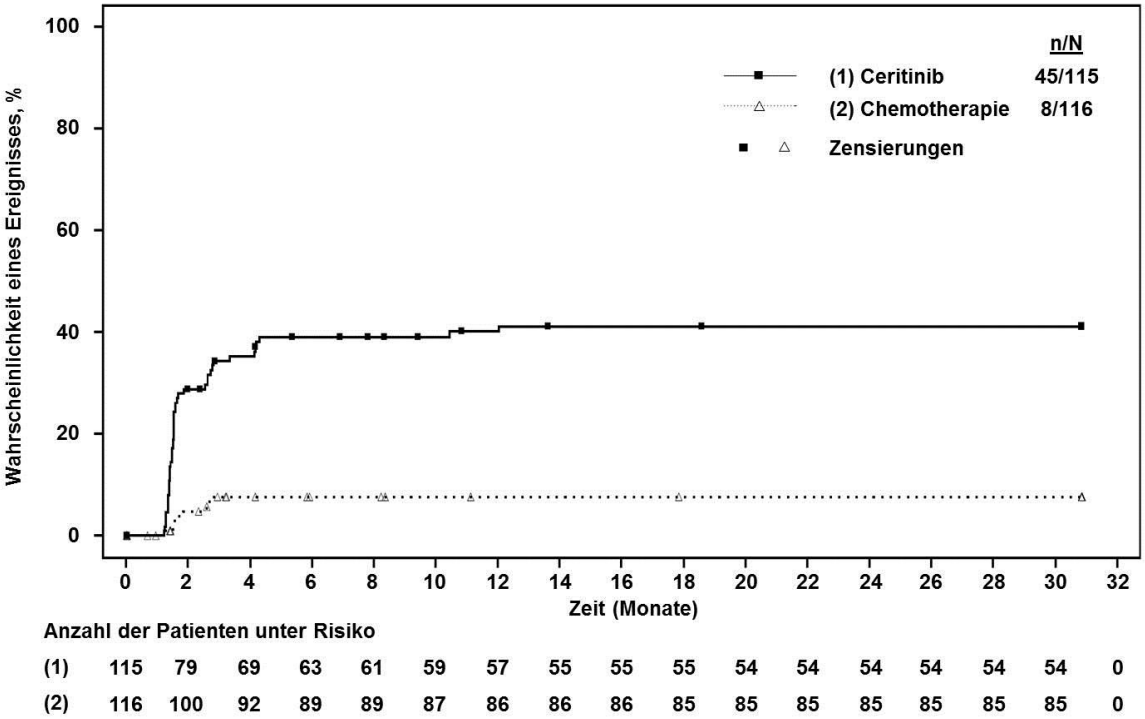

Abbildung 4-6: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zum ersten Ansprechen, Tumorevaluation durch das BIRC – Kaplan-Meier-Kurven

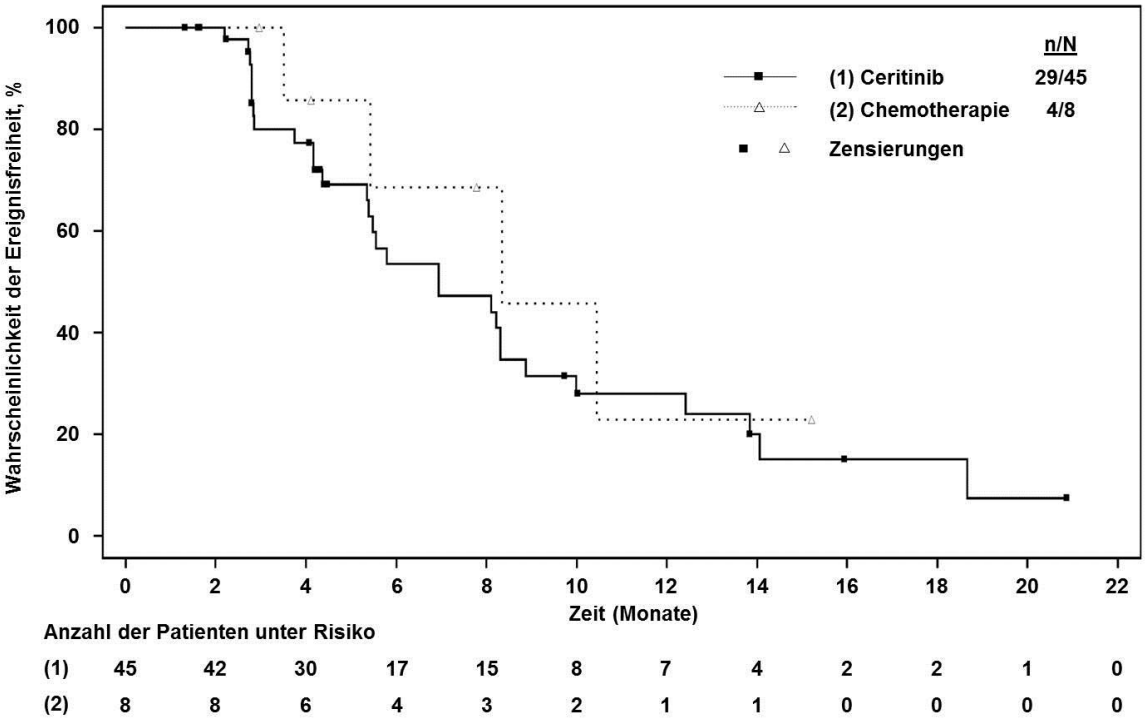

Abbildung 4-7: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dauer des Ansprechens, Tumorevaluation durch das BIRC – Kaplan-Meier-Kurven

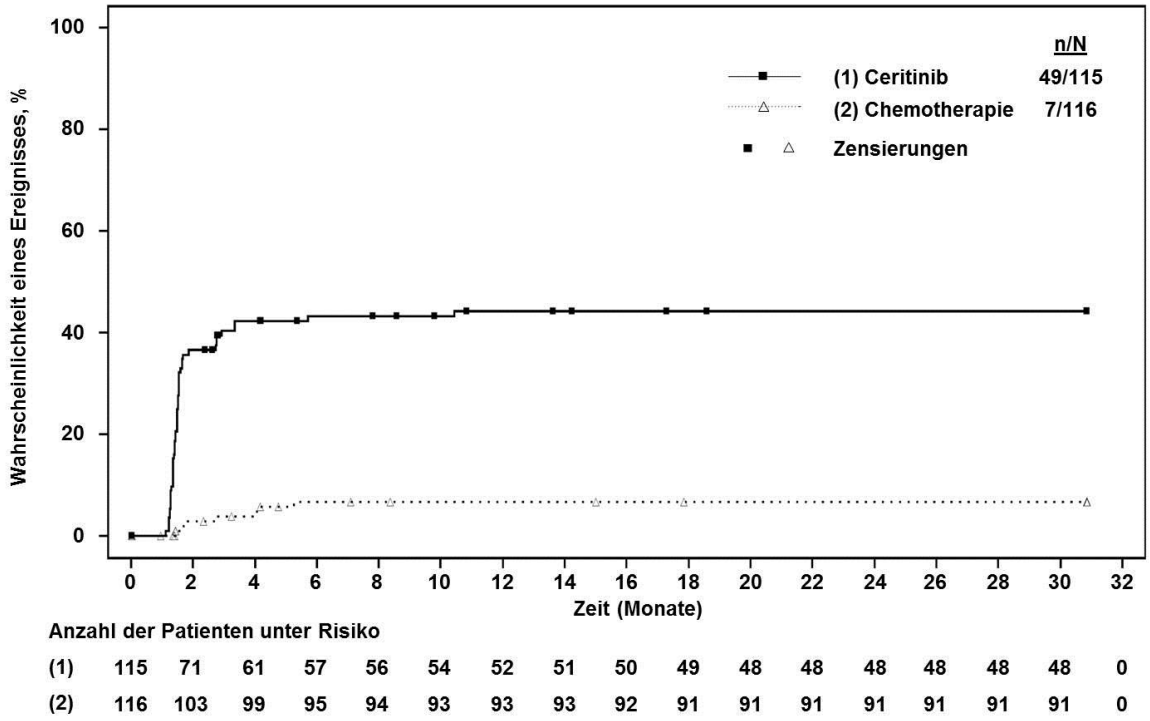

Abbildung 4-8: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zum ersten Ansprechen, Tumorevaluation durch den Prüfarzt – Kaplan-Meier-Kurven

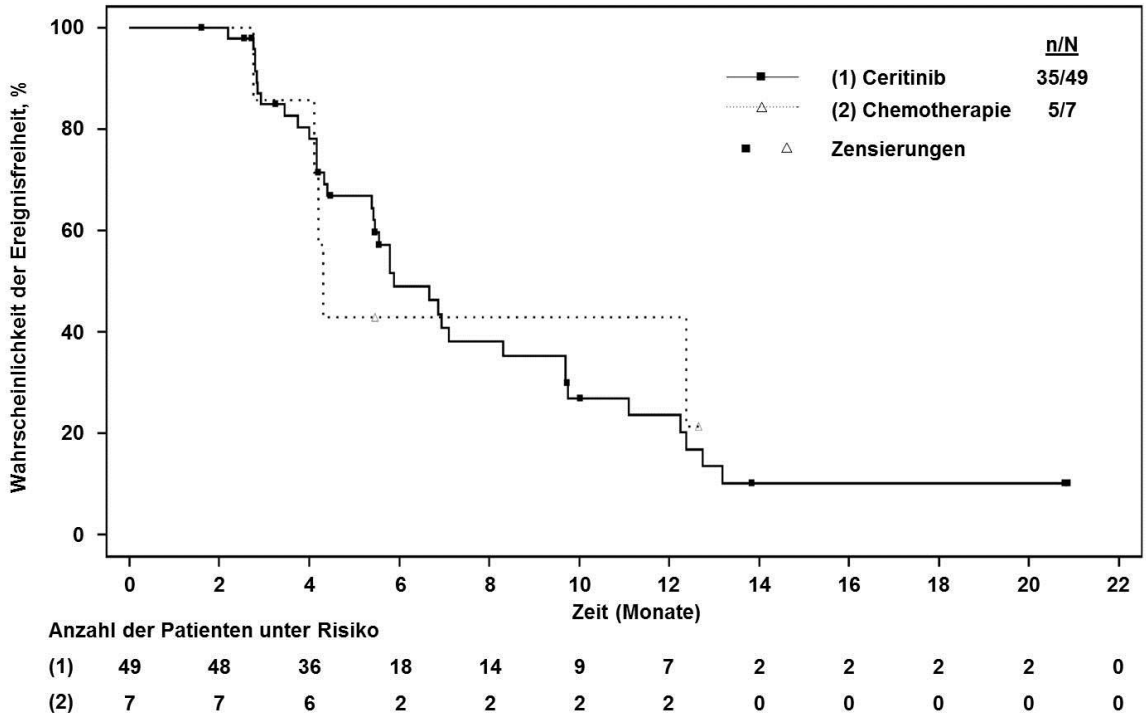

Abbildung 4-9: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dauer des Ansprechens, Tumorevaluation durch den Prüfarzt – Kaplan-Meier-Kurven

Das Tumoransprechen mit den Operationalisierungen Gesamtansprechrate (ORR), Krankheitskontrollrate (DCR), Zeit bis zum ersten Ansprechen sowie Dauer des Ansprechens zählte zu den sekundären Endpunkten der ASCEND-5-Studie (118). Die Gesamtansprechrate war dabei definiert als der Anteil der Patienten, die vom Beginn der Behandlung bis zur Tumorprogression oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie entweder ein bestätigtes partielles (PR) oder vollständiges Ansprechen (CR) als bestes Ansprechen aufwiesen. Die Krankheitskontrollrate erfasst zusätzlich den Anteil der Patienten, die bei mindestens einer Untersuchung, die mehr als 5 Wochen nach Studienbeginn stattfand, eine stabile Erkrankung hatten. Die Zeit bis zum ersten Ansprechen war als die Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen oder vollständigen Ansprechens definiert, während die Dauer des Ansprechens die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen oder vollständigen Ansprechens bis zur ersten dokumentierten Progression der Erkrankung oder bis zum Tod unabhängig von der zugrundeliegenden Todesursache umfasste (siehe Tabelle 4-20). Die Evaluation aller Parameter des Tumoransprechens erfolgte standardisiert anhand der RECIST-Kriterien jeweils durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC) sowie durch die lokalen Prüfärzte.

Die Analyse des Tumoransprechens bestätigte den Vorteil der Ceritinib-Therapie (Tabelle 4-22) (118;127), der bereits für das progressionsfreie Überleben in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 nachgewiesen werden konnte. In der Auswertung durch das BIRC konnte die Gesamtansprechrate von 6,9% unter der Chemotherapie auf 39,1% unter Ceritinib gesteigert werden ($p < 0,0001$). Auch die Krankheitskontrollrate war im Ceritinib-Arm signifikant höher als im Kontrollarm (76,5% vs. 36,2%; $p < 0,0001$). Während bei 51,7% der Patienten in der Chemotherapie-Gruppe eine Krankheitsprogression als bestes Ansprechen auf die Therapie zu beobachten war, war dies nur bei 16,5% der Patienten in der Ceritinib-Gruppe der Fall. Im Ceritinib-Arm erreichten 80% der Responder ihr Ansprechen innerhalb der ersten 12 Wochen nach Studienbeginn. Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen lag bei 6,7 Wochen unter Ceritinib bzw. 7,4 Wochen unter der Chemotherapie. Basierend auf der Kaplan-Meier-Analyse betrug die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens nach 12 Wochen 32,5% im Ceritinib-Arm, aber nur 6,7% im Komparator-Arm (Abbildung 4-6). Die Auswertung der Ansprechdauer belegt außerdem die Nachhaltigkeit der erzielten Remissionen. So lag die mediane Dauer des Ansprechens bei 6,9 Monaten unter der Therapie mit Ceritinib bzw. 8,3 Monaten unter der Chemotherapie (Abbildung 4-7), wobei die Schätzung im Vergleichsarm der Studie durch die geringe Anzahl der Patienten, die unter der Chemotherapie überhaupt ein partielles oder vollständiges Ansprechen erreichten, nur wenig aussagekräftig ist. Darüber hinaus ist zu beachten, dass wirksame Medikamente im Vergleich zu weniger effektiven Wirkstoffen mit einer geringeren Ansprechdauer verbunden sein können, weil sie nicht nur – wie die weniger wirksamen Therapien – bei Patienten mit guter Prognose, sondern auch bei Patienten mit

schlechterer Prognose hohe Ansprechraten induzieren, die aber tendenziell zu einem früheren Verlust des Ansprechens neigen (128).

Die Überlegenheit der Ceritinib-Therapie war auch in der Auswertung durch die lokalen Prüfärzte konsistent (Tabelle 4-22) (118;127): sowohl die Gesamtansprechrate als auch die Krankheitskontrollrate waren mit 42,6% (vs. 6,0%) und 80,0% (vs. 37,9%) in der Ceritinib-Gruppe signifikant höher als in der Chemotherapie-Gruppe (jeweils $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen lag bei 6,4 Wochen in der Ceritinib-Gruppe im Vergleich zu 12,1 Wochen in der Vergleichsgruppe. Nach 12 Wochen betrug die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens basierend auf den Ergebnissen der Kaplan-Meier-Analyse 39,4% unter Ceritinib, aber nur 2,8% unter der Chemotherapie (Abbildung 4-8). Die mediane Ansprechdauer lag bei 5,9 Monaten unter Ceritinib bzw. 4,3 Monaten unter der Chemotherapie (Abbildung 4-9). Zusammenfassend belegt somit auch die Analyse des Tumoransprechens den klaren Vorteil von Ceritinib gegenüber der Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel mit sowohl schnellen als auch dauerhaften Remissionen.

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.1.4 Intrakranielles Tumoransprechen – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von „Intrakranielles Tumoransprechen“

Studie	Operationalisierung
ASCEND-5	Der Endpunkt „Intrakranielles Tumoransprechen” wurde durch drei Operationalisierungen erfasst: 1. Intrakranielle Gesamtansprechrate Die intrakranielle Gesamtansprechrate (overall intracranial response rate, OIRR) war definiert als der Anteil der Patienten, die vom Beginn der Behandlung bis zur Tumorprogression oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie entweder ein bestätigtes partielles (PR) oder vollständiges Ansprechen (CR) von Hirnmetastasen als bestes Ansprechen gemäß den modifizierten RECIST-Kriterien aufwiesen. 2. Intrakranielle Krankheitskontrollrate Die intrakranielle Krankheitskontrollrate (intracranial disease control rate, IDCR) war definiert als der Anteil der Patienten, die vom Beginn der Behandlung bis zur Tumorprogression oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie entweder ein bestätigtes partielles (PR) oder vollständiges Ansprechen (CR) oder eine stabile Erkrankung (bzw. weder CR noch Krankheitsprogression bei Patienten ohne messbare Hirnläsionen zu Studienbeginn) von Hirnmetastasen als bestes Ansprechen gemäß den modifizierten RECIST-Kriterien aufwiesen. 3. Dauer des intrakraniellen Ansprechens Die Dauer des Ansprechens war definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR) von Hirnmetastasen bis zur ersten dokumentierten intrakraniellen Progression oder zum Tod unabhängig von der zugrundeliegenden Todesursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Das intrakranielle Tumoransprechen und das Auftreten einer Krankheitsprogression wurden mittels radiologischer Evidenz bei Patienten, bei denen zu Studienbeginn Hirnmetastasen vorlagen, auf Basis der modifizierten RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt, die eine Auswahl von bis zu 5 Hirnläsionen als Zielläsionen zu Studienbeginn erlauben. Tumorevaluationen erfolgten beim Screening, zu Beginn des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin entsprechende Untersuchungen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft durchgeführt.
Abkürzungen: CR, complete response; IDCR, intracranial disease control rate; OIRR, overall intracranial response rate; PFS, progression-free survival; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Intrakranielles Tumoransprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Operationalisierung: Intrakranielle Gesamtansprechrate						
ASCEND-5	niedrig	ja*	nein†	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Intrakranielle Krankheitskontrollrate						
ASCEND-5	niedrig	ja*	nein†	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Dauer des intrakraniellen Ansprechens						
ASCEND-5	niedrig	ja*	nein†	ja	ja	niedrig

* Die Beurteilung der radiologischen Evidenz erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), dem die Behandlungszuteilung nicht bekannt war.

† Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um einen Sonderfall, bei dem eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip (in Bezug auf den Einschluss aller Patienten) nicht sinnvoll wäre.

Abkürzungen: BIRC, Blinded Independent Review Committee; ITT, Intention to treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, allerdings erfolgte die Evaluation der radiologischen Evidenz durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), so dass bei der Analyse der entsprechenden Zielgrößen von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden kann. Eine Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip wäre bei der vorliegenden Auswertung nicht sinnvoll, da nur bei einem Teil der Patienten zu Studienbeginn Hirnmetastasen vorlagen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Intrakranielles Tumoransprechen“ daher als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-86 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Intrakranielles Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intrakranielles Tumoransprechen **Datenschnitt: 26. Januar 2016**	**ASCEND-5**	
	Ceritinib (N= 66)	**Chemotherapie (N= 67)**
Tumorevaluation durch das BIRC		
Bestes Ansprechen[*] (n, %)		
Vollständiges Ansprechen (CR)	1 (1,5)	1 (1,5)
Partielles Ansprechen (PR)	6 (9,1)	1 (1,5)
Stabile Erkrankung	7 (10,6)	11 (16,4)
Krankheitsprogression	7 (10,6)	16 (23,9)
Keine CR oder Krankheitsprogression[†]	33 (50,0)	22 (32,8)
Unbekannt	12 (18,2)	16 (23,9)
Intrakranielle Gesamtansprechrate (OIRR)		
Zahl der Patienten (n, %)	7 (10,6)	2 (3,0)
RR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	3,55 [0,77 – 16,48]	
OR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	3,86 [0,77 – 19,30]	
Differenz: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	7,6 [-0,9 – 16,1]	
p-Wert[‡]	0,0802	
Intrakranielle Krankheitskontrollrate (IDCR)		
Zahl der Patienten (n, %)	47 (71,2)	35 (52,2)
RR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	1,36 [1,03 – 1,80]	
OR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	2,26 [1,10 – 4,63]	
Differenz: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	19,0 [2,8 – 35,2]	
p-Wert[‡]	0,0244	
Dauer des intrakraniellen Ansprechens		
N (gesamt)	7	2
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	5 (71,4)	0 (0,0)
Schätzer für Dauer des Ansprechens (Monate)[**]		
Median [95%-KI]	8,3 [2,7 – 8,8]	n. e. [n. e. – n. e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Nach 3 Monaten	71,4 [25,8 – 92,0]	100 [100 – 100]
Nach 6 Monaten	57,1 [17,2 – 83,7]	100 [100 – 100]
Nach 12 Monaten	0	100 [100 – 100]

[*] Definition gemäß den modifizierten RECIST-Kriterien (Version 1.1)

[†] bei Patienten, bei denen zu Studienbeginn keine messbaren Hirnläsionen (das heißt nur Non-Target-Läsionen gemäß den RECIST-Kriterien) vorlagen

[‡] Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Tests

[**] Schätzung mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode (126)

Abkürzungen: BIRC, Blinded Independent Review Committee; CR, complete response; IDCR, intracranial disease control rate; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; OR, Odds Ratio; OIRR, overall intracranial response rate; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RR, Risk Ratio

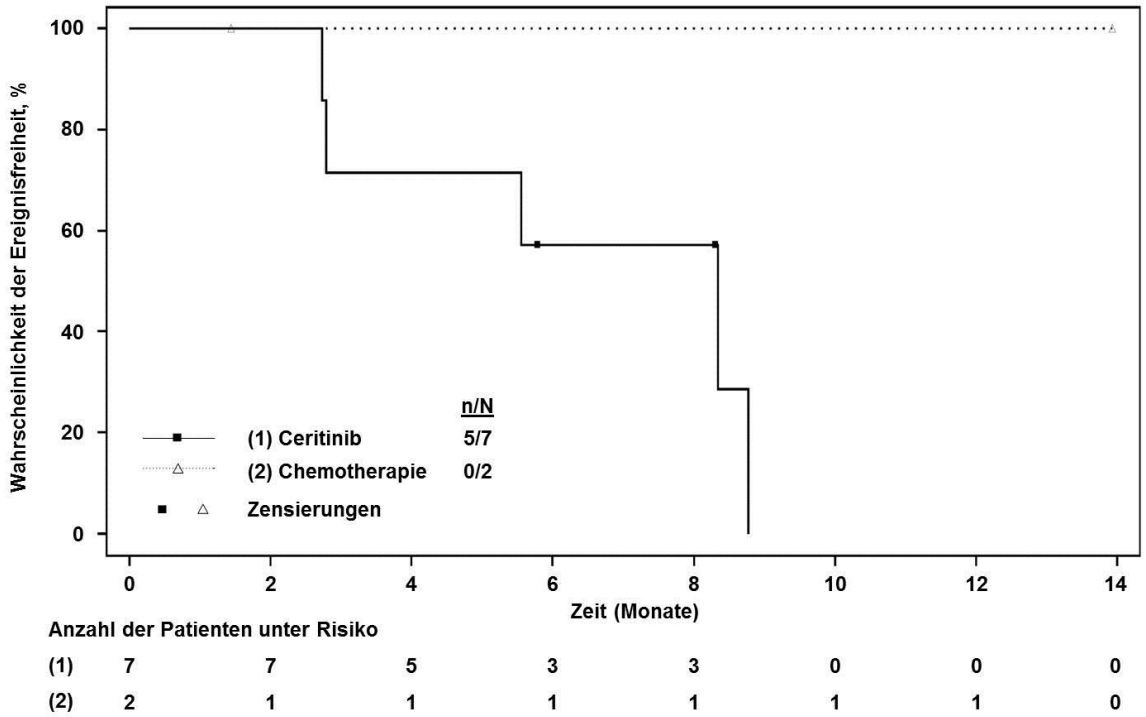

Abbildung 4-10: Ergebnisse für den Endpunkt „Intrakranielles Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dauer des intrakraniellen Ansprechens, Tumorevaluation durch das BIRC – Kaplan-Meier-Kurven

Um die Wirksamkeit von Ceritinib auf Hirnläsionen zu untersuchen, wurde als sekundärer Endpunkt der Studie ASCEND-5 außerdem das intrakranielle Tumoransprechen mit den Operationalisierungen intrakranielle Gesamtansprechrate (OIRR), intrakranielle Krankheitskontrollrate (IDCR) sowie Dauer des intrakraniellen Ansprechens erhoben (118). Die entsprechenden Parameter wurden dabei analog zu den in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 beschriebenen Operationalisierungen des Tumoransprechens bei Patienten mit Hirnmetastasen auf Basis der zu Studienbeginn vorhandenen intrakraniellen Läsionen bestimmt (siehe Tabelle 4-23). Im Gegensatz zum Endpunkt „Tumoransprechen“ erfolgte die Evaluation des intrakraniellen Ansprechens nicht durch den Prüfarzt, sondern wurde ausschließlich durch das verblindete unabhängige Expertenkomitee vorgenommen.

Wie die in Tabelle 4-25 dargestellten Ergebnisse zeigen (118;127), konnte die intrakranielle Krankheitskontrollrate von 52,2% unter der Chemotherapie statistisch signifikant auf 71,2% unter Ceritinib gesteigert werden (p = 0,0244). Auch die intrakranielle Gesamtansprechrate war im Ceritinib-Arm höher als im Komparator-Arm (10,6% vs. 3,0%; p = 0,0802). Während bei 23,9% der Patienten in der Chemotherapie-Gruppe eine Krankheitsprogression als bestes Ansprechen auf die Therapie dokumentiert wurde, war dies lediglich bei 10,6% der Patienten in der Ceritinib-Gruppe der Fall. Die mediane Dauer des Ansprechens im Ceritinib-Arm lag

bei 8,3 Monaten. Für den Vergleichsarm kann bislang noch keine Schätzung vorgenommen werden, da die einzigen beiden Patienten, die unter der Chemotherapie ein intrakranielles Ansprechen erreichten, in der Auswertung zensiert wurden (Abbildung 4-10).

Mit 71,2% ist die intrakranielle Krankheitskontrollrate unter Ceritinib somit mit der systemischen Krankheitskontrollrate von 76,5% vergleichbar, was die gute Wirksamkeit von Ceritinib auf Hirnmetastasen unterstreicht, die bereits aus den initialen Phase-I/II-Studien bekannt ist (129). Dagegen waren die Gesamtansprechraten intrakraniell insgesamt deutlich niedriger als systemisch (10,6% vs. 39,1% im Ceritinib-Arm bzw. 3,0% vs. 6,9% im Chemotherapie-Arm) (118). In diesem Zusammenhang muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Ergebnisse zur intrakraniellen Gesamtansprechrate wegen der hohen Zahl an Patienten ohne messbare Hirnläsionen zu Studienbeginn, die in die Auswertung eingingen, nur von beschränkter Aussagekraft sind. So kann bei Patienten ohne messbare Läsionen zu Studienbeginn gemäß der Definition der Ansprechparameter durch die RECIST-Kriterien lediglich ein vollständiges, nicht jedoch ein partielles Ansprechen bestimmt werden, das aber – wie die Auflistung der Ergebnisse zu den Einzelkomponenten in Tabelle 4-25 zeigt – die Mehrzahl der Responder für diesen Endpunkt ausmacht (21). Tatsächlich ergab eine Sensitivitätsanalyse, in die ausschließlich Patienten mit messbaren Hirnläsionen zu Studienbeginn eingeschlossen wurden, eine Steigerung der intrakraniellen Gesamtansprechrate von 4,3% in der Chemotherapie-Gruppe auf 26,1% in der Ceritinib-Gruppe (118). Im Gegensatz zur intrakraniellen Gesamtansprechrate wird die Auswertung der intrakraniellen Krankheitskontrollrate nicht von der Anzahl der Patienten ohne messbare Hirnläsionen beeinflusst, da diese neben dem vollständigen und partiellen Ansprechen eine Stabilisierung der Erkrankung erfasst, die auch bei Patienten ohne messbare Läsionen zu Studienbeginn bestimmt werden kann (dokumentiert als „keine CR oder Krankheitsprogression“ in Tabelle 4-25). Zusammenfassend belegen die Ergebnisse der ASCEND-5-Studie somit die überlegene intrakranielle Wirksamkeit von Ceritinib gegenüber der Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel.

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.1.5 Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“

Studie	Operationalisierung
ASCEND-5	Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung[*], wobei eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Mit dem QLQ-C30-Fragebogen der EORTC werden über 30 Fragen die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst. Er besteht aus einer Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität), fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) und einigen Symptomskalen bzw. Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome (Fatigue, Dyspnoe, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Diarrhö) sowie finanzielle Schwierigkeiten erfassen. Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Bei den für die Erfassung der Krankheitssymptomatik herangezogenen Symptomskalen bzw. Einzel-Items zeigen dabei höhere Werte eine stärker ausgeprägte Symptomatik an. Der Fragebogen wurde beim Screening, zu Beginn des 2. und des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression ausgefüllt. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin patientenberichtete Zielgrößen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft erhoben.

[*] Entsprechend der a priori im Studienprotokoll geplanten Auswertung für die Fragebögen EORTC-QLQ-LC13 und LCSS wurde eine Verschlechterung des Scores um den festgelegten Schwellenwert nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden – anders als im Studienprotokoll vorgesehen – in der vorliegenden Auswertung nicht als Ereignisse gezählt, um eine getrennte Auswertung von Morbiditäts- und Mortalitätskriterien im Rahmen der Nutzenbewertung zu ermöglichen. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie außerdem bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.

Abkürzungen: EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC-QLQ-LC13, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; LCSS, Lung Cancer Symptom Scale

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEND-5	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (5,4 Monate vs. 1,6 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-86 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-C30 **Datenschnitt: 26. Januar 2016**	**ASCEND-5**	
	Ceritinib (N= 115)	**Chemotherapie (N= 116)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Fatigue		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	45 (39,1)	44 (37,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	14,2 [8,8 – 22,1]	1,7 [1,0 – 5,6]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,38 [0,24 – 0,59]	
p-Wert[‡]	< 0,001	

Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-C30 **Datenschnitt: 26. Januar 2016**	**ASCEND-5**	
	Ceritinib (N= 115)	**Chemotherapie (N= 116)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Dyspnoe		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	19 (16,5)	23 (19,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	22,1 [21,3 – 22,1]	8,3 [4,1 – 11,1]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,26 [0,13 – 0,51]	
p-Wert[‡]	< 0,001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Schmerzen		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	38 (33,0)	27 (23,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	15,3 [11,9 – n. e.]	6,9 [3,1 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,48 [0,28 – 0,83]	
p-Wert[‡]	0,008	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Schlaflosigkeit		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	26 (22,6)	20 (17,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [13,4 – n. e.]	9,7 [5,6 – 15,3]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,49 [0,26 – 0,93]	
p-Wert[‡]	0,026	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Appetitverlust		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	36 (31,3)	19 (16,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [11,1 – n. e.]	13,8 [5,7 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,82 [0,46 – 1,47]	
p-Wert[‡]	0,499	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Übelkeit/Erbrechen		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	38 (33,0)	25 (21,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	21,3 [11,1 – n. e.]	5,8 [4,2 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,63 [0,36 – 1,09]	
p-Wert[‡]	0,096	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Obstipation		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	24 (20,9)	13 (11,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	13,8 [13,8 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,72 [0,35 – 1,48]	
p-Wert[‡]	0,364	

Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-C30 **Datenschnitt: 26. Januar 2016**	**ASCEND-5**	
	Ceritinib (N= 115)	**Chemotherapie (N= 116)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Diarrhö		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	48 (41,7)	13 (11,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	11,2 [5,6 – 20,1]	n. e. [8,3 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	1,84 [0,98 – 3,45]	
p-Wert‡	0,055	

* eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen

† Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)

‡ Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Logrank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)

Abkürzungen: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht

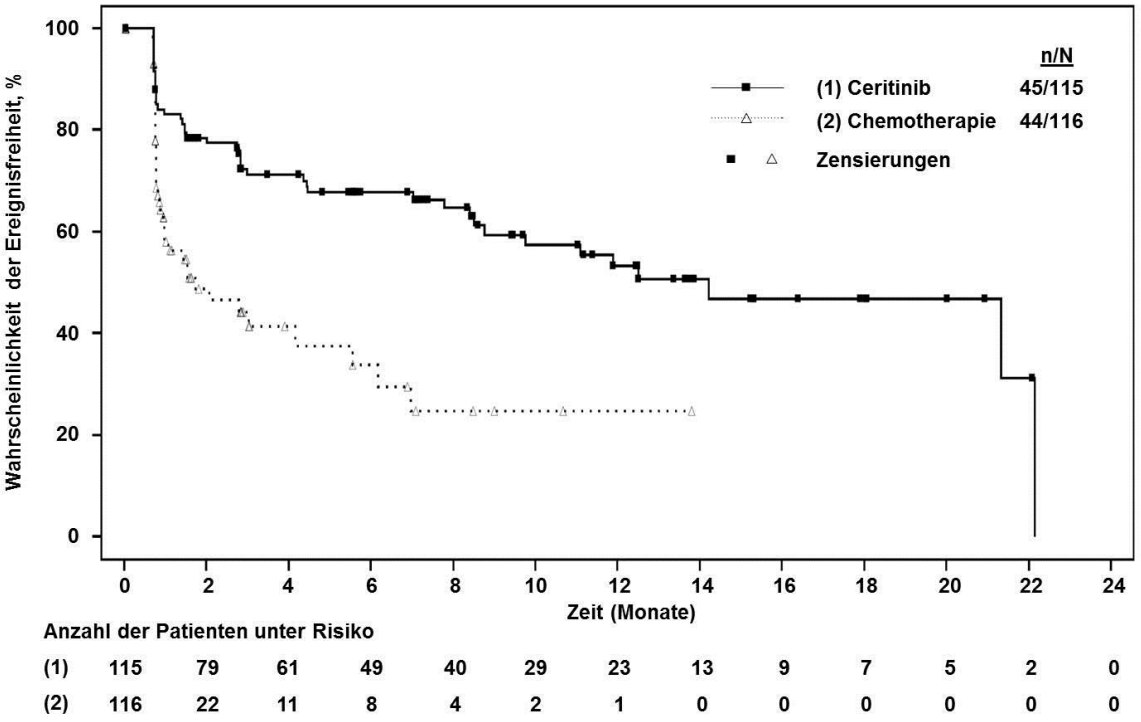

Abbildung 4-11: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Fatigue – Kaplan-Meier-Kurven

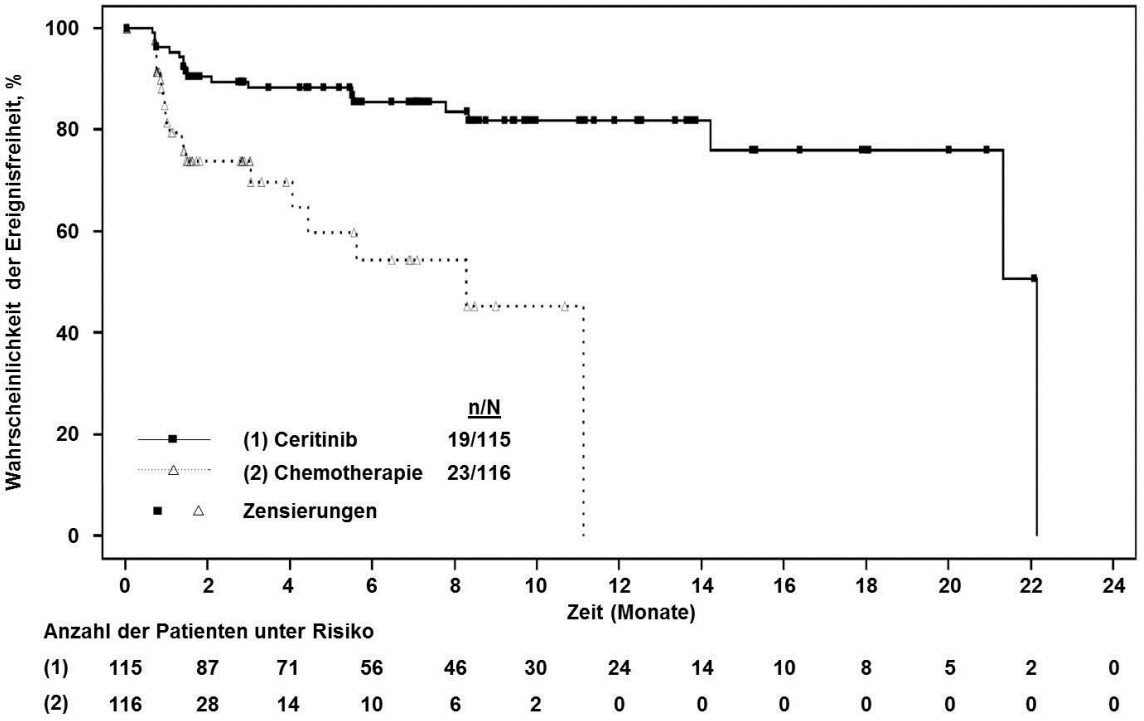

Abbildung 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dyspnoe – Kaplan-Meier-Kurven

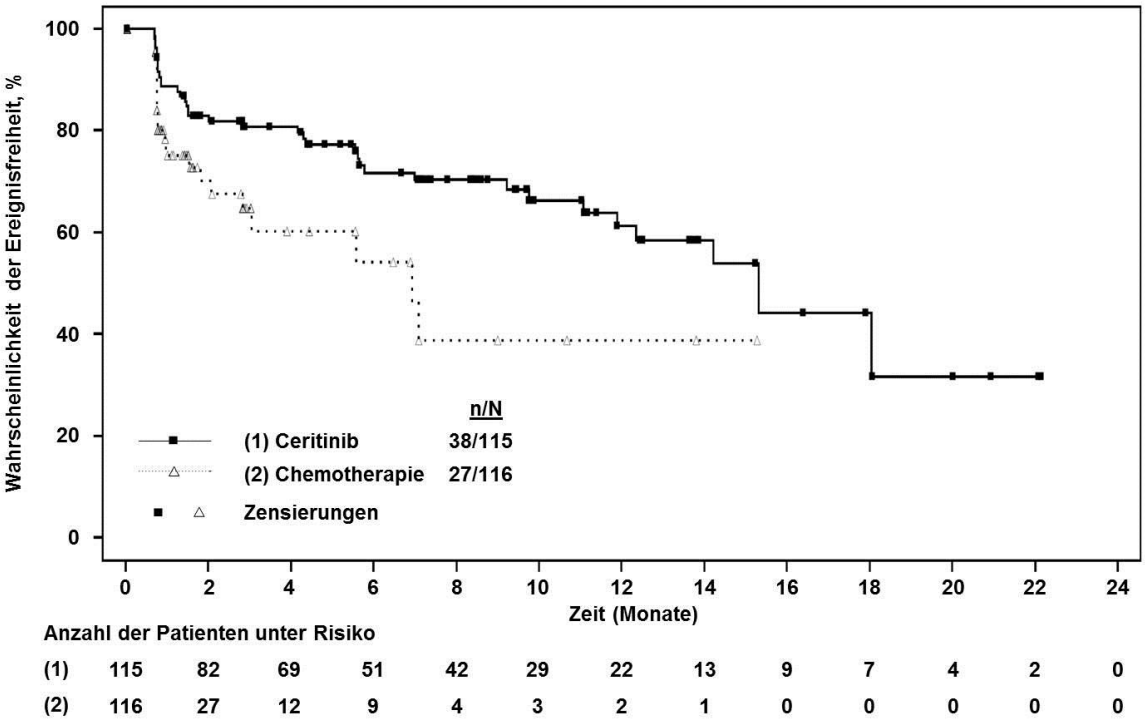

Abbildung 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen – Kaplan-Meier-Kurven

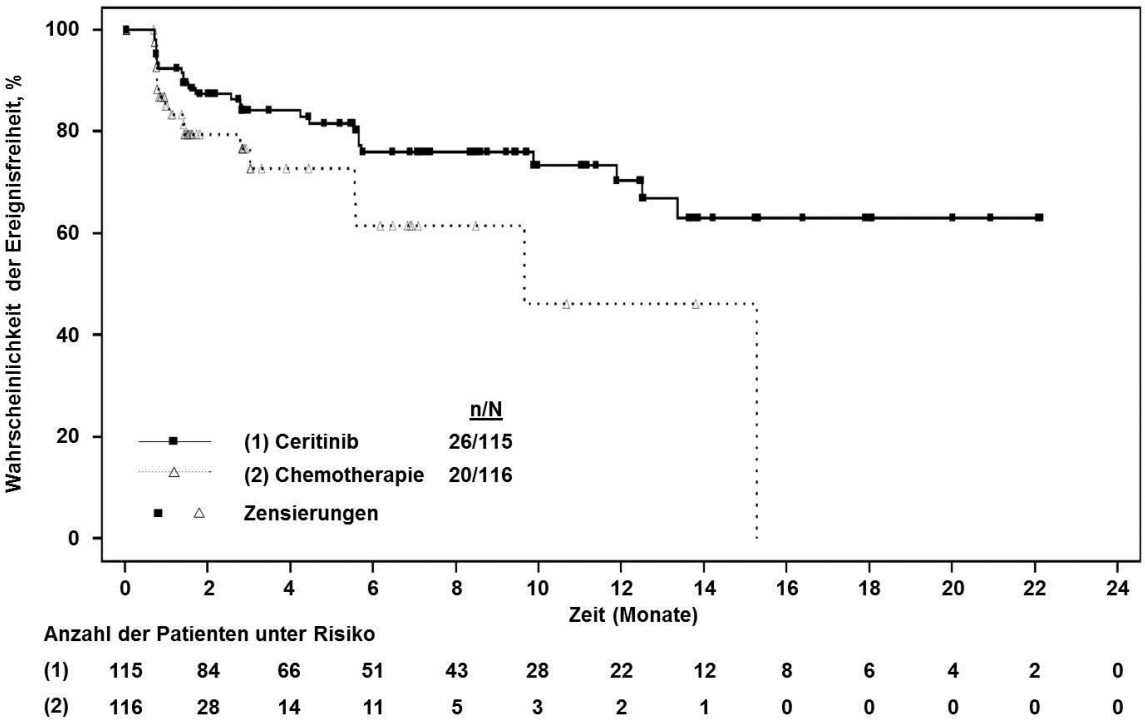

Abbildung 4-14: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schlaflosigkeit – Kaplan-Meier-Kurven

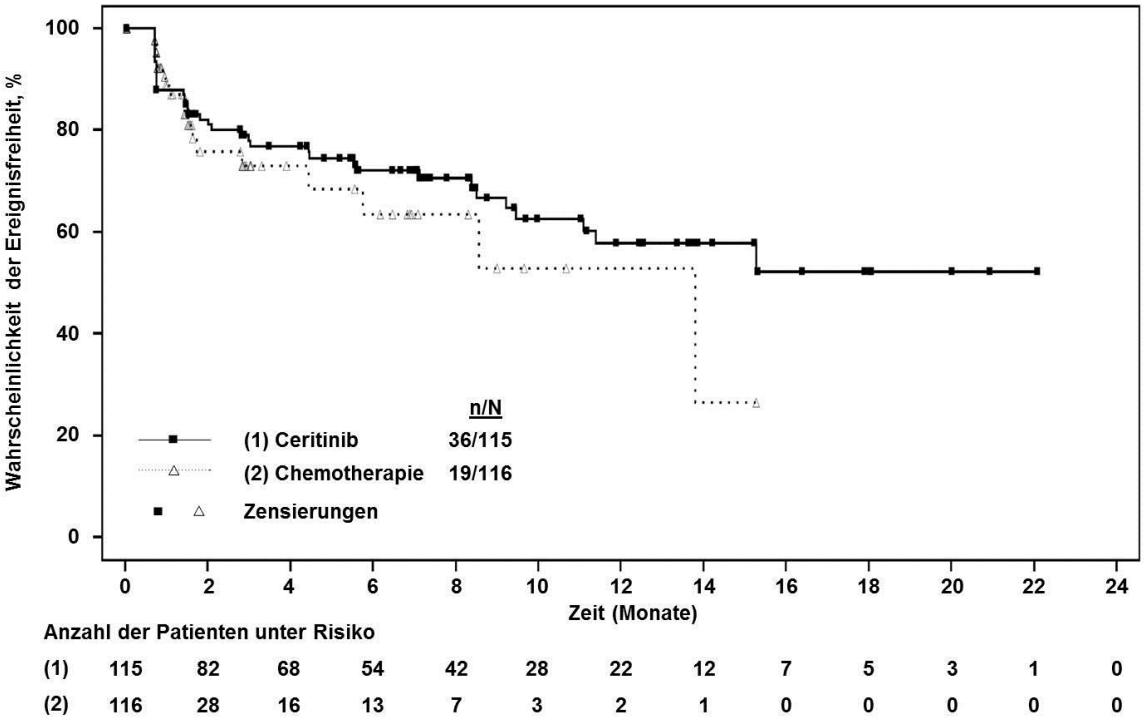

Abbildung 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Appetitverlust – Kaplan-Meier-Kurven

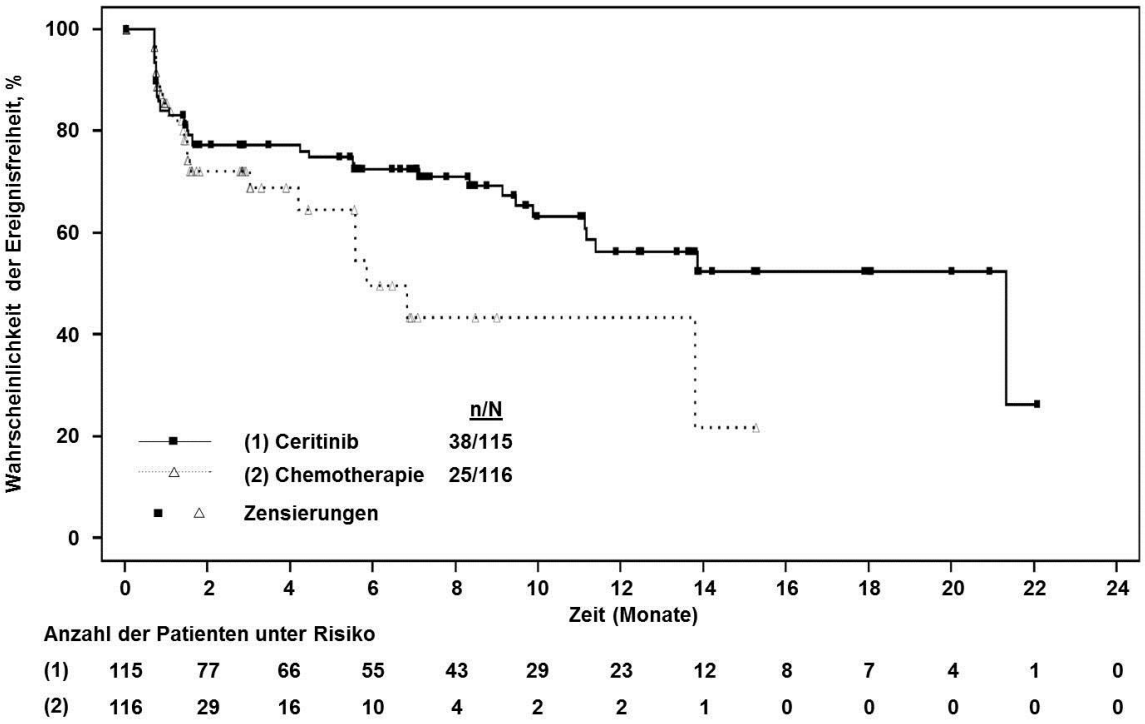

Abbildung 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übelkeit/Erbrechen – Kaplan-Meier-Kurven

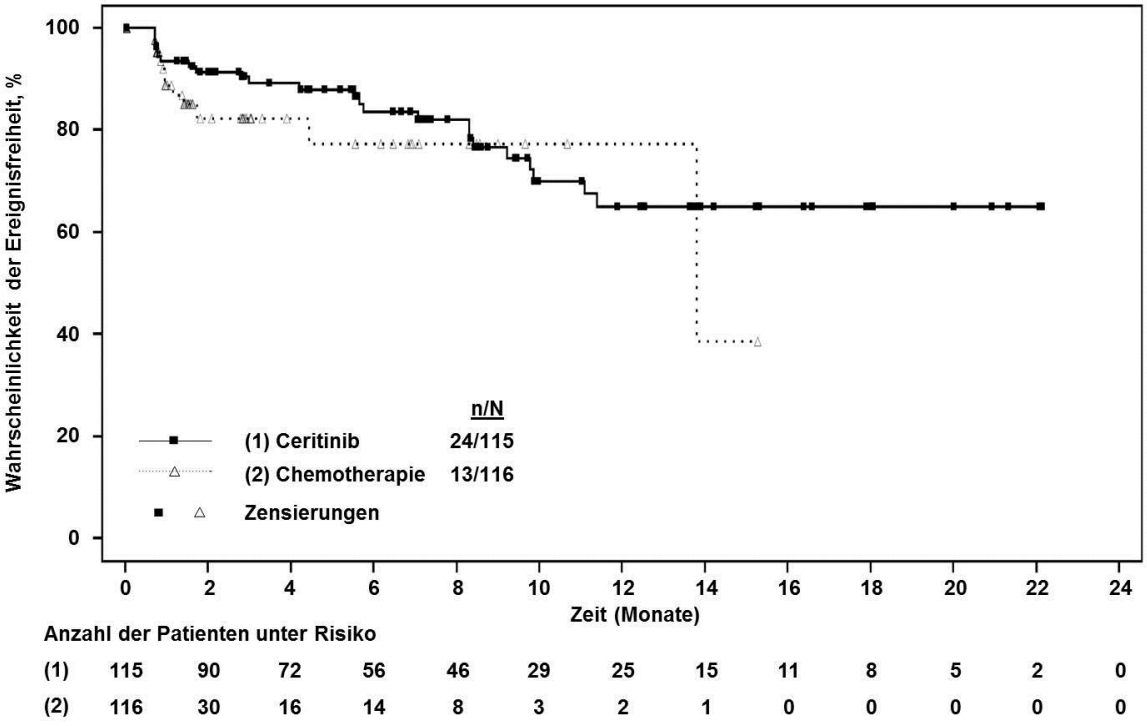

Abbildung 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Obstipation – Kaplan-Meier-Kurven

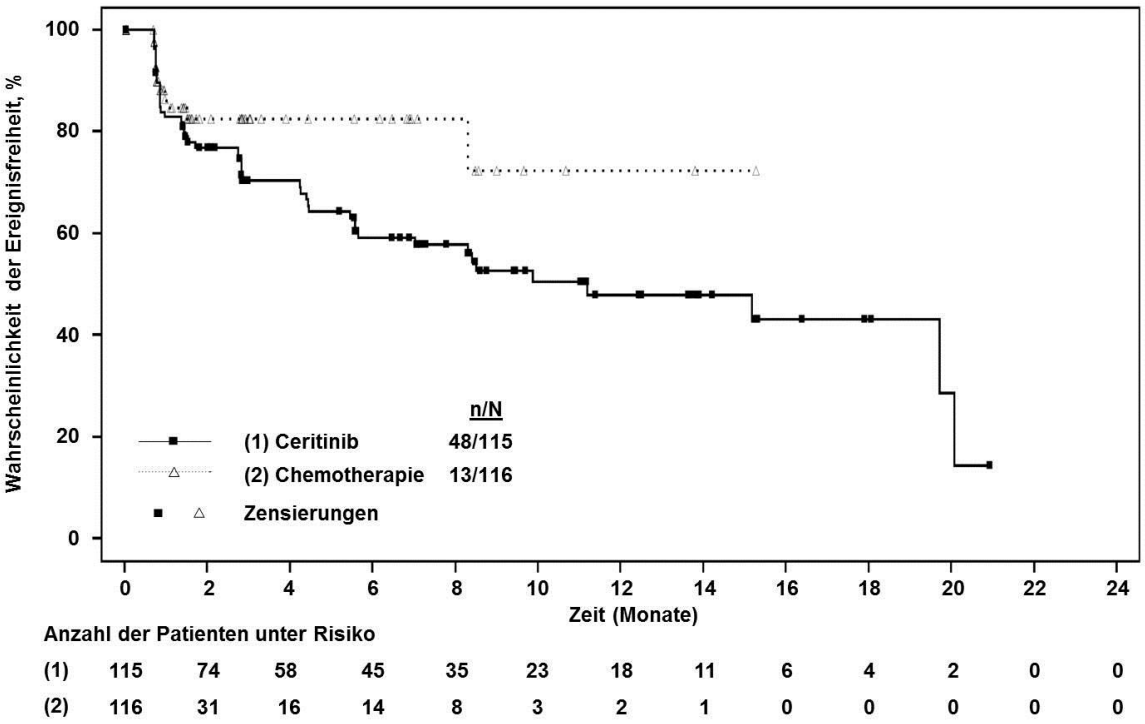

Abbildung 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Diarrhö – Kaplan-Meier-Kurven

Krankheitsbedingte Symptome wurden in der ASCEND-5-Studie mit Hilfe des QLQ-C30-Fragebogens der EORTC erhoben (118). Der Fragebogen umfasst neben einer Globalskala sowie fünf Funktionsskalen zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch einige Symptomskalen sowie Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome wie Fatigue, Dyspnoe, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Übelkeit/Erbrechen, Obstipation und Diarrhö erfassen (56). Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Symptomskalen des Fragebogens zur Erhebung der Krankheitssymptome herangezogen. Die einzelnen Skalen können jeweils Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte eine stärker ausgeprägte Symptomatik anzeigen (130).

Die Erhebung der Daten erfolgte beim Screening, zu Beginn des 2. und des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression. Da das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (5,4 Monate vs. 1,6 Monate), muss somit von einer erheblich längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm ausgegangen werden. Um die variablen Beobachtungszeiten der Patienten adäquat zu berücksichtigen, erfolgte die Auswertung der Ergebnisse gemäß der vom IQWiG angewendeten Methodik auf Basis von Überlebenszeitanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik) (53-55). Dargestellt ist jeweils die Zeit bis zum Auftreten einer

klinisch relevanten Verschlechterung, wobei eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte aufgrund der Validierung von Osoba und Kollegen als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen wurde (59).

Wie die in Tabelle 4-28 dargestellten Ergebnisse der ASCEND-5-Studie belegen, war die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik unter Ceritinib in Bezug auf die Mehrzahl der untersuchten Symptome deutlich länger als unter der Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel (127). Für die Symptome Fatigue (HR = 0,38 [0,24-0,59]; p < 0,001), Dyspnoe (HR = 0,26 [0,13-0,51]; p < 0,001), Schmerzen (HR = 0,48 [0,28-0,83]; p = 0,008) und Schlaflosigkeit (HR = 0,49 [0,26-0,93]; p = 0,026) war der Vorteil der Ceritinib-Therapie statistisch signifikant. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung von Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe war in der Ceritinib-Gruppe mehr als doppelt so lange wie in der Kontrollgruppe. Für Dyspnoe, die zu den für die Patienten am stärksten belastenden Krankheitssymptomen zählt (131;132), konnte die mediane Zeit bis zum Eintritt einer solchen Verschlechterung um 13,8 Monate von 8,3 Monaten im Chemotherapie-Arm auf 22,1 Monate im Ceritinib-Arm verlängert werden. Die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Therapien zeigten sich dabei in einer frühen und lang anhaltenden Separierung der Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 4-11 bis Abbildung 4-18) (127). Dagegen war für keines der untersuchten Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceritinib zu beobachten (Tabelle 4-28) (127).

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.1.6 Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“

Studie	Operationalisierung
ASCEND-5	Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung[*], wobei eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Der EORTC-QLQ-LC13-Fragebogen ist ein lungenkrebsspezifisches Ergänzungsmodul des EORTC-QLQ-C30, das für die Erkrankung charakteristische Symptome sowie behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse erfasst. Das Instrument bildet die Symptome Dyspnoe, Husten, Bluthusten, Schmerzen (Brust, Arm/Schulter, andere), Haarausfall, Mundschmerzen, periphere Neuropathie und Schluckbeschwerden ab. Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte eine stärker ausgeprägte Symptomatik anzeigen. Der Fragebogen wurde beim Screening, zu Beginn des 2. und des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression ausgefüllt. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin patientenberichtete Zielgrößen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft erhoben.

[*] Entsprechend der a priori im Studienprotokoll geplanten Auswertung wurde eine Verschlechterung des Scores um den festgelegten Schwellenwert nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden – anders als im Studienprotokoll vorgesehen – in der vorliegenden Auswertung nicht als Ereignisse gezählt, um eine getrennte Auswertung von Morbiditäts- und Mortalitätskriterien im Rahmen der Nutzenbewertung zu ermöglichen. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie außerdem bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.

Abkürzungen: EORTC-QLQ-LC13, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEND-5	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (5,4 Monate vs. 1,6 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-86 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-LC13 **Datenschnitt: 26. Januar 2016**	**ASCEND-5**	
	Ceritinib (N= 115)	**Chemotherapie (N= 116)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Dyspnoe		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	35 (30,4)	37 (31,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	15,3 [11,1 – 22,1]	5,6 [2,1 – 8,6]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,29 [0,17 – 0,49]	
p-Wert[‡]	< 0,001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Husten		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	13 (11,3)	16 (13,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [20,1 – n. e.]	n. e. [8,6 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,30 [0,14 – 0,66]	
p-Wert[‡]	0,002	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Bluthusten		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	3 (2,6)	2 (1,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [8,6 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,35 [0,04 – 2,79]	
p-Wert[‡]	0,306	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Schmerzen (Brust)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	16 (13,9)	14 (12,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [18,0 – n. e.]	12,5 [7,1 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,41 [0,19 – 0,89]	
p-Wert[‡]	0,019	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Schmerzen (Arm/Schulter)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	14 (12,2)	16 (13,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	12,5 [7,0 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,32 [0,15 – 0,69]	
p-Wert[‡]	0,003	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Schmerzen (andere)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	26 (22,6)	31 (26,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [13,9 – n. e.]	6,9 [2,9 – 12,5]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,30 [0,17 – 0,52]	
p-Wert[‡]	< 0,001	

Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-LC13 **Datenschnitt: 26. Januar 2016**	**ASCEND-5**	
	Ceritinib (N= 115)	**Chemotherapie (N= 116)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Haarausfall		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	12 (10,4)	51 (44,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [18,0 – n. e.]	1,0 [0,9 – 2,9]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,06 [0,03 – 0,13]	
p-Wert‡	< 0,001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Mundschmerzen		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	12 (10,4)	19 (16,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	9,7 [6,8 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,20 [0,09 – 0,45]	
p-Wert‡	< 0,001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Periphere Neuropathie		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	16 (13,9)	28 (24,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	8,3 [4,2 – 9,0]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,19 [0,10 – 0,37]	
p-Wert‡	< 0,001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Schluckbeschwerden		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	10 (8,7)	17 (14,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	12,5 [6,8 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,25 [0,11 – 0,55]	
p-Wert‡	< 0,001	

* eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen

† Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)

‡ Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Logrank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)

Abkürzungen: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC-QLQ-LC13, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht

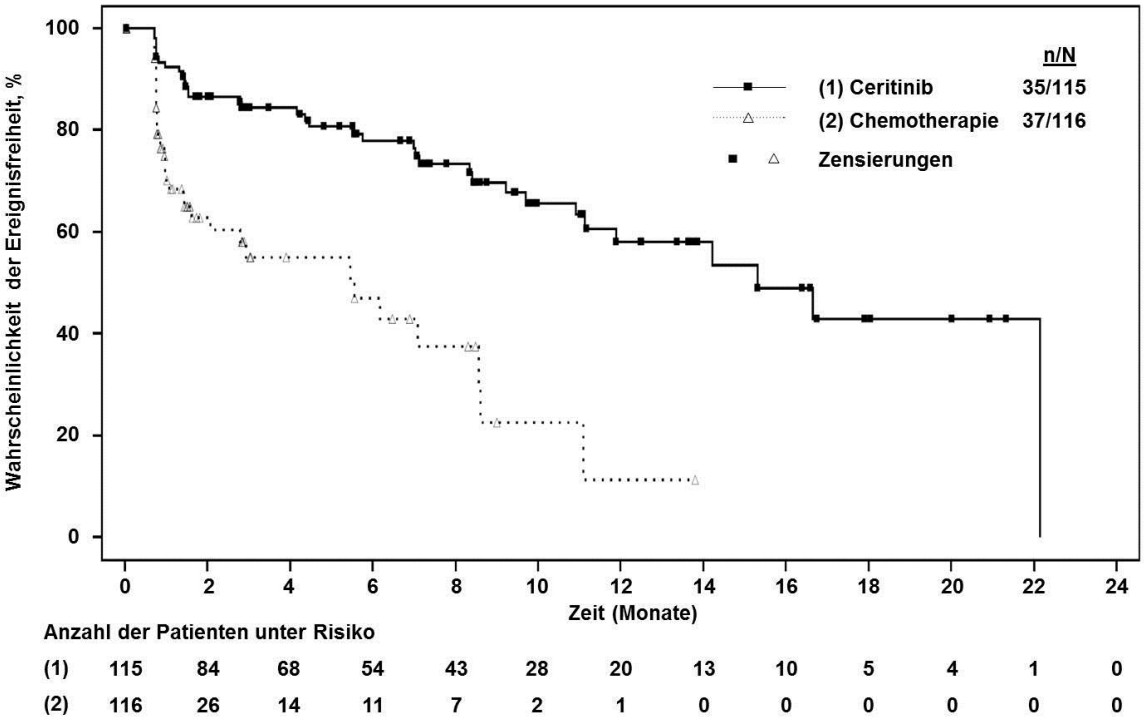

Abbildung 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dyspnoe – Kaplan-Meier-Kurven

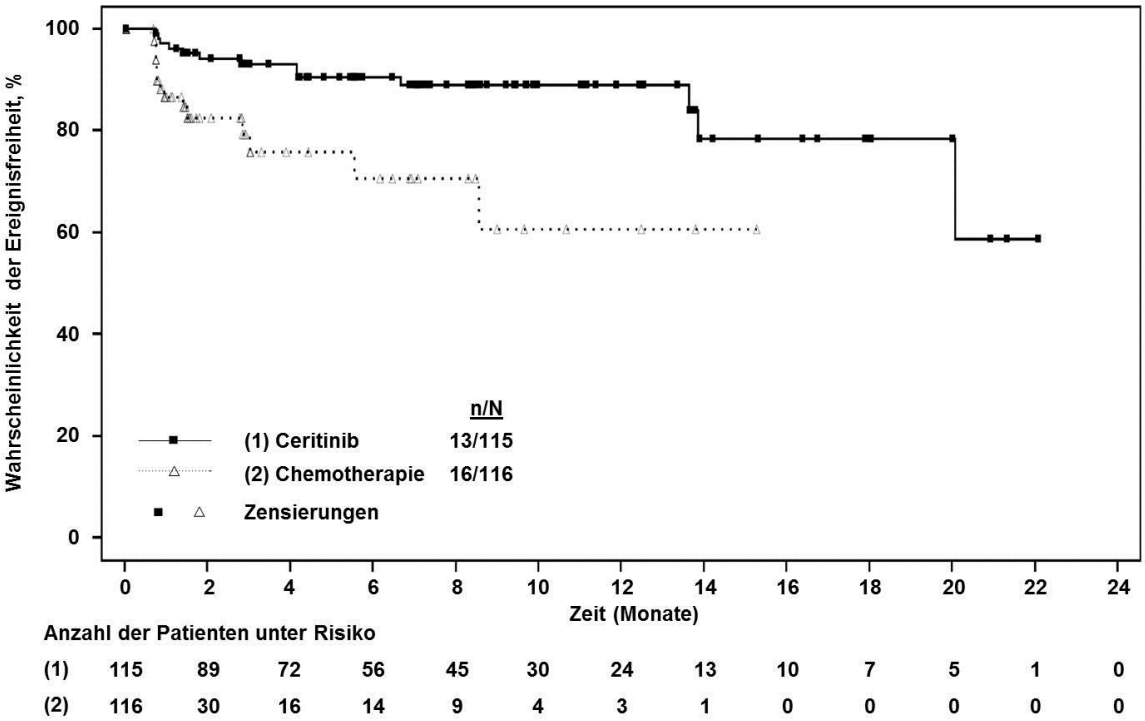

Abbildung 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Husten – Kaplan-Meier-Kurven

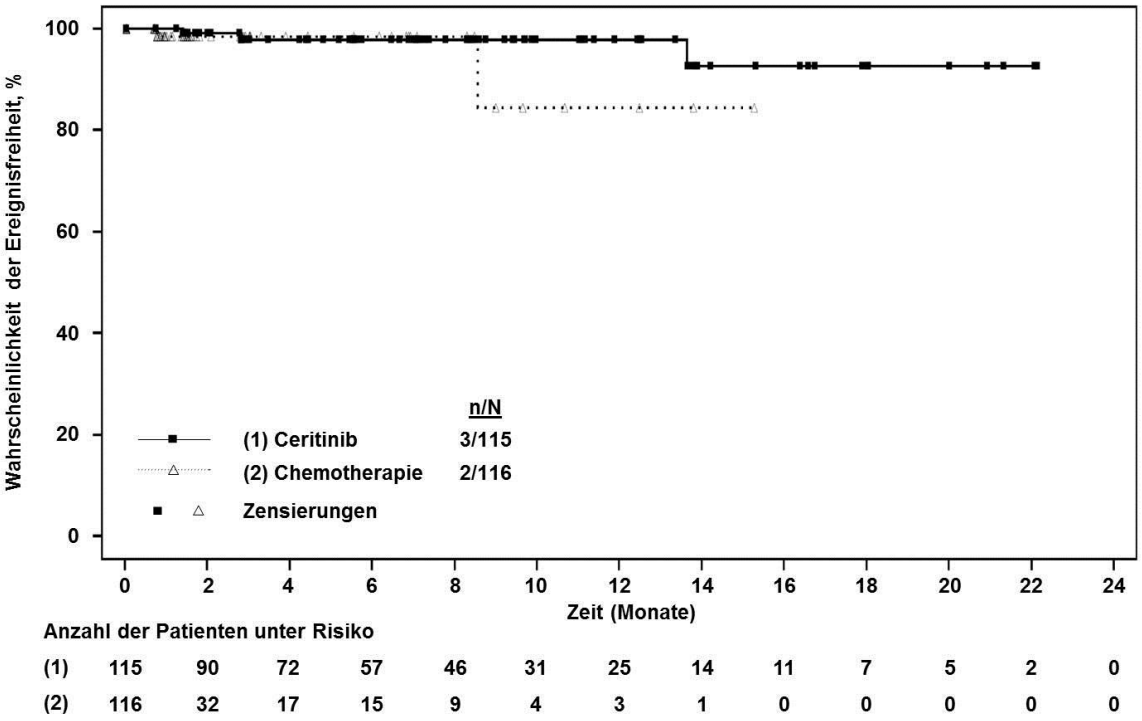

Abbildung 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Bluthusten – Kaplan-Meier-Kurven

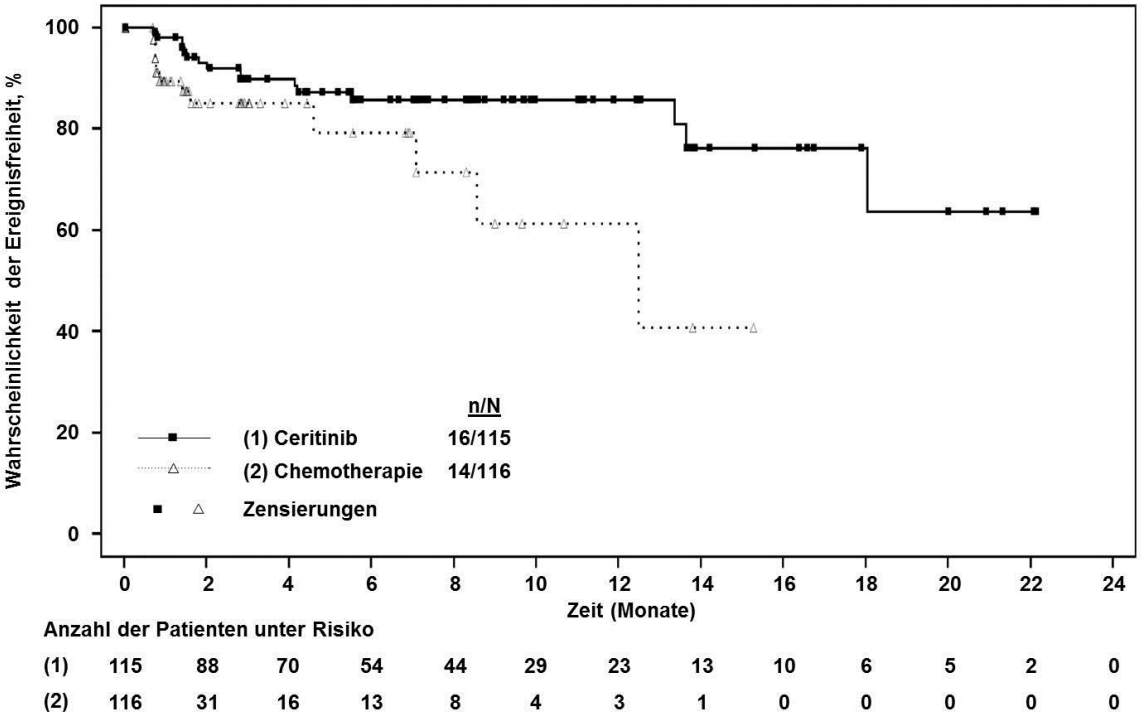

Abbildung 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen (Brust) – Kaplan-Meier-Kurven

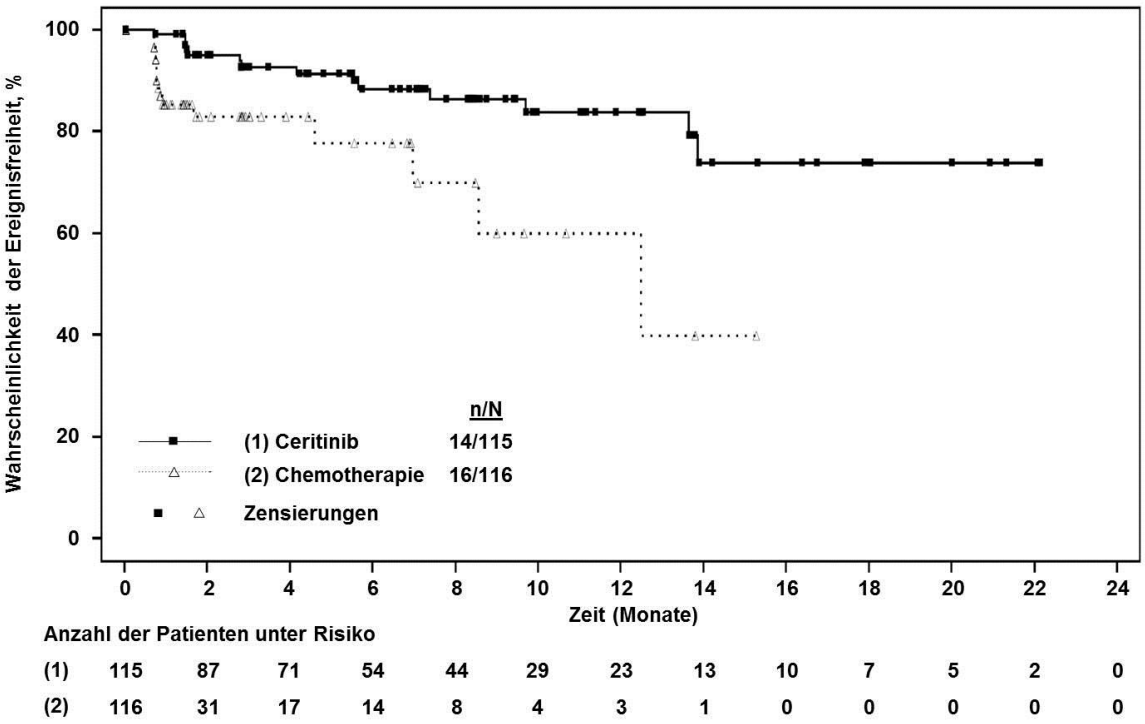

Abbildung 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen (Arm/Schulter) – Kaplan-Meier-Kurven

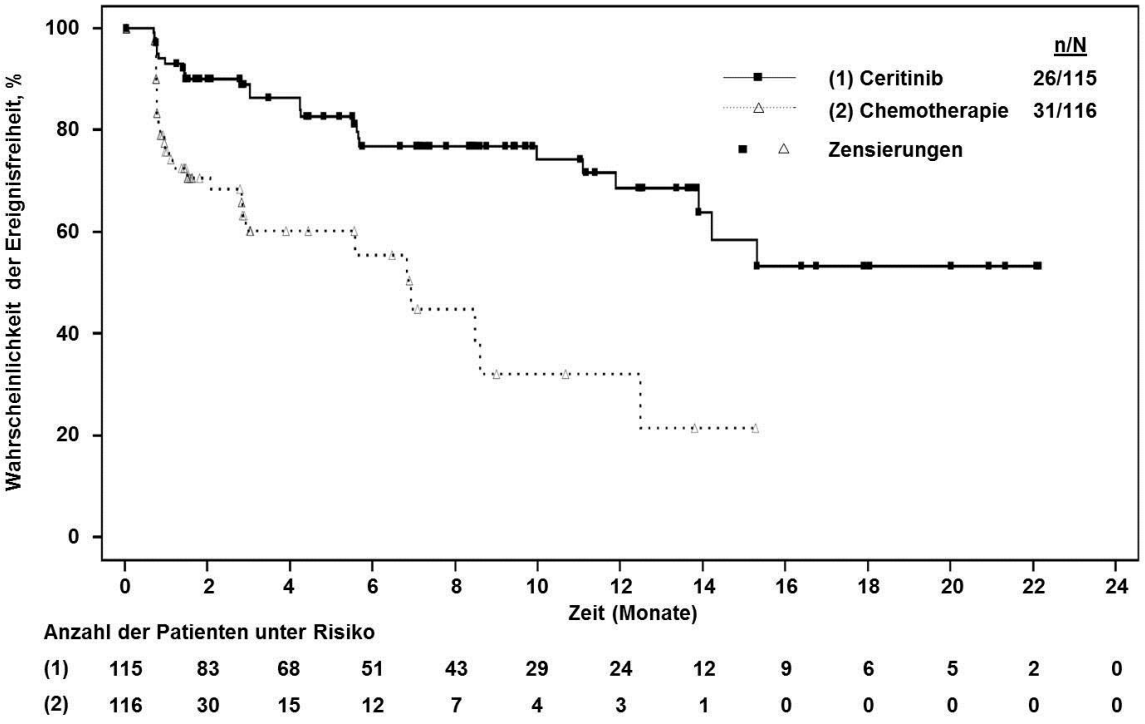

Abbildung 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen (andere) – Kaplan-Meier-Kurven

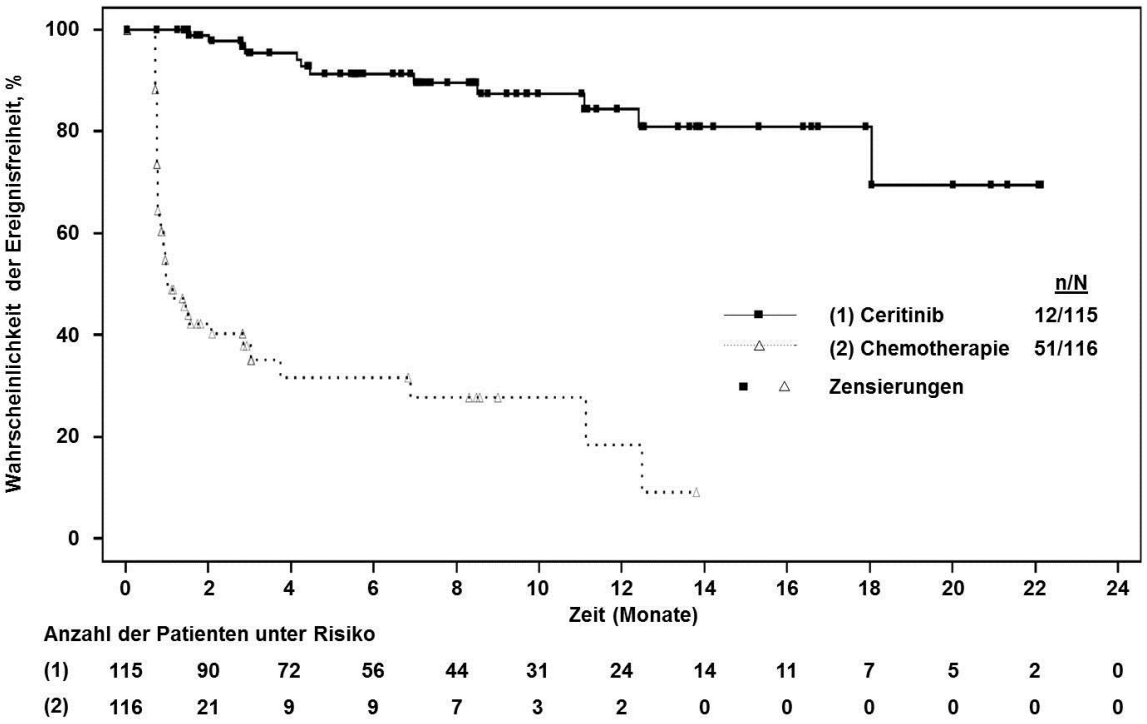

Abbildung 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Haarausfall – Kaplan-Meier-Kurven

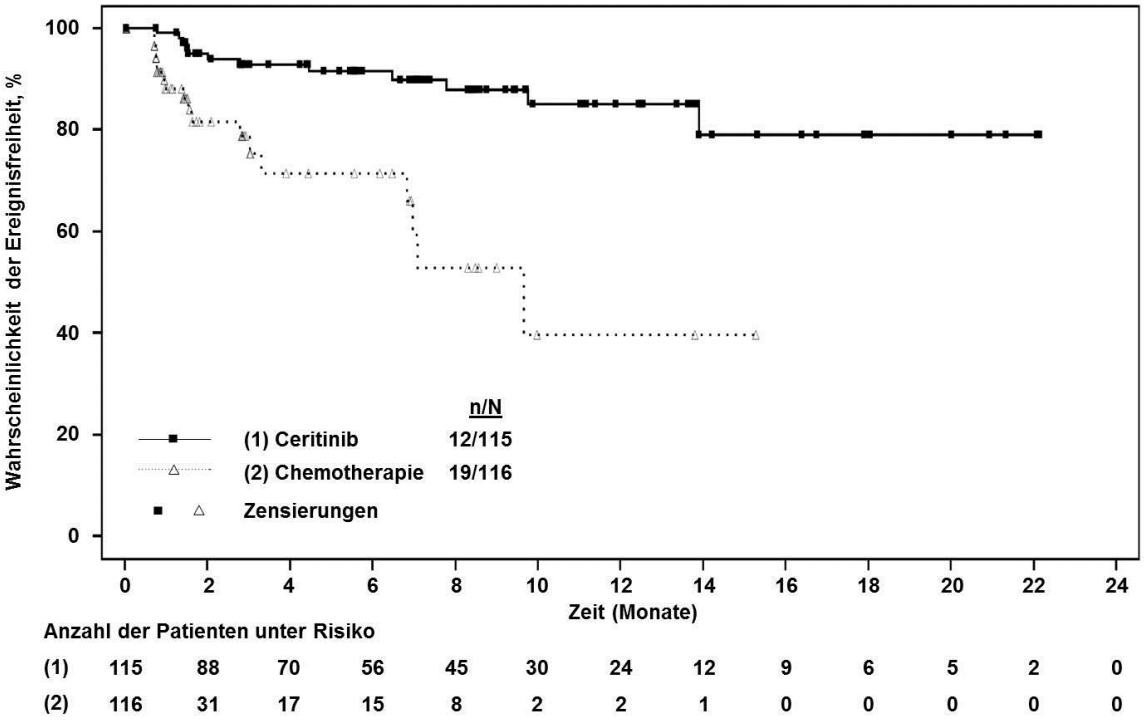

Abbildung 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mundschmerzen – Kaplan-Meier-Kurven

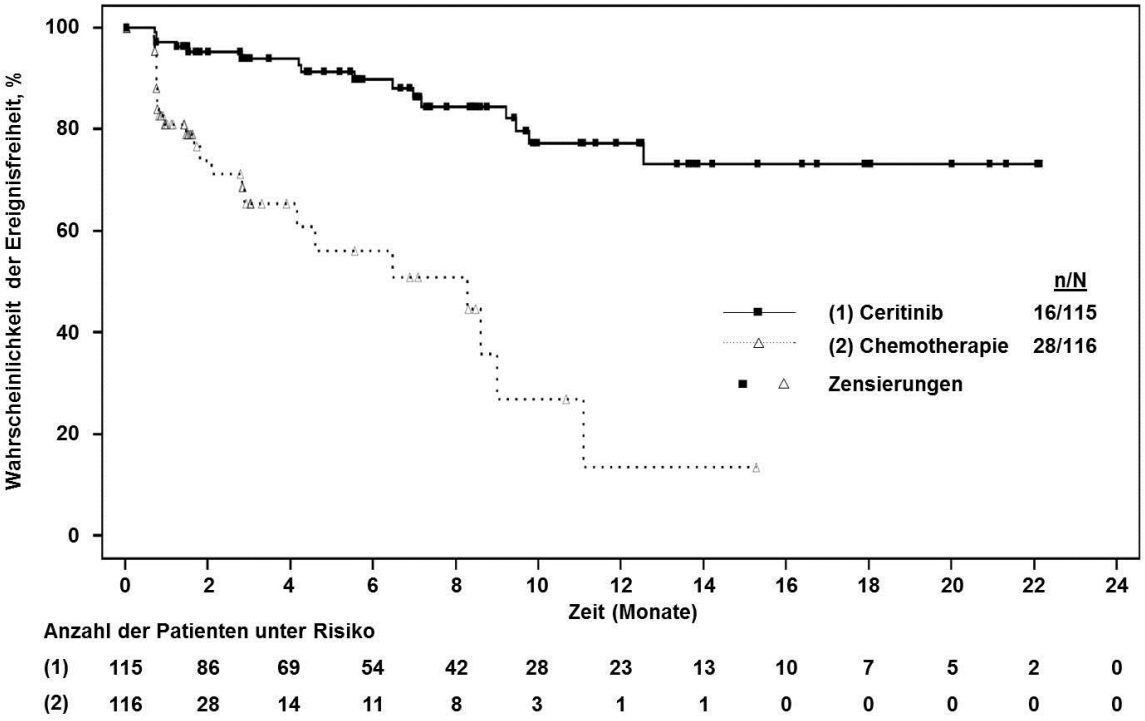

Abbildung 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Periphere Neuropathie – Kaplan-Meier-Kurven

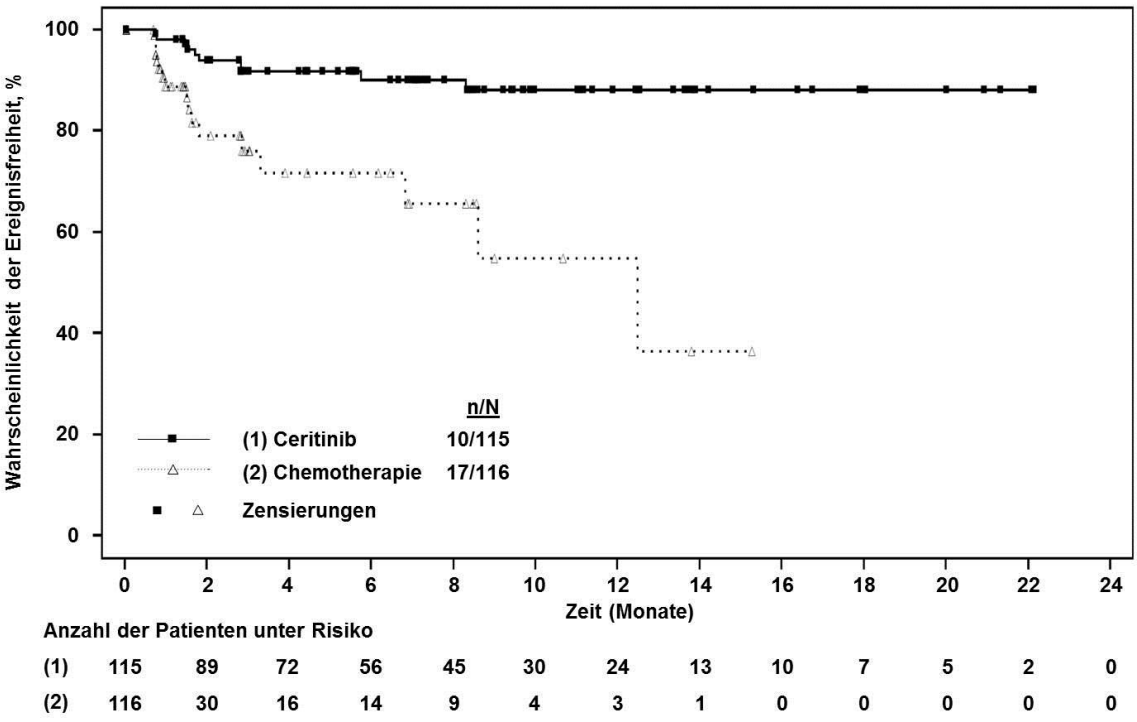

Abbildung 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schluckbeschwerden – Kaplan-Meier-Kurven

Um auch charakteristische Symptome von Lungenkrebs-Patienten zu erfassen, wurde in der ASCEND-5-Studie zusätzlich der EORTC-QLQ-LC13 eingesetzt (118), ein indikationsspezifisches Ergänzungsmodul des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens, über das die Symptome Dyspnoe, Husten, Bluthusten, Schmerzen (Brust, Arm/Schulter, andere), Haarausfall, Mundschmerzen, periphere Neuropathie und Schluckbeschwerden abgefragt werden (65). Die einzelnen Skalen des Fragebogens können jeweils Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte für eine höhere Symptomlast stehen (130). Analog zur Auswertung des EORTC-QLQ-C30 in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 erfolgte die Auswertung des EORTC-QLQ-LC13 auf Basis von Überlebenszeitanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik). Gemäß der Vorgehensweise des IQWiG wurde auch hier eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (54;55;59;67).

Die Auswertung des EORTC-QLQ-LC13 ergab, dass unter der Ceritinib-Therapie Vorteile nicht nur in Bezug auf generelle Symptome einer Krebserkrankung, sondern auch hinsichtlich spezifischer Symptome des Lungenkarzinoms erzielt werden konnten (Tabelle 4-31) (127). Für neun der zehn Items zeigte sich auf Basis der Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ceritinib. Wie bei der Erhebung der Daten mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30 erwies sich Ceritinib auch hier im Hinblick auf die Symptome Dyspnoe und Schmerzen als deutlich überlegen. So war die mediane Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung von Dyspnoe mit 15,3 Monaten in der Ceritinib-Gruppe nahezu dreimal so lange wie in der Vergleichsgruppe, in der sie lediglich bei 5,6 Monaten lag (HR = 0,29 [0,17-0,49]; p < 0,001). In Bezug auf das Symptom Schmerzen, das der EORTC-QLQ-LC13 über die drei Einzel-Items Schmerzen (Brust), Schmerzen (Arm/Schulter) und Schmerzen (andere) erfasst, konnte über alle Bereiche hinweg ein statistisch signifikanter Vorteil der Therapie mit Ceritinib nachgewiesen werden (HR = 0,41 [0,19-0,89]; p = 0,019, HR = 0,32 [0,15-0,69]; p = 0,003 und HR = 0,30 [0,17-0,52]; p < 0,001). Auch für Husten, das zu den häufigsten Lungenkrebs-Symptomen zählt (51), war die Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung unter Ceritinib signifikant länger als unter der Chemotherapie (HR = 0,30 [0,14-0,66]; p = 0,002). Darüber hinaus trat eine Verschlechterung von Haarausfall (HR = 0,06 [0,03-0,13]), Mundschmerzen (HR = 0,20 [0,09-0,45]), periphere Neuropathie (HR = 0,19 [0,10-0,37]) sowie Schluckbeschwerden (HR = 0,25 [0,11-0,55]) unter Ceritinib signifikant später ein als unter Pemetrexed oder Docetaxel (jeweils p < 0,001). Die Separierung der Kaplan-Meier-Kurven war dabei bereits wenige Wochen nach Therapiebeginn zu beobachten und blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten (siehe Abbildung 4-19 bis Abbildung 4-28) (127). Zusammen mit den Ergebnissen zum EORTC-QLQ-C30 belegen die vorgelegten Daten damit die klare Überlegenheit von Ceritinib gegenüber der Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel in Bezug auf eine umfassende Kontrolle sowohl genereller als auch Lungenkrebs-spezifischer Krankheitssymptome.

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.1.7 Krankheitssymptomatik (LCSS) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (LCSS)“

Studie	Operationalisierung
ASCEND-5	Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung[*], wobei eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse dargestellt, im Rahmen derer eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung definiert wurde. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Der Fragebogen LCSS ist ein indikationsspezifisches Instrument, das die Symptome Fatigue, Dyspnoe, Husten, Bluthusten, Schmerzen und Appetitverlust (Fragen 1 bis 6) abbildet sowie Fragen zum symptombedingten Leiden, zur Aktivitätsbeeinträchtigung und zur allgemeinen Lebensqualität enthält (Fragen 7 bis 9). Zur Auswertung kann neben den Ergebnissen für die Einzel-Items auch der Average Symptom Burden Index (ASBI), bestehend aus dem Mittelwert der 6 Symptomfragen, berichtet werden. Die Einschätzung durch den Patienten erfolgt über eine visuelle Analogskala mit Werten zwischen 0 und 100, wobei höhere Werte für eine stärker ausgeprägte Symptomatik bzw. eine schlechtere Lebensqualität des Patienten stehen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zur Erfassung der Krankheitssymptomatik die Symptomfragen (Fragen 1 bis 6) sowie der ASBI herangezogen. Der Fragebogen wurde beim Screening, zu Beginn des 2. und des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression ausgefüllt. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin patientenberichtete Zielgrößen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft erhoben.

[*] Entsprechend der a priori im Studienprotokoll geplanten Auswertung wurde eine Verschlechterung des Scores um den festgelegten Schwellenwert nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden – anders als im Studienprotokoll vorgesehen – in der vorliegenden Auswertung nicht als Ereignisse gezählt, um eine getrennte Auswertung von Morbiditäts- und Mortalitätskriterien im Rahmen der Nutzenbewertung zu ermöglichen. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie außerdem bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.

Abkürzungen: ASBI, Average Symptom Burden Index; LCSS, Lung Cancer Symptom Scale

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEND-5	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (5,4 Monate vs. 1,6 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-86 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Krankheitssymptomatik: LCSS **Datenschnitt: 26. Januar 2016**	**ASCEND-5**	
	Ceritinib (N= 115)	**Chemotherapie (N= 116)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Fatigue		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	39 (33,9)	33 (28,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	15,3 [9,5 – n. e.]	4,4 [1,6 – 13,9]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,45 [0,27 – 0,74]	
p-Wert[‡]	0,001	

Krankheitssymptomatik: LCSS **Datenschnitt: 26. Januar 2016**	**ASCEND-5**	
	Ceritinib (N= 115)	**Chemotherapie (N= 116)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Dyspnoe		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	25 (21,7)	28 (24,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	20,1 [15,3 – n. e.]	8,5 [4,4 – 12,5]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,34 [0,19 – 0,61]	
p-Wert‡	< 0,001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Husten		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	13 (11,3)	22 (19,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [18,7 – n. e.]	8,6 [2,9 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,21 [0,10 – 0,44]	
p-Wert‡	< 0,001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Bluthusten		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	6 (5,2)	4 (3,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [8,6 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,46 [0,12 – 1,69]	
p-Wert‡	0,231	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Schmerzen		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	25 (21,7)	26 (22,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [14,2 – n. e.]	8,6 [3,1 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,38 [0,21 – 0,69]	
p-Wert‡	< 0,001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Appetitverlust		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	34 (29,6)	26 (22,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	18,3 [15,3 – 22,1]	6,9 [2,9 – 15,3]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,55 [0,32 – 0,94]	
p-Wert‡	0,029	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: ASBI		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	23 (20,0)	21 (18,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	21,3 [20,1 – n. e.]	8,6 [4,4 – 15,3]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,40 [0,21 – 0,75]	
p-Wert‡	0,004	

Krankheitssymptomatik: LCSS **Datenschnitt: 26. Januar 2016**	**ASCEND-5**	
	Ceritinib (N= 115)	**Chemotherapie (N= 116)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[**]: Fatigue (Sensitivitätsanalyse)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	31 (27,0)	29 (25,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	20,1 [11,9 – n. e.]	5,6 [1,6 – 15,3]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,40 [0,23 – 0,69]	
p-Wert[‡]	< 0,001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[**]: Dyspnoe (Sensitivitätsanalyse)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	20 (17,4)	24 (20,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [20,1 – n. e.]	8,6 [4,6 – 15,3]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,32 [0,17 – 0,60]	
p-Wert[‡]	< 0,001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[**]: Husten (Sensitivitätsanalyse)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	12 (10,4)	16 (13,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [18,7 – n. e.]	n. e. [5,6 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,25 [0,11 – 0,56]	
p-Wert[‡]	< 0,001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[**]: Bluthusten (Sensitivitätsanalyse)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	3 (2,6)	2 (1,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,58 [0,09 – 3,59]	
p-Wert[‡]	0,553	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[**]: Schmerzen (Sensitivitätsanalyse)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	24 (20,9)	19 (16,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [14,2 – n. e.]	n. e. [4,4 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,49 [0,26 – 0,93]	
p-Wert[‡]	0,025	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[**]: Appetitverlust (Sensitivitätsanalyse)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	28 (24,3)	21 (18,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	19,7 [15,3 – 22,1]	8,5 [4,2 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,51 [0,28 – 0,94]	
p-Wert[‡]	0,029	

Krankheitssymptomatik: LCSS **Datenschnitt: 26. Januar 2016**	**ASCEND-5**	
	Ceritinib (N= 115)	**Chemotherapie (N= 116)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[**]: ASBI (Sensitivitätsanalyse)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	15 (13,0)	14 (12,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [20,1 – n. e.]	n. e. [8,5 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,43 [0,20 – 0,93]	
p-Wert[‡]	0,027	

[*] eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen

[†] Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)

[‡] Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Logrank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)

[**] eine Zunahme des Scores um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen

Abkürzungen: ASBI, Average Symptom Burden Index; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; LCSS, Lung Cancer Symptom Scale; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht

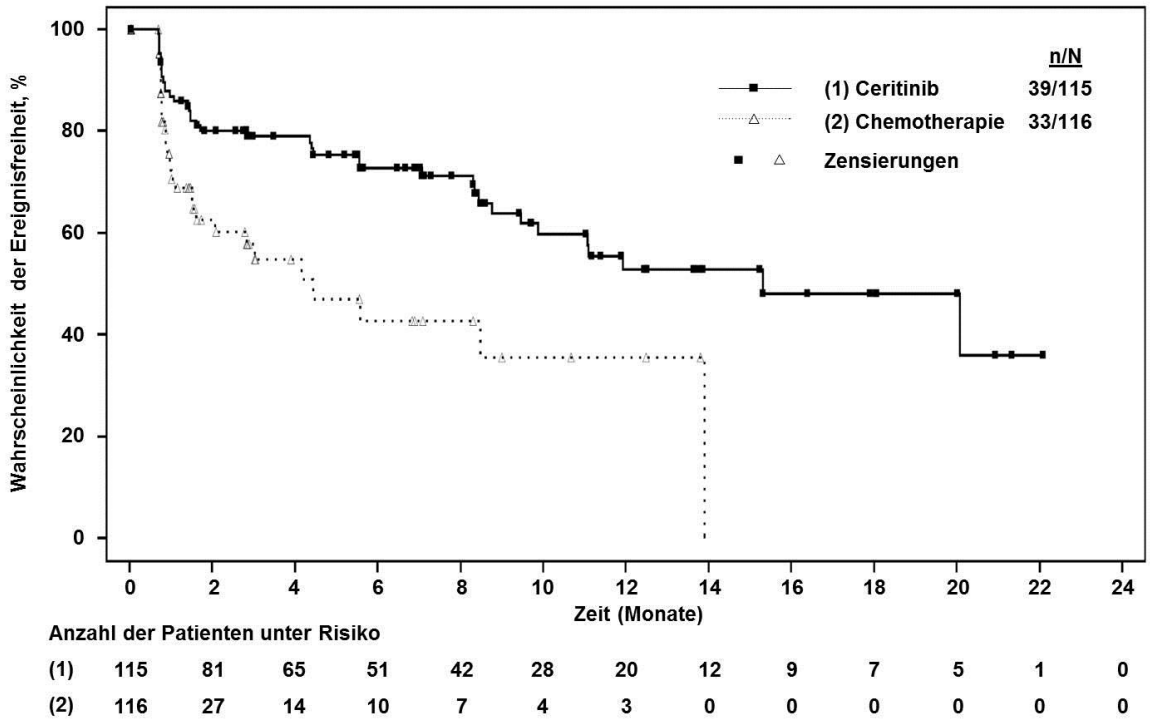

Abbildung 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Fatigue – Kaplan-Meier-Kurven

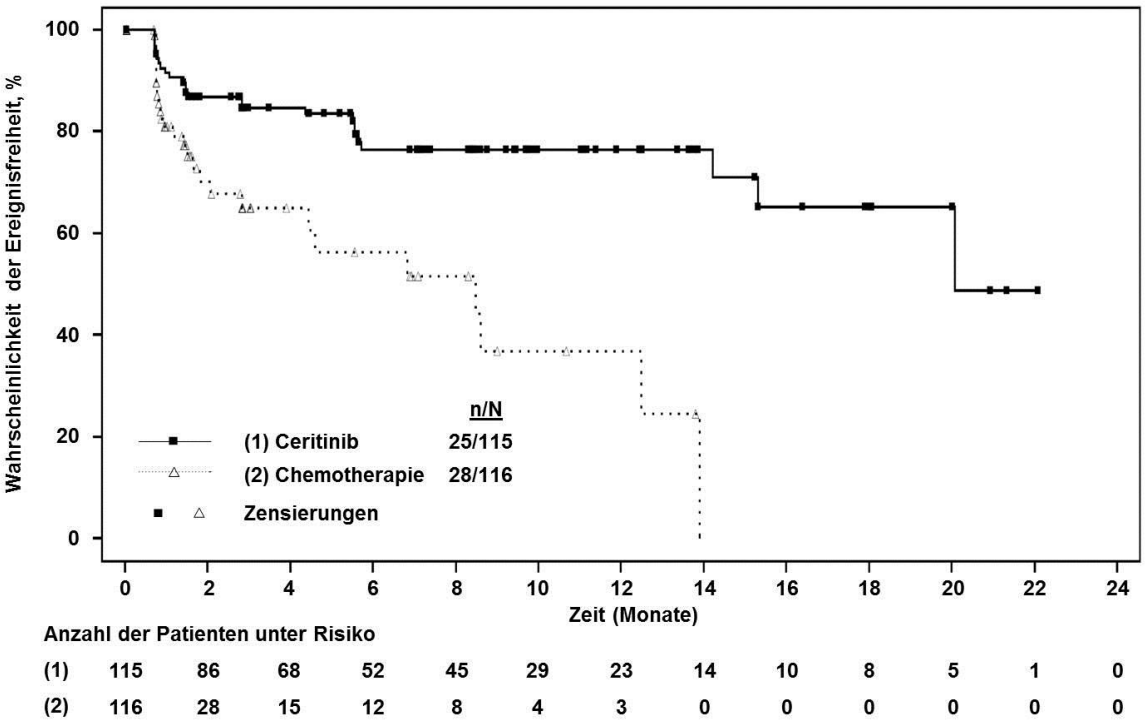

Abbildung 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dyspnoe – Kaplan-Meier-Kurven

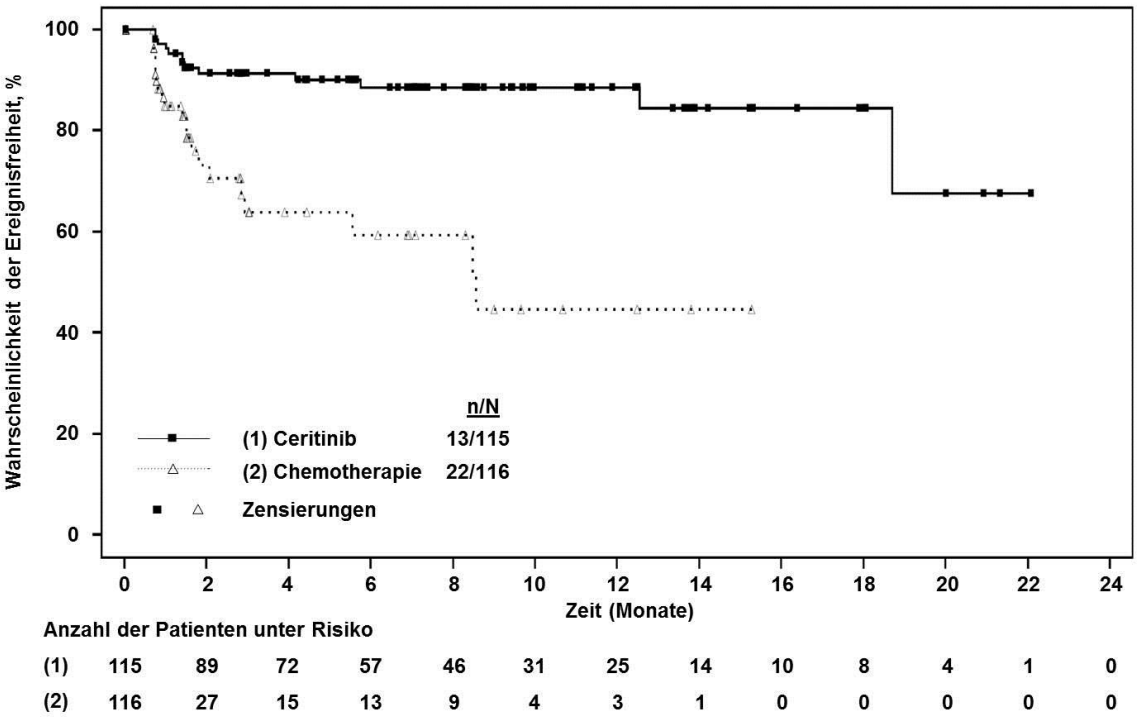

Abbildung 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Husten – Kaplan-Meier-Kurven

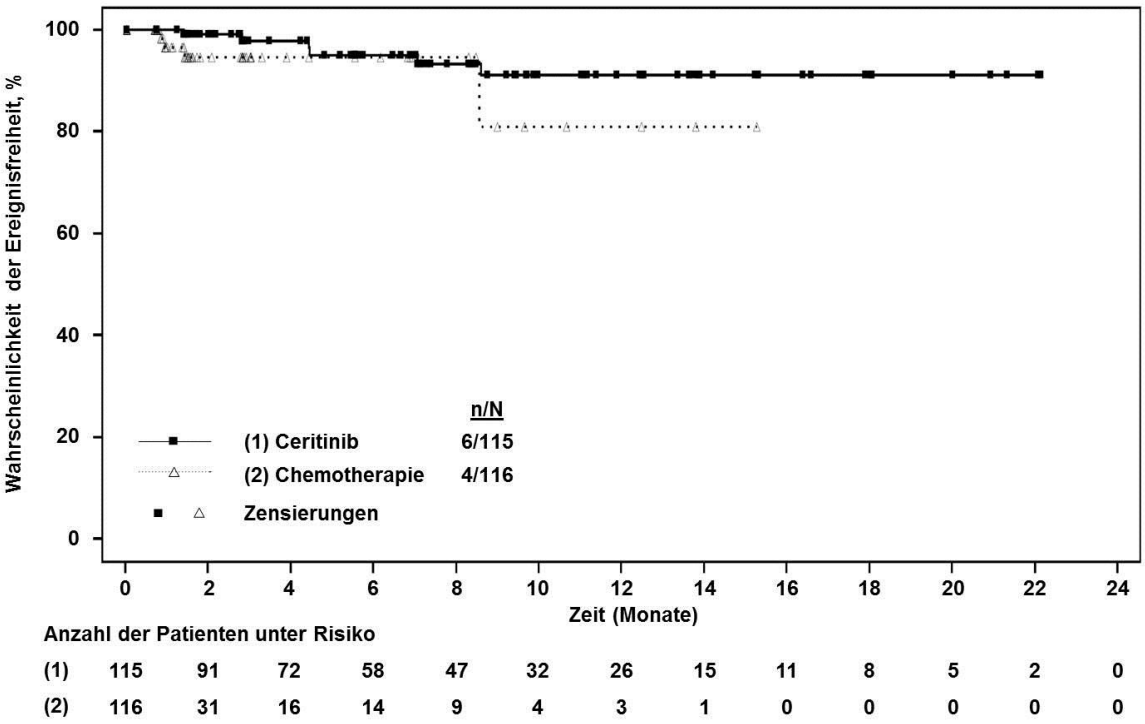

Abbildung 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Bluthusten – Kaplan-Meier-Kurven

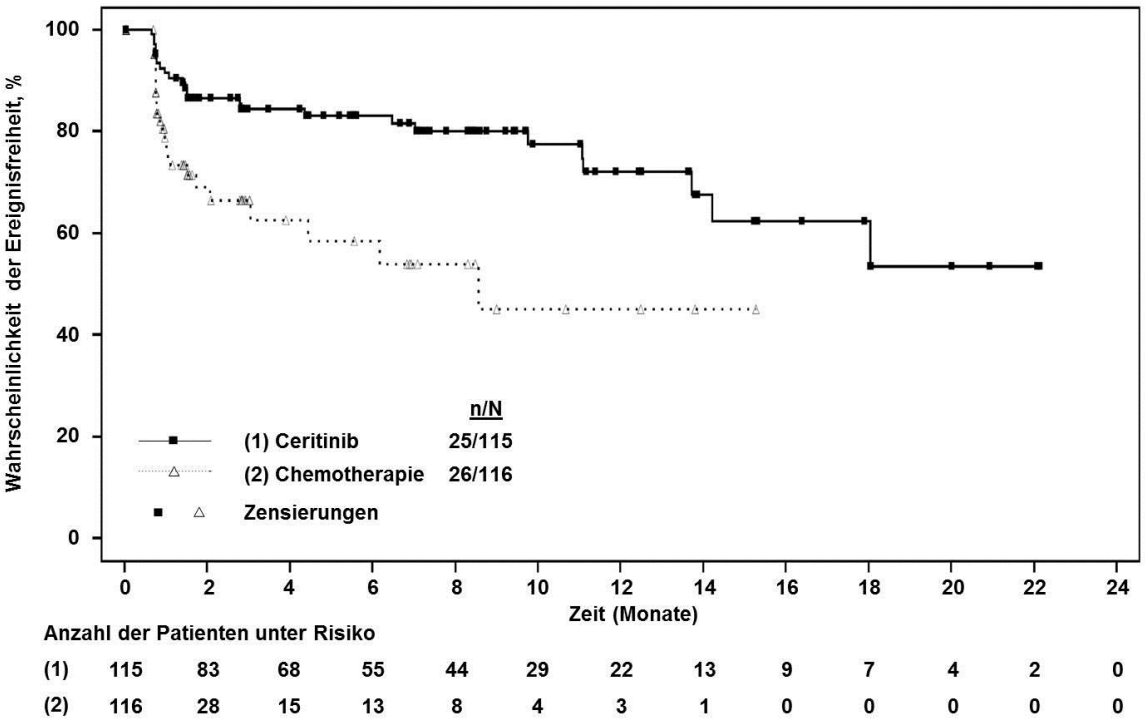

Abbildung 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen – Kaplan-Meier-Kurven

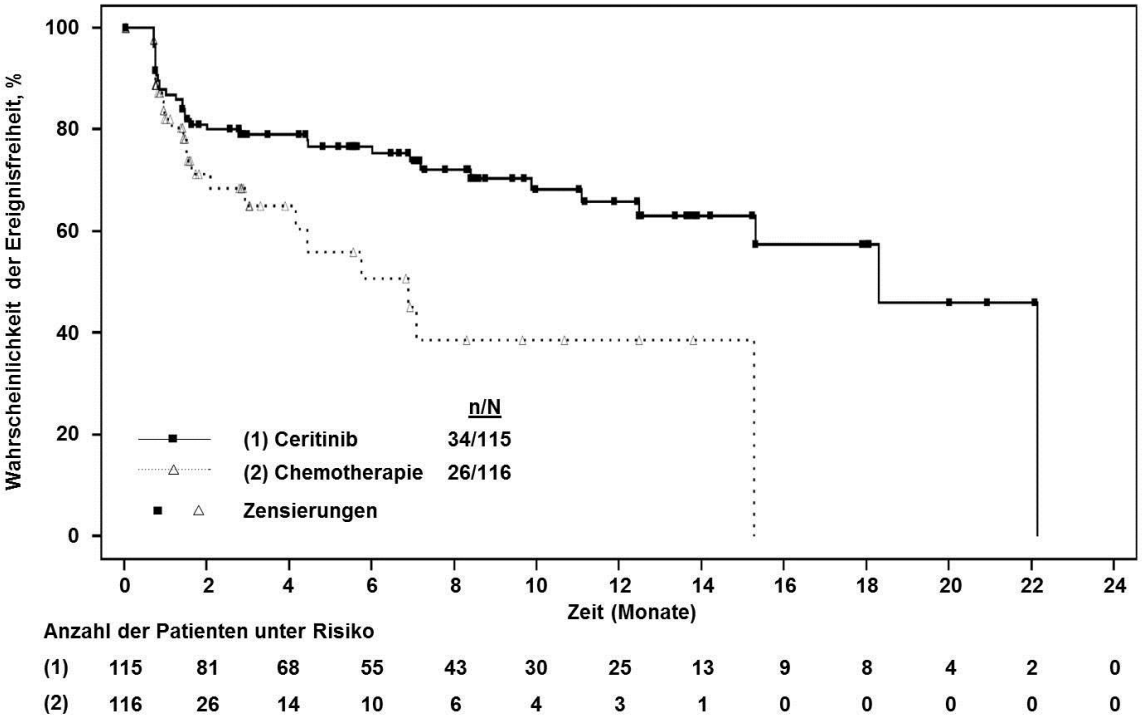

Abbildung 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Appetitverlust – Kaplan-Meier-Kurven

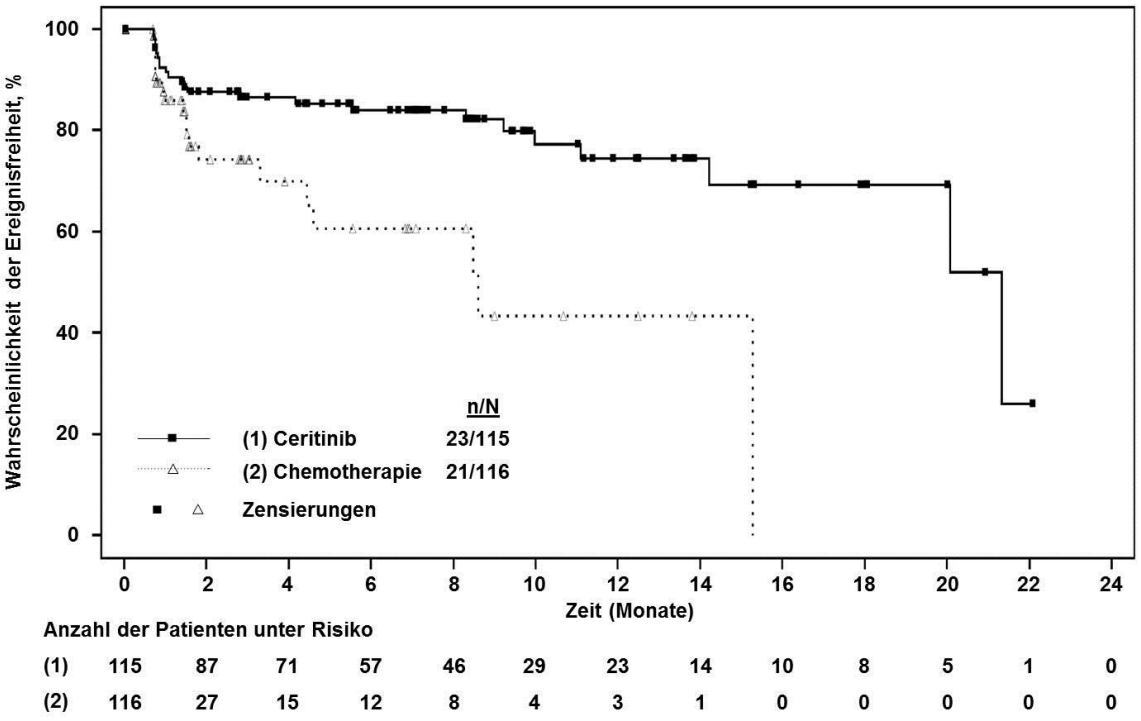

Abbildung 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ASBI – Kaplan-Meier-Kurven

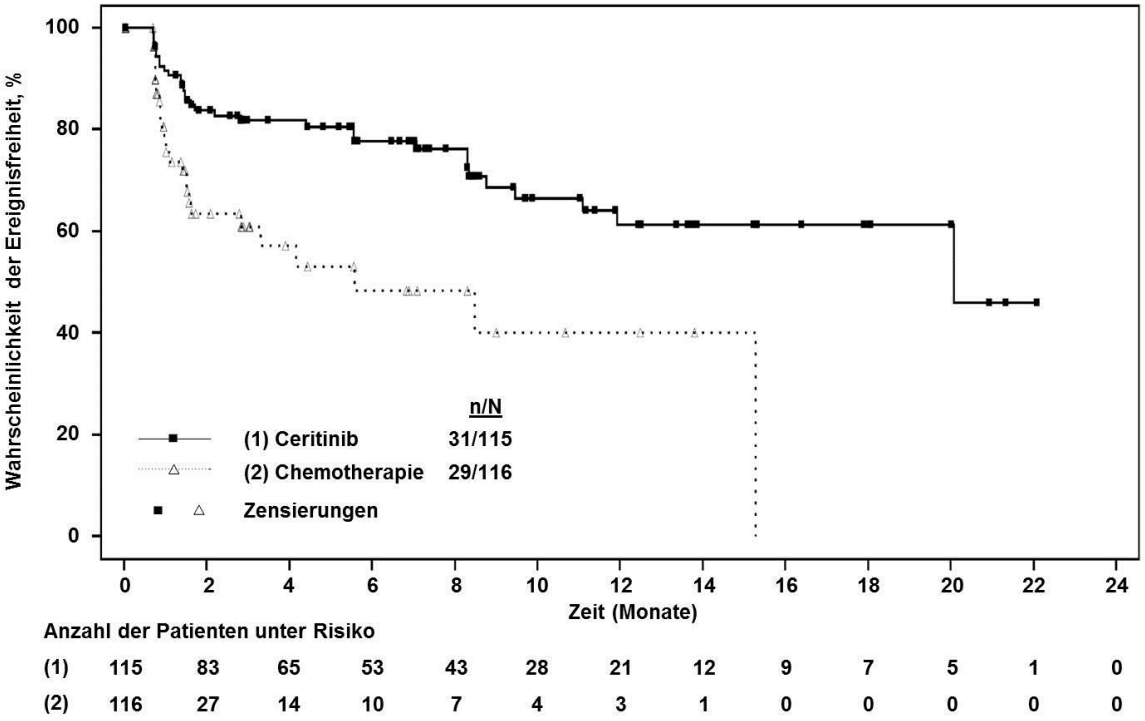

Abbildung 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Fatigue (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven

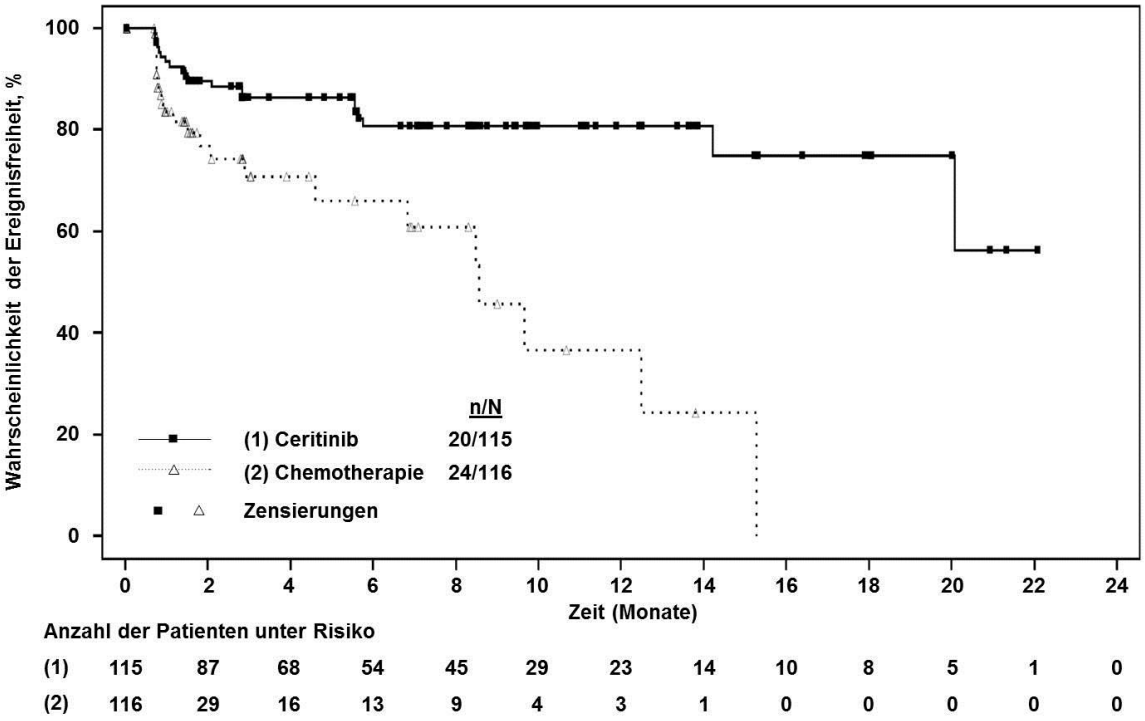

Abbildung 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dyspnoe (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven

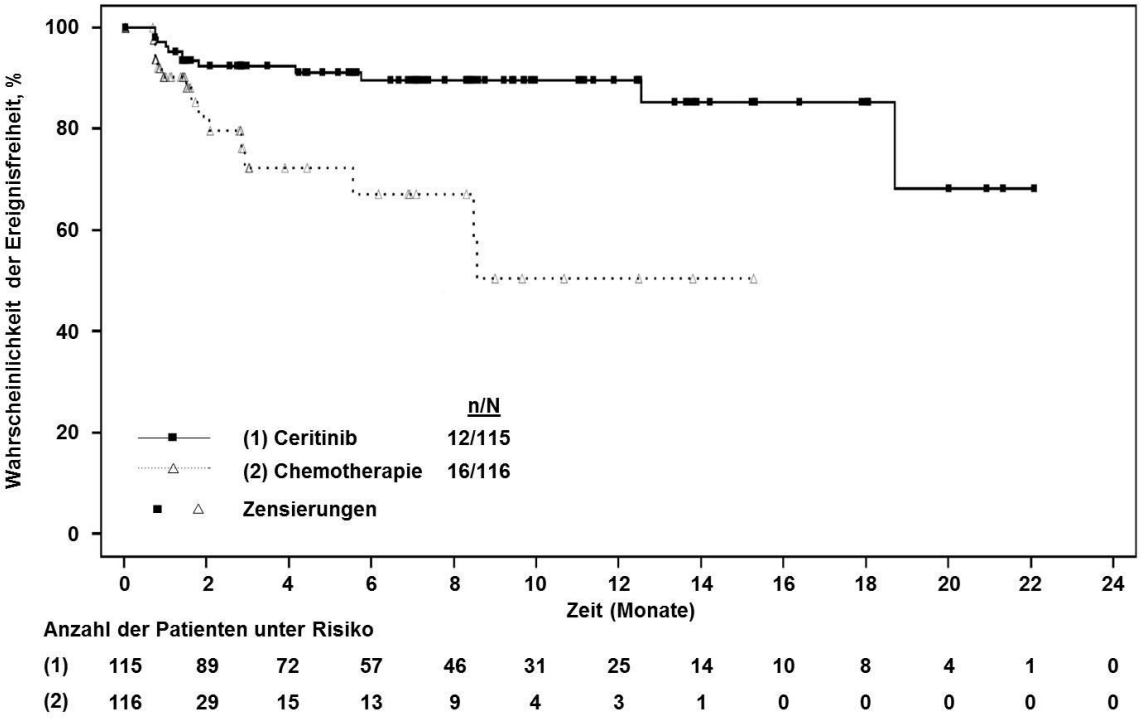

Abbildung 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Husten (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven

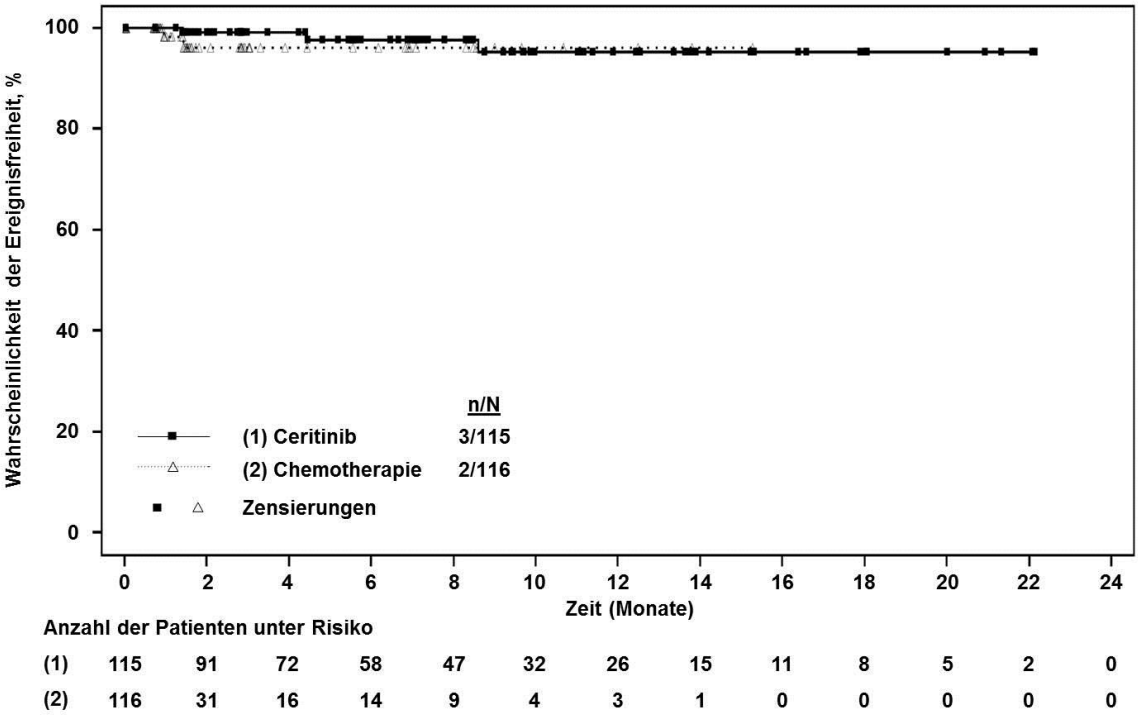

Abbildung 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Bluthusten (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven

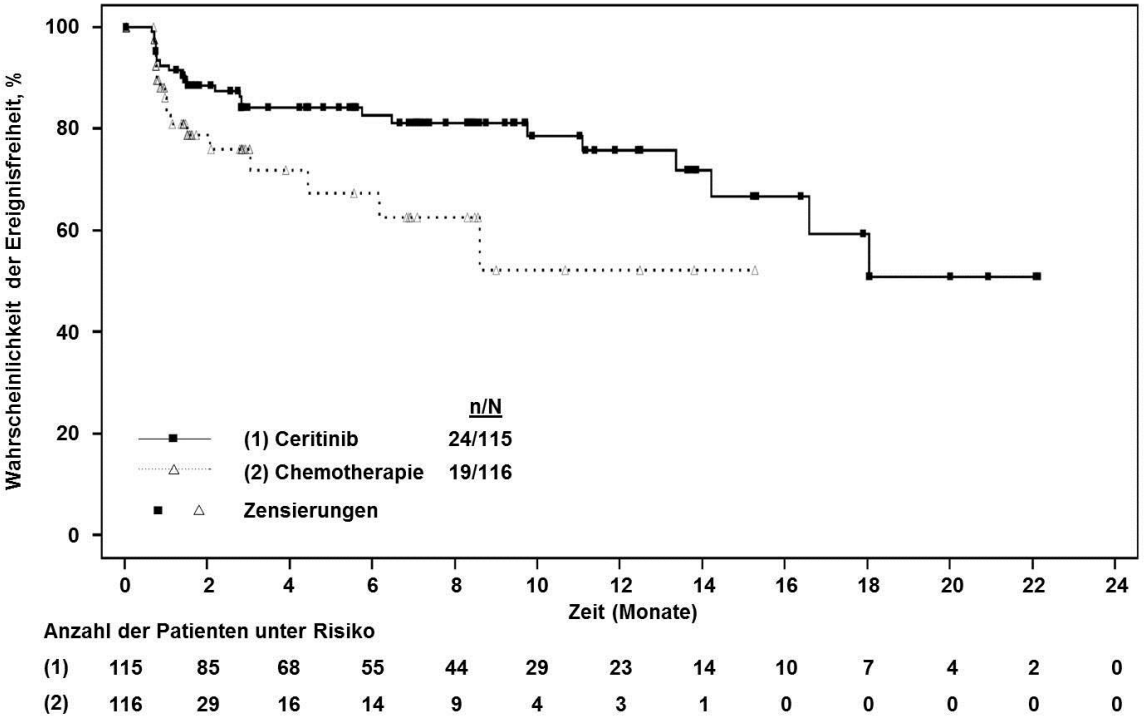

Abbildung 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven

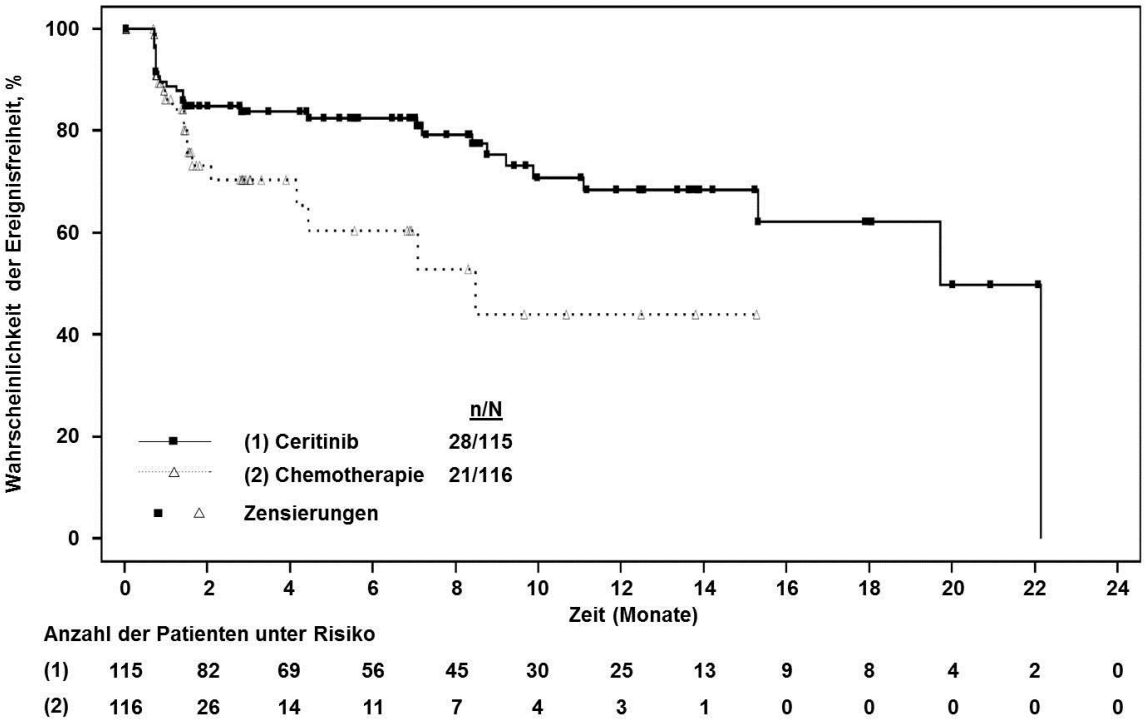

Abbildung 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Appetitverlust (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven

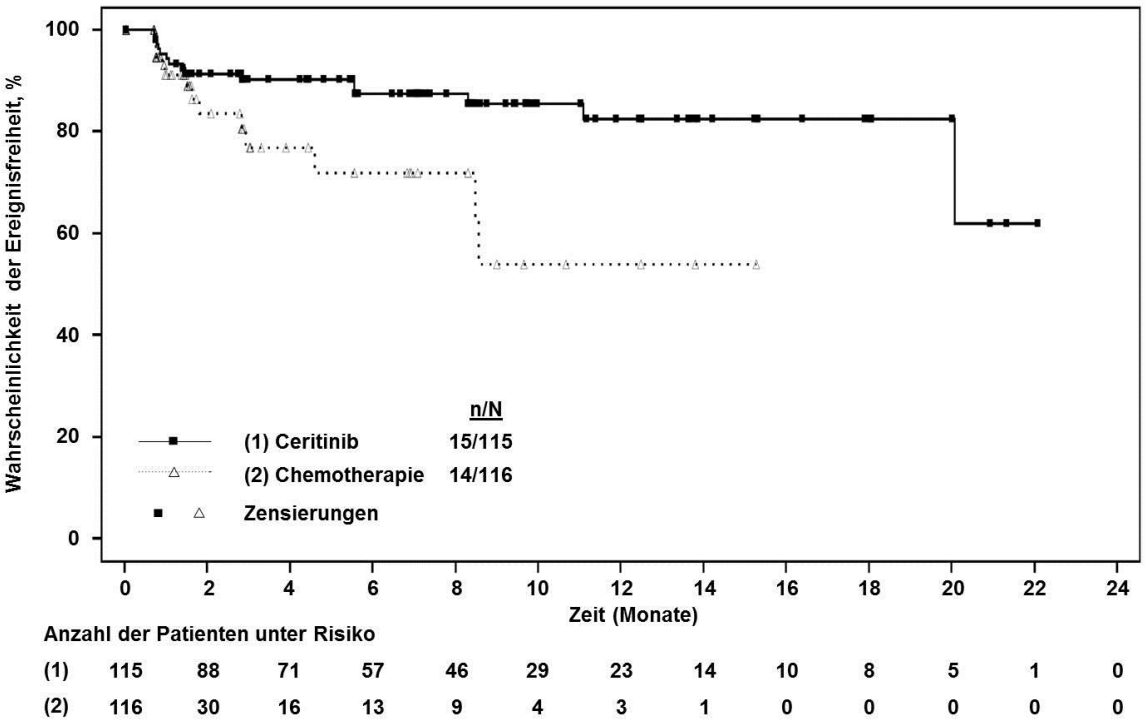

Abbildung 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ASBI (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven

Als weiteres Instrument zur Erfassung krankheitsspezifischer Symptome diente in der Studie ASCEND-5 der Fragebogen LCSS (118), ein lungenkrebsspezifisches Instrument, das neben Fragen zum symptombedingten Leiden, zur Aktivitätsbeeinträchtigung und zur allgemeinen Lebensqualität 6 Fragen zur Erhebung der Symptome Fatigue, Dyspnoe, Husten, Bluthusten, Schmerzen und Appetitverlust enthält (69;70). Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Symptomfragen (Fragen 1 bis 6) sowie der Average Symptom Burden Index (ASBI), bestehend aus dem Mittelwert der 6 Symptomfragen, zur Erhebung der Krankheitssymptome herangezogen. Die einzelnen Skalen können Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Werte einer stärker ausgeprägten Symptomatik entsprechen. Wie für den EORTC-QLQ-C30 und den EORTC-QLQ-LC13 wurde zur Berücksichtigung der variablen Beobachtungszeiten in den beiden Studienarmen auch für den LCSS die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik dargestellt. Basierend auf einer Arbeit von Hollen und Gralla wurde dabei eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte als klinisch relevant definiert (73).

Bis auf das Symptom Bluthusten, für das in beiden Behandlungsarmen nur wenige Ereignisse dokumentiert wurden, konnte für alle mit Hilfe des LCSS erhobenen Krankheitssymptome eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ceritinib gegenüber der Chemotherapie mit

Pemetrexed oder Docetaxel nachgewiesen werden (Tabelle 4-34) (127). So trat eine klinisch relevante Verschlechterung sowohl für Dyspnoe (HR = 0,34 [0,19-0,61]; p < 0,001), Husten (HR = 0,21 [0,10-0,44]; p < 0,001) und Schmerzen (HR = 0,38 [0,21-0,69]; p < 0,001) als auch für Fatigue (HR = 0,45 [0,27-0,74]; p = 0,001) und Appetitverlust (HR = 0,55 [0,32-0,94]; p = 0,029) unter Ceritinib statistisch signifikant später ein als unter der Chemotherapie. Auch für den ASBI zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ceritinib. Die Zeit bis zum Eintritt einer klinisch relevanten Verschlechterung des ASBI konnte dabei um 12,7 Monate von 8,6 Monaten im Kontrollarm auf 21,3 Monate im Ceritinib-Arm verlängert werden, das Risiko, eine Verschlechterung der Krankheitssymptomatik zu erleiden, war unter der Therapie mit Ceritinib um 60% reduziert (HR = 0,40 [0,21-0,75]; p = 0,004). Wie bei der Erhebung der Krankheitssymptomatik mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13 spiegelten sich die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Therapien in einer frühen und lang anhaltenden Separierung der Kaplan-Meier-Kurven wider (siehe Abbildung 4-29 bis Abbildung 4-35) (127). Die Robustheit der Ergebnisse wird zudem durch eine Sensitivitätsanalyse bestätigt, im Rahmen derer anstelle des Relevanzkriteriums von 10 Punkten ein Schwellenwert von 15 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung definiert wurde (siehe Abschnitt 4.2.5.4) (Tabelle 4-34, Abbildung 4-36 bis Abbildung 4-42) (127). Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse des LCSS somit den klaren Vorteil von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Bezug auf die Kontrolle der Krankheitssymptomatik, die bereits durch die in den Abschnitten 4.3.1.3.1.5 und 4.3.1.3.1.6 dargestellten Ergebnisse zum EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13 gezeigt wurde.

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.1.8 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“

Studie	Operationalisierung
ASCEND-5	Der Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung[*], wobei eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Der EQ-5D ist ein indikationsübergreifendes Instrument, das fünf Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit zur Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) erfasst und zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustandes enthält. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird ausschließlich die visuelle Analogskala herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Diese erfasst den aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100, wobei höhere Werte mit einem besseren Zustand bzw. einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen sind. Der Fragebogen wurde beim Screening, zu Beginn des 2. und des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression ausgefüllt. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin patientenberichtete Zielgrößen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft erhoben.

[*] Entsprechend der a priori im Studienprotokoll geplanten Auswertung für die Fragebögen EORTC-QLQ-LC13 und LCSS wurde eine Verschlechterung des Scores um den festgelegten Schwellenwert nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden – anders als im Studienprotokoll vorgesehen – in der vorliegenden Auswertung nicht als Ereignisse gezählt, um eine getrennte Auswertung von Morbiditäts- und Mortalitätskriterien im Rahmen der Nutzenbewertung zu ermöglichen. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie außerdem bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.

Abkürzungen: EORTC-QLQ-LC13, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; LCSS, Lung Cancer Symptom Scale; VAS, visuelle Analogskala

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEND-5	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (5,4 Monate vs. 1,6 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-86 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS **Datenschnitt: 26. Januar 2016**	**ASCEND-5**	
	Ceritinib (N= 115)	**Chemotherapie (N= 116)**
Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes[*]: VAS Score		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	26 (22,6)	38 (32,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	19,7 [18,0 – n. e.]	4,4 [1,7 – 6,8]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,28 [0,16 – 0,48]	
p-Wert[‡]	< 0,001	

[*] eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen

[†] Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)

[‡] Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Logrank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)

Abkürzungen: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; VAS, visuelle Analogskala

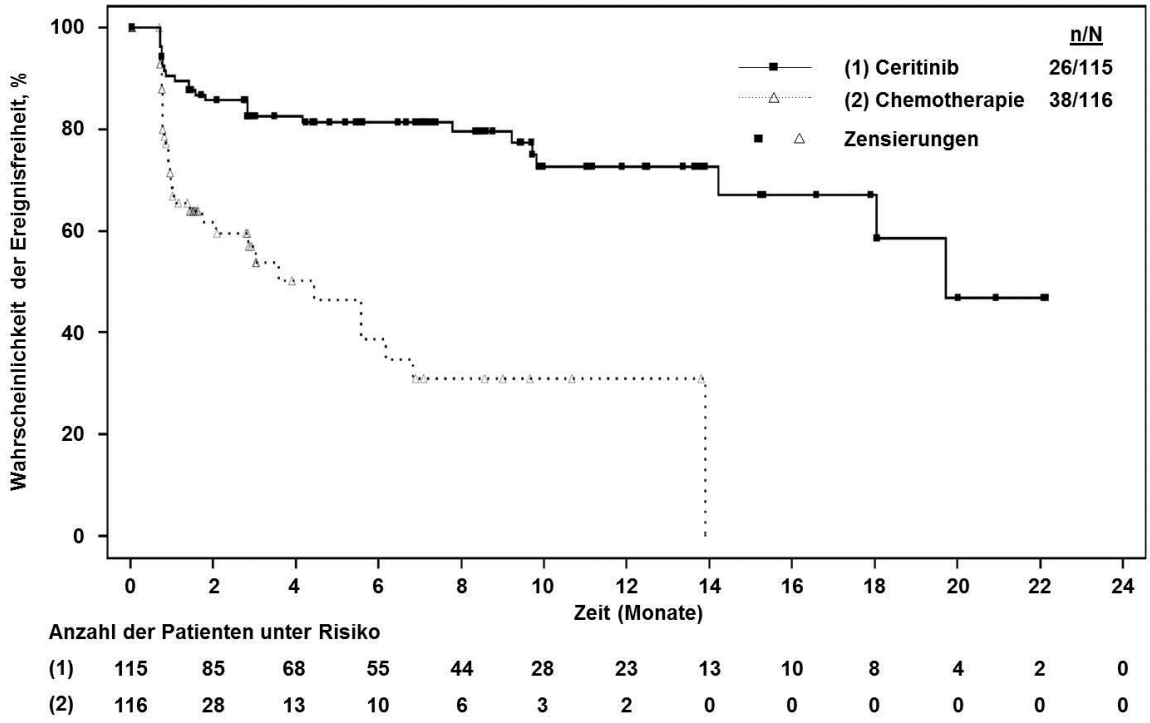

Abbildung 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Kaplan-Meier-Kurven

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der ASCEND-5-Studie mit Hilfe des EQ-5D-Fragebogens (118). Das indikationsübergreifende Instrument erfasst fünf Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und enthält zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustandes (79). Wie bereits ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert, wird für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die visuelle Analogskala herangezogen. Diese bildet den aktuellen Gesundheitszustand des Patienten auf einer Thermometerskala von 0 bis 100 ab, wobei höhere Werte mit einem besseren Zustand bzw. einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen sind (79;80). Analog zur Auswertung der anderen Fragebögen zur Erhebung patientenberichteter Zielgrößen in den Abschnitten 4.3.1.3.1.5 bis 4.3.1.3.1.7 erfolgte die Auswertung des EQ-5D ebenfalls auf Basis von Überlebenszeitanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes). Entsprechend der Validierung von Pickard et al. wurde dabei ein Schwellenwert von 10 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen (89).

Wie die Darstellung der Ergebnisse in Tabelle 4-37 zeigt, ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemessen mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für die Ceritinib-Therapie (HR = 0,28 [0,16-0,48]; p < 0,001) (127). Während die mediane Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung im Chemotherapie-Arm nur bei 4,4 Monaten lag, konnte im Ceritinib-Arm eine Verlängerung auf 19,7 Monate dokumentiert werden. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich dabei bereits innerhalb der ersten Wochen nach Therapiebeginn und blieben über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil (siehe Abbildung 4-43) (127).

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“

Studie	Operationalisierung
ASCEND-5	Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung[*], wobei eine Verminderung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Mit dem QLQ-C30-Fragebogen der EORTC werden über 30 Fragen die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst. Er besteht aus einer Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität), fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) und einigen Symptomskalen bzw. Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome (Fatigue, Dyspnoe, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Diarrhö) sowie finanzielle Schwierigkeiten erfassen. Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Bei den für die Erfassung der Lebensqualität herangezogenen Global- bzw. Funktionsskalen sind dabei höhere Werte mit einem besseren Zustand bzw. einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen. Der Fragebogen wurde beim Screening, zu Beginn des 2. und des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression ausgefüllt. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin patientenberichtete Zielgrößen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft erhoben.

[*] Entsprechend der a priori im Studienprotokoll geplanten Auswertung für die Fragebögen EORTC-QLQ-LC13 und LCSS wurde eine Verschlechterung des Scores um den festgelegten Schwellenwert nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden – anders als im Studienprotokoll vorgesehen – in der vorliegenden Auswertung nicht als Ereignisse gezählt, um eine getrennte Auswertung von Morbiditäts- und Mortalitätskriterien im Rahmen der Nutzenbewertung zu ermöglichen. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie außerdem bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.

Abkürzungen: EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC-QLQ-LC13, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; LCSS, Lung Cancer Symptom Scale

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEND-5	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (5,4 Monate vs. 1,6 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-86 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30 **Datenschnitt: 26. Januar 2016**	**ASCEND-5**	
	Ceritinib (N= 115)	**Chemotherapie (N= 116)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität[*]: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	34 (29,6)	20 (17,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	16,7 [12,6 – 22,1]	n. e. [6,2 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,76 [0,42 – 1,37]	
p-Wert[‡]	0,360	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30 **Datenschnitt: 26. Januar 2016**	**ASCEND-5**	
	Ceritinib (N= 115)	**Chemotherapie (N= 116)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität*: Körperliche Funktion		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	28 (24,3)	33 (28,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [11,9 – n. e.]	4,4 [2,1 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,25 [0,14 – 0,44]	
p-Wert‡	< 0,001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität*: Rollenfunktion		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	36 (31,3)	36 (31,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	14,2 [11,1 – n. e.]	3,3 [1,6 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,34 [0,21 – 0,56]	
p-Wert‡	< 0,001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität*: Emotionale Funktion		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	18 (15,7)	13 (11,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [18,0 – n. e.]	n. e. [8,6 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,48 [0,22 – 1,03]	
p-Wert‡	0,056	
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität*: Kognitive Funktion		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	37 (32,2)	22 (19,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	15,3 [11,1 – n. e.]	8,6 [6,8 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,60 [0,34 – 1,07]	
p-Wert‡	0,078	
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität*: Soziale Funktion		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	38 (33,0)	39 (33,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	15,2 [11,1 – n. e.]	4,4 [1,4 – 8,6]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,37 [0,23 – 0,60]	
p-Wert‡	< 0,001	

* eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen

† Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)

‡ Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Logrank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)

Abkürzungen: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht

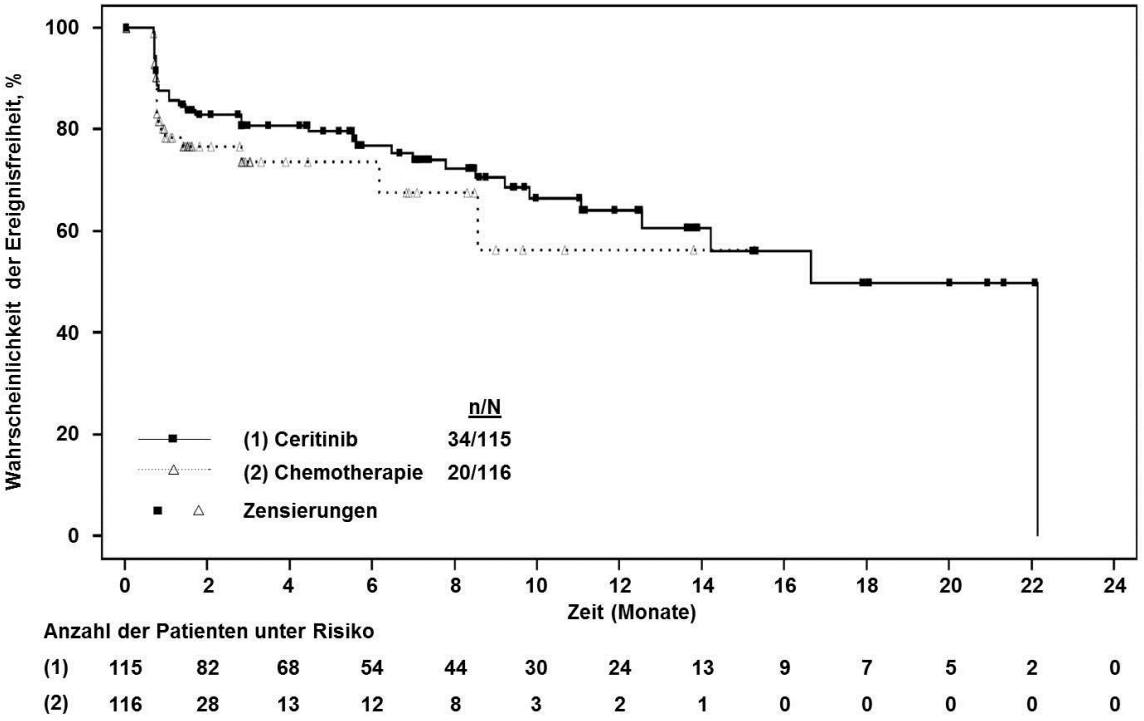

Abbildung 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität – Kaplan-Meier-Kurven

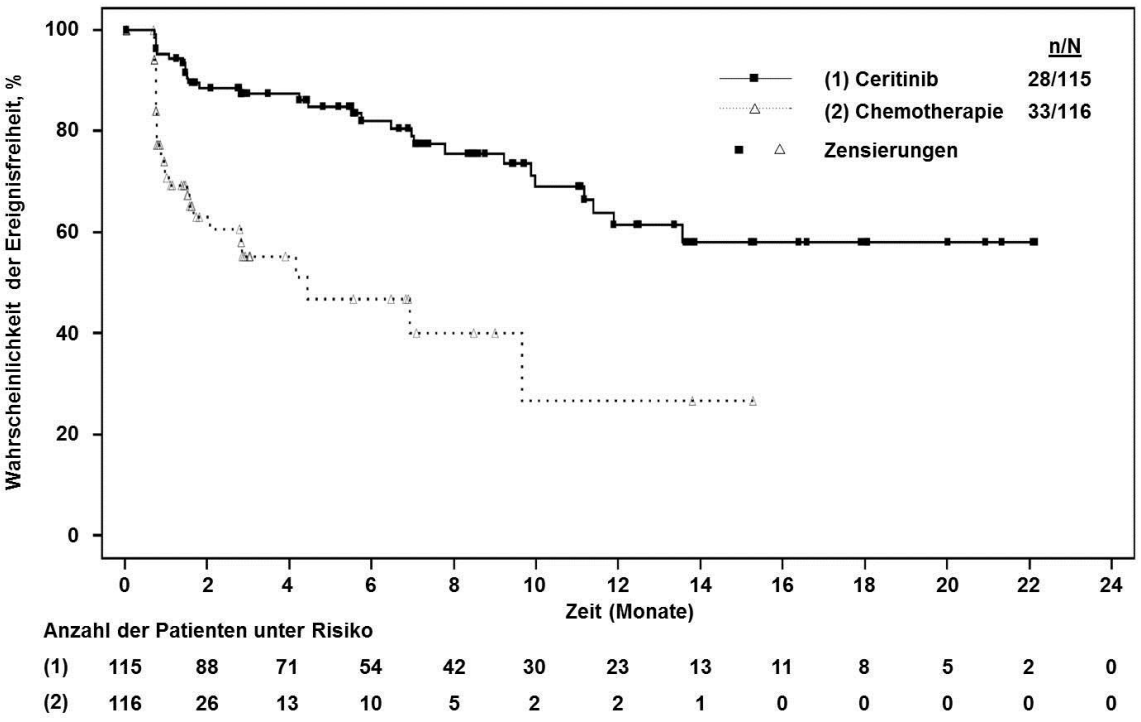

Abbildung 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Körperliche Funktion – Kaplan-Meier-Kurven

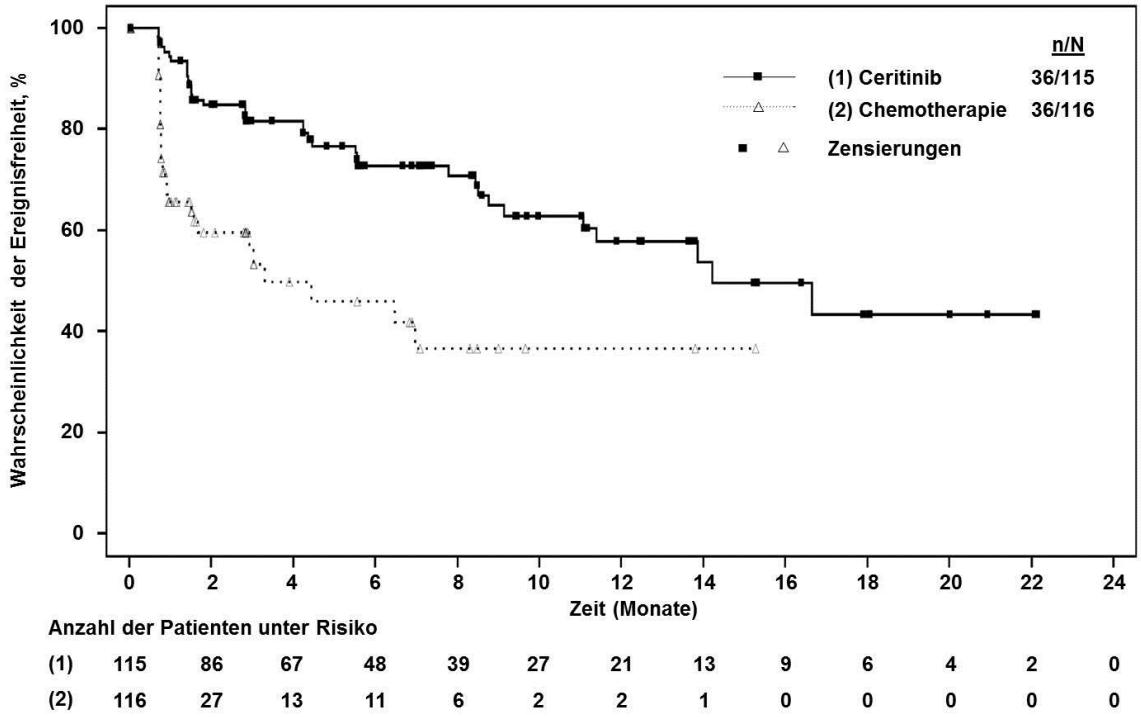

Abbildung 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Rollenfunktion – Kaplan-Meier-Kurven

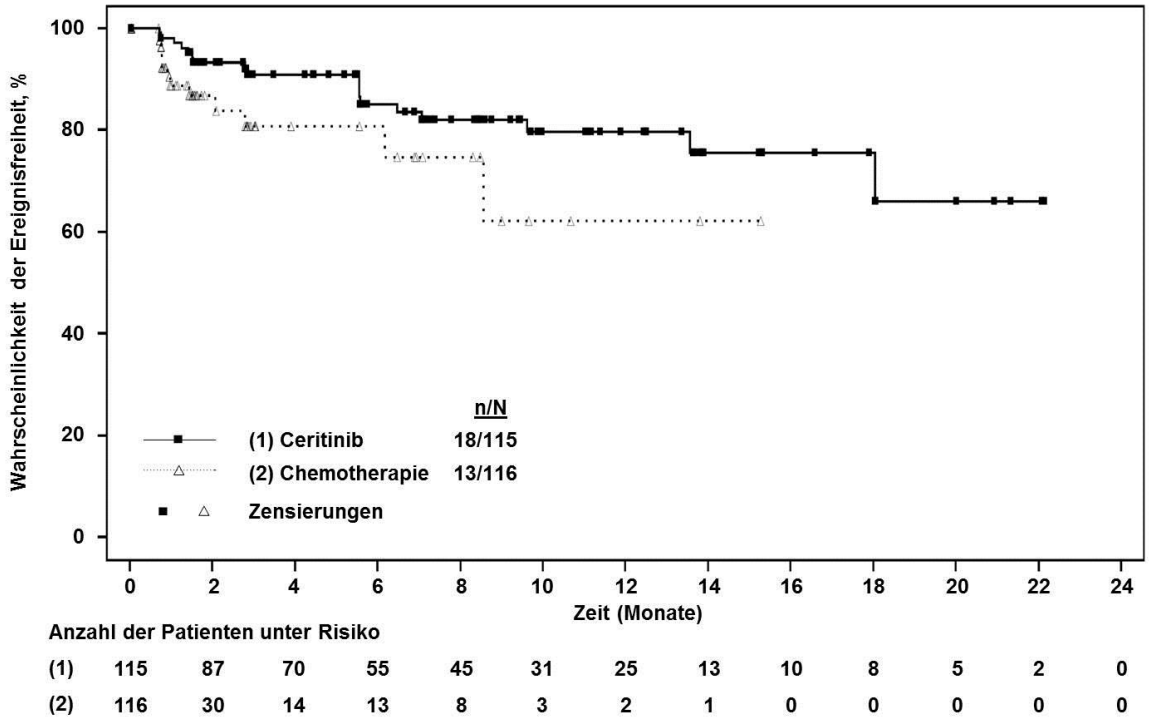

Abbildung 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Emotionale Funktion – Kaplan-Meier-Kurven

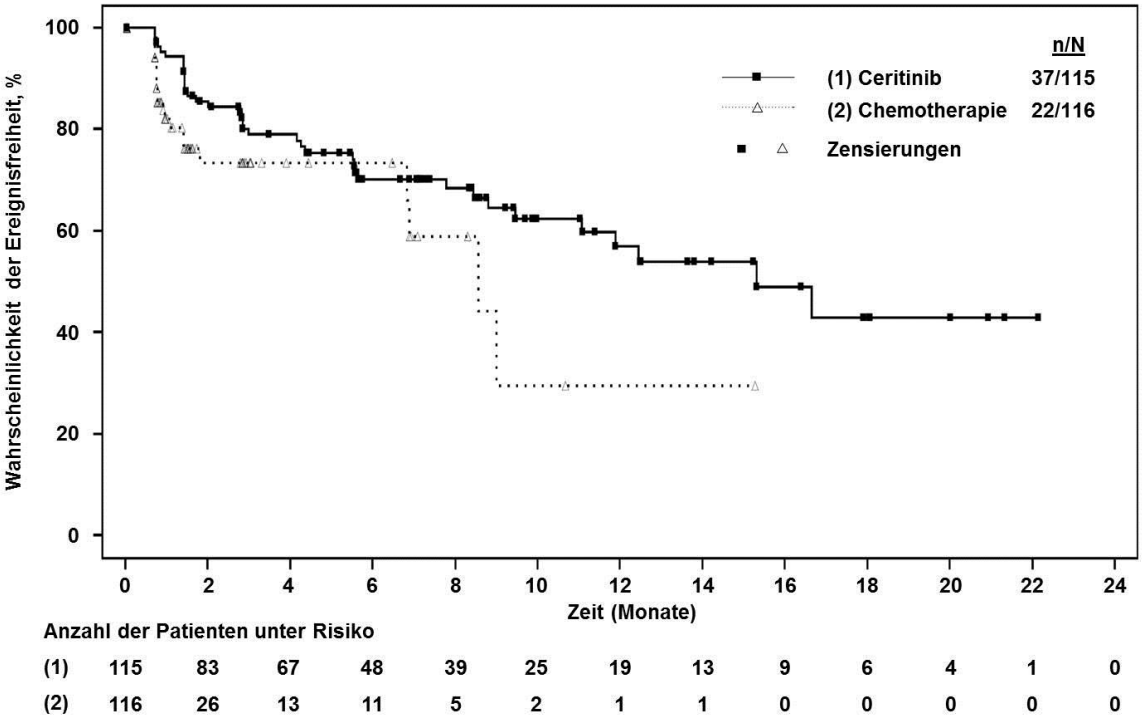

Abbildung 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Kognitive Funktion – Kaplan-Meier-Kurven

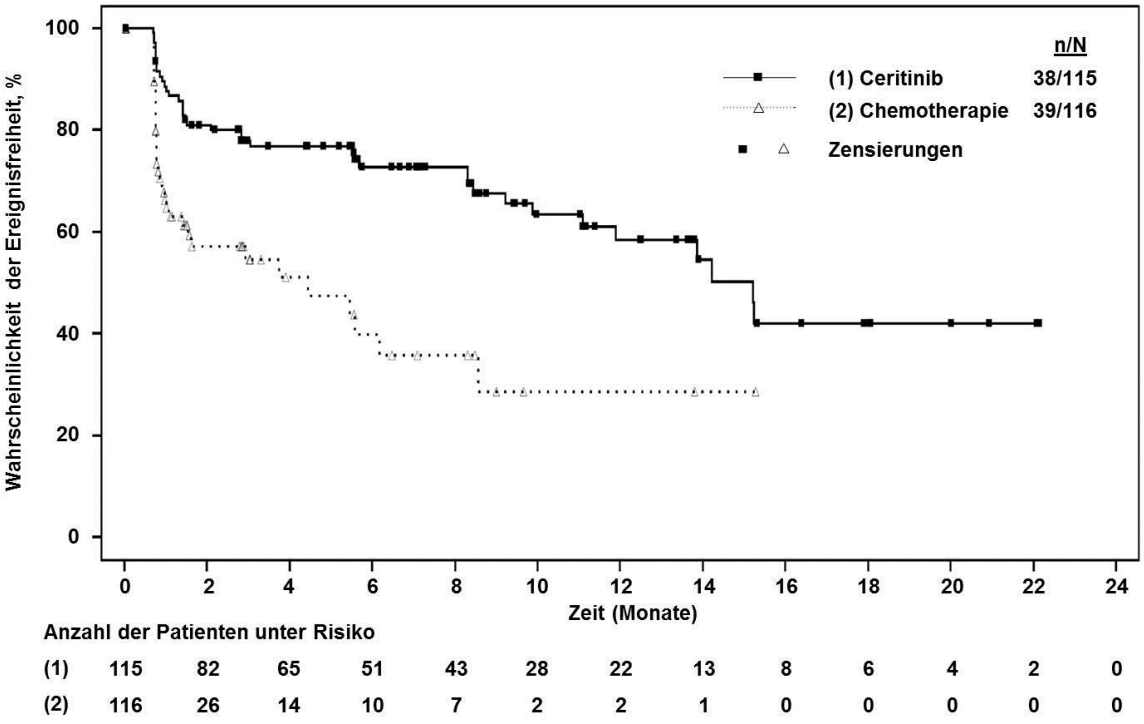

Abbildung 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Soziale Funktion – Kaplan-Meier-Kurven

Daten zur Lebensqualität wurden in der ASCEND-5-Studie mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens erhoben (118). Dieser umfasst eine Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität) sowie fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), über die die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen werden (56). Die ebenfalls enthaltenen Symptomskalen, die der Erfassung genereller Symptome von Tumorpatienten dienen, wurden bereits bei der Erhebung der Krankheitssymptomatik in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 dargestellt. Wie die Symptomskalen können auch die Skalen zur Lebensqualität Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte – anders als bei den Symptomskalen – aber mit einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen sind. Analog zur Auswertung der Symptomskalen in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 erfolgte die Auswertung bei den Subskalen zur Lebensqualität ebenfalls auf Basis von Time-to-Event-Analysen (Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität) mit einem Schwellenwert von 10 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung (59).

Unter Ceritinib war eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über alle Bereiche hinweg später zu beobachten als unter der Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel (Tabelle 4-40) (127). Für drei der fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion) war der Vorteil der Ceritinib-Therapie statistisch signifikant. So konnte das Risiko, eine klinisch relevante Verschlechterung der körperlichen Funktion zu erleiden, unter Ceritinib um 75% gesenkt werden (HR = 0,25 [0,14-0,44]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer solchen Verschlechterung im Chemotherapie-Arm lag bei 4,4 Monaten, im Ceritinib-Arm konnte aufgrund der geringen Zahl der Ereignisse bislang noch keine Schätzung vorgenommen werden. Für die Funktionsskalen „Rollenfunktion“ und „soziale Funktion“ war das Risiko einer Verschlechterung unter Ceritinib um 66% bzw. um 63% reduziert (HR = 0,34 [0,21-0,56]; p < 0,001 bzw. HR = 0,37 [0,23-0,60]; p < 0,001), wobei die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Ceritinib-Gruppe 10,9 Monate bzw. 10,8 Monate länger war als in der Komparator-Gruppe. Für alle drei Skalen zeigte sich der Vorteil der Ceritinib-Therapie durchgehend von der ersten Erhebung drei Wochen nach Beginn der Behandlung bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (siehe Abbildung 4-44 bis Abbildung 4-49) (127).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt

wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)"

Studie	Operationalisierung
ASCEND-5	Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung*, wobei eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Zusätzlich wurde eine Sensitivitäts-analyse dargestellt, im Rahmen derer eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung definiert wurde. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Der Fragebogen LCSS ist ein indikationsspezifisches Instrument, das die Symptome Fatigue, Dyspnoe, Husten, Bluthusten, Schmerzen und Appetitverlust (Fragen 1 bis 6) abbildet sowie Fragen zum symptombedingten Leiden, zur Aktivitätsbeeinträchtigung und zur allgemeinen Lebensqualität enthält (Fragen 7 bis 9). Zur Auswertung kann neben den Ergebnissen für die Einzel-Items auch der Average Symptom Burden Index (ASBI), bestehend aus dem Mittel-wert der 6 Symptomfragen, berichtet werden. Die Einschätzung durch den Patienten erfolgt über eine visuelle Analogskala mit Werten zwischen 0 und 100, wobei höhere Werte mit einer stärker ausgeprägten Symptomatik bzw. eine schlechteren Lebensqualität des Patienten gleichzusetzen sind. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zur Erfassung der Lebensqualität die summativen Fragen (Fragen 7 bis 9) herangezogen. Der Fragebogen wurde beim Screening, zu Beginn des 2. und des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression ausgefüllt. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin patientenberichtete Zielgrößen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft erhoben.

* Entsprechend der a priori im Studienprotokoll geplanten Auswertung wurde eine Verschlechterung des Scores um den festgelegten Schwellenwert nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden – anders als im Studienprotokoll vorgesehen – in der vorliegenden Auswertung nicht als Ereignisse gezählt, um eine getrennte Auswertung von Morbiditäts- und Mortalitätskriterien im Rahmen der Nutzenbewertung zu ermöglichen. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie außerdem bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.

Abkürzungen: ASBI, Average Symptom Burden Index; LCSS, Lung Cancer Symptom Scale

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEND-5	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (5,4 Monate vs. 1,6 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-86 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: LCSS Datenschnitt: 26. Januar 2016	**ASCEND-5**	
	Ceritinib (N= 115)	**Chemotherapie (N= 116)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität[*]: Symptombedingtes Leiden		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	20 (17,4)	19 (16,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [15,4 – n. e.]	n. e. [6,9 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,44 [0,23 – 0,88]	
p-Wert[‡]	0,017	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: LCSS **Datenschnitt: 26. Januar 2016**	**ASCEND-5**	
	Ceritinib (N= 115)	**Chemotherapie (N= 116)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität[*]: Aktivitätsbeeinträchtigung		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	34 (29,6)	31 (26,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	18,0 [14,2 – n. e.]	6,9 [4,4 – 15,3]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,46 [0,27 – 0,77]	
p-Wert[‡]	0,003	
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität[*]: Allgemeine Lebensqualität		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	41 (35,7)	38 (32,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	15,2 [9,7 – 21,3]	4,4 [1,5 – 8,6]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,43 [0,27 – 0,69]	
p-Wert[‡]	< 0,001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität[**]: Symptombedingtes Leiden (Sensitivitätsanalyse)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	16 (13,9)	16 (13,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [15,4 – n. e.]	n. e. [8,6 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,40 [0,19 – 0,86]	
p-Wert[‡]	0,016	
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität[**]: Aktivitätsbeeinträchtigung (Sensitivitätsanalyse)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	27 (23,5)	27 (23,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [14,2 – n. e.]	15,3 [4,4 – 15,3]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,43 [0,25 – 0,76]	
p-Wert[‡]	0,003	
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität[**]: Allgemeine Lebensqualität (Sensitivitätsanalyse)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	30 (26,1)	33 (28,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	21,3 [13,9 – 22,1]	8,5 [1,6 – 13,9]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,38 [0,23 – 0,65]	
p-Wert[‡]	< 0,001	

[*] eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen

[†] Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)

[‡] Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Logrank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)

[**] eine Zunahme des Scores um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen

Abkürzungen: ; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; LCSS, Lung Cancer Symptom Scale; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht

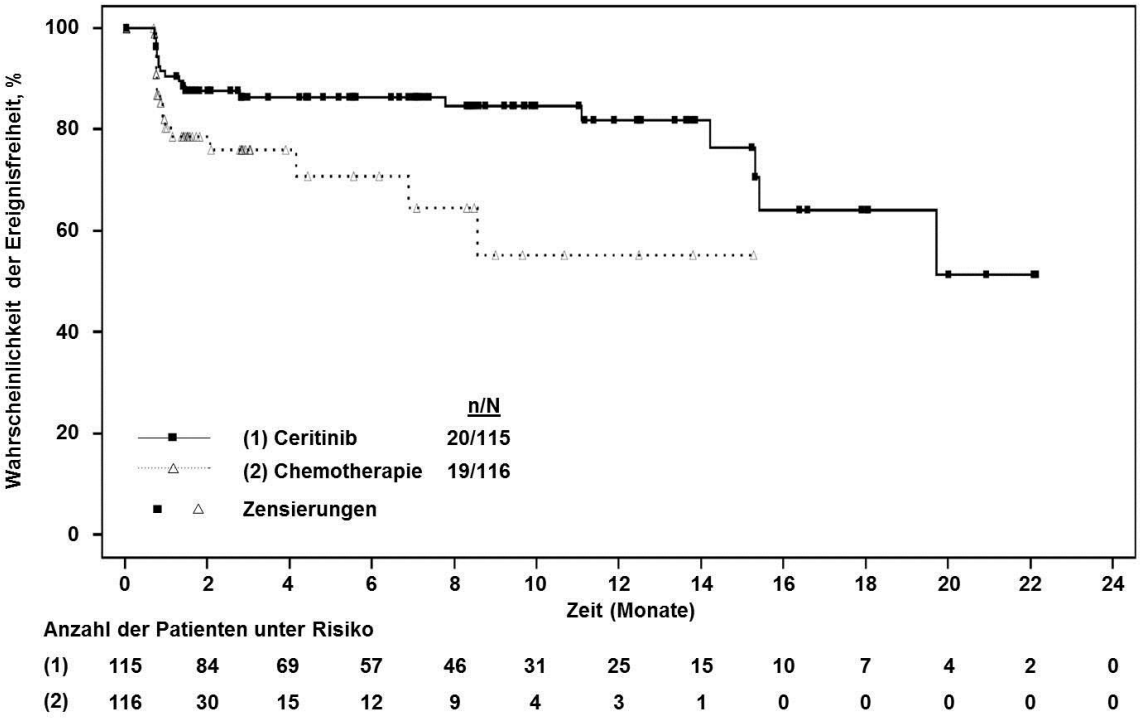

Abbildung 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Symptombedingtes Leiden – Kaplan-Meier-Kurven

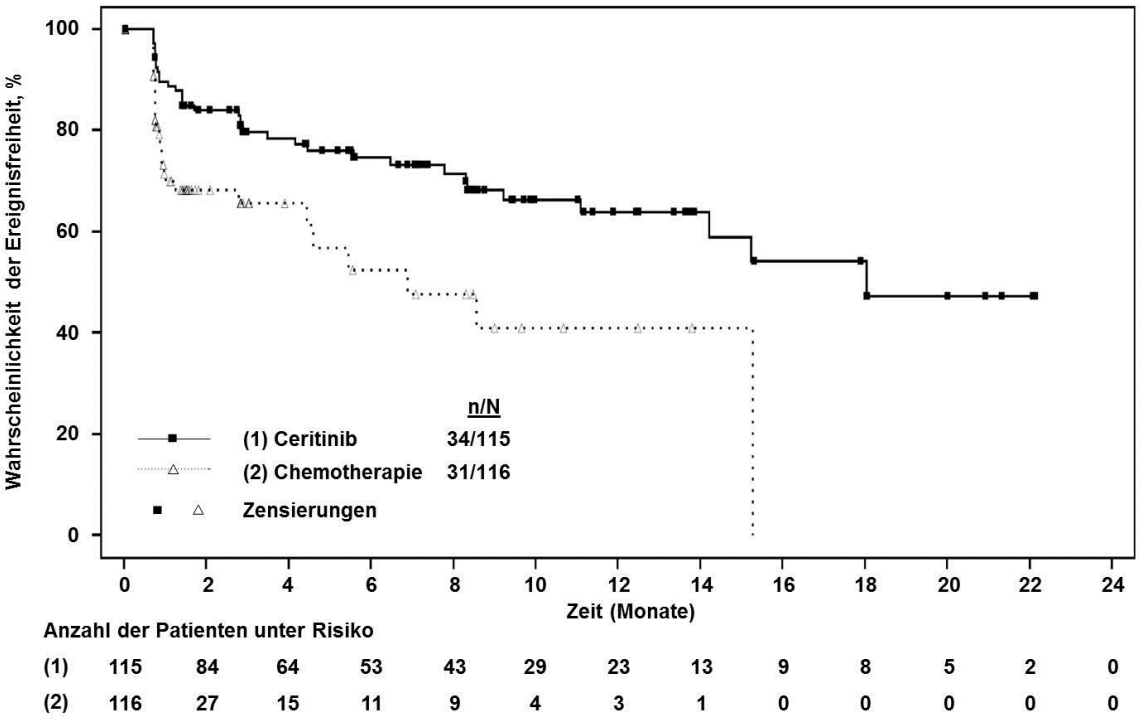

Abbildung 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Aktivitätsbeeinträchtigung – Kaplan-Meier-Kurven

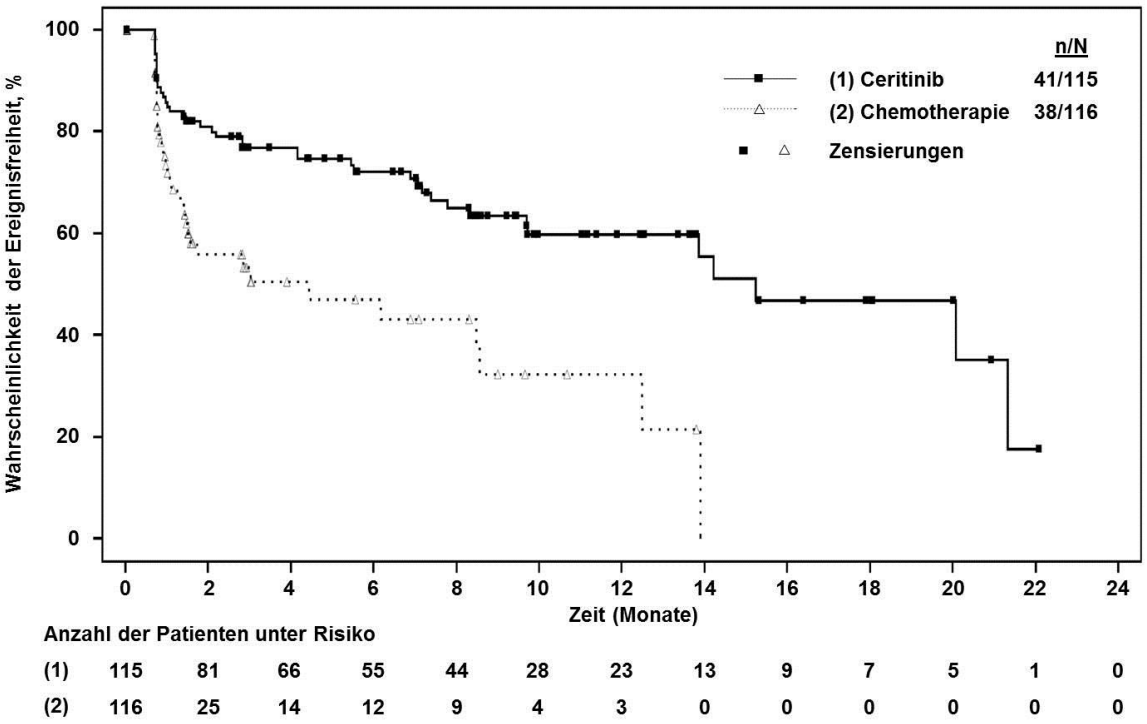

Abbildung 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Allgemeine Lebensqualität – Kaplan-Meier-Kurven

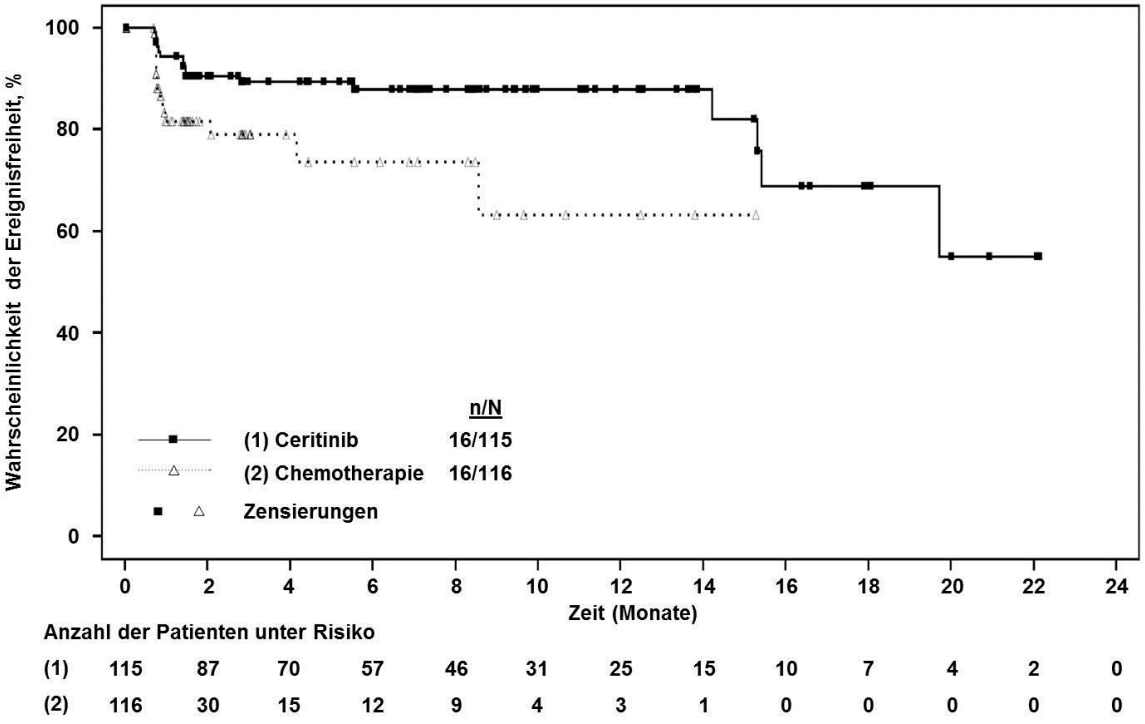

Abbildung 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Symptombedingtes Leiden (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven

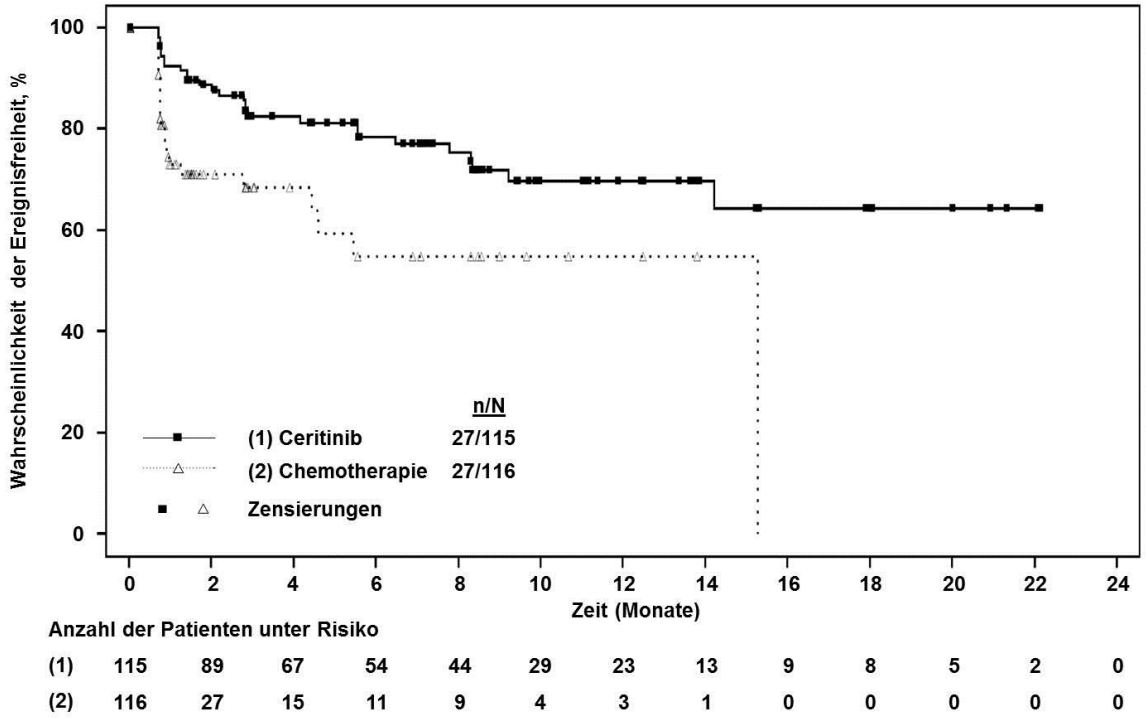

Abbildung 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Aktivitätsbeeinträchtigung (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven

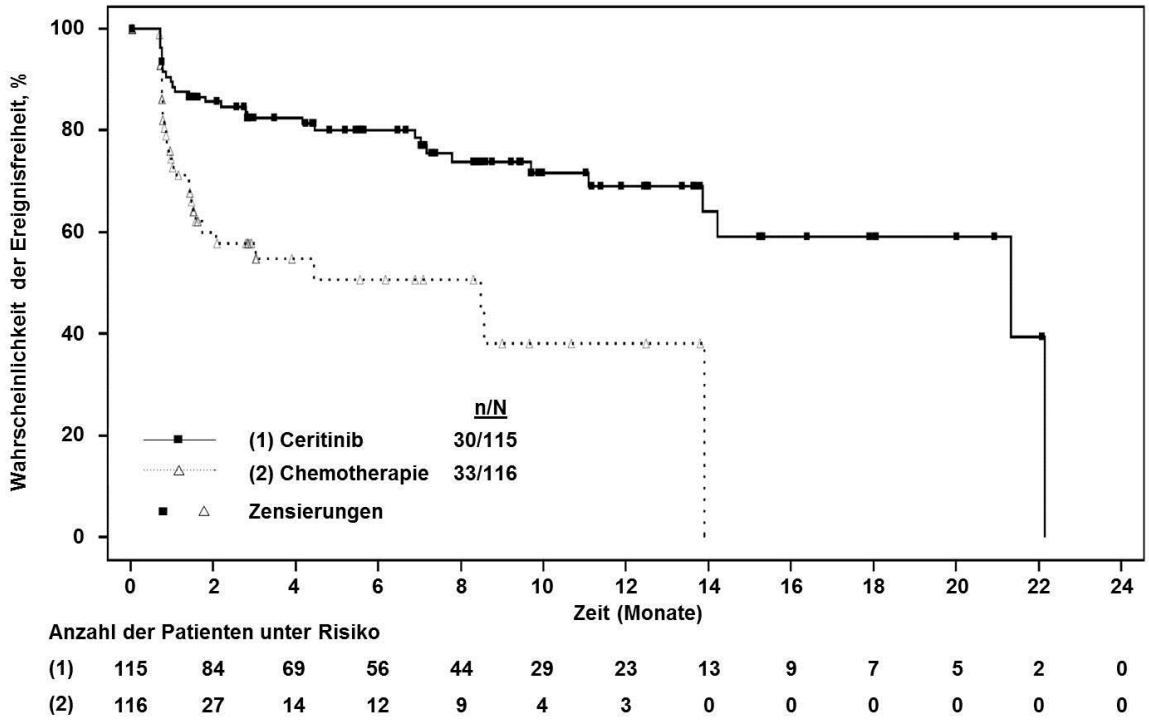

Abbildung 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Allgemeine Lebensqualität (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven

Daten zur Lebensqualität wurden in der ASCEND-5-Studie außerdem mit Hilfe des LCSS-Fragebogens erhoben (118). Der zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgesehene Teil des Instruments (Fragen 7 bis 9) besteht aus Fragen zum symptombedingten Leiden, zur Aktivitätsbeeinträchtigung und zur allgemeinen Lebensqualität (69;70). Wie bei den in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 dargestellten Symptomfragen können die einzelnen Scores Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Werte mit einer schlechteren Lebensqualität bzw. einem schlechteren Befinden des Patienten gleichzusetzen sind. Analog zu den Symptomfragen erfolgte die Auswertung ebenfalls auf Basis von Time-to-Event-Analysen (Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität) mit einem Schwellenwert von 10 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung (73).

Wie die in Tabelle 4-43 dargestellten Ergebnisse der ASCEND-5-Studie belegen, zeigte sich für alle Lebensqualitätsskalen des LCSS ein statistisch signifikanter Vorteil für die Ceritinib-Therapie (127). Sowohl bei den Items „symptombedingtes Leiden“ (HR = 0,44 [0,23-0,88]; p = 0,017) und „Aktivitätsbeeinträchtigung“ (HR = 0,46 [0,27-0,77]; p = 0,003) als auch bei der Skala „allgemeine Lebensqualität“ (HR = 0,43 [0,27-0,69]; p < 0,001) trat eine klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität unter Ceritinib statistisch signifikant später ein als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wie bei der Erhebung mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30 spiegelten sich die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Therapien in einer frühen und lang anhaltenden Separierung der Kaplan-Meier-Kurven wider (siehe Abbildung 4-50 bis Abbildung 4-52) (127). Die Robustheit der Ergebnisse wird außerdem durch eine Sensitivitätsanalyse bestätigt, für die ein Kriterium von 15 Punkten als Schwellenwert für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen wurde (siehe Abschnitt 4.2.5.4) (Tabelle 4-43, Abbildung 4-53 bis Abbildung 4-55) (127). Zusammen mit den Ergebnissen zum EORTC-QLQ-C30 belegen die vorgelegten Daten damit die klare Überlegenheit von Ceritinib in Bezug auf verschiedenste Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.1.11 Verträglichkeit – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung
ASCEND-5	Der Endpunkt umfasste folgende Operationalisierungen • Unerwünschte Ereignisse* • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SOCs)†: - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Herzerkrankungen - Leber- und Gallenerkrankungen - Erkrankungen des Nervensystems - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4) Betrachtet wurde jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Diese war definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Die Patienten wurden kontinuierlich bis 30 Tage nach der letzten Behandlung hinsichtlich unerwünschter Ereignisse überwacht. Diese wurden mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03) in Bezug auf ihren Schweregrad klassifiziert. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen (Sicherheitspopulation).

* Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wird lediglich ergänzend dargestellt, da in dieser Operationalisierung auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind.

† betrachtet wurden die genannten Systemorganklassen (SOCs) kodiert nach MedDRA (siehe Abschnitt 4.2.5.2 für eine Begründung der Auswahl einzelner SOCs)

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, System Organ Class

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Operationalisierung: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)						
ASCEND-5	niedrig	nein	ja	ja	nein*	hoch*
Operationalisierung: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
ASCEND-5	niedrig	nein	ja	ja	nein*	hoch*
Operationalisierung: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten						
ASCEND-5	niedrig	nein	ja	ja	nein*	hoch*
Operationalisierung: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
ASCEND-5	niedrig	nein	ja	ja	nein*	hoch*

* Die mittlere Behandlungsdauer betrug 36,4 Wochen im Interventionsarm im Vergleich zu 13,4 Wochen im Vergleichsarm. Da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, führt dies jedoch zu einer Verzerrung zuungunsten der Ceritinib-Therapie.

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größten Teils objektive Kriterien herangezogen werden, wie z. B. bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses (133). Allerdings ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der längeren Behandlungsdauer im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm (mittlere Behandlungsdauer: 36,4 Wochen vs. 13,4 Wochen) nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können und auch die Hazard Ratios aufgrund einer möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen potenziell verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten von Ceritinib führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit (siehe Abschnitt 4.4.1). Siehe Tabelle 4-86 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads

Verträglichkeit **Datenschnitt: 26. Januar 2016***	**ASCEND-5**	
	Ceritinib (N= 115)	**Chemotherapie (N= 113)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Unerwünschte Ereignisse		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	115 (100)	112 (99,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	0,1 [0,0 – 0,1]	0,1 [0,1 – 0,2]
Hazard Ratio [95%-KI]†	1,22 [0,93 – 1,60]	
p-Wert‡	0,192	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	89 (77,4)	72 (63,7)
Grad 3	71 (61,7)	44 (38,9)
Grad 4	18 (15,7)	28 (24,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	2,1 [1,4 – 3,4]	1,1 [0,5 – 1,6]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,79 [0,57 – 1,08]	
p-Wert‡	0,133	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	49 (42,6)	36 (31,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	11,9 [9,4 – 18,0]	10,1 [3,5 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,69 [0,43 – 1,08]	
p-Wert‡	0,104	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	18 (15,7)	11 (9,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,89 [0,41 – 1,94]	
p-Wert‡	0,763	

* nach einer medianen Behandlungsdauer von 30,3 Wochen im Ceritinib- bzw. 6,3 Wochen im Chemotherapie-Arm (mittlere Behandlungsdauer: 36,4 Wochen vs. 13,4 Wochen)

† Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)

‡ Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Logrank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Verträglichkeit* **Datenschnitt: 26. Januar 2016**	**ASCEND-5**	
	Ceritinib (N= 115)	**Chemotherapie (N= 113)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	71 (61,7)	71 (62,8)
Fatigue	31 (27,0)	32 (28,3)
Asthenie	26 (22,6)	21 (18,6)
Pyrexie	19 (16,5)	17 (15,0)
Nicht kardiologisch bedingte Brustschmerzen	15 (13,0)	4 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	2,3 [1,4 – 8,5]	0,9 [0,4 – 2,1]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,59 [0,41 – 0,83]	
p-Wert‡	0,003	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Herzerkrankungen		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	21 (18,3)	8 (7,1)
Vorhofflimmern	5 (4,3)	1 (0,9)
Perikarderguss	5 (4,3)	1 (0,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [17,3 – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	1,48 [0,64 – 3,42]	
p-Wert‡	0,355	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Leber- und Gallenerkrankungen		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	9 (7,8)	4 (3,5)
Abnormale Leberfunktion	4 (3,5)	1 (0,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [21,9 – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	1,22 [0,35 – 4,26]	
p-Wert‡	0,756	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Nervensystems		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	45 (39,1)	45 (39,8)
Kopfschmerzen	22 (19,1)	17 (15,0)
Schwindel	10 (8,7)	7 (6,2)
Tremor	5 (4,3)	0 (0,0)
Parästhesie	4 (3,5)	6 (5,3)
Dysgeusie	2 (1,7)	5 (4,4)
Periphere Neuropathie	1 (0,9)	9 (8,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	11,3 [8,9 – 26,9]	4,9 [2,6 – 8,3]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,46 [0,29 – 0,72]	
p-Wert‡	< 0,001	

Verträglichkeit* **Datenschnitt: 26. Januar 2016**	**ASCEND-5**	
	Ceritinib (N= 115)	**Chemotherapie (N= 113)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	39 (33,9)	39 (34,5)
Hautausschlag	13 (11,3)	12 (10,6)
Alopezie	6 (5,2)	24 (21,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [10,4 – n. e.]	12,0 [5,3 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,67 [0,42 – 1,07]	
p-Wert‡	0,090	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	48 (41,7)	60 (53,1)
Dyspnoe	20 (17,4)	21 (18,6)
Husten	16 (13,9)	18 (15,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	19,1 [6,6 – 22,1]	2,1 [1,2 – 5,5]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,42 [0,28 – 0,62]	
p-Wert‡	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	108 (93,9)	65 (57,5)
Diarrhö	83 (72,2)	20 (17,7)
Übelkeit	76 (66,1)	26 (23,0)
Erbrechen	60 (52,2)	6 (5,3)
Bauchschmerzen	25 (21,7)	11 (9,7)
Obstipation	22 (19,1)	15 (13,3)
Oberbauchschmerzen	18 (15,7)	5 (4,4)
Stomatitis	5 (4,3)	15 (13,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	0,1 [0,1 – 0,3]	1,5 [0,7 – 3,2]
Hazard Ratio [95%-KI]†	3,00 [2,17 – 4,14]	
p-Wert‡	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	1 (0,9)	28 (24,8)
Neutropenie	1 (0,9)	17 (15,0)
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	6 (5,3)
Anämie	0 (0,0)	5 (4,4)
Leukopenie	0 (0,0)	5 (4,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,03 [0,00 – 0,20]	
p-Wert‡	< 0,001	

Verträglichkeit* **Datenschnitt: 26. Januar 2016**	**ASCEND-5**	
	Ceritinib (N= 115)	**Chemotherapie (N= 113)**

* Dargestellt sind Ereignisse von besonderem Interesse, operationalisiert über die genannten SOCs, sowie die zugehörigen Preferred Terms (PTs). Es wurden nur PTs dargestellt, die bei ≥ 10% der Patienten in einem der beiden Studienarme auftraten. Für die SOCs „Herzerkrankungen“, „Leber- und Gallenerkrankungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)“ wurden alle PTs mit einer Häufigkeit von ≥ 3% dargestellt.

† Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)

‡ Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Logrank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class

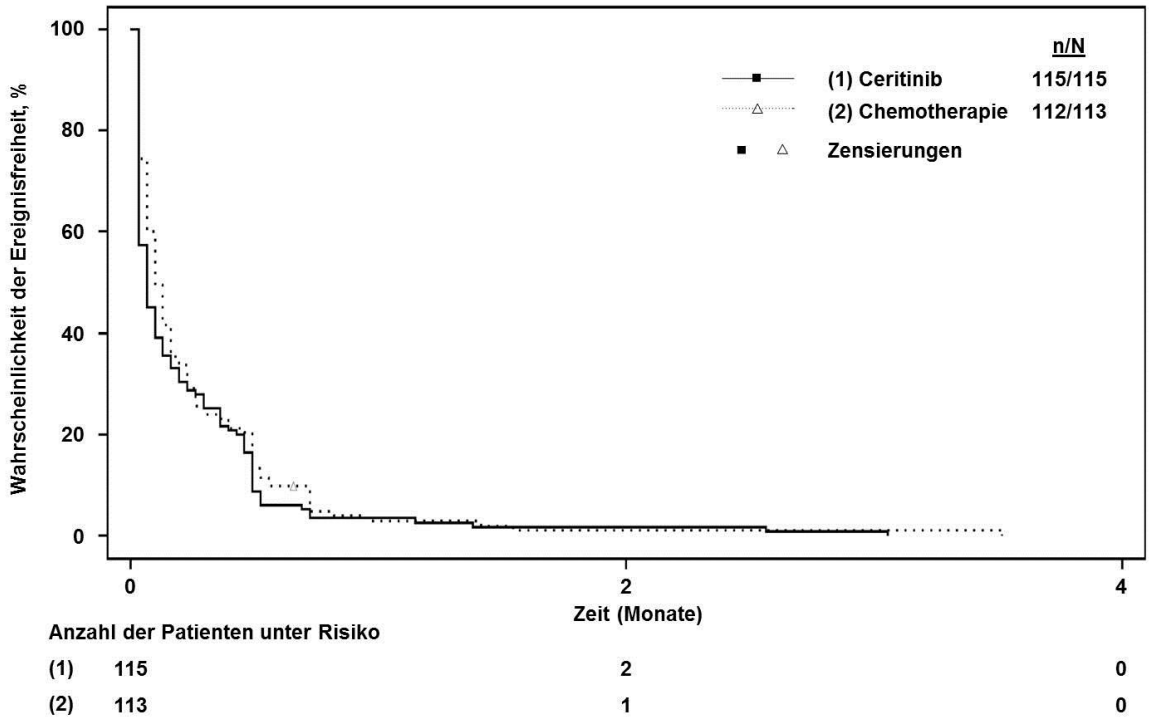

Abbildung 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse – Kaplan-Meier-Kurven

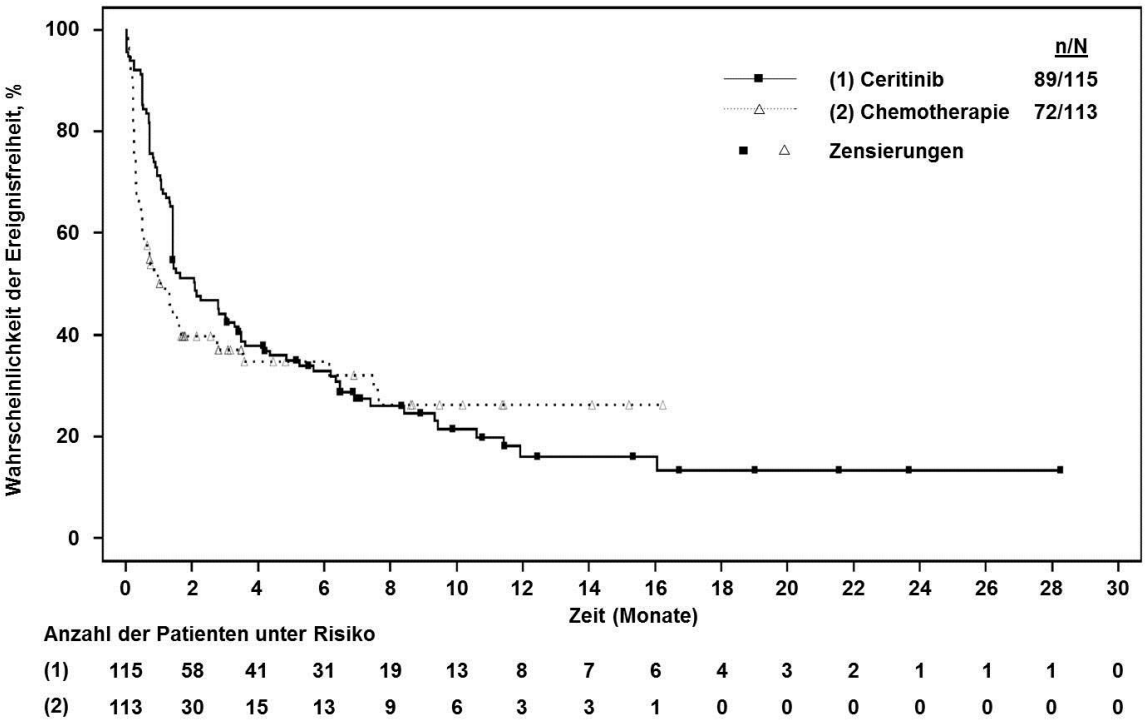

Abbildung 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4 – Kaplan-Meier-Kurven

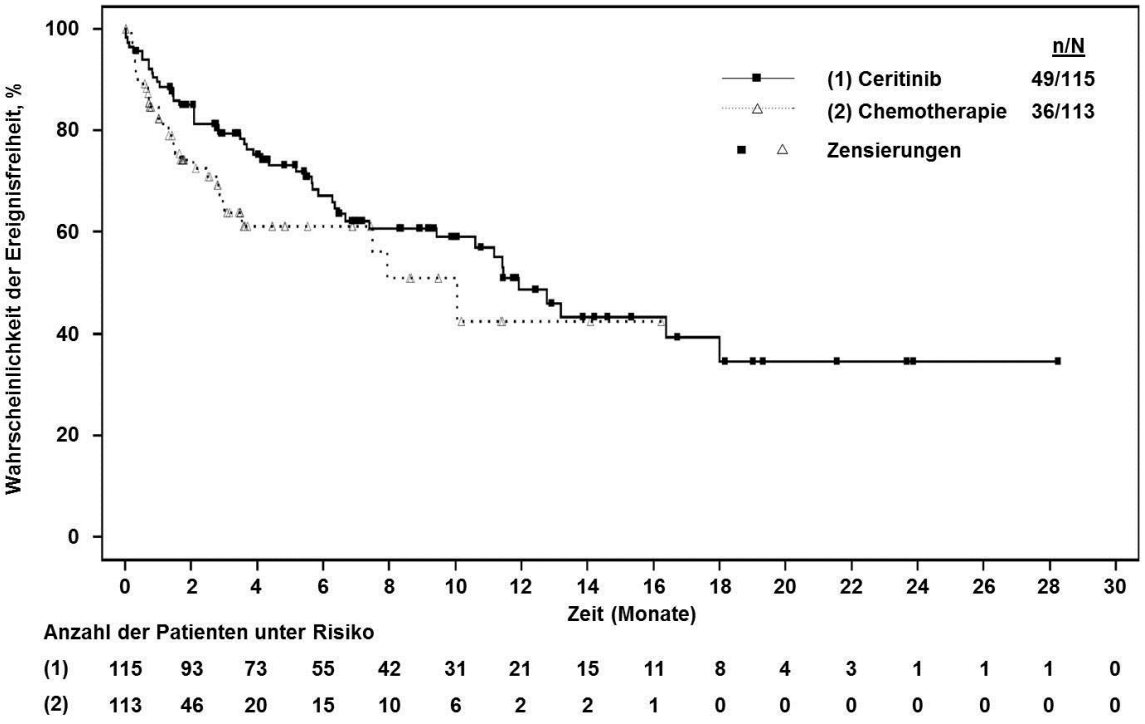

Abbildung 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Kaplan-Meier-Kurven

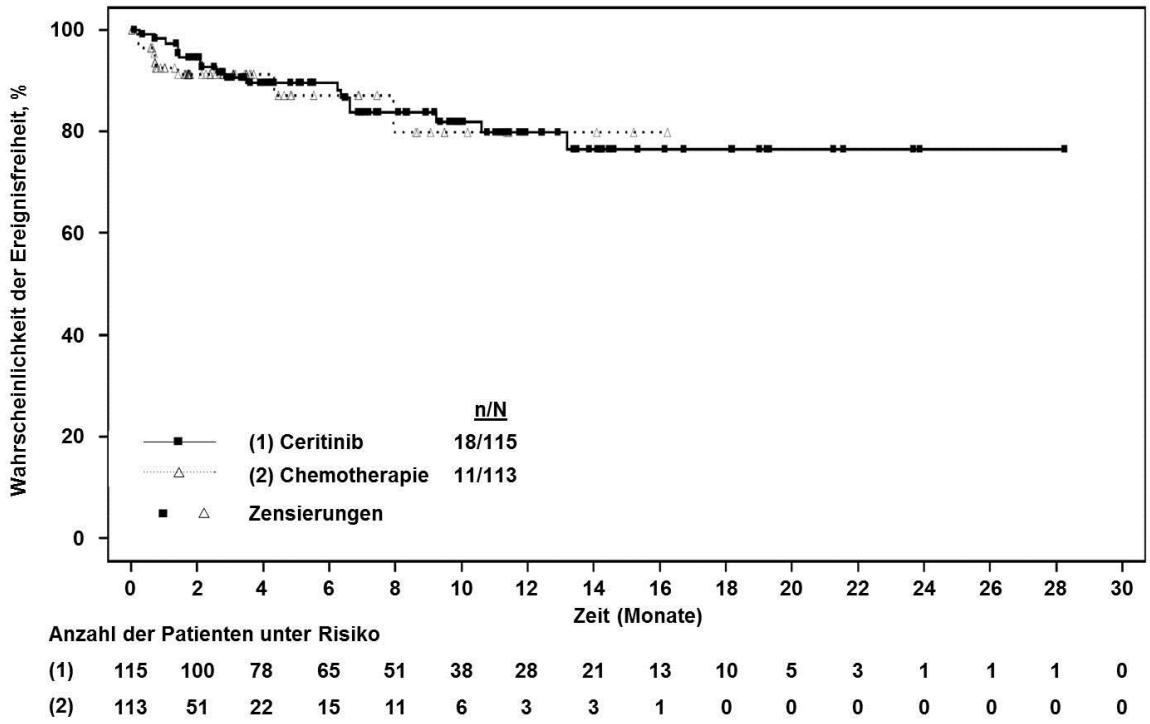

Abbildung 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten – Kaplan-Meier-Kurven

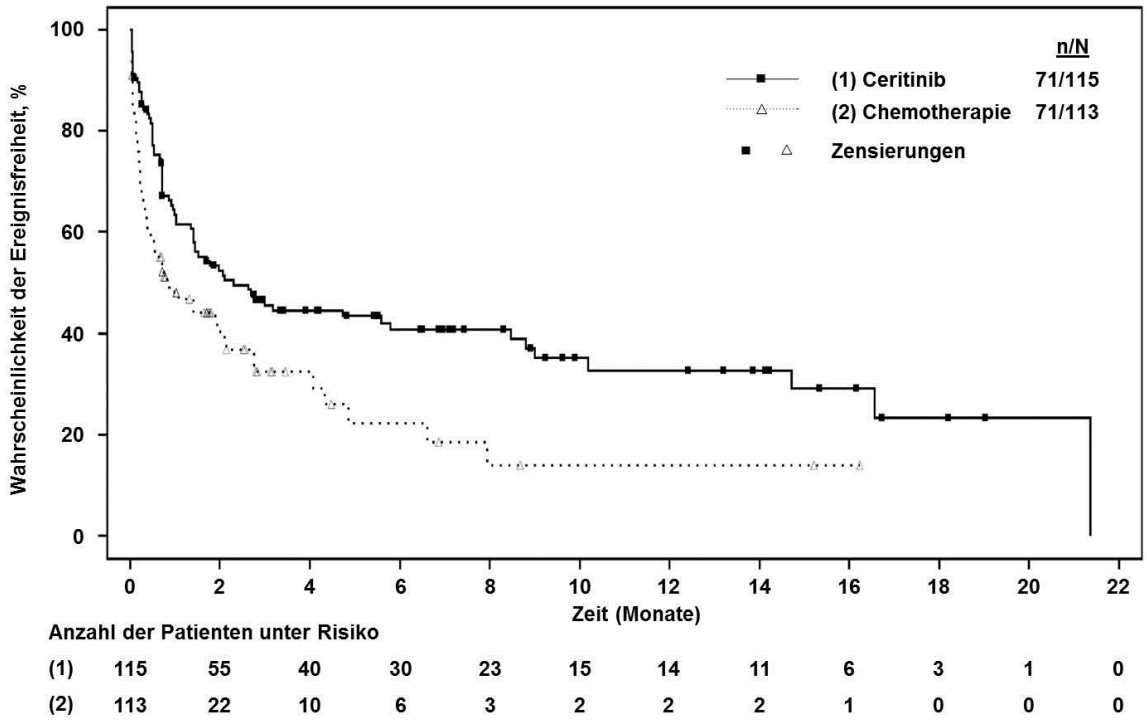

Abbildung 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Kaplan-Meier-Kurven

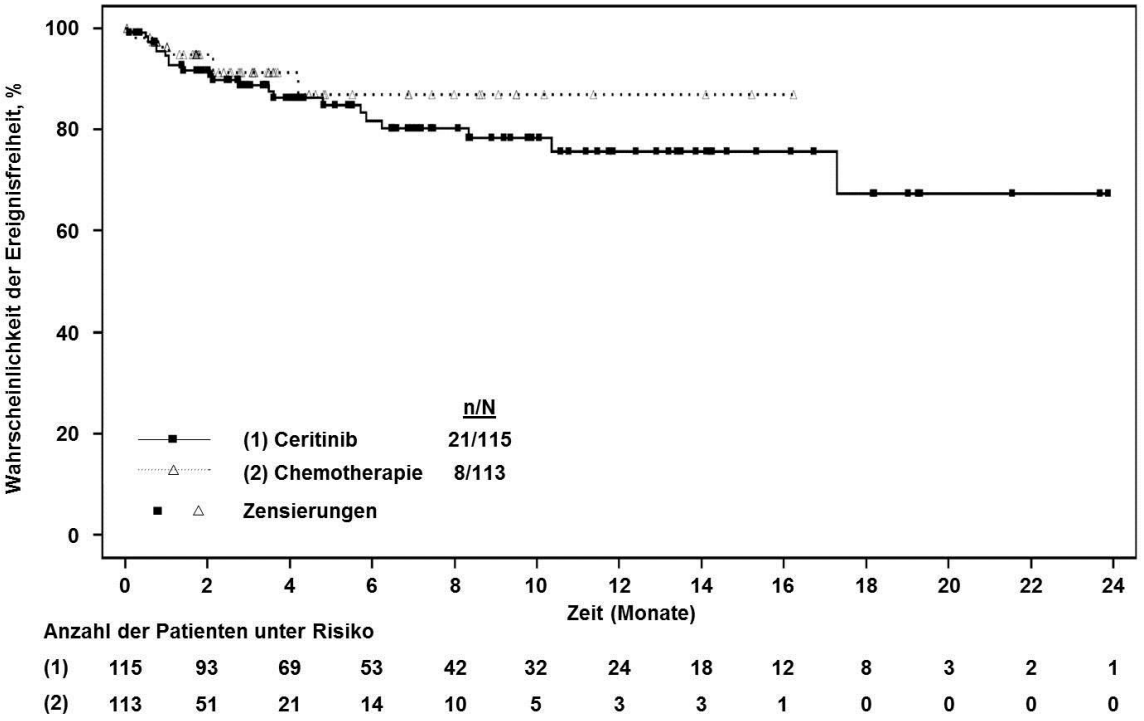

Abbildung 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Herzerkrankungen – Kaplan-Meier-Kurven

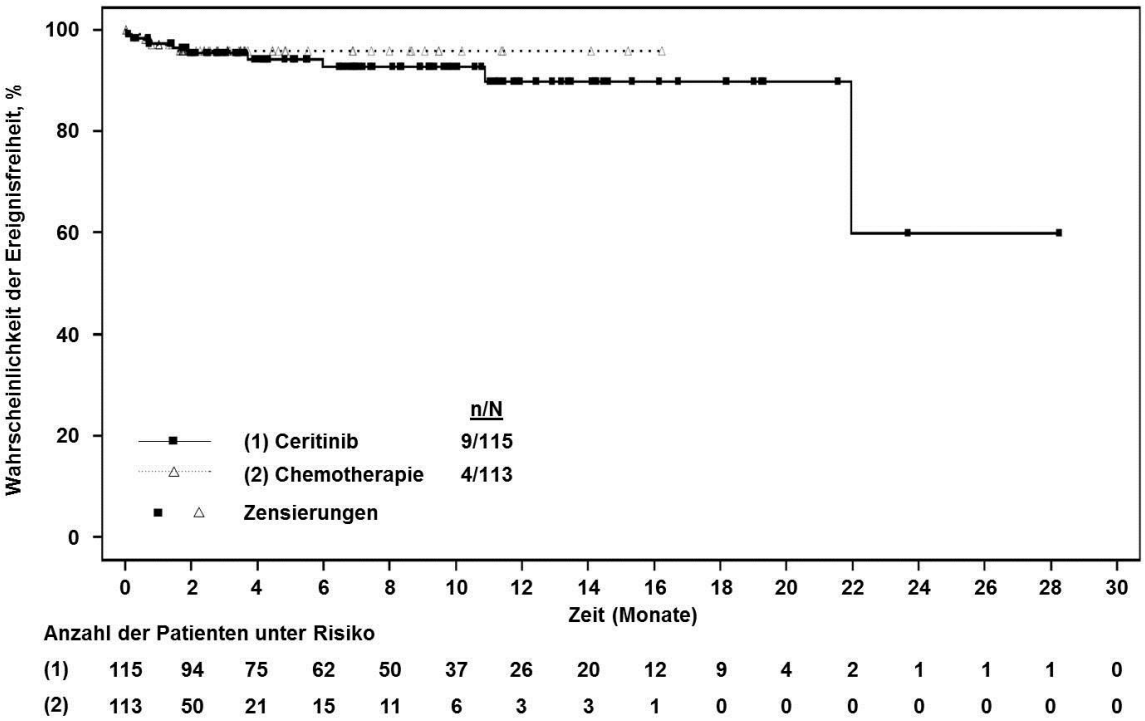

Abbildung 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Leber- und Gallenerkrankungen – Kaplan-Meier-Kurven

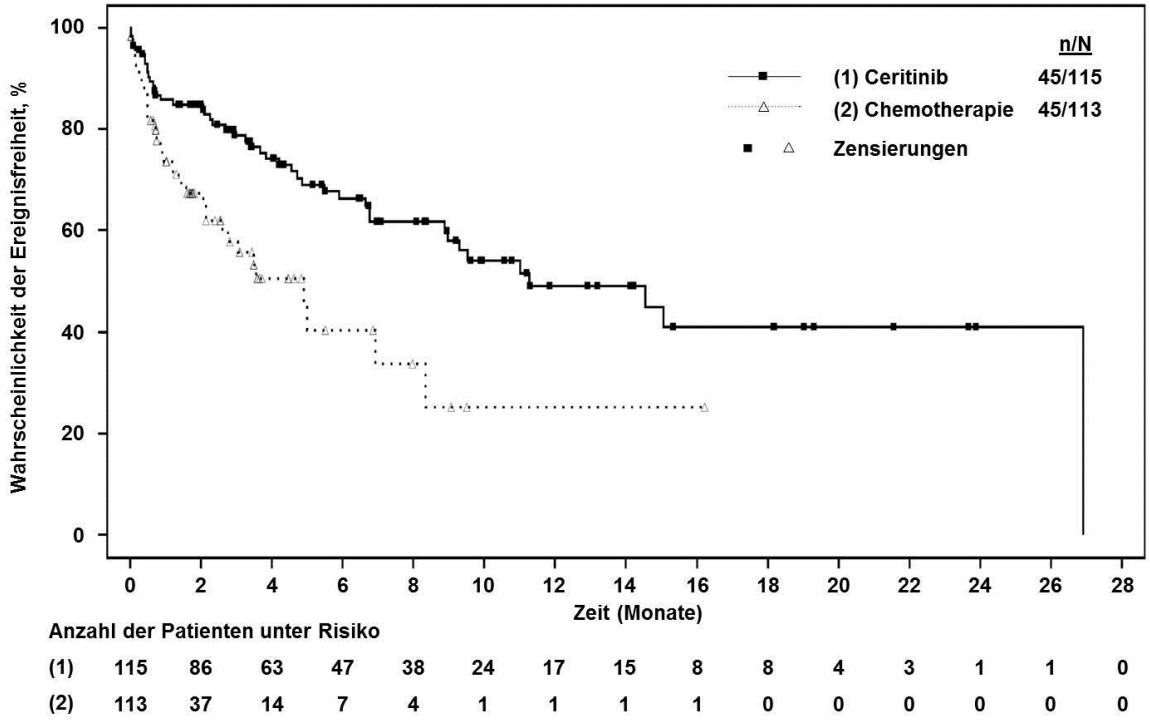

Abbildung 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen des Nervensystems – Kaplan-Meier-Kurven

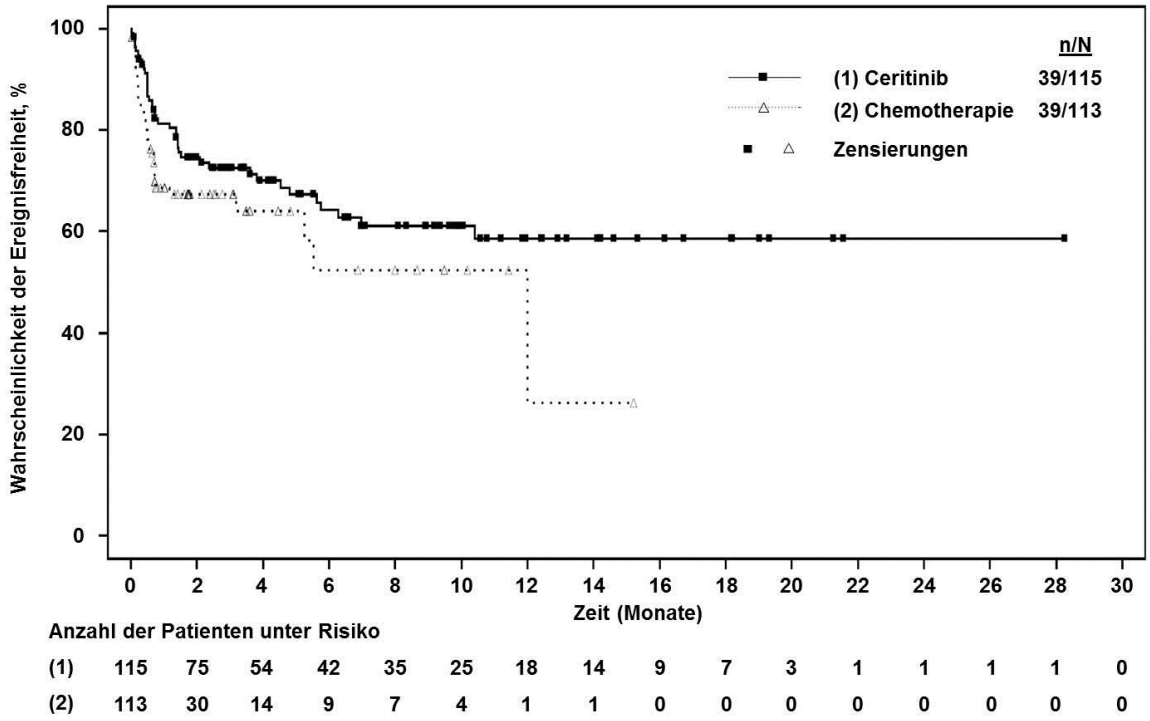

Abbildung 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes – Kaplan-Meier-Kurven

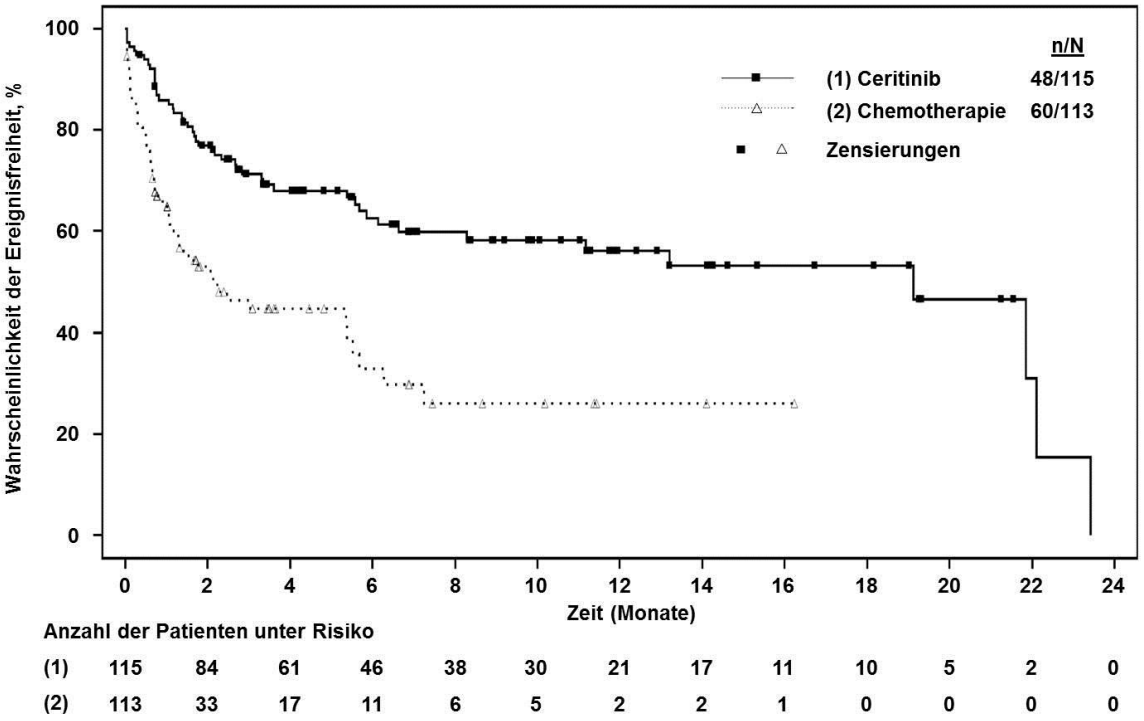

Abbildung 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Kaplan-Meier-Kurven

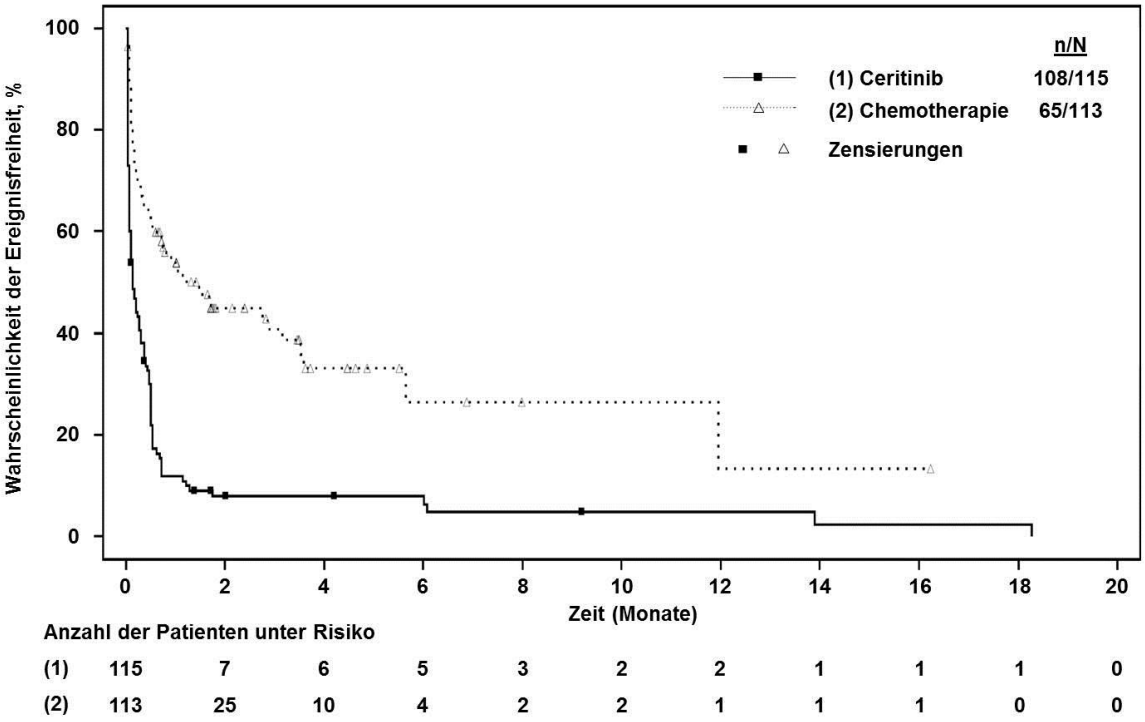

Abbildung 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Kaplan-Meier-Kurven

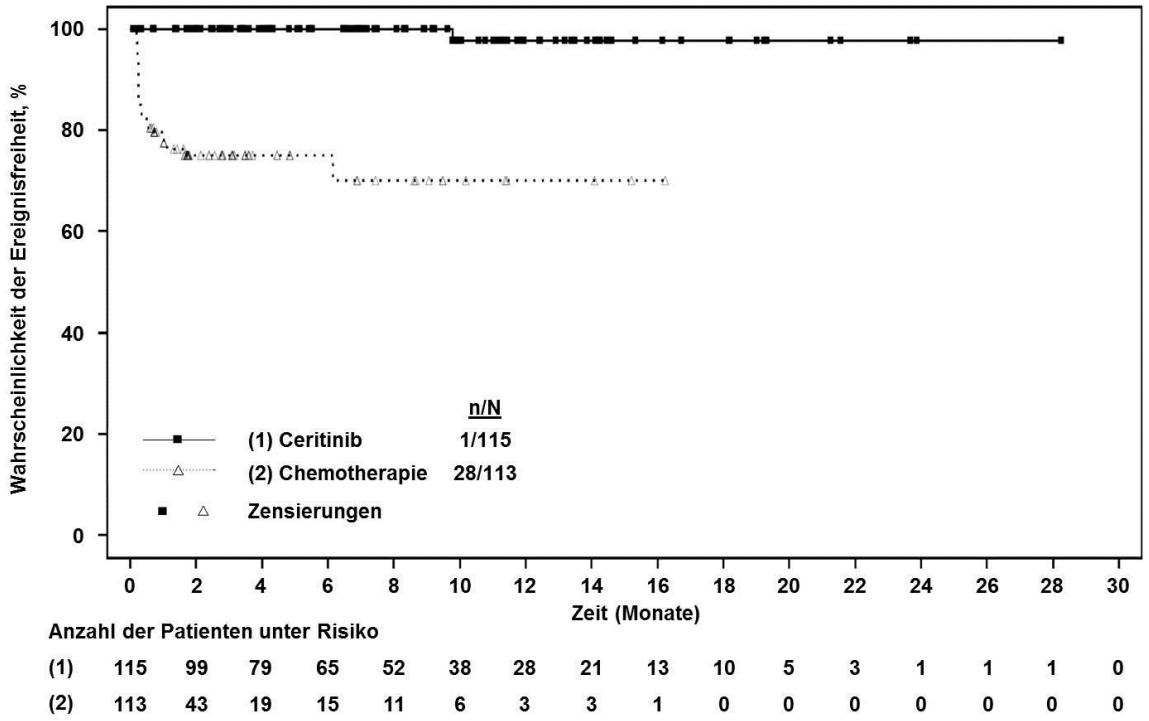

Abbildung 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4) – Kaplan-Meier-Kurven

Die Evaluation der unerwünschten Ereignisse in der Studie ASCEND-5 erfolgte mit Hilfe der Sicherheitspopulation (Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation) (118). Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse, die unter der Therapie mit der Studienmedikation bzw. innerhalb von 30 Tagen nach der Einnahme der letzten Dosis auftraten, mit Hilfe der MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Terminologie kodiert und unabhängig von ihrem vermuteten Kausalzusammenhang mit der Behandlung dargestellt. Da die mittlere Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts im Ceritinib-Arm aufgrund der größeren Zahl der Therapieabbrecher in der Kontrollgruppe deutlich über der im Chemotherapie-Arm lag (36,4 Wochen vs. 13,4 Wochen), wäre der Vergleich zwischen den beiden Studienarmen alleine auf Basis von naiven Proportionen nicht adäquat (85;134-137). Gemäß der Vorgehensweise des IQWiG wurde deshalb für alle Operationalisierungen eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen (Cox-Regression) durchgeführt (53;54;87;93). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in den Abbildungen auf S. 169 bis S. 175 dargestellt (Abbildung 4-56 bis Abbildung 4-67) (127).

Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads

Wie bei der fortgeschrittenen Therapiesituation zu erwarten, wurde bei fast allen Patienten über ein unerwünschtes Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation berichtet (Tabelle 4-46) (118). Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war dabei in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Auch die Häufigkeit schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bzw. unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, war trotz der erheblich längeren Expositionszeit im Ceritinib-Arm nicht auffallend erhöht. Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Grad-3/4-Ereignisses bzw. eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses war unter der Therapie mit Ceritinib sogar etwas länger als unter Pemetrexed oder Docetaxel, auch wenn keine statistische Signifikanz erreicht wurde (HR = 0,79 [0,57-1,08]; p = 0,133 bzw. HR = 0,69 [0,43-1,08]; p = 0,104) (127). Für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (HR = 0,89 [0,41-1,94]; p = 0,763) (127).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden außerdem Ereignisse von besonderem Interesse auf Basis einzelner Systemorganklassen (SOCs) betrachtet, über die spezifische Nebenwirkungen der eingesetzten Wirkstoffe abgebildet werden (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Bei der Auswertung der Zeit bis zum ersten Ereignis konnte für die folgenden SOCs ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ceritinib nachgewiesen werden: „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR = 0,59 [0,41-0,83]; p = 0,003), „Erkrankungen des Nervensystems“ (HR = 0,46 [0,29-0,72]; p < 0,001) und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (HR = 0,42 [0,28-0,62]; p < 0,001) (Tabelle 4-47) (127). Besonders hervorzuheben ist außerdem der Vorteil von Ceritinib in Bezug auf die Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, die gemäß der Definition in Abschnitt 4.2.5.2 ausschließlich unerwünschte Ereignisse der Grade 3 und 4 umfasst. Während bei 24,8% der Patienten im Chemotherapie-Arm mindestens ein derartiges Ereignis dokumentiert wurde, war dies lediglich bei einem einzigen Patienten (0,9%) im Ceritinib-Arm der Fall. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie konnte das Risiko für das Auftreten von Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad-3/4) unter Ceritinib somit um 97% reduziert werden (HR = 0,03 [0,00-0,20]; p < 0,001). Dagegen traten lediglich Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in der Ceritinib-Gruppe signifikant früher auf als in der Chemotherapie-Gruppe (HR = 3,00 [2,17-4,14]; p < 0,001), allerdings waren die beschriebenen Ereignisse meist nur von milder bis moderater Natur und konnten durch symptomorientierte Supportivmaßnahmen und eventuelle Dosismodifikationen bzw. kurzzeitige Therapieunterbrechungen gut kontrolliert werden (118). Dementsprechend

beendete lediglich ein Patient die Ceritinib-Behandlung aufgrund von gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen (118). In Bezug auf die weiteren untersuchten Systemorganklassen ergaben sich auf Basis der Time-to-Event-Analysen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-47) (127).

Zusammenfassung

Die Ergebnisse der ASCEND-5-Studie decken sich somit mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Ceritinib, das bereits in den initialen Phase-I/II-Studien dokumentiert wurde (138-141). Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie konnte ein klarer Vorteil von Ceritinib in Bezug auf die untersuchten Schadenendpunkte nachgewiesen werden, der sich insbesondere auf Ebene der einzelnen Organsysteme zeigte. So war die Zeit bis zum ersten Auftreten von Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems der CTCAE-Grade 3 und 4 im Ceritinib-Arm signifikant länger als im Chemotherapie-Arm. Auch für die SOCs „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ konnte jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil der Ceritinib-Therapie nachgewiesen werden, während sich lediglich für die Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceritinib zeigte. Insgesamt belegen die vorgelegten Daten damit einen geringeren Schaden von Ceritinib im Vergleich zur Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel.

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

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

Um die Vorgaben der Verfahrensordnung in Bezug auf die Untersuchung möglicher Effektmodifikationen durch Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere bzw. –stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte zu erfüllen, wurden für Endpunkte aller Kategorien Subgruppenanalysen nach den Merkmalen Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Geschlecht (männlich vs. weiblich), ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2), Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) sowie geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik) durchgeführt. Wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben wurden darüber hinaus a priori geplante Subgruppenanalysen zu weiteren Faktoren für die Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“ und „Gesamtüberleben“ sowie Endpunkte aus dem Komplex „Verträglichkeit“ berichtet.

Dabei muss beachtet werden, dass Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aufgrund des hohen Anteils der Therapiewechsler nur von eingeschränkter Aussagekraft sind (67). Da die Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt a priori geplant waren, wurden sie der formalen Vollständigkeit wegen im Folgenden dennoch dargestellt.

In den folgenden Abschnitten (Abschnitt 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.7) wurden für die untersuchten Endpunkte zunächst die p-Werte der Interaktionstests in einer Tabelle zusammengefasst. Im Anschluss daran wurden jeweils für Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von < 0,2 (zu den Endpunkten „Gesamtüberleben“, „Progressionsfreies Überleben“ und „Tumoransprechen“) bzw. mit einem Interaktions-p-Wert von < 0,05 (zu den Endpunkten

„Krankheitssymptomatik“, „Gesundheitszustand“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Verträglichkeit“) die Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen tabellarisch dargestellt. Eine zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.2.8.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für „Gesamtüberleben“ aus der Studie ASCEND-5: Interaktionstests

Endpunkt	Interaktionstest (p-Wert)*								
	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2)**	**Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)**	**Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik)**	**Hautfarbe (kaukasisch vs. asiatisch vs. schwarz vs. andere)**	**Raucherstatus (Nie-Raucher vs. Ex-Raucher vs. Raucher)**	**Tumorlast (SOD der Zielläsionen < Median vs. ≥ Median)**	**Bestes Ansprechen unter Crizotinib (CR/PR vs. nicht CR/PR)**
Gesamtüberleben	**0,057**†	0,812†	**0,079**†	0,523†	**0,020**†	1,000†	0,660†	0,799†	0,633†

* basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppen-variable

† a priori geplante Subgruppenanalyse

Interaktionstests mit einem p-Wert < 0,2 sind fett markiert. Für diese Merkmale sind zusätzlich auch die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen in Tabelle 4-49 dargestellt (siehe Begründung für diese Vorgehensweise in Abschnitt 4.2.5.5).

Abkürzungen: CR, complete response; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PR, partial response; SOD, sum of diameters

Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für „Gesamtüberleben“ aus der Studie ASCEND-5: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt Merkmal Subgruppe	IA-Test p-Wert*	Ceritinib N	Ceritinib Median [95%-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	Chemotherapie N	Chemotherapie Median [95%-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	Ceritinib vs. Chemotherapie HR [95%-KI]† p-Wert‡
Gesamtüberleben						
Alter	0,057					
< 65 Jahre		89	22,6 [16,5 – n. e.] 29 (32,6)	89	20,1 [11,9 – 25,1] 39 (43,8)	0,76 [0,46 – 1,25] 0,278
≥ 65 Jahre		26	7,6 [3,2 – 14,0] 19 (73,1)	27	n. e. [5,6 – n. e.] 11 (40,7)	1,62 [0,76 – 3,47] 0,208
ECOG-Performance-Status	0,079					
ECOG-Status = 0		56	22,6 [18,1 – n. e.] 18 (32,1)	51	22,8 [8,5 – 29,2] 22 (43,1)	0,73 [0,38 – 1,40] 0,347
ECOG-Status = 1 / 2		59	12,1 [8,1 – 16,5] 30 (50,8)	65	18,5 [10,5 – n. e.] 28 (43,1)	1,35 [0,80 – 2,27] 0,256
Geographische Region	0,020					
Nordamerika		9	6,2 [0,8 – 19,9] 8 (88,9)	11	25,1 [4,7 – 29,2] 4 (36,4)	3,55 [0,65 – 19,2] 0,124
Europa		80	14,3 [12,0 – n. e.] 33 (41,3)	71	10,5 [6,6 – n. e.] 34 (47,9)	0,78 [0,48 – 1,26] 0,306
Asien-Pazifik		26	23,9 [22,6 – n. e.] 7 (26,9)	34	22,8 [13,4 – n. e.] 12 (35,3)	0,80 [0,30 – 2,11] 0,652

* basierend auf Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

† Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells ohne Adjustierung für weitere Kovariablen

‡ Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Logrank-Tests

Abkürzungen: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IA-Test, Interaktionstest; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zum progressionsfreien Überleben – RCT

Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für „Progressionsfreies Überleben“ aus der Studie ASCEND-5: Interaktionstests

Endpunkt	Interaktionstest (p-Wert)*									
	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2)	Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik)	Hautfarbe (kaukasisch vs. asiatisch vs. schwarz vs. andere)	Raucherstatus (Nie-Raucher vs. Ex-Raucher vs. Raucher)	Tumorlast (SOD der Zielläsionen < Median vs. ≥ Median)	Bestes Ansprechen unter Crizotinib (CR/PR vs. nicht CR/PR)	Hirnmetastasen, evaluiert durch BIRC (vorhanden vs. nicht vorhanden)
Progressionsfreies Überleben (BIRC)	0,242†	0,514†	**0,147**†	0,325†	0,209†	0,931†	0,227†	0,479†	0,539†	0,631†
Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)	0,811†	0,758†	**0,165**†	0,297†	**0,013**†	0,912†	0,237†		0,233†	

* basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppen-variable

† a priori geplante Subgruppenanalyse

Interaktionstests mit einem p-Wert < 0,2 sind fett markiert. Für diese Merkmale sind zusätzlich auch die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen in Tabelle 4-51 dargestellt (siehe Begründung für diese Vorgehensweise in Abschnitt 4.2.5.5).

Abkürzungen: BIRC, Blinded Independent Review Committee; CR, complete response; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PR, partial response; SOD, sum of diameters

Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für „Progressionsfreies Überleben“ aus der Studie ASCEND-5: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt Merkmal Subgruppe	IA-Test p-Wert*	Ceritinib N	Ceritinib Median [95%-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	Chemotherapie N	Chemotherapie Median [95%-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	Ceritinib vs. Chemotherapie HR [95%-KI]† p-Wert‡
Progressionsfreies Überleben (BIRC)						
ECOG-Performance-Status	0,147					
ECOG-Status = 0		56	6,9 [4,1 – 9,4] 40 (71,4)	51	1,7 [1,4 – 2,9] 43 (84,3)	0,38 [0,24 – 0,60] < 0,001
ECOG-Status = 1 / 2		59	4,2 [2,7 – 5,7] 43 (72,9)	65	1,6 [1,4 – 2,8] 46 (70,8)	0,63 [0,41 – 0,97] 0,035
Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)						
ECOG-Performance-Status	0,165					
ECOG-Status = 0		56	7,1 [5,4 – 9,8] 38 (67,9)	51	1,7 [1,4 – 2,8] 46 (90,2)	0,30 [0,19 – 0,48] < 0,001
ECOG-Status = 1 / 2		59	5,5 [2,9 – 8,3] 45 (76,3)	65	1,4 [1,3 – 2,8] 50 (76,9)	0,50 [0,33 – 0,77] 0,001
Geographische Region	0,013					
Nordamerika		9	3,9 [0,4 – 4,4] 9 (100)	11	5,8 [1,2 – 13,8] 7 (63,6)	1,82 [0,40 – 8,19] 0,432
Europa		80	6,9 [4,4 – 8,5] 51 (63,8)	71	1,5 [1,4 – 2,6] 57 (80,3)	0,34 [0,23 – 0,51] < 0,001
Asien-Pazifik		26	7,0 [5,4 – 11,2] 23 (88,5)	34	1,5 [1,2 – 3,1] 32 (94,1)	0,33 [0,18 – 0,61] < 0,001

* basierend auf Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

† Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells ohne Adjustierung für weitere Kovariablen

‡ Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Logrank-Tests

Abkürzungen: BIRC, Blinded Independent Review Committee; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zum Tumoransprechen – RCT

Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für „Tumoransprechen“ aus der Studie ASCEND-5: Interaktionstests

Endpunkt	Interaktionstest (p-Wert)*				
	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2)**	**Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)**	**Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik)**
Gesamtansprechrate (BIRC)	0,967	0,837	**0,072**	**0,124**	> 0,999

* basierend auf einer Erweiterung des logistischen Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

Interaktionstests mit einem p-Wert < 0,2 sind fett markiert. Für diese Merkmale sind zusätzlich auch die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen in Tabelle 4-53 dargestellt (siehe Begründung für diese Vorgehensweise in Abschnitt 4.2.5.5).

Abkürzungen: BIRC, Blinded Independent Review Committee; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group

Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen für „Tumoransprechen“ aus der Studie ASCEND-5: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt Merkmal Subgruppe	IA-Test p-Wert*	Ceritinib N	Ceritinib Zahl der Patienten (n, %)	Chemotherapie N	Chemotherapie Zahl der Patienten (n, %)	Ceritinib vs. Chemotherapie RR [95%-KI] p-Wert†
Gesamtansprechrate (BIRC)						
ECOG-Performance-Status	0,072					
ECOG-Status = 0		56	27 (48,2)	51	2 (3,9)	12,29 [3,08 – 49,13] < 0,0001
ECOG-Status = 1 / 2		59	18 (30,5)	65	6 (9,2)	3,31 [1,41 – 7,76] 0,0027
Hirnmetastasen zu Studienbeginn	0,124					
Vorhanden		65	21 (32,2)	69	6 (8,7)	3,72 [1,60 – 8,62] 0,0007
Nicht vorhanden		50	24 (48,0)	47	2 (4,3)	11,28 [2,82 – 45,13] < 0,0001

* basierend auf einer Erweiterung des logistischen Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

† Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Tests

Abkürzungen: BIRC, Blinded Independent Review Committee; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; RR, Risk Ratio

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik – RCT

Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen für „Krankheitssymptomatik“ aus der Studie ASCEND-5: Interaktionstests

Endpunkt	Interaktionstest (p-Wert)*				
	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2)	Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik)
Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-C30					
Fatigue	0,706	0,057	**0,046**	0,349	0,771
Dyspnoe	0,513	0,941	0,263	0,574	0,097
Schmerzen	**0,046**	0,973	0,225	0,962	0,387
Schlaflosigkeit	0,159	0,452	0,440	0,633	0,056
Appetitverlust	0,068	0,956	0,115	0,055	0,679
Übelkeit/Erbrechen	0,837	0,696	0,071	0,738	0,669
Obstipation	0,537	0,597	0,056	0,673	0,977
Diarrhö	0,608	0,613	0,880	0,573	0,242
Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-LC13					
Dyspnoe	0,688	0,087	0,181	0,735	0,739
Husten	0,883	0,276	0,577	0,533	0,395
Bluthusten	0,996	0,995	0,994	0,935	1,000
Schmerzen (Brust)	0,527	0,553	**0,048**	0,408	0,921
Schmerzen (Arm/Schulter)	0,181	0,237	0,434	0,594	0,349
Schmerzen (andere)	0,076	**0,037**	**0,009**	0,312	0,984
Haarausfall	0,178	0,053	**0,034**	0,448	0,551
Mundschmerzen	0,976	0,122	0,326	0,958	0,478
Periphere Neuropathie	0,289	0,554	0,458	0,809	0,849
Schluckbeschwerden	0,743	0,946	0,837	0,186	0,378
Krankheitssymptomatik: LCSS					
Fatigue	0,517	0,470	0,160	0,894	0,892
Dyspnoe	0,570	0,797	0,567	0,606	0,114
Husten	0,841	0,073	0,524	0,256	0,539
Bluthusten	0,992	0,143	0,395	0,517	1,000
Schmerzen	0,623	0,818	0,309	0,760	0,728

Endpunkt	Interaktionstest (p-Wert)*				
	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2)**	**Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)**	**Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik)**
Appetitverlust	0,054	0,600	0,995	**0,016**	0,162
ASBI	0,452	0,586	0,321	0,182	0,342
Krankheitssymptomatik: LCSS (Sensitivitätsanalyse)†					
Fatigue	0,284	0,568	0,381	0,926	0,772
Dyspnoe	0,629	0,635	0,317	0,856	0,249
Husten	0,456	0,127	0,628	0,105	0,459
Bluthusten	0,995	0,831	0,995	0,629	1,000
Schmerzen	0,846	0,756	0,395	0,719	0,528
Appetitverlust	**0,018**	**0,044**	0,777	**0,018**	0,292
ASBI	0,160	0,508	0,957	0,944	0,389

* basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

† basierend auf einem Relevanzkriterium von 15 Punkten (siehe Abschnitt 4.2.5.4)

Interaktionstests mit einem p-Wert < 0,05 sind fett markiert. Für diese Merkmale sind zusätzlich auch die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen in Tabelle 4-55 dargestellt (siehe Begründung für diese Vorgehensweise in Abschnitt 4.2.5.5).

Abkürzungen: ASBI, Average Symptom Burden Index; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC-QLQ-LC13, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; LCSS, Lung Cancer Symptom Scale

Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen für „Krankheitssymptomatik“ aus der Studie ASCEND-5: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt Merkmal Subgruppe	IA-Test p-Wert[*]	Ceritinib N	Ceritinib Median [95%-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	Chemotherapie N	Chemotherapie Median [95%-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	Ceritinib vs. Chemotherapie HR [95%-KI][†] p-Wert[‡]
Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-C30						
Fatigue						
ECOG-Performance-Status	0,046					
ECOG-Status = 0		56	14,2 [8,5 – 22,1] 24 (42,9)	51	1,0 [0,8 – 2,8] 26 (51,0)	0,21 [0,11 – 0,39] < 0,001
ECOG-Status = 1 / 2		59	n. e. [3,0 – n. e.] 21 (35,6)	65	4,2 [1,0 – n. e.] 18 (27,7)	0,71 [0,37 – 1,35] 0,275
Schmerzen						
Alter	0,046					
< 65 Jahre		89	15,3 [11,1 – n. e.] 31 (34,8)	89	n. e. [3,1 – n. e.] 17 (19,1)	0,66 [0,35 – 1,24] 0,199
≥ 65 Jahre		26	18,0 [9,8 – n. e.] 7 (26,9)	27	5,6 [0,8 – 7,1] 10 (37,0)	0,19 [0,06 – 0,64] 0,003
Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-LC13						
Schmerzen (Brust)						
ECOG-Performance-Status	0,048					
ECOG-Status = 0		56	n. e. [18,0 – n. e.] 5 (8,9)	51	12,5 [4,6 – 12,5] 7 (13,7)	0,18 [0,05 – 0,67] 0,005
ECOG-Status = 1 / 2		59	13,6 [13,4 – n. e.] 11 (18,6)	65	n. e. [8,6 – n. e.] 7 (10,8)	0,80 [0,31 – 2,10] 0,658

Endpunkt Merkmal Subgruppe	IA-Test p-Wert*	Ceritinib N	Ceritinib Median [95%-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	Chemotherapie N	Chemotherapie Median [95%-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	Ceritinib vs. Chemotherapie HR [95%-KI]† p-Wert‡
Schmerzen (andere)						
Geschlecht	0,037					
Männlich		47	n. e. [n. e. – n. e.] 6 (12,8)	55	8,6 [1,0 – n. e.] 13 (23,6)	0,19 [0,07 – 0,51] < 0,001
Weiblich		68	13,9 [10,0 – n. e.] 20 (29,4)	61	6,9 [2,9 – 12,5] 18 (29,5)	0,40 [0,20 – 0,79] 0,007
ECOG-Performance-Status	0,009					
ECOG-Status = 0		56	n. e. [13,9 – n. e.] 12 (21,4)	51	2,9 [1,1 – 8,6] 20 (39,2)	0,12 [0,05 – 0,27] < 0,001
ECOG-Status = 1 / 2		59	n. e. [5,7 – n. e.] 14 (23,7)	65	n. e. [5,6 – n. e.] 11 (16,9)	0,73 [0,33 – 1,64] 0,462
Haarausfall						
ECOG-Performance-Status	0,034					
ECOG-Status = 0		56	n. e. [n. e. – n. e.] 4 (7,1)	51	0,9 [0,8 – 3,0] 27 (52,9)	0,03 [0,01 – 0,10] < 0,001
ECOG-Status = 1 / 2		59	18,0 [12,4 – 18,0] 8 (13,6)	65	1,4 [0,9 – 11,1] 24 (36,9)	0,12 [0,05 – 0,28] < 0,001

Endpunkt Merkmal Subgruppe	IA-Test p-Wert*	Ceritinib N	Ceritinib Median [95%-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	Chemotherapie N	Chemotherapie Median [95%-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	Ceritinib vs. Chemotherapie HR [95%-KI]† p-Wert‡
Krankheitssymptomatik: LCSS						
Appetitverlust						
Hirnmetastasen zu Studienbeginn	0,016					
Vorhanden		65	12,5 [9,9 – n. e.] 21 (32,3)	69	7,1 [4,2 – 15,3] 11 (15,9)	0,81 [0,38 – 1,74] 0,589
Nicht vorhanden		50	22,1 [15,3 – 22,1] 13 (26,0)	47	5,7 [1,0 – n. e.] 15 (31,9)	0,30 [0,13 – 0,67] 0,002
Krankheitssymptomatik: LCSS (Sensitivitätsanalyse)**						
Appetitverlust						
Alter	0,018					
< 65 Jahre		89	19,7 [15,3 – 22,1] 23 (25,8)	89	n. e. [4,4 – n. e.] 12 (13,5)	0,75 [0,36 – 1,58] 0,445
≥ 65 Jahre		26	n. e. [9,9 – n. e.] 5 (19,2)	27	2,1 [0,8 – 8,5] 9 (33,3)	0,17 [0,05 – 0,57] 0,002
Geschlecht	0,044					
Männlich		47	19,7 [8,4 – 22,1] 17 (36,2)	55	n. e. [4,4 – n. e.] 5 (9,1)	1,18 [0,41 – 3,42] 0,749
Weiblich		68	n. e. [11,1 – n. e.] 11 (16,2)	61	7,1 [1,5 – n. e.] 16 (26,2)	0,30 [0,13 – 0,66] 0,002

Endpunkt **Merkmal** **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert**[*]	**Ceritinib** **N**	**Ceritinib** **Median [95%-KI]** **Patienten mit Ereignis (n, %)**	**Chemotherapie** **N**	**Chemotherapie** **Median [95%-KI]** **Patienten mit Ereignis (n, %)**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **HR [95%-KI]**[†] **p-Wert**[‡]
Hirnmetastasen zu Studienbeginn	0,018					
Vorhanden		65	19,7 [9,9 – n. e.] 17 (26,2)	69	7,1 [4,2 – n. e.] 8 (11,6)	0,88 [0,36 – 2,11] 0,756
Nicht vorhanden		50	22,1 [15,3 – 22,1] 11 (22,0)	47	8,5 [1,4 – n. e.] 13 (27,7)	0,28 [0,11 – 0,69] 0,003

[*] basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[†] Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells ohne Adjustierung für weitere Kovariablen

[‡] Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Logrank-Tests

[**] basierend auf einem Relevanzkriterium von 15 Punkten (siehe Abschnitt 4.2.5.4)

Abkürzungen: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC-QLQ-LC13, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; LCSS, Lung Cancer Symptom Scale; n. e., nicht erreicht

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zum Gesundheitszustand – RCT

Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen für „Gesundheitszustand“ aus der Studie ASCEND-5: Interaktionstests

Endpunkt	Interaktionstest (p-Wert)*				
	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2)**	**Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)**	**Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik)**
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS	0,441	0,064	**0,031**	0,638	0,228

* basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

Interaktionstests mit einem p-Wert < 0,05 sind fett markiert. Für diese Merkmale sind zusätzlich auch die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen in Tabelle 4-57 dargestellt (siehe Begründung für diese Vorgehensweise in Abschnitt 4.2.5.5).

Abkürzungen: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; VAS, visuelle Analogskala

Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen für „Gesundheitszustand“ aus der Studie ASCEND-5: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt **Merkmal** **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert**[*]	**Ceritinib** **N**	**Ceritinib** **Zahl der Patienten (n, %)**	**Chemotherapie** **N**	**Chemotherapie** **Zahl der Patienten (n, %)**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **HR [95%-KI]**[†] **p-Wert**[‡]
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS						
ECOG-Performance-Status	0,031					
ECOG-Status = 0		56	n. e. [19,7 – n. e.] 11 (19,6)	51	2,9 [1,0 – 6,2] 20 (39,2)	0,16 [0,07 – 0,36] < 0,001
ECOG-Status = 1 / 2		59	18,0 [9,7 – 18,0] 15 (25,4)	65	5,6 [1,1 – 13,9] 18 (27,7)	0,41 [0,20 – 0,84] 0,012

[*] basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[†] Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells ohne Adjustierung für weitere Kovariablen

[‡] Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Logrank-Tests

Abkürzungen: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; IA-Test, Interaktionstest; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; VAS, visuelle Analogskala

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT

Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus der Studie ASCEND-5: Interaktionstests

Endpunkt	Interaktionstest (p-Wert)*				
	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2)**	**Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)**	**Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik)**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30					
Allgemeiner Gesundheits-zustand/Lebensqualität	0,250	0,651	0,068	0,888	0,393
Körperliche Funktion	0,937	0,380	0,246	0,568	0,640
Rollenfunktion	0,678	0,708	0,094	0,475	0,485
Emotionale Funktion	0,805	0,398	**0,016**	0,426	0,861
Kognitive Funktion	0,260	0,577	0,326	0,257	0,136
Soziale Funktion	0,332	0,848	0,285	0,270	0,661
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: LCSS					
Symptombedingtes Leiden	0,958	0,807	0,666	0,602	0,447
Aktivitätsbeeinträchtigung	0,751	0,371	0,737	0,913	0,684
Allgemeine Lebensqualität	0,432	0,351	**0,018**	0,530	0,547
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: LCSS (Sensitivitätsanalyse)†					
Symptombedingtes Leiden	0,862	0,997	0,339	0,228	0,494
Aktivitätsbeeinträchtigung	0,712	0,811	0,648	0,814	0,460
Allgemeine Lebensqualität	0,926	0,468	**0,009**	0,551	0,229

* basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

† basierend auf einem Relevanzkriterium von 15 Punkten (siehe Abschnitt 4.2.5.4)

Interaktionstests mit einem p-Wert < 0,05 sind fett markiert. Für diese Merkmale sind zusätzlich auch die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen in Tabelle 4-59 dargestellt (siehe Begründung für diese Vorgehensweise in Abschnitt 4.2.5.5).

Abkürzungen: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; LCSS, Lung Cancer Symptom Scale

Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus der Studie ASCEND-5: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt Merkmal Subgruppe	IA-Test p-Wert[*]	Ceritinib N	Ceritinib Median [95%-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	Chemotherapie N	Chemotherapie Median [95%-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	Ceritinib vs. Chemotherapie HR [95%-KI][†] p-Wert[‡]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30						
Emotionale Funktion						
ECOG-Performance-Status	0,016					
ECOG-Status = 0		56	n. e. [n. e. – n. e.] 6 (10,7)	51	n. e. [6,2 – n. e.] 8 (15,7)	0,17 [0,05 – 0,55] 0,001
ECOG-Status = 1 / 2		59	18,0 [n. e. – n. e.] 12 (20,3)	65	n. e. [8,6 – n. e.] 5 (7,7)	1,14 [0,39 – 3,34] 0,805
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: LCSS						
Allgemeine Lebensqualität						
ECOG-Performance-Status	0,018					
ECOG-Status = 0		56	20,1 [14,2 – n. e.] 17 (30,4)	51	4,4 [1,2 – 12,5] 19 (37,3)	0,22 [0,10 – 0,46] < 0,001
ECOG-Status = 1 / 2		59	9,7 [5,5 – 13,9] 24 (40,7)	65	3,0 [1,1 – 13,9] 19 (29,2)	0,75 [0,40 – 1,39] 0,354
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: LCSS (Sensitivitätsanalyse)[**]						
Allgemeine Lebensqualität						
ECOG-Performance-Status	0,009					
ECOG-Status = 0		56	22,1 [21,3 – 22,1] 10 (17,9)	51	4,4 [1,5 – n. e.] 16 (31,4)	0,18 [0,07 – 0,44] < 0,001
ECOG-Status = 1 / 2		59	11,1 [7,0 – 13,9] 20 (33,9)	65	8,6 [1,1 – 13,9] 17 (26,2)	0,65 [0,33 – 1,28] 0,212

Endpunkt **Merkmal** **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert**[*]	**Ceritinib**		**Chemotherapie**		**Ceritinib vs. Chemotherapie**
		N	**Median [95%-KI]** **Patienten mit Ereignis (n, %)**	**N**	**Median [95%-KI]** **Patienten mit Ereignis (n, %)**	**HR [95%-KI]**[†] **p-Wert**[‡]

[*] basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[†] Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells ohne Adjustierung für weitere Kovariablen

[‡] Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Logrank-Tests

[**] basierend auf einem Relevanzkriterium von 15 Punkten (siehe Abschnitt 4.2.5.4)

Abkürzungen: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; LCSS, Lung Cancer Symptom Scale; n. e., nicht erreicht

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für „Verträglichkeit“ aus der Studie ASCEND-5: Interaktionstests

Endpunkt	Interaktionstest (p-Wert)*					
	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2)**	**Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)**	**Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik)**	**Hautfarbe (kaukasisch vs. asiatisch vs. schwarz vs. andere)**
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	0,586†	**0,030**†	0,901†	0,373†	0,090†	0,386†
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,295	0,426	0,072	0,957	0,061	0,484
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	0,726	0,059	0,762	0,218	0,597	0,977
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,353†	0,622†	0,256†	0,140†	0,321†	0,689†
Herzerkrankungen	0,735†	0,203†	0,937†	0,955†	0,466†	0,564†
Leber- und Gallenerkrankungen	0,994†	0,273†	0,842†	0,932†	0,695†	0,898†
Erkrankungen des Nervensystems	0,318†	0,251†	0,100†	0,773†	0,919†	0,732†
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,511†	0,219†	0,126†	0,260†	0,575†	0,692†
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,800†	0,633†	0,524†	0,175†	0,655†	0,715†
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,228†	0,928†	0,161†	0,823†	0,325†	0,702†
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)	0,992†	0,991†	0,992†	0,988†	1,000†	1,000†

[*] basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[†] a priori geplante Subgruppenanalyse

Interaktionstests mit einem p-Wert < 0,05 sind fett markiert. Für diese Merkmale sind zusätzlich auch die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen in Tabelle 4-61 dargestellt (siehe Begründung für diese Vorgehensweise in Abschnitt 4.2.5.5).

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group

Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für „Verträglichkeit“ aus der Studie ASCEND-5: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt **Merkmal** **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert[*]**	**Ceritinib** **N**	**Ceritinib** **Median [95%-KI]** **Patienten mit Ereignis (n, %)**	**Chemotherapie** **N**	**Chemotherapie** **Median [95%-KI]** **Patienten mit Ereignis (n, %)**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **HR [95%-KI][†]** **p-Wert[‡]**
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)						
Geschlecht	0,030					
Männlich		47	2,8 [1,4 – 6,5] 35 (74,5)	52	0,7 [0,4 – 1,3] 37 (71,2)	0,55 [0,34 – 0,89] 0,012
Weiblich		68	1,4 [1,4 – 3,3] 54 (79,4)	61	1,7 [0,5 – 7,5] 35 (57,4)	1,09 [0,71 – 1,67] 0,711

[*] basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[†] Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells ohne Adjustierung für weitere Kovariablen

[‡] Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Logrank-Tests

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall

4.3.1.3.2.8 Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – RCT

Die Ergebnisse der in den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.7 dargestellten Subgruppenanalysen, bei denen die p-Werte der zugehörigen Interaktionstest unter 0,2 (für die Endpunkte „Gesamtüberleben“, „Progressionsfreies Überleben“ und „Tumoransprechen“) bzw. unter 0,05 (für die Endpunkte „Krankheitssymptomatik“, „Gesundheitszustand“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Verträglichkeit“) lagen, lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ (Interaktionstest p = 0,057). Wie in der Gesamtpopulation zeigte sich weder bei Patienten mit einem Alter von < 65 Jahren noch bei Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahren ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusätzlich ergab sich für das Gesamtüberleben eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ECOG-Performance-Status“ (Interaktionstest p = 0,079). Wie in der Gesamtpopulation war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen weder in der Gruppe der Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 noch in der Gruppe der Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 1 oder 2 statistisch signifikant.

Außerdem ergab sich für das Gesamtüberleben eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geographische Region“ (Interaktionstest p = 0,020). Auch hier zeigte sich in keiner der untersuchten Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Progressionsfreies Überleben

Erhebung durch das BIRC

Für das progressionsfreie Überleben erhoben durch das BIRC ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ECOG-Performance-Status“ (Interaktionstest p = 0,147). Wie in der Gesamtpopulation war der Vorteil der Ceritinib-Therapie sowohl für Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 als auch für Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 1 oder 2 statistisch signifikant.

Erhebung durch den Prüfarzt

Bei Erhebung durch den Prüfarzt ergab sich für das progressionsfreie Überleben eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ECOG-Performance-Status“ (Interaktionstest p = 0,165). Auch hier war der Vorteil der Ceritinib-Therapie sowohl für Patienten mit einem ECOG-

Performance-Status von 0 als auch für Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 1 oder 2 statistisch signifikant.

Außerdem zeigte sich für das progressionsfreie Überleben erhoben durch den Prüfarzt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geographische Region“ (Interaktionstest p = 0,013). Während sich für die Subgruppen „Europa“ und „Asien-Pazifik“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Ceritinib gegenüber der Vergleichstherapie ergab, lag für die Subgruppe „Nordamerika“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Tumoransprechen

Für den Endpunkt „Tumoransprechen (Gesamtansprechrate)“ zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ECOG-Performance-Status“ (Interaktionstest p = 0,072). Wie in der Gesamtpopulation war der Vorteil von Ceritinib gegenüber der Vergleichstherapie sowohl bei Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 als auch bei Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 1 oder 2 statistisch signifikant.

Zusätzlich zeigte sich für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Hirnmetastasen zu Studienbeginn“ (Interaktionstest p = 0,124). Auch hier war der Vorteil der Ceritinib-Therapie sowohl für Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn als auch für Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn statistisch signifikant.

Krankheitssymptomatik

EORTC-QLQ-C30: Fatigue

Für das Symptom Fatigue zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ECOG-Performance-Status“ (Interaktionstest p = 0,046). Wie in der Gesamtpopulation war der Vorteil von Ceritinib in der Gruppe der Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 statistisch signifikant. Für Patienten mit einem ECOG-Status von 1 oder 2 lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

EORTC-QLQ-C30: Schmerzen

Für das Symptom Schmerzen zeigte sich außerdem eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ (Interaktionstest p = 0,046). Wie in der Gesamtpopulation war der Vorteil von Ceritinib in der Gruppe der Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahren statistisch signifikant. Für Patienten < 65 Jahre lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

EORTC-QLQ-LC13: Schmerzen (Brust)

Für das Symptom Schmerzen (Brust) zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ECOG-Performance-Status“ (Interaktionstest p = 0,048). Wie in der Gesamtpopulation war der Vorteil von Ceritinib in der Gruppe der Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 statistisch signifikant. Für Patienten mit einem ECOG-Status von 1 oder 2 lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

EORTC-QLQ-LC13: Schmerzen (andere)

Für das Symptom Schmerzen (andere) zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ (Interaktionstest p = 0,037). Sowohl für die Subgruppe der Männer als auch für die Subgruppe der Frauen war der Vorteil von Ceritinib gegenüber der Vergleichstherapie statistisch signifikant.

Außerdem zeigte sich für Schmerzen (andere) eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ECOG-Performance-Status“ (Interaktionstest p = 0,009). Wie in der Gesamtpopulation war der Vorteil von Ceritinib in der Gruppe der Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 statistisch signifikant. Für Patienten mit einem ECOG-Status von 1 oder 2 lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

EORTC-QLQ-LC13: Haarausfall

Für Haarausfall zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ECOG-Performance-Status“ (Interaktionstest p = 0,034). Sowohl für die Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 als auch für die Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 1 oder 2 war der Vorteil von Ceritinib gegenüber der Vergleichstherapie statistisch signifikant.

LCSS: Appetitverlust

Für das Symptom Appetitverlust zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Hirnmetastasen zu Studienbeginn“ (Interaktionstest p = 0,016). Wie in der Gesamtpopulation war der Vorteil von Ceritinib in der Gruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn statistisch signifikant. Für Patienten mit Hirnmetastasen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

LCSS (Sensitivitätsanalyse): Appetitverlust

Für die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse des LCSS wurden ebenfalls Subgruppenanalysen durchgeführt. Auch hier ergab sich für das Symptom Appetitverlust eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Hirnmetastasen zu Studienbeginn“ (Interaktionstest p = 0,018). Wie in der Gesamtpopulation war der Vorteil von Ceritinib bei Patienten ohne Hirnmetastasen zu

Studienbeginn statistisch signifikant. Für Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

Zusätzlich ergab sich für Appetitlosigkeit eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ (Interaktionstest p = 0,018). In der Gruppe der Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahren war der Vorteil von Ceritinib statistisch signifikant. Für Patienten < 65 Jahre lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

Außerdem zeigte sich für Appetitlosigkeit eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ (Interaktionstest p = 0,044). In der Subgruppe der weiblichen Patienten war der Vorteil von Ceritinib statistisch signifikant. Für die Subgruppe der Männer lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ECOG-Performance-Status“ (Interaktionstest p = 0,031). Wie in der Gesamtpopulation war der Vorteil von Ceritinib gegenüber der Vergleichstherapie sowohl bei Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 als auch bei Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 1 oder 2 statistisch signifikant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC-QLQ-C30: Emotionale Funktion

Für die Lebensqualitätsskala „Emotionale Funktion“ ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ECOG-Performance-Status“ (Interaktionstest p = 0,016). Wie in der Gesamtpopulation lag bei Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 1 oder 2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Dagegen zeigte sich für Patienten mit einem ECOG-Status von 0 ein statistisch signifikanter Vorteil von Ceritinib.

LCSS: Allgemeine Lebensqualität

Für die LCSS-Skala „Allgemeine Lebensqualität“ zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ECOG-Performance-Status“ (Interaktionstest p = 0,018). Wie in der Gesamtpopulation war der Vorteil von Ceritinib in der Gruppe der Patienten mit einem ECOG-Status von 0 statistisch signifikant. Für Patienten mit einem ECOG-Status von 1 oder 2 lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

LCSS (Sensitivitätsanalyse): Allgemeine Lebensqualität

Bei der zu den Ergebnissen des LCSS durchgeführten Sensitivitätsanalyse zeigte sich für das Item „Allgemeine Lebensqualität“ ebenfalls eine Effektmodifikation durch das Merkmal

„ECOG-Performance-Status“ (Interaktionstest p = 0,009). Wie in der Gesamtpopulation war der Vorteil von Ceritinib in der Gruppe der Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 statistisch signifikant. Für Patienten mit einem ECOG-Status von 1 oder 2 lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

Verträglichkeit

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)

Für schwere unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4 ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ (Interaktionstest p = 0,030). Wie in der Gesamtpopulation lag bei Frauen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Dagegen zeigte sich für die Subgruppe der Männer ein statistisch signifikanter Vorteil von Ceritinib.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ergaben die vorgelegten Subgruppenanalysen bei einer Reihe von Endpunkten Effektmodifikationen durch verschiedene Merkmale wie Alter, Geschlecht, ECOG-Performance-Status, Hirnmetastasen zu Studienbeginn und geographische Region, wobei sich teilweise für eine der betrachteten Subgruppen ein von der Gesamtpopulation abweichendes Ergebnis hinsichtlich der statistischen Signifikanz zeigte. Bei der Gesamtbetrachtung zeichnet sich jedoch kein einheitliches Bild ab. So wurden in Bezug auf alle Subgruppenmerkmale Effektmodifikationen lediglich für einzelne betrachtete Endpunkte beobachtet, ein konsistenter Unterschied zwischen den jeweiligen Subgruppen war für keines der untersuchten Merkmale nachweisbar.

Generell ist zu beachten, dass weder das Auftreten statistischer Signifikanzen in Interaktionstests noch das Fehlen statistisch signifikanter Ergebnisse in einzelnen Subgruppen definitive Schlüsse auf das Ausmaß des Behandlungseffekts in einer bestimmten Subgruppe erlauben. So sind die in Interaktionstests beobachteten Signifikanzen oft weniger auf das tatsächliche Vorliegen effektmodifizierender Faktoren als vielmehr auf die große Zahl an statistischen Tests, die reduzierten Stichprobenumfänge sowie – insbesondere bei fehlender Stratifizierung nach dem jeweiligen Subgruppenmerkmal – Ungleichgewichte zwischen den Subgruppen zurückzuführen, die bekanntermaßen die Wahrscheinlichkeit für Zufallsbefunde erhöhen (104-108). Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse muss somit zunächst berücksichtigt werden, dass das globale Signifikanzniveau aufgrund der fehlenden Korrektur für multiples Testen bei den einzelnen Interaktionstests nicht eingehalten wird und die tatsächliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von falsch-positiven Ergebnissen somit deutlich höher liegt (142;143). So würde man bei den durchgeführten 32 Interaktionstests mit einem Signifikanz-

niveau von $\alpha = 0,2$ sowie 291 Tests mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ erwarten, dass 21 dieser Tests ein zufällig positives Ergebnis liefern. Die Anzahl von 23 beobachteten Tests mit einem p-Wert unterhalb des jeweils festgelegten Signifikanzniveaus liegt somit im Bereich der zu erwartenden Zufallsbefunde. Darüber hinaus beruhen statistisch signifikante Ergebnisse in Interaktionstests häufig nur auf quantitativen Unterschieden im Ausmaß des Behandlungseffekts, die aber meist zufallsbedingt und in der Regel klinisch irrelevant sind (108). Umgekehrt reicht die statistische Power aufgrund geringerer Patientenzahlen innerhalb der einzelnen Subgruppen oft nicht aus, um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen interferenzstatistisch aufzudecken, so dass auch bei Vorliegen tatsächlicher Effekte mit nicht signifikanten Ergebnissen zu rechnen ist (13;105;107).

Aufgrund der uneinheitlichen Ergebnisse sowie der diskutierten methodischen Problematik wurden die Ergebnisse aus Subgruppenanalysen im Rahmen der Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt und die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib ausschließlich für die Gesamtpopulation dargestellt. Selbst wenn man die vorgelegten Subgruppenanalysen trotz der beschriebenen Einwände bei der Ableitung des Zusatznutzens für die einzelnen Endpunkte berücksichtigen würde, hätte dies keinen Einfluss auf die Gesamtaussagen zum Zusatznutzen. Zwar zeigte sich bei Subgruppenanalysen mit Interaktions-p-Werten unterhalb des festgelegten Signifikanzniveaus bei Betrachtung der Ergebnisse der einzelnen Subgruppen für einige Endpunkte/Merkmale ein von der Gesamtpopulation abweichendes Ergebnis, allerdings hätte dies bei der Gesamtbetrachtung in keinem Fall eine Veränderung der Aussagen zum Zusatznutzen für die jeweilige Subgruppe zur Folge. Beispielsweise stellt das Fehlen eines statistisch signifikanten Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen bei Patienten mit ECOG-Performance-Status 1 oder 2 für das EORTC-QLQ-C30-Symptom Fatigue, die EORTC-QLQ-LC13-Symptome Schmerzen (Brust) und Schmerzen (andere) sowie die LCSS-Skala „Allgemeine Lebensqualität“ den beträchtlichen Zusatznutzen von Ceritinib in dieser Patientenpopulation nicht in Frage, der sich auch alleine aufgrund der Vorteile von Ceritinib in Bezug auf die übrigen untersuchten Krankheitssymptome und Lebensqualitätsparameter sowie die weiteren patientenrelevanten Endpunkte mit statistisch signifikanten Unterschieden zugunsten von Ceritinib ergibt. Auch der Zusatznutzen von Ceritinib für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“, der sich basierend auf der Subgruppenanalyse zu diesem Endpunkt für die Gruppe der Männer zusätzlich ableiten lässt, würde nicht zu einer Veränderung der Gesamtaussagen zum Zusatznutzen führen, da hierdurch lediglich der beträchtliche Zusatznutzen von Ceritinib bestätigt wird, der bereits aufgrund der Vorteile von Ceritinib hinsichtlich der anderen untersuchten Sicherheits- und Wirksamkeits-Endpunkte festzustellen ist (Abschnitt 4.4.2).

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie ASCEND-5, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel, bei Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positivem, fortgeschrittenem (Stadium IIIB oder IV) NSCLC untersucht wurden. Die vorliegenden Ergebnisse beruhen auf der Primäranalyse vom 26. Januar 2016 nach einem medianen Follow-up von 16,5 Monaten. Für die patientenrelevanten Endpunkte lassen sie sich wie folgt zusammenfassen:

Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben zeigte sich bislang kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceritinib und der Kontrolltherapie (HR = 1,00 [0,67-1,49]; p = 0,496). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr betrug 67,3% im Ceritinib-Arm im Vergleich zu 59,6% im Chemotherapie-Arm, das mediane Gesamtüberleben lag bei 18,1 Monaten unter Ceritinib bzw. 20,1 Monaten unter der Vergleichstherapie. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass bereits zum Zeitpunkt der Primäranalyse 64,7% der Patienten von der Kontrollbehandlung auf die Therapie mit Ceritinib gewechselt waren („Cross-over"), weshalb von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Ceritinib auszugehen ist.

Progressionsfreies Überleben

In Bezug auf den primären Studienendpunkt, das progressionsfreie Überleben, ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Ceritinib-Therapie. Nach Beurteilung durch das BIRC verlängerte sich das mediane progressionsfreie Überleben von 1,6 Monaten im Chemotherapie-Arm auf 5,4 Monate im Ceritinib-Arm. Dies entspricht einer Reduktion des Progressions- bzw. Mortalitätsrisikos unter Ceritinib um 51% (HR = 0,49 [0,36-0,67]; p < 0,001). Die Auswertung durch die lokalen Prüfärzte bestätigte die Überlegenheit der Ceritinib-Therapie mit einer statistisch signifikanten Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens um 5,1 Monate von 1,6 Monaten in der Vergleichsgruppe auf 6,7 Monate in der Ceritinib-Gruppe (HR = 0,40 [0,29-0,54]; p < 0,001).

Tumoransprechen

Gesamtansprechrate und Krankheitskontrollrate waren unter Ceritinib ebenfalls signifikant höher als unter der Chemotherapie. In der Auswertung durch das BIRC betrug die Gesamtansprechrate 39,1% im Ceritinib-Arm, aber nur 6,9% im Vergleichsarm, die Krankheitskontrollrate konnte von 36,2% unter der Chemotherapie auf 76,5% unter Ceritinib gesteigert werden (jeweils $p < 0,0001$). Die Überlegenheit der Ceritinib-Therapie war auch in der Auswertung durch die lokalen Prüfärzte konsistent: sowohl die Gesamtansprechrate als auch die Krankheitskontrollrate waren mit 42,6% (vs. 6,0%) und 80,0% (vs. 37,9%) in der Ceritinib-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Chemotherapie-Gruppe (jeweils $p < 0,0001$).

Intrakranielles Tumoransprechen

Das Auftreten von Hirnmetastasen ist mit einer Vielzahl von teilweise schwerwiegenden Komplikationen sowie einer besonders schlechten Überlebensprognose verbunden. Auch in Bezug auf das intrakranielle Tumoransprechen zeigte sich der klare Vorteil der Ceritinib-Therapie. So konnte die intrakranielle Krankheitskontrollrate statistisch signifikant von 52,2% unter der Chemotherapie auf 71,2% unter Ceritinib gesteigert werden ($p = 0,0244$). Die intrakranielle Gesamtansprechrate war im Ceritinib-Arm ebenfalls höher als im Kontrollarm (10,6% vs. 3,0%; $p = 0,0802$)[18].

Krankheitssymptomatik

Die krankheitsbedingten Symptome wurden in der ASCEND-5-Studie mittels der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 sowie über die indikationsspezifischen Instrumente EORTC-QLQ-LC13 und LCSS erfasst. Um die variablen Beobachtungszeiten in den beiden Studienarmen zu berücksichtigen, erfolgte die Auswertung auf Basis von Time-to-Event-Analysen. Wie die Ergebnisse dieser Analysen zeigen, war die Zeit bis zum Eintritt einer klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik für nahezu alle untersuchten Symptome unter Ceritinib länger als unter der Kontrolle. Ein statistisch signifikanter Vorteil für Ceritinib zeigte sich für die Symptome Fatigue und Schlaflosigkeit sowie für Dyspnoe, Husten und Schmerzen (sowohl für Schmerzen allgemein als auch für Schmerzen in der Brust, in Arm oder Schulter sowie an anderen Stellen des Körpers). Für Haarausfall, Mundschmerzen, periphere Neuropathie und Schluckbeschwerden trat eine klinisch relevante Verschlechterung unter Ceritinib ebenfalls statistisch signifikant später ein als unter Pemetrexed oder Docetaxel.

[18] Im Gegensatz zur intrakraniellen Krankheitskontrollrate sind die Ergebnisse zur intrakraniellen Gesamtansprechrate aufgrund der hohen Zahl der Patienten ohne messbare Hirnläsionen zu Studienbeginn nur von eingeschränkter Aussagekraft (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Bei Patienten mit messbaren Hirnläsionen betrug die intrakranielle Gesamtansprechrate 26,1% unter Ceritinib bzw. 4,3% unter der Chemotherapie.

Das Risiko einer Verschlechterung war dabei im Ceritinib-Arm für die einzelnen Symptome um 51%-94% reduziert, während der Eintritt einer Verschlechterung um bis zu 13,8 Monate verzögert werden konnte. Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ceritinib konnte zudem für den Average Symptom Burden Index (ASBI) des LCSS, dem Mittelwert aller 6 Symptomskalen des Instruments, nachgewiesen werden, wobei sich die mediane Zeit bis zur Verschlechterung von 8,6 Monaten im Vergleichsarm auf 21,3 Monate im Ceritinib-Arm verlängerte (HR = 0,40 [0,21-0,75]; p = 0,004). Dagegen ergab sich für keines der untersuchten Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceritinib.

Gesundheitszustand

Auch für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemessen mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Ceritinib-Therapie (HR = 0,28 [0,16-0,48]; p < 0,001). Während die mediane Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung im Chemotherapie-Arm nur bei 4,4 Monaten lag, konnte im Ceritinib-Arm eine Verlängerung auf 19,7 Monate erreicht werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Lebensqualitätsskalen des EORTC-QLQ-C30 sowie des LCSS erhoben. Analog zur Operationalisierung der Krankheitssymptomatik erfolgte die Auswertung der Ergebnisse auf Basis von Überlebenszeitanalysen. Dabei zeigte sich, dass eine Verschlechterung der Lebensqualität unter Ceritinib über alle Bereiche hinweg später eintrat als unter der Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel. Für drei der fünf Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30, nämlich für körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion, ergab die Auswertung einen statistisch signifikanten Vorteil von Ceritinib. Auch für alle drei Lebensqualitätsskalen des LCSS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ceritinib, sowohl für das Item „allgemeine Lebensqualität“ als auch für „symptombedingtes Leiden“ und „Aktivitätsbeeinträchtigung“. Das Risiko, eine Verschlechterung der Lebensqualität zu erleiden, konnte unter der Ceritinib-Therapie dabei um 54%-75% reduziert, die mediane Zeit bis zum Eintritt einer klinisch relevanten Verschlechterung um bis zu 11,1 Monate verlängert werden. Signifikante Unterschiede zuungunsten von Ceritinib wurden dagegen nicht beobachtet. Die konsistenten Ergebnisse der beiden standardisierten, validierten Fragebögen belegen damit die deutliche Überlegenheit von Ceritinib in Bezug auf verschiedenste Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Wie auch bei der Erhebung des progressionsfreien Überlebens, der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes zeigten sich die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Therapien bei den Ergebnissen zur Lebensqualität bereits wenige Wochen nach Behandlungsbeginn und blieben über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil.

Verträglichkeit

Da die mittlere Behandlungsdauer im Ceritinib-Arm deutlich länger war als im Komparator-Arm (36,4 Wochen vs. 13,4 Wochen), wurde für alle Operationalisierungen eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Analysen ergaben einen klaren Vorteil von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der sich insbesondere auf Ebene der einzelnen Organsysteme zeigte. So war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)“ im Ceritinib-Arm signifikant länger als im Chemotherapie-Arm. Auch für die SOCs „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ konnte jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil der Ceritinib-Therapie nachgewiesen werden, während sich lediglich für den SOC-Begriff „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceritinib zeigte. Für die weiteren untersuchten Schadenendpunkte wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet, die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Grad-3/4-Ereignisses sowie eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses war in der Ceritinib-Gruppe aber jeweils länger als in der Vergleichsgruppe. Insgesamt belegen die vorgelegten Daten damit einen geringeren Schaden von Ceritinib im Vergleich zur Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel.

Zusammenfassung

Wie die vorgelegten Daten zeigen, führt die Ceritinib-Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer klaren Senkung des Progressionsrisikos, einer Verbesserung sowohl des extra- als auch intrakraniellen Tumoransprechens, einer für die Patienten spürbar längeren Kontrolle der belastenden Krankheitssymptomatik sowie einem lang andauernden Erhalt des allgemeinen Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zugleich ist die Ceritinib-Therapie gegenüber der Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel mit einer relevanten Reduktion unerwünschter Ereignisse verbunden, wobei insbesondere die weitgehende Vermeidung schwerer unerwünschter Ereignisse der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ hervorzuheben ist. Insgesamt ergibt sich aus den Ergebnissen der randomisierten kontrollierten Studie ASCEND-5 für Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die bereits mit Crizotinib vorbehandelt sind, ein therapeutisch bedeutender, beträchtlicher Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 4.4.2).

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

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 4-62: 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 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-66: 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>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

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

  - Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

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.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der großen, multizentrischen Phase-III-Studie ASCEND-5, in der Wirksamkeit und Sicherheit der Ceritinib-Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel, bei Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC untersucht wurden. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Recherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Library bestätigt (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2). Auch die Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das ICTRP Search Portal ergab keine weiteren laufenden oder abgeschlossenen RCTs mit Ceritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet (siehe Abschnitt 4.3.1.1.3).

Evidenzstufe

Bei der ASCEND-5-Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Vergleichsstudie, die somit dem höchsten Evidenzgrad entspricht (Evidenzstufe Ib). Da sie die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, sollen – sofern verfügbar – vorzugsweise randomisierte kontrollierte Studien in die Nutzenbewertung einbezogen werden (13).

Studienqualität

Insgesamt weist die ASCEND-5-Studie eine hohe Ergebnissicherheit auf. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz war adäquat, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und es lagen weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde, wurde ein offenes Studiendesign gewählt, allerdings führt eine fehlende Verblindung – insofern die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung wie im vorliegenden Fall gewährleistet ist – nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen (13;123-125). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist daher als „niedrig“ und die Studienqualität als „hoch“ einzustufen.

Validität der Endpunkte

Wie ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert, sind alle in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte in den herangezogenen Operationalisierungen unmittelbar patientenrelevant. Die Erfassung der entsprechenden Zielgrößen erfolgte mit Hilfe validierter Erhebungsinstrumente bzw. standardisierter Messverfahren. Trotz der fehlenden Verblindung der Studie ist zudem von einer unverzerrten, validen Erhebung auszugehen, da die Mehrzahl der untersuchten Endpunkte auf klar definierten, objektiv erfassbaren Parametern beruhen und die Tumorevaluationen zusätzlich durch verblindete Gutachter vorgenommen wurde. Lediglich bei der Erfassung patientenberichteter Zielgrößen kann eine eventuelle Verzerrung der Ergebnisse durch das offene Studiendesign nicht ausgeschlossen werden und wird deshalb bei der Diskussion endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte gesondert berücksichtigt (siehe unten). Insgesamt ist die Validität der herangezogenen Endpunkte somit als „hoch“ einzustufen.

Weitere endpunktspezifische Aspekte

Neben allgemeinen, endpunktübergreifenden Aspekten können auch endpunktspezifische Unsicherheiten zur Einschränkung der Ergebnissicherheit führen. Für die abschließende Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde deshalb zusätzlich das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene berücksichtigt. Da ein niedriges Verzerrungspotenzial keine Herabstufung der Ergebnissicherheit bedingt, werden im Folgenden ausschließlich Endpunkte betrachtet, bei denen das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wurde:

Gesamtüberleben

Aufgrund des hohen Anteils der Patienten (64,7%), die nach dem Krankheitsprogress von der Kontrollbehandlung auf die Therapie mit Ceritinib wechselten, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als „hoch“ bewertet. Bei der Auswertung nach dem ITT-Prinzip gehen die Effekte der Ceritinib-Therapie nach dem Therapiewechsel auch in den Vergleichsarm der Studie ein, weshalb davon auszugehen ist, dass Patienten unter der Chemotherapie ein längeres Gesamtüberleben zeigen, als ohne den Wechsel zu erwarten gewesen wäre (18). Bei der Interpretation der Ergebnisse muss deshalb berücksichtigt werden, dass der Einfluss von Ceritinib auf das Gesamtüberleben vermutlich relevant unterschätzt wird und ein möglicher Überlebensvorteil durch die Therapie eventuell nicht mehr nachweisbar ist. Die Ergebnissicherheit für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist folglich reduziert.

Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der Erhebung subjektiv erfasster Zielgrößen wie der Krankheitssymptome, des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität kann ein relevantes Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden. Allerdings korrelieren sowohl Richtung

als auch Größe der beobachteten Effekte mit denen objektiv erfasster Zielgrößen wie dem progressionsfreien Überleben, dem Tumoransprechen und dem Auftreten unerwünschter Ereignisse, die wiederum in direktem Zusammenhang mit der belastenden Krankheitssymptomatik, der Verschlechterung des Gesundheitszustandes und der Einschränkung der Lebensqualität stehen. Unter Berücksichtigung der hohen Konsistenz der Ergebnisse sowie der Größe der beobachteten Effekte ist die Bewertung des Zusatznutzens für die Endpunkte „Krankheitssymptomatik", „Gesundheitszustand" und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität" auf Grundlage der erbrachten Nachweise somit mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

Verträglichkeit

Da die mittlere Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer zum Zeitpunkt der Primäranalyse im Ceritinib-Arm deutlich über der im Chemotherapie-Arm lag, ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit" ebenfalls nicht auszuschließen. Allerdings führt dies nicht grundsätzlich zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt. So traten Ereignisse der Operationalisierungen „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort", „Erkrankungen des Nervensystems", „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes" , „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums" und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)" im Ceritinib-Arm trotz der erheblich längeren Beobachtungszeit seltener auf als im Chemotherapie-Arm. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten von Ceritinib kann daher ausgeschlossen werden, dass die beobachtete Effektrichtung alleine aus einer Verzerrung der Ergebnisse durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten und einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen resultiert. Gemäß der Vorgehensweise des IQWiG wird die Ergebnissicherheit für diese Operationalisierungen deshalb nicht herabgestuft (53). Für alle weiteren Operationalisierungen ist dagegen wegen der differierenden Beobachtungszeiten sowie einer möglichen Verzerrung der Hazard Ratios durch informative Zensierungen von einer reduzierten Aussagesicherheit auszugehen.

Fazit

Unter Berücksichtigung der hohen Evidenzstufe und der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise zur Abschätzung des Zusatznutzens der Ceritinib-Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet als „hoch" einzuschätzen. Weitere endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führen würden, liegen lediglich für den Endpunkt „Gesamtüberleben" sowie für einige Operationalisierungen des Endpunktes „Verträglichkeit" vor. Da sich eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse jedoch in allen Fällen zuungunsten von Ceritinib auswirkt, führt

dies eher zu einer Unterschätzung der Wirksamkeit von Ceritinib. Insgesamt ist eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens auf Grundlage der erbrachten Nachweise deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ist nach wie vor außerordentlich schlecht (9;144;145). Unter der Standardchemotherapie liegt das mediane Gesamtüberleben bei nur 8 bis 12 Monaten (8;146;147). Zugleich ist die Erkrankung in diesem Stadium mit einer ausgeprägten Tumorsymptomatik sowie einem erheblichen Verlust an Lebensqualität assoziiert (148). Durch die Einführung von Crizotinib hat die Therapie des ALK-positiven NSCLC zwar eine deutliche Verbesserung erfahren (149;150), allerdings erleiden die meisten Patienten innerhalb von 12 Monaten nach Therapiebeginn erneut einen Progress (150-152).

Nach dem Versagen von Crizotinib sind die Therapieoptionen limitiert (153). Es besteht ein hoher medizinischer Bedarf nach einem wirksamen und sicheren Medikament, das die Prognose der betroffenen Patienten verbessert und tumorbedingte Beschwerden so lange wie möglich kontrolliert. Eine große Herausforderung ist zudem die Therapie von Hirnmetastasen, die insbesondere nach Progress unter Crizotinib – vermutlich bedingt durch die geringe Liquorpenetration des Medikaments (40;41) – bei vielen Patienten diagnostiziert werden und wohl einen der wichtigsten limitierenden Faktoren für einen dauerhaften Therapieerfolg unter der ALK-Inhibition darstellen (43;44).

Mit Ceritinib steht mehrfach vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung, die selbst nach Versagen von Crizotinib hohe Remissionsraten bewirkt, die Krankheitsprogression verzögert, zu einer lang anhaltenden Kontrolle der Krankheitssymptome sowie einer Stabilisierung der Lebensqualität führt und außerdem eine gute Wirksamkeit gegen Hirnmetastasen besitzt. Basierend auf den überzeugenden Ergebnissen der Phase-I- und Phase-II-Studien hat die Europäische Kommission eine bedingte Zulassung für Ceritinib ausgesprochen, um Betroffenen das Medikament bereits vor Abschluss der Phase-III-Studie zur Verfügung zu stellen (153). Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den mittlerweile verfügbaren Ergebnissen der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie ASCEND-5, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel, bei Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC evaluiert wurden. Wie bereits in Abschnitt 4.4.1 dargestellt, ist die Aussagekraft der Nachweise aufgrund der hohen Evidenzstufe der Studie (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte als „hoch“ einzuschätzen. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Darüber hinaus können die Ergebnisse uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurden (Europa, Nordamerika), mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

Insgesamt begründet sich der Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit auf Grundlage der erbrachten Nachweise dabei wie folgt (Tabelle 4-71):

Mortalität

Für das Gesamtüberleben zeigte sich in der ASCEND-5-Studie bislang kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceritinib und der Chemotherapie mit Pemetrexed oder Doce-

taxel (HR = 1,00 [0,67-1,49]; p = 0,496). Bei der Interpretation der Ergebnisse muss jedoch berücksichtigt werden, dass bereits zum Zeitpunkt der Primäranalyse 64,7% der Patienten von der Kontrollbehandlung auf die Therapie mit Ceritinib gewechselt waren. Da die Effekte der Ceritinib-Therapie somit auch in den Vergleichsarm der Studie eingehen, stellt das in der Studie geschätzte Gesamtüberleben keinen validen Schätzer für die Überlebenszeit unter der Chemotherapie dar. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse des Therapievergleichs stark zuungunsten von Ceritinib verzerrt sind, was wiederum zur Folge haben kann, dass ein eventueller Überlebensvorteil durch Ceritinib nicht mehr nachweisbar ist.

Tatsächlich liegt das mediane Gesamtüberleben unter Ceritinib trotz der Tatsache, dass alle in die ASCEND-5-Studie eingeschlossenen Patienten bereits zwei oder mehr Vorbehandlungen erhalten hatten, mit 18,1 Monaten deutlich über der in der Literatur berichteten Überlebenszeit von Patienten mit vorbehandeltem, fortgeschrittenem NSCLC. So betrug die mediane Überlebenszeit unter Pemetrexed oder Docetaxel in früheren Studien selbst in der zweiten Therapielinie lediglich zwischen 5,5 und 10,3 Monate (1;2;154-161). Auch unter anderen für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügbaren Medikamenten wie Nivolumab, Pembrolizumab, Nintedanib oder Ramucirumab wurden ab dem Beginn der Zweitlinientherapie lediglich Überlebenszeiten von 10,4 bis 12,6 Monaten erreicht (156-159). Nach Progress unter Crizotinib lag das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit ALK-positivem NSCLC ebenfalls bei nur 8,9 Monaten (162). Eine Verlängerung des Überlebens unter Ceritinib wird zudem durch die gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erreichte Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Tumoransprechens untermauert, die in verschiedenen Studien mit einem verlängerten Gesamtüberleben assoziiert waren (38;163). Dementsprechend stellt auch die EMA im European Public Assessment Report (EPAR) zu Ceritinib fest: „Although not fully mature, median overall survival data represents a clinical benefit when compared to existing treatment options" (153). Auch wenn der Zusatznutzen in der Kategorie „Mortalität" aufgrund des Studiendesigns der ASCEND-5-Studie und der dadurch bedingten hohen Zahl an Therapiewechslern **formell als nicht belegt** eingestuft werden muss, lassen die vorliegenden Ergebnisse damit auf eine im vorliegenden Anwendungsgebiet **bislang nicht erreichte deutliche Verlängerung der Überlebenszeit** unter Ceritinib schließen.

Morbidität

Die Ergebnisse der ASCEND-5-Studie belegen für Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC unter der Therapie mit Ceritinib eine **langfristige Stabilisierung des Krankheitsgeschehens**. So verlängerte sich das mediane progressionsfreie Überleben von 1,6 Monaten im Chemotherapie-Arm auf 5,4 Monate im Ceritinib-Arm, was einer signifikanten Senkung des Mortalitäts- bzw. Progressionsrisikos um 51% entspricht

(HR = 0,49 [0,36-0,67]; p < 0,001). Auch die Gesamtansprechrate und die Krankheitskontrollrate waren mit 39,1% (vs. 6,9%) und 76,5% (vs. 36,2%) in der Ceritinib-Gruppe signifikant höher als in der Chemotherapie-Gruppe (jeweils p < 0,0001). Die mediane Dauer des Ansprechens unter Ceritinib betrug 6,9 Monate und bestätigt damit – unter Berücksichtigung des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums – die Nachhaltigkeit der erzielten Remissionen. Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang die gute Wirksamkeit von Ceritinib gegen Hirnmetastasen, die häufig mit schwerwiegenden Symptomen sowie einer massiven Beeinträchtigung der Lebensqualität assoziiert sind und zu einer besonders schlechten Überlebensprognose führen (28;39). So konnte die intrakranielle Krankheitskontrollrate statistisch signifikant von 52,2% unter der Chemotherapie auf 71,2% unter Ceritinib gesteigert werden (p = 0,0244) und auch die intrakranielle Gesamtansprechrate war im Ceritinib-Arm höher als im Kontrollarm (10,6% vs. 3,0%; p = 0,0802).

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie konnte unter Ceritinib zudem eine **lang andauernde Kontrolle der belastenden Krankheitssymptomatik** nachgewiesen werden. Für die Bewertung genereller Symptome einer Krebserkrankung wurden in der ASCEND-5-Studie die Symptomskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 herangezogen, während spezifische Lungenkrebs-Symptome über die indikationsspezifischen Instrumente EORTC-QLQ-LC13 und LCSS erfasst wurden. Die Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung war für nahezu alle erhobenen Symptome unter Ceritinib länger als unter der Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel. Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ceritinib zeigte sich für die Symptome Fatigue, Schlaflosigkeit, Dyspnoe, Husten und Schmerzen (sowohl für Schmerzen allgemein als auch für Schmerzen in der Brust, in Arm oder Schulter sowie an anderen Stellen des Körpers). Für Haarausfall, Mundschmerzen, periphere Neuropathie und Schluckbeschwerden sowie für den Average Symptom Burden Index (ASBI) des LCSS war der Vorteil der Ceritinib-Therapie ebenfalls statistisch signifikant. Das Risiko, eine Verschlechterung der Krankheitssymptomatik zu erleiden, konnte unter Ceritinib für die einzelnen Symptome dabei um 51%-94% reduziert werden, während sich die mediane Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um bis zu 13,8 Monate verlängerte. Dagegen ergab die Auswertung für keines der untersuchten Symptome einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Ceritinib.

Die Verzögerung der Tumorprogression, die Reduktion der Tumorlast und die Kontrolle der Krankheitssymptome unter Ceritinib spiegeln sich zudem in einem für die Patienten **spürbar längeren Erhalt des allgemeinen Gesundheitszustandes** wider. So konnte die mediane Zeit bis zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes erhoben mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D gegenüber der Chemotherapie unter Ceritinib statistisch signifikant von 4,4 Monaten auf 19,7 Monate verlängert werden (HR = 0,28 [0,16-0,48]; p < 0,001).

Wie bereits ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert, stellen die vielfältigen Symptome der Erkrankung und insbesondere die mit der Progression verbundene Verschlechterung der Symptomatik und des Gesundheitszustandes eine für die Patienten bedeutende Krankheitslast dar, die zu einer gravierenden Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt. Dabei ist die Belastung der Patienten durch Krankheitssymptome im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen beim Lungenkarzinom besonders ausgeprägt (50-52;148). Wie auch der G-BA feststellt, handelt es sich insbesondere bei den für das fortgeschrittene Lungenkarzinom charakteristischen Symptomen Husten, Atemnot und Schmerz um für die Patienten bedeutsame Symptome (4;164). Mit der gegenüber der Chemotherapie erreichten Verzögerung der Progression sowie der Verbesserung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes kommt es somit zu einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung. Darüber hinaus ist die anhaltende Reduktion der Tumorlast und die verzögerte Tumorprogression nicht nur durch die Verbesserung der Symptome, sondern auch durch die Wahrnehmung einer längerfristigen Krankheitskontrolle sowie den Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation für die Patienten als spürbare Verbesserung der Erkrankung erfahrbar. Von hohem klinischen Nutzen für die Patienten ist außerdem die gute intrakranielle Wirksamkeit von Ceritinib, da so nicht nur durch die intrakranielle Raumforderung bedingte Symptome gelindert werden, sondern auch die Notwendigkeit zur Durchführung einer Ganzhirnbestrahlung vermieden werden kann, die häufig mit gravierenden Nebenwirkungen assoziiert ist und die Lebensqualität spürbar beeinträchtigt (48;49). Nach den Kriterien der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA (4) sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich somit in der Nutzenkategorie „Morbidität“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erhebung von Lebensqualitätsparametern mit Hilfe der standardisierten, validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und LCSS ergab, dass die Ceritinib-Therapie gegenüber der Chemotherapie einen **spürbar längeren Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität** bewirkt. So war eine Verschlechterung der Lebensqualität unter Ceritinib über alle Bereiche hinweg später zu beobachten als unter der Vergleichstherapie. Ein statistisch signifikanter Vorteil von Ceritinib ergab sich für drei der fünf Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 (körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion) sowie für alle drei zur Messung der Lebensqualität vorgesehenen summativen Fragen des LCSS, sowohl für das Item „allgemeine Lebensqualität“ als auch für „symptombedingtes Leiden“ und „Aktivitätsbeeinträchtigung“. Das Risiko einer Verschlechterung der Lebensqualität war im Ceritinib-Arm für die einzelnen Skalen dabei um 54%-75% reduziert, die mediane Zeit bis zum Eintritt einer solchen Verschlechterung konnte unter Ceritinib um bis zu 11,1 Monate verlängert werden.

Insgesamt zeichnet sich die Ceritinib-Therapie gegenüber der Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel somit durch positive Effekte hinsichtlich verschiedenster Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus. Die Vorteile von Ceritinib in der Nutzendimension „Lebensqualität" unterstützen damit die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten und bestätigen die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung unter der Ceritinib-Therapie. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da einem Erhalt der Lebensqualität in der palliativen Therapiesituation, in der gewöhnlich keine Heilung mehr zu erwarten ist, ein hoher Stellenwert beigemessen wird (165;166) und die Lebensqualität bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC im Vergleich zur Normalbevölkerung erheblich eingeschränkt ist (167). Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV sowie der Bewertungspraxis des G-BA (4) ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie deshalb auch im Hinblick auf die Nutzenkategorie „Lebensqualität" ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Ceritinib.

Verträglichkeit

Wie die Ergebnisse der ASCEND-5-Studie zeigen, ist die Ceritinib-Therapie im Vergleich zur Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel zudem mit einer **relevanten Vermeidung von teilweise gravierenden Nebenwirkungen** assoziiert. So war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)" unter Ceritinib signifikant länger als unter der Kontrolle. Auch für die SOCs „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort", „Erkrankungen des Nervensystems" und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums" konnte jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil der Ceritinib-Therapie nachgewiesen werden, während sich lediglich für den SOC-Begriff „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceritinib zeigte. Für die weiteren untersuchten Schadenendpunkte wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet, die Zeit bis zum ersten schweren bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignis war im Ceritinib-Arm aber jeweils länger als im Kontrollarm. Insgesamt belegen die vorgelegten Daten damit einen geringeren Schaden von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Von besonderer Bedeutung ist hierbei die nahezu vollständige Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems" unter der Ceritinib-Therapie. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie konnte das Risiko für das Auftreten eines derartigen Ereignisses unter Ceritinib um 97% reduziert werden (HR = 0,03 [0,00-0,20]; $p < 0,001$). Die Zahl der Ereignisse war dabei trotz der erheblich längeren Beobachtungszeit im Ceritinib-Arm deutlich geringer als im Komparator-Arm (0,9% vs. 24,8%). Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuun-

gunsten von Ceritinib kann daher ausgeschlossen werden, dass die beobachtete Effektrichtung alleine aus einer Verzerrung der Ergebnisse durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten und einer möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen resultiert, weshalb die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt trotz des hohen Verzerrungspotenzials als hoch einzustufen ist (siehe Abschnitt 4.4.1). Dies gilt auch für alle anderen Schadenendpunkte, für die sich Vorteile von Ceritinib zeigten.

In der Gesamtschau verbleiben somit überwiegend positive Effekte. Neben der größeren Zahl der signifikanten Unterschiede zugunsten von Ceritinib ist für die Gesamteinschätzung insbesondere die höhere Ergebnissicherheit für diese Operationalisierungen und – für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – der höhere Schweregrad der untersuchten Ereignisse sowie die Größe des beobachteten Effekts maßgeblich. Zusammenfassend wird unter der Ceritinib-Therapie im Vergleich zur Chemotherapie somit eine bedeutsame Vermeidung schwerer sowie anderer Nebenwirkungen erreicht. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV ist daher in der Kategorie „Verträglichkeit“ ebenfalls die Ableitung eines **beträchtlichen Zusatznutzens** von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gerechtfertigt.

Fazit

Der Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber der Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel bei Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC ergibt sich aus der klaren Verzögerung der Tumorprogression, der Erhöhung der extra- und intrakraniellen Remissionsraten, der Kontrolle der belastenden Krankheitssymptomatik, der Verminderung von unter anderem schweren Nebenwirkungen sowie dem andauernden Erhalt des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der Gesamtschau verbleiben also fast ausschließlich positive Effekte, wobei eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird, insbesondere eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung sowie eine bedeutsame Vermeidung schwerer und anderer Nebenwirkungen. Dabei ist vor allem die Tatsache, dass die Verzögerung der Krankheitsprogression nicht mit Einbußen in der Lebensqualität erkauft, sondern sogar mit einer längeren Stabilisierung von Lebensqualitätsparametern verbunden ist, von hohem patientenrelevantem Nutzen. So stellt der Erhalt der Lebensqualität neben der Symptomkontrolle und der Verlängerung der Überlebenszeit in der Palliativsituation im vorliegenden Anwendungsgebiet ein zentrales Therapieziel dar (8;27;168). Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtung, des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung ist der Zusatznutzen von Ceritinib damit für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **beträchtlich** einzustufen.

Tabelle 4-71: Ausmaß des Zusatznutzens: Ceritinib vs. Chemotherapie

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit**[*]	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median (Monate): 18,1 vs. 20,1 HR: 1,00 [0,67 – 1,49] p = 0,496	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben[†]	Median (Monate): 5,4 vs. 1,6 HR: 0,49 [0,36 – 0,67] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Tumoransprechen[†]		**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Gesamtansprechrate	39,1% vs. 6,9% RR: 5,67 [2,80 – 11,50] p < 0,0001	
Krankheitskontrollrate	76,5% vs. 36,2% RR: 2,11 [1,63 – 2,75] p < 0,0001	
Zeit bis zum ersten Ansprechen	Median (Wochen): 6,7 vs. 7,4	
Dauer des Ansprechens	Median (Monate): 6,9 vs. 8,3 Wahrscheinlichkeit: hoch	
Intrakranielles Tumoransprechen		**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Intrakranielle Gesamtansprechrate[‡]	10,6% vs. 3,0% RR: 3,55 [0,77 – 16,48] p = 0,0802	
Intrakranielle Krankheitskontrollrate	71,2% vs. 52,2% RR: 1,36 [1,03 – 1,80] p = 0,0244	
Dauer des intrakraniellen Ansprechens	Median (Monate): 8,3 vs. n. e. Wahrscheinlichkeit: hoch	
Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung[**]		
Fatigue	Median (Monate): 14,2 vs. 1,7 HR: 0,38 [0,24 – 0,59] p < 0,001	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Dyspnoe	Median (Monate): 22,1 vs. 8,3 HR: 0,26 [0,13 – 0,51] p < 0,001	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit**[*]	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Schmerzen	Median (Monate): 15,3 vs. 6,9 HR: 0,48 [0,28 – 0,83] p = 0,008	
Schlaflosigkeit	Median (Monate): n. e. vs. 9,7 HR: 0,49 [0,26 – 0,93] p = 0,026	
Appetitverlust	Median (Monate): n. e. vs. 13,8 HR: 0,82 [0,46 – 1,47] p = 0,499	
Übelkeit/Erbrechen	Median (Monate): 21,3 vs. 5,8 HR: 0,63 [0,36 – 1,09] p = 0,096	
Obstipation	Median (Monate): n. e. vs. 13,8 HR: 0,72 [0,35 – 1,48] p = 0,364	
Diarrhö	Median (Monate): 11,2 vs. n. e. HR: 1,84 [0,98 – 3,45] p = 0,055 Wahrscheinlichkeit: hoch[§]	
Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung[**]		
Dyspnoe	Median (Monate): 15,3 vs. 5,6 HR: 0,29 [0,17 – 0,49] p < 0,001	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Husten	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,30 [0,14 – 0,66] p = 0,002	
Bluthusten	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,35 [0,04 – 2,79] p = 0,306	
Schmerzen (Brust)	Median (Monate): n. e. vs. 12,5 HR: 0,41 [0,19 – 0,89] p = 0,019	
Schmerzen (Arm/Schulter)	Median (Monate): n. e. vs. 12,5 HR: 0,32 [0,15 – 0,69] p = 0,003	
Schmerzen (andere)	Median (Monate): n. e. vs. 6,9 HR: 0,30 [0,17 – 0,52] p < 0,001	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit**[*]	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Haarausfall	Median (Monate): n. e. vs. 1,0 HR: 0,06 [0,03 – 0,13] p < 0,001	
Mundschmerzen	Median (Monate): n. e. vs. 9,7 HR: 0,20 [0,09 – 0,45] p < 0,001	
Periphere Neuropathie	Median (Monate): n. e. vs. 8,3 HR: 0,19 [0,10 – 0,37] p < 0,001	
Schluckbeschwerden	Median (Monate): n. e. vs. 12,5 HR: 0,25 [0,11 – 0,55] p < 0,001	
	Wahrscheinlichkeit: hoch[§]	
Krankheitssymptomatik (LCSS) – Zeit bis zur Verschlechterung[**]		
Fatigue	Median (Monate): 15,3 vs. 4,4 HR: 0,45 [0,27 – 0,74] p = 0,001	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Dyspnoe	Median (Monate): 20,1 vs. 8,5 HR: 0,34 [0,19 – 0,61] p < 0,001	
Husten	Median (Monate): n. e. vs. 8,6 HR: 0,21 [0,10 – 0,44] p < 0,001	
Bluthusten	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,46 [0,12 – 1,69] p = 0,231	
Schmerzen	Median (Monate): n. e. vs. 8,6 HR: 0,38 [0,21 – 0,69] p < 0,001	
Appetitverlust	Median (Monate): 18,3 vs. 6,9 HR: 0,55 [0,32 – 0,94] p = 0,029	
ASBI	Median (Monate): 21,3 vs. 8,6 HR: 0,40 [0,21 – 0,75] p = 0,004	
	Wahrscheinlichkeit: hoch[§]	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung$		
VAS Score	Median (Monate): 19,7 vs. 4,4 HR: 0,28 [0,16 – 0,48] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch§	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung$		
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Median (Monate): 16,7 vs. n. e. HR: 0,76 [0,42 – 1,37] p = 0,360	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Körperliche Funktion	Median (Monate): n. e. vs. 4,4 HR: 0,25 [0,14 – 0,44] p < 0,001	
Rollenfunktion	Median (Monate): 14,2 vs. 3,3 HR: 0,34 [0,21 – 0,56] p < 0,001	
Emotionale Funktion	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,48 [0,22 – 1,03] p = 0,056	
Kognitive Funktion	Median (Monate): 15,3 vs. 8,6 HR: 0,60 [0,34 – 1,07] p = 0,078	
Soziale Funktion	Median (Monate): 15,2 vs. 4,4 HR: 0,37 [0,23 – 0,60] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch§	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS) – Zeit bis zur Verschlechterung**		
Symptombedingtes Leiden	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,44 [0,23 – 0,88] p = 0,017	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Aktivitätsbeeinträchtigung	Median (Monate): 18,0 vs. 6,9 HR: 0,46 [0,27 – 0,77] p = 0,003	
Allgemeine Lebensqualität	Median (Monate): 15,2 vs. 4,4 HR: 0,43 [0,27 – 0,69] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch§	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 2,1 vs. 1,1 HR: 0,79 [0,57 – 1,08] p = 0,133	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Median (Monate): 11,9 vs. 10,1 HR: 0,69 [0,43 – 1,08] p = 0,104	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,89 [0,41 – 1,94] p = 0,763	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SOCs) – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Median (Monate): 2,3 vs. 0,9 HR: 0,59 [0,41 – 0,83] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: hoch£	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**
Herzerkrankungen	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,48 [0,64 – 3,42] p = 0,355	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Leber- und Gallenerkrankungen	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,22 [0,35 – 4,26] p = 0,756	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems	Median (Monate): 11,3 vs. 4,9 HR: 0,46 [0,29 – 0,72] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch£	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Median (Monate): n. e. vs. 12,0 HR: 0,67 [0,42 – 1,07] p = 0,090	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Median (Monate): 19,1 vs. 2,1 HR: 0,42 [0,28 – 0,62] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch£	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Median (Monate): 0,1 vs. 1,5 HR: 3,00 [2,17 – 4,14] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,03 [0,00 – 0,20] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch£	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**

* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen

† gezeigt sind die Ergebnisse der Evaluation durch das verblindete unabhängige Expertenkomitee (BIRC)

‡ Im Gegensatz zur intrakraniellen Krankheitskontrollrate sind die Ergebnisse zur intrakraniellen Gesamtansprechrate aufgrund der hohen Zahl der Patienten ohne messbare Hirnläsionen zu Studienbeginn nur von eingeschränkter Aussagekraft, da diese Patienten lediglich bei Erreichen eines vollständigen Ansprechens als Responder für diesen Endpunkt gezählt werden können (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Bei Patienten mit messbaren Hirnläsionen zu Studienbeginn betrug die intrakranielle Gesamtansprechrate 26,1% unter Ceritinib im Vergleich zu 4,3% unter der Chemotherapie.

** eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen

§ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da sowohl Richtung als auch Größe der beobachteten Effekte mit denen objektiv erfasster Zielgrößen wie dem progressionsfreien Überleben, dem Tumoransprechen und dem Auftreten unerwünschter Ereignisse korrelieren, die wiederum in direktem Zusammenhang mit der belastenden Krankheitssymptomatik und der Verschlechterung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität stehen (siehe Abschnitt 4.4.1)

$ Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen

£ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da trotz der längeren Beobachtungsdauer im Ceritinib-Arm weniger Ereignisse auftraten (siehe Abschnitt 4.4.1)

Abkürzungen: ASBI, Average Symptom Burden Index; BIRC, Blinded Independent Review Committee; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC-QLQ-LC13, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; LCSS, Lung Cancer Symptom Scale; n. e., nicht erreicht; RR, Risk Ratio; SOC, System Organ Class; VAS, visuelle Analogskala

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 4-72: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt sind	beträchtlich

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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[19], Molenberghs 2010[20]). 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[21]) 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[22]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

[19] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[20] *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.*
[21] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[22] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

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 Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

ASCEND-5 (CLDK378A2303)

Registereinträge:

- ClinicalTrials.gov: NCT01828112
- PharmNet.Bund: EudraCT 2012-005637-36
- EU Clinical Trials Register: EudraCT 2012-005637-36
- ICTRP Search Portal: NCT01828112

Studienberichte:

- Novartis Pharma GmbH. CLDK378A2303: A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib. Clinical Study Report. 2016 Sep 1.
- Novartis Pharma GmbH. CLDK378A2303: A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib. Zusatzanalysen. 2016.

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

(1) Fossella FV. Docetaxel in second-line treatment of non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer. 2002;3 Suppl 2:S23-8.

(2) Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol. 2000;18:2095-103.

(3) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Zykadia. Stand: August 2015.

(4) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf. 2013 May 2.

(5) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gem. § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-061. 2014 Sep 26.

(6) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ceritinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3496/2015-12-17_AM-RL-XII_Ceritinib_2015-07-01-D-171_TrG.pdf. 2015 Dec 17.

(7) Pfizer Limited. Fachinformation Xalkori. Stand: Mai 2016.

(8) DGHO Onkopedia Leitlinien. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html. Stand: Februar 2016.

(9) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2016. 2016 Jan 12.

(10) Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Crizotinib (XALKORI®). Modul 3A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-166/2012-11-07_Modul3A_Crizotinib.pdf. 2012 Nov 7.

(11) Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Alimta. Stand: Februar 2016.

(12) Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Taxotere 20-160 mg. Stand: Mai 2016.

(13) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 4.2. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf. 2015 Apr 22.

(14) Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.

(15) Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf. 2015 Apr 16.

(16) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rapid Report: Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf. 2011 Nov 21.

(17) Korn EL, Freidlin B, Abrams JS. Overall survival as the outcome for randomized clinical trials with effective subsequent therapies. J Clin Oncol. 2011;29(17):2439-42.

(18) Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien. Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. 2008.

(19) Jonsson L, Sandin R, Ekman M, Ramsberg J, Charbonneau C, Huang X, et al. Analyzing overall survival in randomized controlled trials with crossover and implications for economic evaluation. Value Health. 2014;17(6):707-13.

(20) Morden JP, Lambert PC, Latimer N, Abrams KR, Wailoo AJ. Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. BMC Med Res Methodol. 2011;11:4.

(21) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228-47.

(22) Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandjian D, et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. J Clin Oncol. 2015;33(9):1008-14.

(23) Chakravarty A, Sridhara R. Use of progression-free survival as a surrogate marker in oncology trials: some regulatory issues. Stat Methods Med Res. 2008;17(5):515-8.

(24) Soria JC, Massard C, Le Chevalier T. Should progression-free survival be the primary measure of efficacy for advanced NSCLC therapy? Ann Oncol. 2010;21(12):2324-32.

(25) 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;3:30-6.

(26) Griebsch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. BMJ open. 2014;4:e005762.

(27) Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. Pneumologie. 2010;64 Suppl 2:e1-164.

(28) Owen S, Souhami L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer. Front Oncol. 2014;4:248.

(29) Steinbach J, Vordermark D, Gutzmer R. ZNS-Metastasen - eine interdisziplinäre Herausforderung. Oncology Research and Treatment. 2013;36(suppl 4)(Suppl. 4):2-6.

(30) D'Antonio C, Passaro A, Gori B, Del Signore E, Migliorino MR, Ricciardi S, et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. Ther Adv Med Oncol. 2014;6(3):101-14.

(31) Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. Br J Cancer. 2004;91(3):504-11.

(32) 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.

(33) 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.

(34) Muhlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. Eur J Health Econ. 2015;16(6):657-70.

(35) Stone AM, Bushnell W, Denne J, Sargent DJ, Amit O, Chen C, et al. Research outcomes and recommendations for the assessment of progression in cancer clinical trials from a PhRMA working group. Eur J Cancer. 2011;47(12):1763-71.

(36) European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.4. 2012 Dec 13.

(37) Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

(38) Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, et al. Response to chemotherapy has predictive value for further survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: 10 years experience of the European Lung Cancer Working Party. Eur J Cancer. 1997;33:2326-32.

(39) Gril B, Evans L, Palmieri D, Steeg PS. Translational research in brain metastasis is identifying molecular pathways that may lead to the development of new therapeutic strategies. Eur J Cancer. 2010;46:1204-10.

(40) 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:e443-5.

(41) Metro G, Lunardi G, Floridi P, Pascali JP, Marcomigni L, Chiari R, et al. CSF Concentration of Crizotinib in Two ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with CNS Metastases Deriving Clinical Benefit from Treatment. J Thorac Oncol. 2015;10(5):e26-7.

(42) Awad MM, Shaw AT. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond. Clin Adv Hematol Oncol. 2014;12(7):429-39.

(43) Zhang I, Zaorsky NG, Palmer JD, Mehra R, Lu B. Targeting brain metastases in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol. 2015;16(13):e510-21.

(44) 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;13:1011-9.

(45) Gainor JF, Ou SH, Logan J, Borges LF, Shaw AT. The central nervous system as a sanctuary site in ALK-positive non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2013;8(12):1570-3.

(46) Ali A, Goffin JR, Arnold A, Ellis PM. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. Curr Oncol. 2013;20(4):e300-6.

(47) Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. J Clin Oncol. 2012;30:419-25.

(48) McTyre E, Scott J, Chinnaiyan P. Whole brain radiotherapy for brain metastasis. Surg Neurol Int. 2013;4(Suppl 4):S236-44.

(49) Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. J Clin Oncol. 2013;31(1):65-72.

(50) Cella D. Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer. Semin Oncol. 2004;31(6 Suppl 11):16-20.

(51) McCannon J, Temel J. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. J Support Oncol. 2012;10(1):1-9.

(52) Cooley ME. Symptoms in adults with lung cancer. A systematic research review. J Pain Symptom Manage. 2000;19(2):137-53.

(53) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 291. Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-750/Nutzenbewertung%20IQWiG_Enzalutamid_nAWG.pdf. 2015 Mar 30.

(54) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 290. Nintedanib - Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A15-01_Nintedanib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2015 Mar 30.

(55) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 318. Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-853/2015-08-13_A15-17_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2015 Aug 13.

(56) Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85:365-76.

(57) 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.

(58) 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.

(59) 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;16:139-44.

(60) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 162. Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib). Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-13_Addendum-zum-Auftrag-A12-15_Crizotinib.pdf. 2013 Apr 15.

(61) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 206. Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13_A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2014 Feb 13.

(62) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB

V - Crizotinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1704/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_BAnz.pdf. 2013 May 2.

(63) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nintedanib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2262/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_BAnz.pdf. 2015 Jun 18.

(64) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2375/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163_BAnz.pdf. 2015 Nov 5.

(65) Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. Eur J Cancer. 1994;30A(5):635-42.

(66) Anant M, Guleria R, Pathak AK, Bhutani M, Pal H, Charu M, et al. Quality of life measures in lung cancer. Indian J Cancer. 2005;42(3):125-32.

(67) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 396. Crizotinib - Addendum zum Auftrag A15-59. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1413/2016-05-27_A16-26_Crizotinib_Addendum-zum-Auftrag-A15-59.pdf. 2016 May 27.

(68) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2621/2016-06-16_AM-Rl-XII_Crizotinib_nAWG_D-205.pdf. 2016 Jun 16.

(69) Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Cox C, Belani CP, Grunberg SM, et al. Measurement of quality of life in patients with lung cancer in multicenter trials of new therapies. Psychometric assessment of the Lung Cancer Symptom Scale. Cancer. 1994;73(8):2087-98.

(70) 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.

(71) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 338. Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-926/2015-11-12_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_neues-AWG.pdf. 2015 Nov 12.

(72) Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). Verfügbar unter: http://www.lcss-ql.com/. Zugriff am 05.07.2016.

(73) Hollen PJ, Gralla RJ. Evaluating clinical versus statistical significance with the LCSS quality of life instrument and the Karnofsky Performance Status (KPS). Lung Cancer 2000; 29(1 Suppl 1): 34.

(74) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 398. Ramucirumab (Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1383/2016-05-30_Nutzenbewertung_IQWiG_Ramucirumab_NSCLC_D-217.pdf. 2016 May 30.

(75) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 404. Necitumumab (Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1431/2016-06-28_A16-17_Necitumumab_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a-SGB%20V.pdf. 2016 Jun 28.

(76) Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. J Clin Epidemiol. 2008;61(2):102-9.

(77) Garces YI, Yang P, Parkinson J, Zhao X, Wampfler JA, Ebbert JO, et al. The relationship between cigarette smoking and quality of life after lung cancer diagnosis. Chest. 2004;126(6):1733-41.

(78) Sarna L, Cooley ME, Brown JK, Chernecky C, Elashoff D, Kotlerman J. Symptom severity 1 to 4 months after thoracotomy for lung cancer. Am J Crit Care. 2008;17(5):455-67; quiz 68.

(79) Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.

(80) Springer Gabler Verlag (Herausgeber), Gabler Wirtschaftslexikon, Stichwort: EQ-5D (EuroQol). Verfügbar unter: http://wirtschaftslexikon.gabler.de/Definition/eq-5d-euroqol.html. Zugriff am 27.05.2015.

(81) Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Dabrafenib. Stenografisches Wortprotokoll. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-80/2014-02-10_Wortprotokoll_end_korr_Dabrafenib.pdf. 2014 Feb 10.

(82) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 296. Dasabuvir - Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A15-03_Dasabuvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2015 Apr 29.

(83) Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25(5):365-84.

(84) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 151. Crizotinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13_A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf. 2013 Feb 13.

(85) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 203. Dabrafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2013 Dec 23.

(86) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 353. Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1186/2015-12-28_A15-39_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2015 Dec 28.

(87) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 354. Trametinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1180/2015-12-28_A15-40_Trametinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2015 Dec 28.

(88) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 352. Regorafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1198/2015-12-23_A15-43_Regorafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2015 Dec 23.

(89) Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.

(90) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trametinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2531/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183.pdf. 2016 Mar 17.

(91) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2532/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182.pdf. 2016 Mar 17.

(92) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 149. Axitinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-157/2012-12-21_A12-14_Axitinib_Nutzenbewertung-%C2%A735a.pdf. 2012 Dec 21.

(93) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 204. Addendum zum Auftrag A13-33 (Enzalutamid). Verfügbar unter:

https://www.iqwig.de/download/A14-06_Addendum-zum-Auftrag-A13-33_Enzalutamid.pdf. 2014 Jan 30.

(94) Rolfo C, Gil-Bazo I, Peters S. Adverse Event Management in Anaplastic Lymphoma Kinase-positive Non-small Cell Lung Cancer. European Oncology & Haematology, 2015;11(2):94–9 DOI: http://doi.org/10.17925/EOH.2015.11.02.94

(95) Rothenstein JM, Letarte N. Managing treatment-related adverse events associated with Alk inhibitors. Curr Oncol. 2014;21(1):19-26.

(96) Genova C, Rijavec E, Truini A, Coco S, Sini C, Barletta G, et al. Pemetrexed for the treatment of non-small cell lung cancer. Expert Opin Pharmacother. 2013;14(11):1545-58.

(97) Wakelee H, Ramalingam S, Belani CP. Docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2005;5(1):13-24.

(98) Ho MY, Mackey JR. Presentation and management of docetaxel-related adverse effects in patients with breast cancer. Cancer Manag Res. 2014;6:253-9.

(99) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 253. Eribulin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-577/2014-10-31_Nutzenbewertung%20IQWiG_Eribulin.pdf. 2014 Oct 31.

(100) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 234. Ruxolitinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-517/2014-08-13_Nutzenbewertung%20IQWIG_Ruxolitinib.pdf. 2014 Aug 12.

(101) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2491/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184.pdf. 2016 Feb 4.

(102) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 215. Radium-223-dichlorid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-420/A14-02_Radium-223-dichlorid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2014 Mar 28.

(103) Bestehorn M, Tunder R. AMNOG - Erste Erfahrungen und mögliche Auswirkungen auf die Klinische Forschung. Pharmacoecon Ger Res Artic, doi: 10.1007/s40275-013-0002-1. 2013 Aug 14.

(104) Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. Lancet. 2005;365(9454):176-86.

(105) Cook DI, Gebski VJ, Keech AC. Subgroup analysis in clinical trials. Med JAust. 2004;180(6):289-91.

(106) Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. AnnInternMed. 1992;116(1):78-84.

(107) Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. Lancet. 2000;355(9209):1064-9.

(108) Kleist P. Vorsicht bei Subgruppenanalysen. Schweiz Med Forum. 2007;7:794–9.

(109) Sun X, Briel M, Busse JW, You JJ, Akl EA, Mejza F, et al. Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials: systematic review. BMJ. 2012;344:e1553.

(110) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 214. Trastuzumab Emtansin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-426/A14-01_Trastuzumab-Emtansin_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf. 2014 Mar 28.

(111) ClinicalTrials.gov - NCT01283516. A Dose Escalation/Expansion Study of LDK378 in Patients With Tumors Characterized by Genetic Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01283516. Zugriff am 25.07.2016.

(112) ClinicalTrials.gov - NCT01685060. LDK378 in Adult Patients With ALK-activated NSCLC Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01685060. Zugriff am 25.07.2016.

(113) ClinicalTrials.gov - NCT01685138. LDK378 in Crizotinib naïve Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01685138. Zugriff am 25.07.2016.

(114) ClinicalTrials.gov - NCT01828112. LDK378 Versus Chemotherapy in ALK Rearranged (ALK Positive) Patients Previously Treated With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01828112. Zugriff am 25.07.2016.

(115) Klinische Prüfungen PharmNet.Bund - EudraCT 2012-005637-36. A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Zugriff am 01.07.2016.

(116) EU Clinical Trials Register - EudraCT 2012-005637-36. A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and

crizotinib. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005637-36. Zugriff am 25.07.2016.

(117) ICTRP Search Portal - NCT01828112. A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-label Study of Oral LDK378 Versus Standard Chemotherapy in Adult Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer Who Have Been Treated Previously With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828112. Zugriff am 25.07.2016.

(118) Novartis Pharma GmbH. CLDK378A2303: A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib. Clinical Study Report. 2016 Sep 1.

(119) Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. J Clin Oncol. 2009;27:4247-53.

(120) Wong DW, Leung EL, So KK, Tam IY, Sihoe AD, Cheng LC, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. Cancer. 2009;115:1723-33.

(121) Paik JH, Choe G, Kim H, Choe JY, Lee HJ, Lee CT, et al. Screening of anaplastic lymphoma kinase rearrangement by immunohistochemistry in non-small cell lung cancer: correlation with fluorescence in situ hybridization. J Thorac Oncol. 2011;6(3):466-72.

(122) Wang Y, Wang S, Xu S, Qu J, Liu B. Clinicopathologic features of patients with non-small cell lung cancer harboring the EML4-ALK fusion gene: a meta-analysis. PLoS One. 2014;9(10):e110617.

(123) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 173. Colestilan - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-15_Colestilan_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2013 Jun 27.

(124) Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ruxolitinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-141/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf. 2012 Dec 17.

(125) Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Pomalidomid. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-364/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf. 2013 Dec 2.

(126) Brookmeyer R, Crowley J. A Confidence Interval for the Median Survival Time. Biometrics. 1982;38(1):29-41.

(127) Novartis Pharma GmbH. CLDK378A2303: A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib. Zusatzanalysen. 2016.

(128) Morgan TM. Analysis of duration of response: a problem of oncology trials. Control Clin Trials. 1988;9(1):11-8.

(129) Felip E, Crino L, Kim DW, Spigel DR, Nishio M, Mok T, et al. 141PD: Whole body and intracranial efficacy of ceritinib in patients (pts) with crizotinib (CRZ) pretreated, ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) and baseline brain metastases (BM): Results from ASCEND-1 and ASCEND-2 trials. J Thorac Oncol. 2016;11(4 Suppl):S118-9.

(130) Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. Verfügbar unter: http://www.eortc.be/qol/files/SCmanualQLQ-C30.pdf.

(131) Tishelman C, Degner LF, Rudman A, Bertilsson K, Bond R, Broberger E, et al. Symptoms in patients with lung carcinoma: distinguishing distress from intensity. Cancer. 2005;104(9):2013-21.

(132) Kloke M, Cherny N. Treatment of dyspnoea in advanced cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v169-73.

(133) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 116. Eribulin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-52/2011-05-01-D-005_Eribulin_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf. 2012 Jan 30.

(134) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 160. Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-229/2013-04-11_A13-06_Abirateronacetat_neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf. 2013 Apr 11.

(135) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 169. Vandetanib - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-244/2013-06-13_D-059_Vandetanib_5b_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf. 2013 Jun 13.

(136) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 177. Pertuzumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter:

https://www.iqwig.de/download/A13-10_Pertuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2013 Jun 27.

(137) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 198. Enzalutamid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-359/2013-11-28_A13-33_Enzalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2013 Nov 28.

(138) Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2014;370(13):1189-97.

(139) Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, Camidge DR, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol. 2016;17(4):452-63.

(140) Mok T, Spigel D, Felip E, deMarinis F, Ahn M-J, Groen HJM, et al. ASCEND-2: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy and crizotinib (CRZ). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8059).

(141) Felip E, Orlov S, Park K, Yu C-J, Tsai CM, Nishio M, et al. ASCEND-3: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in ALKi-naïve adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8060).

(142) Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. Fachbereich Evidenz-basierte Medizin. G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 25 Mar 2004.

(143) Victor A, Elsasser A, Hommel G, Blettner M. Judging a plethora of p-values: how to contend with the problem of multiple testing--part 10 of a series on evaluation of scientific publications. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(4):50-6.

(144) Tumorregister München. Tumorstatistik. ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzell. BC. Survival. Verfügbar unter: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf. 2016 Apr 12.

(145) El-Osta H, Shackelford R. Personalized treatment options for ALK-positive metastatic non-small-cell lung cancer: potential role for Ceritinib. Pharmgenomics Pers Med. 2015;8:145-54.

(146) Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006;355(24):2542-50.

(147) Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002;346(2):92-8.

(148) Gillissen A, Gütz S. Schmerztherapie, Symptomkontrolle, Zuwendung. Palliative Maßnahmen bei Lungenkrebs. MMW-Fortschr. Med. Nr. 44 / 2007 (149 Jg.)

(149) Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2013;368:2385-94.

(150) Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2014;371(23):2167-77.

(151) Katayama R, Shaw AT, Khan TM, Mino-Kenudson M, Solomon BJ, Halmos B, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. Sci Transl Med. 2012;4:120ra17.

(152) Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, Kutateladze TG, Le AT, Weickhardt AJ, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2012;18(5):1472-82.

(153) European Medicines Agency. Assessment Report Zykadia. Procedure No.: EMA/170114/2015. 2015 Feb 26.

(154) 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;22:1589-97.

(155) Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2000;18:2354-62.

(156) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373(17):1627-39.

(157) Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014;15(2):143-55.

(158) Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhash K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet. 2014;384(9944):665-73.

(159) Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung

cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10027):1540-50.

(160) Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10030):1837-46.

(161) Herbst RS, Sun Y, Eberhardt WE, Germonpre P, Saijo N, Zhou C, et al. Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010;11(7):619-26.

(162) Ou SH, Janne PA, Bartlett CH, Tang Y, Kim DW, Otterson GA, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. Ann Oncol. 2014;25:415-22.

(163) Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ceritinib (Zykadia®). Modul 4A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-879/2015-06-24_Modul4A_Ceritinib.pdf. 2015 Jun 29.

(164) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-Rl-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf. 2016 Jun 16.

(165) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Enzalutamid. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2695/2014-02-20_AM-RL-XII_Enzalutamid_2013-09-01-D-073_TrG.pdf. 2014 Feb 20.

(166) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Aflibercept. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2461/2013-08-15_AM-RL-XII_Aflibercept_TrG.pdf. 2013 Aug 15.

(167) Larsson M, Ljung L, Johansson BB. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer: correlates and comparisons to normative data. Eur J Cancer Care (Engl). 2012;21(5):642-9.

(168) Deutsche Krebsgesellschaft. Lebensqualität beim Lungenkarzinom in Theorie und Praxis (Expertengespräch). Verfügbar unter: https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/state-of-the-art-

gespraeche/lungenkarzinom/lebensqualitaet-beim-lungenkarzinom-the.html. Abgerufen am: 17.06.2016.

(169) Robins JM, Tsiatis AA. Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. Commun Stat-Theory Methods. 1991;20(8):2609-31.

(170) Korhonen PA, Laird NM, Palmgren J. Correcting for non-compliance in randomized trials: an application to the ATBC Study. Stat Med. 1999;18(21):2879-97.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[23]] – 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

[23] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Abschnitt 4.3.1.1.2 „Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche“ dokumentiert.

Tabelle 4-73: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE

Datenbank	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) without Revisions / Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	02.09.2016
Zeitsegment	1946 to Present (keine Einschränkung)
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach 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.

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	ceritinib*.mp.	184
2	zykadia*.mp.	8
3	ldk378*.mp.	27
4	"ldk 378".mp.	3
5	1032900-25-6.rn.	0
6	or/1-5	193
7	exp Lung Neoplasms/	197222
8	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*).ti,ab.	909428
9	(cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or adenocarc* or sarcom*).ti,ab.	2718887
10	exp "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"/	39367
11	(nsclc or nsclcs).mp.	28134
12	("non Small Cell" or "nonsmall cell").mp.	54187
13	and/8,9	264999
14	and/12,9	52228
15	or/7,10,11,13,14	318355
16	and/6,15	171
17	randomized controlled trial.pt.	429481
18	Random*.mp.	1087555
19	placebo.mp.	184137
20	or/17-19	1135173
21	and/16,20	13

22	remove duplicates from 21	12

Tabelle 4-74: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.09.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 September 01 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach 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.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp ceritinib/	496
2	ceritinib*.mp.	527
3	zykadia*.mp.	60
4	ldk378*.mp.	72
5	"ldk 378".mp.	142
6	1032900-25-6.rn.	398
7	or/1-6	607
8	exp lung tumor/	266396
9	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*).ti,ab.	1195160
10	(cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or adenocarc* or sarcom*).ti,ab.	3461347
11	exp "lung non small cell cancer"/	38738
12	(nsclc or nsclcs).mp.	48936
13	("non Small Cell" or "nonsmall cell").mp.	89098
14	and/9,10	364549
15	and/13,10	83668
16	or/8,11,12,14,15	447589
17	and/7,16	511
18	random:.tw. or random*.mp.	1296299
19	placebo:.mp.	382142
20	double-blind:.tw.	171843
21	or/18-20	1496051
22	and/17,21	100

Tabelle 4-75: Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library: Cochrane Database of Systematic Reviews

Datenbank	COCHRANE Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.09.2016	
Zeitsegment	2005 to August 31, 2016 (keine Einschränkung)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	ceritinib*.mp.	0
2	zykadia*.mp.	0
3	ldk378*.mp.	0
4	"ldk 378".mp.	0
5	or/1-4	0

Tabelle 4-76: Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.09.2016	
Zeitsegment	August 2016 (keine Einschränkung)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	ceritinib*.mp.	3
2	zykadia*.mp.	0
3	ldk378*.mp.	0
4	"ldk 378".mp.	0
5	or/1-4	3

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Abschnitt 4.3.1.1.3 „Studien aus der Suche in Studienregistern“ dokumentiert.

Tabelle 4-77: Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.09.2016
Suchstrategie	Search Terms = (ceritinib OR zykadia OR ldk378 OR ldk-378 OR ldk 378) AND (lung OR lungs OR NSCLC OR NSCLCs OR pulmonary OR bronchial OR bronchogenic OR bronchiogenic OR peribronchial)
Treffer	24

Tabelle 4-78: Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02.09.2016
Suchstrategie	Suche nach: Ldk378? ODER ceritinib? ODER zykadia? Im Feld: active substance
Treffer	6

Tabelle 4-79: Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	02.09.2016
Suchstrategie	Search Terms= ((ceritinib OR zykadia OR ldk 378 OR ldk378 OR ldk-378) AND lung) OR ((ceritinib OR zykadia OR ldk 378 OR ldk378 OR ldk-378) AND lungs) OR ((ceritinib OR zykadia OR ldk 378 OR ldk378 OR ldk-378) AND NSCLC) OR ((ceritinib OR zykadia OR ldk 378 OR ldk378 OR ldk-378) AND NSCLCs) OR ((ceritinib OR zykadia OR ldk 378 OR ldk378 OR ldk-378) AND pulmonary) OR ((ceritinib OR zykadia OR ldk 378 OR ldk378 OR ldk-378) AND bronchial) OR ((ceritinib OR zykadia OR ldk 378 OR ldk378 OR ldk-378) AND bronchogenic) OR ((ceritinib OR zykadia OR ldk 378 OR ldk378 OR ldk-378) AND bronchiogenic) OR ((ceritinib OR zykadia OR ldk 378 OR ldk378 OR ldk-378) AND peribronchial)
Treffer	16

Tabelle 4-80: Suche im ICTRP Search Portal

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	02.09.2016
Suchstrategie	Search Terms= ceritinib AND lung OR zykadia AND lung OR ldk378 AND lung OR ldk-378 AND lung OR ldk 378 AND lung OR ceritinib AND lungs OR zykadia AND lungs OR ldk378 AND lungs OR ldk-378 AND lungs OR ldk 378 AND lungs OR ceritinib AND NSCLC OR zykadia AND NSCLC OR ldk378 AND NSCLC OR ldk-378 AND NSCLC OR ldk 378 AND NSCLC OR ceritinib AND NSCLCs OR zykadia AND NSCLCs OR ldk378 AND NSCLCs OR ldk-378 AND NSCLCs OR ldk 378 AND NSCLCs OR ceritinib AND pulmonary OR zykadia AND pulmonary OR ldk378 AND pulmonary OR ldk-378 AND pulmonary OR ldk 378 AND pulmonary OR ceritinib AND bronchial OR zykadia AND bronchial OR ldk378 AND bronchial OR ldk-378 AND bronchial OR ldk 378 AND bronchial OR ceritinib AND bronchogenic OR zykadia AND bronchogenic OR ldk378 AND bronchogenic OR ldk-378 AND bronchogenic OR ldk 378 AND bronchogenic OR ceritinib AND bronchiogenic OR zykadia AND bronchiogenic OR ldk378 AND bronchiogenic OR ldk-378 AND bronchiogenic OR ldk 378 AND bronchiogenic OR ceritinib AND peribronchial OR zykadia AND peribronchial OR ldk378 AND peribronchial OR ldk-378 AND peribronchial OR ldk 378 AND peribronchial
Treffer	67 Treffer zu 21 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ClinicalTrials.gov

Tabelle 4-81 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister ClinicalTrials.gov

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	NCT02321501	Phase I/Ib Dose Escalation & Biomarker Study of Ceritinib (LDK378) + Everolimus for Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors With an Expansion in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Characterized by Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Expression. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02321501. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
2	NCT02040870	LDK378 in Adult Chinese Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02040870. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
3	NCT02299505	Pharmacokinetic and Safety Study of Lower Doses of Ceritinib Taken With a Low-fat Meal Versus 750 mg of Ceritinib in the Fasted State in Adult Patients With (ALK-positive) Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). http://clinicaltrials.gov/show/NCT02299505. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
4	NCT02276027	A Phase II, Open Label, Multiple Arm Study of AUY922, BYL719, INC280, LDK378 and MEK162 in Chinese Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02276027. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
5	NCT02292550	Study of Safety and Efficacy of LEE011 and Ceritinib in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02292550. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
6	NCT01772797	Phase Ib Study of LDK378 and AUY922 in ALK-rearranged Non-small Cell Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01772797. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
7	NCT01685138	LDK378 in Crizotinib naïve Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01685138. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
8	NCT01964157	An Open-label, Multicenter, Phase II Study of LDK378 in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01964157. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
9	NCT02450903	LDK378 in Patients With ALK Positive NSCLC Previously Treated With Alectinib. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02450903. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
10	NCT01828099	LDK378 Versus Chemotherapy in Previously Untreated Patients With ALK Rearranged Non-small Cell Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01828099. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
11	NCT02393625	Study of Safety and Efficacy of Ceritinib in Combination With Nivolumab in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02393625. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
12	NCT01947608	Expanded Treatment Protocol With LDK378 in ALK(+) NSCLC. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01947608. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
13	NCT01685060	LDK378 in Adult Patients With ALK-activated NSCLC Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01685060. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
14	NCT02513667	Ceritinib in Combination With Stereotactic Ablative Radiation Metastatic Lung Adenocarcinoma. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02513667. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
15	NCT02336451	A Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Ceritinib in Patients With ALK-positive NSCLC Metastatic to the Brain and/or to Leptomeninges. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02336451. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
16	NCT02554591	Genomic Landscape of Ceritinib. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02554591. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
17	NCT02422589	A Phase I, Multi-center, Open Label, Drug-drug Interaction Study to Assess the Effect of Ceritinib on the Pharmacokinetics of Warfarin and Midazolam in Patients With ALK-positive Advanced Tumors. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02422589. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
18	NCT01283516	A Dose Escalation/Expansion Study of LDK378 in Patients With Tumors Characterized by Genetic Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01283516. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
19	NCT02605746	Preoperative Ceritinib (LDK378) in Glioblastoma Multiforme and CNS Metastasis. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02605746. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt
20	NCT02638909	Study of Oral Ceritinib in Patients With ALK-Activated Gastrointestinal Malignancies. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02638909. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
21	NCT02186821	Ceritinib (LDK378) for Patients Whose Tumors Have Aberrations in ALK or ROS1 (SIGNATURE). http://clinicaltrials.gov/show/NCT02186821. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
22	NCT02465528	Ceritinib Rare Indications Study in ALK+ Tumors. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02465528. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
23	NCT02343679	Novartis PhII Ceritinib (LDK378) in R/R ALK+ Hem Malignancies. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02343679. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt

Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

Tabelle 4-82 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	EudraCT 2015-001922-40	An open-label, multi-center, Phase IV, rollover study in patients with ALK positive malignancies who have completed a prior Novartis-sponsored ceritinib (LDK378) study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment with ceritinib. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Abgerufen am 24.02.2016.	
2	EudraCT 2014-000578-20	A phase II, multicenter, open-label, five-arm study to evaluate the efficacy and safety of oral ceritinib treatment for patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) metastatic to the brain and/or to leptomeninges. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
3	EudraCT 2013-000319-26	A phase III multicenter, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, non-squamous non-small cell lung cancer. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
4	EudraCT 2012-002074-31	A Phase I, open-label, dose escalation study of LDK378 in pediatric patients with malignancies that have a genetic alteration in anaplastic lymphoma kinase (ALK). http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
5	EudraCT 2012-003474-36	A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt

EU Clinical Trials Register

Tabelle 4-83 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister EU Clinical Trials Register

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	EudraCT 2015-001922-40	An open-label, multi-center, Phase IV, roll-over study in patients with ALK positive malignancies who have completed a prior Novartis-sponsored ceritinib (LDK378) study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment with ceritinib. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2015-001922-40. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
2	EudraCT 2013-000319-26	A phase III multicenter, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, non-squamous non-small cell lung cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2013-000319-26. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
3	EudraCT 2014-003032-39	A phase Ib/II study of the ALK inhibitor ceritinib in combination with the CDK4/6 inhibitor LEE011 in patients with ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2014-003032-39. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
4	EudraCT 2014-000578-20	A phase II, multi-center, open-label, five-arm study to evaluate the efficacy and safety of oral ceritinib treatment for patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) metastatic to the brain and/or to leptomeninges. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2014-000578-20. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
5	EudraCT 2012-003432-24	A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2012-003432-24. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
6	EudraCT 2012-003474-36	A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2012-003474-36. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
7	EudraCT 2015-000662-65	A Phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled multi-centre, study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus Placebo, in patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive stage IB-IIIA non-small cell lung carcinoma, following complete tumour resection with or without adjuvant chemotherapy (ADAURA). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2015-000662-65. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
8	EudraCT 2009-012574-12	A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study of Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2009-012574-12. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
9	EudraCT 2009-013838-25	A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2009-013838-25. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
10	EudraCT 2010-020602-14	A 12-week, multinational, multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, 2-arm parallel group study comparing the efficacy and safety of CHF 1535 200/6µg (fixed combination beclomethasone dipropionate / formoterol) versus beclomethasone dipropionate in adults asthmatic patients not adequately controlled on high doses of inhaled corticosteroids or on medium dose of inhaled corticosteroids plus long-acting β2 agonists. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2010-020602-14. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
11	EudraCT 2014-001326-15	A Phase 1/2a, Multicenter, Open-Label Study of Oral RXDX-101 in Adult Patients with Locally Advanced or Metastatic Cancer Confirmed to be Positive for TrkA, TrkB, TrkC, ROS1, or ALK Molecular Alterations. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2014-001326-15. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
12	EudraCT 2005-001099-11	A randomized, open label, parallel-group, international, multicenter study evaluating persistency of response to omalizumab during 32 weeks treatment given as add on to optimized asthma therapy in adult and adolescent patients with severe persistent allergic asthma, who remain inadequately controlled despite GINA (2004) step 4 therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2005-001099-11. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
13	EudraCT 2011-001858-28	Neo-AEGIS (NEOadjuvant trial in Adenocarcinoma of the oEsophagus and oesophagoGastric Junction International Study): Randomised Clinical Trial of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy (Modified MAGIC regimen) vs. neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in adenocarcinoma of the oesophagus and oesophago-gastric junction. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2011-001858-28. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
14	EudraCT 2013-004482-14	A phase I/II, multicenter, open-label study of EGFRmut–TKI EGF816, administered orally in adult patients with EGFRmut solid malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2013-004482-14. Abgerufen am 10.07.2016.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
15	EudraCT 2014-004824-22	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of Erlotinib in Combination with Ramucirumab or Placebo in Previously Untreated Patients with EGFR Mutation-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2014-004824-22. Abgerufen am 16.09.2016.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt

ICTRP Search Portal

Tabelle 4-84 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem ICTRP Search Portal

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	EUCTR2015-001922-40-ES	An open-label, multi-center, Phase IV, roll-over study in patients with ALK positive malignancies who have completed a prior Novartis-sponsored ceritinib (LDK378) study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment with Ceritinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2015-001922-40-ES. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
2	NCT02554591	Retrospective Analysis of Genomic Landscape of ALK Positive NSCLC Prior to Ceritinib, and at Disease Progression Following Ceritinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02554591. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
3	NCT02513667	Phase II Trial of Ceritinib in Combination With Stereotactic Ablative Radiation in ALK-rearranged Metastatic Lung Adenocarcinoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02513667. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
4	JPRN-UMIN000017906	A phase II, multicenter, single-arm study of Induction therapy with LDK378 followed by surgery in patients with ALK fusion-positive Stage II/III non-small cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017906. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
5	NCT02450903	A Phase II, Multi-center, Open-label, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral LDK378 Treatment for Patients With ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Alectinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02450903. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
6	NCT02422589	A Phase I, Multi-center, Open Label, Drug-drug Interaction Study to Assess the Effect of Ceritinib on the Pharmacokinetics of Warfarin and Midazolam Administered as a Two-drug Cocktail in Patients With ALK-positive Advanced Tumors Including Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02422589. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
7	NCT02393625	A Multi-center, Open-label Study to Assess the Safety and Efficacy of Combination Ceritinib (LDK378) and Nivolumab in Adult Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02393625. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
8	NCT02336451	A Phase II, Multi-center, Open-label, Five-arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Ceritinib Treatment for Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Metastatic to the Brain and/or to Leptomeninges. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02336451. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
9	NCT02321501	A Phase I/Ib Dose Escalation and Biomarker Study of Ceritinib (LDK378) in Combination With Everolimus in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors With an Expansion in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Characterized by Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Expression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02321501. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
10	CTRI/2014/12/005250	An open-label, multi-center, Expanded Treatment Protocol (ETP) of oral LDK378 in adult patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) characterized by ALK positivity - Expanded Treatment Protocol. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2014/12/005250. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
11	NCT02299505	A Multi-center, Randomized Open Label Study to Assess the Systemic Exposure, Effiacy, and Safety of 450 mg Ceritinib Taken With a Low-fat Meal and 600 mg Ceritinib Taken With a Low-fat Meal as Compared With That of 750 mg Ceritinib Taken in the Fasted State in Adult Patients With ALK Rearranged (ALK-positive) Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02299505. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
12	NCT02292550	A Phase Ib/II Study of the ALK Inhibitor Ceritinib in Combination With the CDK4/6 Inhibitor LEE011 in Patients With ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02292550. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
13	NCT02276027	A Phase II, Open Label, Multiple Arm Study of Single Agent AUY922, BYL719, INC280, LDK378 and MEK162 in Chinese Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02276027. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
14	NCT02040870	A Phase I/II, Multicenter, Open-label, Single-arm Study of LDK378, Administered Orally in Adult Chinese Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib Study Type: Interventional. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02040870. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
15	NCT01964157	An Open-label, Multicenter, Phase II Study of LDK378 in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01964157. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
16	NCT01947608	An Open-label, Multi-center, Expanded Treatment Protocol (ETP) of Oral LDK378 in Adult Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Characterized by ALK Positivity. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01947608. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
17	NCT01828099	A Phase III Multicenter, Randomized Study of Oral LDK378 Versus Standard Chemotherapy in Previously Untreated Adult Patients With ALK Rearranged (ALK-positive), Stage IIIB or IV, Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01828099. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
18	NCT01772797	A Phase Ib, Open-label, Dose Escalation Study of LDK378 and AUY922 in Patients With ALK-rearranged Non-small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01772797. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
19	NCT01685060	A Phase II, Multicenter, Single-arm Study of Oral LDK378 in Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01685060. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
20	NCT01685138	A Phase II, Multicenter, Single-arm Study of Oral LDK378 in Crizotinib naïve Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01685138. Abgerufen am 24.02.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-85 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 4-85 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ASCEND-5 (CLDK378A2303)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib im Vergleich zur Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel bei Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die bereits mit einer Platin-basierten Chemotherapie und Crizotinib vorbehandelt sind
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib im Vergleich zur Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel bei Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die bereits mit einer Platin-basierten Chemotherapie und Crizotinib vorbehandelt sind <u>Behandlungszuteilung:</u> Randomisierung der 231 Patienten im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden): - Interventionsgruppe (N = 115): Ceritinib (750 mg qd) - Vergleichsgruppe (N = 116): Pemetrexed (500 mg/m^2) oder Docetaxel (75 mg/m^2), verabreicht jeweils am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus <u>Dauer der Behandlung:</u> Die Dauer der Behandlung war nicht vorgegeben und wurde bis zur Tumorprogression gemäß den RECIST-Kriterien, dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, einer Schwangerschaft, dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, dem Tod des Patienten oder der Therapiebeendigung durch den Prüfarzt oder den Patienten fortgesetzt. Auch nach der Progression konnten Patienten in beiden Studienarmen die Therapie mit der jeweiligen Studienmedikation weiter fortsetzen, wenn sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von einer Therapie profitierten. <u>Cross-over:</u> Patienten in der Vergleichsgruppe konnten bei Nachweis einer Tumorprogression gemäß den RECIST-Kriterien sowie der Bestätigung der Progression durch das BIRC auf die Behandlung mit Ceritinib wechseln.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt gab es vier Amendments des Studienprotokolls. Dabei ergaben sich die folgenden wesentlichen Änderungen: <u>Amendment 2 vom 23. Mai 2014:</u> - nach Studienbeginn (Randomisierung von 67 Patienten) - Ausweitung der Einschlusskriterien auf Patienten, die bereits

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		bis zu zwei vorangegangene Chemotherapie-Regime zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC erhalten hatten (zuvor Beschränkung auf nur eine vorangegangene Chemotherapie) Amendment 3 vom 26. März 2015: - nach Studienbeginn (Randomisierung von 191 Patienten) - Ergänzung einer weiteren Bedingung für die finale PFS-Analyse, nach der zum Zeitpunkt der Analyse alle Patienten ein Follow-up von mindestens 12 Wochen beendet haben oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen haben müssen, um die Zahl der Patienten mit einer Zensierung zum Zeitpunkt der Randomisierung zu reduzieren
4	Probanden / Patienten	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem (Stadium IIIB oder IV), nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die bereits mit einer Platin-basierten Chemotherapie und Crizotinib vorbehandelt sind
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines NSCLC mit einer ALK-Genumlagerung, nachgewiesen mittels des von der Food and Drug Administration (FDA) genehmigten Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit (Abbott Molecular Inc) 2. NSCLC im Stadium IIIB oder IV 3. Alter ≥ 18 Jahre 4. Lebenserwartung ≥ 12 Wochen 5. ECOG-Performance-Status 0-2 6. Vorbehandlung mit Crizotinib in der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation - Crizotinib-Behandlung für mindestens 21 Tage - Beendigung der Crizotinib-Behandlung aufgrund von Progression, Intoleranz oder einer anderen Ursache - keine Vorgaben in Bezug auf die Reihenfolge der Vorbehandlung mit Crizotinib bzw. Chemotherapie 7. Vorbehandlung mit ein oder zwei Chemotherapie-Regimen einschließlich einer Platin-basierten Chemotherapie in der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation - vorangegangene Therapie mit Bevacizumab bzw. Erhaltungstherapie (z. B. mit Bevacizumab) erlaubt, wenn diese Teil des Platin-basierten Therapieregimes war - eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie zählt als ein früheres Therapieregime, wenn das Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Therapieende auftrat - Chemotherapeutika, die im Rahmen eines 21-tägigen bzw. 28-tägigen Behandlungszyklus verabreicht werden, müssen für mindestens 2 Behandlungszyklen eingesetzt worden sein (es sei denn, die Behandlung wurde nach dem ersten Zyklus aufgrund einer Tumorprogression beendet) - Patienten sollen nicht sowohl Pemetrexed als auch Docetaxel im Rahmen einer Vortherapie erhalten haben

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		8. Nachweis einer progredienten Erkrankung bei der Aufnahme in die Studie 9. Mindestens eine messbare Läsion gemäß den RECIST-Kriterien (Version 1.1); eine vorhergehend bestrahlte Läsion gilt nur dann als Zielläsion, wenn diese seit der Bestrahlung klare Zeichen einer Krankheitsprogression aufweist 10. Toxizitäten bedingt durch frühere antineoplastische Therapien müssen bis zu einem CTCAE-Grad ≤ 1 abgeklungen sein (Ausnahme: Alopezie) 11. Bei der Screening-Visite müssen die folgenden Laborwerte vorliegen: - Leukozyten ≥ 4 x 10^9/l - Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1,5 x 10^9/l - Thrombozyten ≥ 100 x 10^9/l - Hämoglobin ≥ 9 g/dl - Serum-Kreatinin < 1,5 mg/dl und/oder Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min nach der Cockcroft-Gault-Formel - Gesamtbilirubin < 1,5 x ULN (upper limit of normal); bei Patienten mit Gilbert-Syndrom: Gesamtbilirubin < 3,0 x ULN oder direktes Bilirubin < 1,5 x ULN - Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Amino-transferase < 2,5 x ULN; bei Patienten mit Lebermetastasen jeweils < 5 x ULN - Alkalische Phosphatase < 5,0 x ULN - Serumamylase ≤ 2 x ULN - Serumlipase ≤ ULN - Nüchternblutzucker ≤ 175 mg/dl 12. Während des Screenings müssen die folgenden Laborwerte im Normalbereich liegen bzw. auf den Normalbereich eingestellt werden: - Kalium - Magnesium - Phosphor - Calcium 13. Unterschriebene Einwilligungserklärung 14. Bereitschaft und Fähigkeit, den Behandlungsplan zu befolgen sowie an den Studienvisiten, den Labortests und den weiteren Studienabläufen teilzunehmen <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem der Trägerstoffe für Ceritinib (mikrokristalline Cellulose, Mannitol, Polyvinylpyrrolidon, kolloidales Siliziumdioxid, Magnesiumstearat) 2. Vorgeschichte einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Pemetrexed, wenn der Prüfarzt Pemetrexed als Kontrollchemotherapie auswählt 3. Vorgeschichte einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Docetaxel oder anderen Arzneimitteln, die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Polysorbat 80 enthalten, wenn der Prüfarzt Docetaxel als Kontrollchemotherapie auswählt 4. Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen, die neurologisch instabil sind und in den zwei Wochen vor Studieneintritt zunehmende Dosen an Steroiden zur Kontrolle von ZNS-Symptomen benötigten 5. Vorgeschichte einer karzinomatösen Meningitis 6. Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung oder einer interstitiellen Pneumonitis einschließlich einer klinisch signifikanten Strahlenpneumonitis 7. Vorbehandlung mit einem ALK-Inhibitor ausgenommen Crizotinib 8. Antineoplastische Therapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC ausgenommen Crizotinib und höchstens zwei Chemotherapie-Regime 9. Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung eine Radiotherapie der Lunge erhielten oder die sich noch nicht von Toxizitäten einer Radiotherapie erholt haben (bei einer Radiotherapie anderer anatomischer Lokalisationen gilt eine Grenze von 2 Wochen; eine palliative Radiotherapie von Knochenläsionen ist auch innerhalb von 2 Wochen vor Behandlungsbeginn erlaubt) 10. Große chirurgische Eingriffe innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung (2 Wochen bei der Resektion von Hirnmetastasen) 11. Bestehen oder Vorgeschichte einer anderen malignen Erkrankung, die innerhalb der letzten 3 Jahre diagnostiziert wurde oder behandelt werden musste (Ausnahmen: vollständig entferntes Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder vollständig reseziertes Carcinoma in situ einer anderen Lokalisation) 12. Klinisch signifikante, unkontrollierte Herzerkrankung oder kardiales Ereignis innerhalb der letzten 6 Monate, z. B. - instabile Angina pectoris oder Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening - Vorgeschichte einer kongestiven Herzinsuffizienz (Klasse III-IV nach NYHA) - unkontrollierte Hypertonie, definiert als systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg - ventrikuläre Arrhythmie - andere kardiale Arrhythmie, die nicht durch eine medikamentöse Therapie kontrolliert wird - QTcF-Intervall > 470 ms 13. Beeinträchtigung der Magen-Darm-Funktion oder Vorliegen einer gastrointestinalen Erkrankung, die die Absorption von Ceritinib signifikant beeinträchtigen könnte (z. B. ulzerative Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, unkontrollierte Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder Malabsorptions-Syndrom) 14. Behandlung mit einem der folgenden Medikamente, die nicht mindestens eine Woche vor Beginn der Behandlung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mit Ceritinib und für die Dauer der Studie unterbrochen werden kann: - potente Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4/5 - Medikamente mit einer geringen therapeutischen Breite, die vor allem über CYP3A4/5 und/oder CYP2C9 metabolisiert werden - Medikamente, die das QT-Intervall verlängern oder eine Torsades-de-pointes-Tachykardie induzieren können 15. Patienten, die gegenwärtig mit Warfarin (Coumadin®) oder anderen Coumarin-Derivaten behandelt werden 16. Einnahme instabiler oder zunehmender Dosen an Cortico-steroide 17. Behandlung mit enzyminduzierenden Antiepileptika, die nicht mindestens eine Woche vor Beginn der Behandlung mit Ceritinib und für die Dauer der Studie unterbrochen werden kann 18. Schwangere oder stillende Frauen 19. Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung sowie für 3 Monate (im Kontrollarm für 6 Monate) nach Ende der Behandlung keine hocheffektive Verhütungs-methode verwenden 20. Sexuell aktive Männer, die während der Behandlung sowie für 3 Monate (im Kontrollarm für 6 Monate) nach Ende der Behandlung beim Geschlechtsverkehr kein Kondom tragen 21. Patienten mit anderen schweren, akuten oder chronischen Erkrankungen oder anomalen Laborwerten, die nach Ein-schätzung des Prüfarztes das Risiko einer Studienteilnahme erhöhen oder mit der Interpretation der Studienergebnisse interferieren könnten 22. Vorgeschichte einer Pankreatitis oder von durch eine Erkrankung des Pankreas bedingten erhöhten Amylase- oder Lipase-Werten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	99 Zentren in 20 Ländern (Belgien, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Libanon, Niederlande, Portugal, Russland, Schweiz, Singapur, Spanien, Türkei, UK, USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Interventionsgruppe (N = 115):</u> Ceritinib (750 mg qd) zur oralen Einnahme <u>Vergleichsgruppe (N = 116):</u> Pemetrexed (500 mg/m^2 i. v.) oder Docetaxel (75 mg/m^2 i. v.) nach Wahl des Prüfarztes, verabreicht jeweils am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus Ceritinib sollte täglich möglichst zur gleichen Tageszeit einge-nommen werden. Die Einnahme sollte dabei auf leeren Magen mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer leichten Mahlzeit erfolgen. Pemetrexed und Docetaxel wurden entsprechend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation appliziert. Die Dauer der Behandlung war nicht vorgegeben und wurde bis zur Tumorprogression, inakzeptabler Toxizität, einer Schwangerschaft, dem Beginn einer neuen antineoplastischen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Therapie, dem Tod oder der Therapiebeendigung durch den Prüfarzt oder den Patienten fortgesetzt. Begleitmedikation Patienten unter Pemetrexed erhielten zusätzlich eine Begleitmedikation mit Dexamethason (4 mg bid), die jeweils am Tag der Behandlung sowie am Tag zuvor und danach verabreicht wurde. Außerdem erhielten die Patienten Folsäure (400-1.000 µg qd) sowie Vitamin B12 (1 mg intramuskulär, 7 Tage vor Beginn der ersten Behandlung sowie zu Beginn jedes dritten Zyklus). Patienten unter Docetaxel erhielten eine Begleitmedikation mit Corticosteroiden (z. B. 8 mg bid Dexamethason), die jeweils am Tag der Behandlung sowie am Tag zuvor und danach verabreicht wurde. Alle Patienten erhielten bereits ab Tag 7 vor der Randomisierung eine Prämedikation mit Folsäure und Vitamin B12. Bei Patienten, die in den Ceritinib-Arm randomisiert wurden, wurde diese Begleitmedikation am Tag der Randomisierung beendet. Dosisreduktionen und Therapieunterbrechungen Bei nicht zu tolerierenden Nebenwirkungen waren in beiden Studienarmen Dosisreduktionen oder Therapieunterbrechungen möglich. Eine Dosisreduktion unter 300 mg qd Ceritinib war allerdings nicht gestattet. Patienten, die auch diese Dosierung nicht tolerieren konnten, mussten die Therapie beenden. Im Vergleichsarm erfolgten eventuelle Dosisanpassungen entsprechend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation
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	Das primäre Zielkriterium war: 1. Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS), beurteilt durch das BIRC - Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache - Evaluation der Krankheitsprogression mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC) - falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation - bei Patienten, die eine neue antineoplastische Therapie begannen, wurde die Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor dem Beginn der neuen Therapie zensiert Das wichtigste sekundäre Zielkriterium war: 1. Gesamtüberleben (overall survival, OS) - Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache - falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontakts

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Weitere sekundäre Zielkriterien waren: 1. Tumoransprechen, erhoben durch Prüfarzt und BIRC: a) Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR), definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) als bestes Ansprechen gemäß den RECIST-Kriterien b) Krankheitskontrollrate (disease control rate, DCR), definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten partiellen Ansprechen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) oder einer stabilen Erkrankung (bzw. weder CR noch Krankheitsprogression bei Patienten ohne messbare Läsionen zu Studienbeginn) als bestes Ansprechen gemäß den RECIST-Kriterien c) Zeit bis zum ersten Ansprechen, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR) Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation (bei Patienten ohne PFS-Ereignis) bzw. zum Zeitpunkt des maximalen Follow-ups (bei Patienten mit PFS-Ereignis) d) Dauer des Ansprechens, definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR) bis zur Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation - Tumorevaluation mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) 2. PFS, beurteilt durch den Prüfarzt - Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache - Evaluation der Krankheitsprogression mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt - falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation - bei Patienten, die eine neue antineoplastische Therapie begannen, wurde die Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor dem Beginn der neuen Therapie zensiert 3. Intrakranielles Tumoransprechen, erhoben durch das BIRC: a) Intrakranielle Gesamtansprechrate (overall intracranial response rate, OIRR), definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) von Hirnmetastasen als bestes Ansprechen gemäß den modifizierten RECIST-Kriterien b) Intrakranielle Krankheitskontrollrate (intracranial disease control rate, IDCR), definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten partiellen Ansprechen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) oder einer stabilen Erkrankung (bzw. weder CR noch Krankheitsprogression bei Patienten ohne messbare Hirnläsionen zu Studienbeginn) von Hirnmetastasen als bestes Ansprechen gemäß den modifizierten RECIST-Kriterien c) Dauer des intrakraniellen Ansprechens, definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR) von Hirnmetastasen bis zur intrakraniellen Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation - Einschluss nur von Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn - Tumorevaluation mittels radiologischer Evidenz auf Basis der modifizierten RECIST-Kriterien (Version 1.1), die zu Studienbeginn eine Auswahl von bis zu 5 Hirnläsionen als Zielläsionen erlauben 4. Sicherheit - kontinuierliche Überwachung und Klassifikation unerwünschter Ereignisse nach NCI (National Cancer Institute) CTCAE Version 4.03 bis 30 Tage nach der letzten Behandlung 5. Patientenberichtete Zielgrößen - Erhebung mit Hilfe der Fragebögen EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13, EQ-5D und LCSS 6. Pharmakokinetik <u>Erhebungszeitpunkte</u> Tumorevaluation mittels radiologischer sowie photographischer Evidenz beim Screening, zu Beginn des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression Erhebung patientenberichteter Zielgrößen beim Screening, zu Beginn des 2. und des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression Auch bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung wurden für alle Patienten Daten in Bezug auf ihr Überleben sowie den Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie erhoben. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, erfolgten außerdem weiterhin Tumorevaluationen sowie die Erhebung patientenberichteter Zielgrößen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder einer Schwangerschaft.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	Geplante Rekrutierungszahl: 236 Zahl der tatsächlich rekrutierten Patienten: 231 (nach einer Randomisierung im Verhältnis 1:1 erhielten 115 Patienten Ceritinib und 116 Patienten eine Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde unter Berücksichtigung des primären Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“ bestimmt. Um eine Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 3 Monaten im Chemotherapie-Arm auf 5 Monate im Ceritinib-Arm bzw. ein Hazard Ratio von 0,6 mit einer Power von 90% und einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 nachweisen zu können, wurde eine Mindestzahl von 161 PFS-Ereignissen errechnet. Basierend auf der Annahme einer 17-monatigen Rekrutierungsperiode, einer zunehmenden Rekrutierungsrate in den ersten 6 Monaten bzw. einer stabilen Rekrutierungsrate von 15 Patienten pro Monat in den darauffolgenden Monaten, einer Dropout-Rate von 15% sowie einem Randomisierungs-Verhältnis von 1:1, ergab sich so ein Minimum von 236 zu rekrutierenden Patienten (Berechnung mit East 5.4 Software).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für den primären Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ war keine Interimsanalyse geplant. Für den wichtigsten sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden drei Auswertungen geplant: eine erste Interimsanalyse zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse, eine weitere Interimsanalyse nach 171 erwarteten Todesfällen sowie eine finale Analyse nach circa 196 erwarteten Todesfällen. Das globale α-Niveau von 2,5% wurde dabei mit Hilfe einer alpha spending Funktion nach Lan-DeMets (O’Brien-Fleming) kontrolliert. Bei Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ konnte die Studie vorzeitig beendet werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines IRT (Interactive Response Technology)-Systems.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und war stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden).
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	Vor Therapiebeginn wurde jedem Patienten mit Hilfe des IRT-Systems eine Randomisierungsnummer zugeteilt, durch die der Patient einem der beiden Studienarme zugewiesen wurde.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines IRT-Systems. Nach Verifizierung aller verfügbaren Anforderungen kontaktierte das Studienpersonal des Zentrums das IRT-System, durch das der Patient einem der beiden Studienarme zugewiesen wurde. Die Behandlungsfolge war dabei weder für das Studienpersonal noch für den Patienten vorherzusehen.
11	Verblindung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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?	Da es sich um eine offene Studie handelt, war sowohl Ärzten als auch Patienten die Zuteilung der Studienmedikation bekannt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es wurden folgende relevante Analysepopulationen festgelegt: 1. FAS (Full Analysis Set)-Population - Auswertung aller randomisierten Patienten entsprechend dem Intention-to-treat (ITT)-Prinzip 2. Sicherheitspopulation - Auswertung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation („as treated“) 3. PPS (Per-Protocol Set)-Population - Auswertung aller Patienten der FAS-Population, die eine adäquate Tumorevaluation zu Studienbeginn sowie mehr als 5 Wochen nach Studienbeginn hatten (es sei denn, eine Progression trat bereits vor diesem Zeitpunkt auf) und bei denen es zu keiner relevanten Protokollverletzung gekommen war - Relevante Protokollverletzungen waren z. B. • keine histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines NSCLC mit ALK-Genumlagerung • kein NSCLC im Stadium IIIB oder IV • Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen, die neurologisch instabil sind und in den zwei Wochen vor Studieneintritt zunehmende Dosen an Steroiden zur Kontrolle von ZNS-Symptomen benötigten • Vorgeschichte einer karzinomatösen Meningitis • ECOG-Performance-Status 3 oder 4 beim Screening • keine Vorbehandlung mit Crizotinib • keine Vorbehandlung mit einer Chemotherapie • kein Nachweis einer progredienten Erkrankung bei Studieneintritt • Vorbehandlung mit einer nicht mit den Vorgaben des Studienprotokolls übereinstimmenden Therapie <u>Statistische Methoden zur Bewertung relevanter Zielkriterien:</u> 1. Progressionsfreies Überleben - Schätzung des progressionsfreien Überlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Vergleich der Behandlungsgruppen mittels eines Log-rank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 2. Gesamtüberleben - Schätzung des Gesamtüberlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels eines Log-rank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 3. Gesamtansprechrate (ORR) / Krankheitskontrollrate (DCR) - Angabe des Anteils der Patienten mit ORR/DCR - p-Wert für den Gruppenvergleich basierend auf einem Chi-Quadrat-Test 4. Intrakranielle Gesamtansprechrate (OIRR) / Intrakranielle Krankheitskontrollrate (IDCR) - Angabe des Anteils der Patienten mit OIRR/IDCR - p-Wert für den Gruppenvergleich basierend auf einem Chi-Quadrat-Test 5. Zeit bis zum ersten Ansprechen - Schätzung der Zeit bis zum ersten Ansprechen mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode 6. Dauer des (intrakraniellen) Ansprechens - Schätzung der Dauer des Ansprechens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode (nur Responder) 7. Sicherheit - Zusammenfassung der Daten mittels deskriptiver Statistik - Schätzung der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels eines Log-rank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 8. Patientenberichtete Zielgrößen - Schätzung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels eines Log-rank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen:</u> Für die Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“ sowie „Gesamtüberleben“ wurden a priori geplante Subgruppen-analysen zu den folgenden Subgruppenmerkmalen dargestellt:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) - Geschlecht (männlich vs. weiblich) - ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) - Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) - Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik) - Hautfarbe (kaukasisch vs. asiatisch vs. schwarz vs. andere) - Raucherstatus (Nie-Raucher vs. Ex-Raucher vs. Raucher) - Tumorlast (SOD der Zielläsionen < Median vs. SOD der Zielläsionen ≥ Median) - Ansprechen auf die vorangegangene Crizotinib-Therapie (CR/PR vs. nicht CR/PR) - Hirnmetastasen zu Studienbeginn, evaluiert durch das BIRC gemäß den RECIST-Kriterien Version 1.1 (vorhanden vs. nicht vorhanden) (nur für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“) Für sicherheitsrelevante Endpunkte wurde außerdem eine Analyse des Effekts in folgenden präspezifizierten Subgruppen durchgeführt: - Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) - Geschlecht (männlich vs. weiblich) - ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) - Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) - Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik) - Hautfarbe (kaukasisch vs. asiatisch vs. schwarz vs. andere) Für die Endpunkte aus den Komplexen „Tumoransprechen“, „Krankheitssymptomatik“, „Gesundheitszustand“, „Lebensqualität“ und „Verträglichkeit“ wurden – sofern noch nicht a priori geplant – Subgruppenanalysen zu den folgenden Merkmalen post hoc durchgeführt: - Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) - Geschlecht (männlich vs. weiblich) - ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) - Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) - Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik) <u>Sensitivitätsanalysen:</u> Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurden die folgenden a priori geplanten Sensitivitätsanalysen durchgeführt: - Wiederholung der primären Auswertung (basierend auf der Tumorevaluation durch das BIRC) basierend auf der Tumorevaluation durch den Prüfarzt - Wiederholung der primären Auswertung für die PPS- sowie die Sicherheitspopulation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Wiederholung der primären Auswertung unter Berücksichtigung der Randomisierungsstrata aus der klinischen Datenbank - Wiederholung der primären Auswertung mit Hilfe einer unstratifizierten Analyse (Cox-Modell und Logrank-Test) - Auswertung des progressionsfreien Überlebens basierend auf Progressionsereignissen festgestellt entweder durch das BIRC oder den Prüfarzt (je nachdem, welches Ereignis früher eintrat) - Wiederholung der primären Auswertung unter Berücksichtigung des Beginns einer neuen antineoplastischen Therapie als Ereignis - Wiederholung der primären Auswertung ohne Berücksichtigung des Beginns einer neuen antineoplastischen Therapie als Zensierungsgrund, da auch nach dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie weiterhin Tumorevaluationen erfolgten - Wiederholung der primären Auswertung unter Berücksichtigung einer Progression nach zwei fehlenden Tumorevaluationen als Ereignis Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden die folgenden präspezifizierten Sensitivitätsanalysen dargestellt: - Wiederholung der primären Auswertung für die PPS-Population - Adjustierung des Cross-over-Effekts mit Hilfe der RPSFT (rank-preserving structural failure time)-Methode (169;170) Auch für den Endpunkt „Tumoransprechen“ (ORR, DCR, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens) wurde eine Auswertung basierend auf den Tumorevaluationen durch das BIRC sowie den Prüfarzt durchgeführt. <u>Adjustierung für multiples Testen</u>: Die Auswertung des wichtigsten sekundären Endpunkts „Gesamtüberleben“ sollte nur bei Nachweis eines signifikanten Unterschieds in Bezug auf den primären Endpunkt erfolgen (hierarchische Testprozedur).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl der randomisierten Patienten - Ceritinib: n = 115 - Chemotherapie: n = 116 b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten: - Ceritinib: n = 115 - Chemotherapie: n = 113 c) Anzahl der bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten: - Ceritinib: n = 115 - Chemotherapie: n = 116

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Anzahl der Patienten, die die Therapie zum Zeitpunkt der Primäranalyse am 26. Januar 2016 beendet hatten: 1. Ceritinib: 82 von 115 (71,3%) - Krankheitsprogression: n = 56 - Tod: n = 9 - unerwünschte Ereignis: n = 6 - Entscheidung des behandelnden Arztes: n = 5 - Entscheidung des Patienten: n = 6 2. Chemotherapie: 108 von 116 (93,1%) - Krankheitsprogression: n = 82 - Tod: n = 5 - unerwünschte Ereignis: n = 8 - Entscheidung des behandelnden Arztes: n = 5 - Entscheidung des Patienten: n = 8
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der Einschreibungszeitraum war zwischen Juli 2013 und November 2015. Die Primäranalyse fand am 26. Januar 2016 statt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

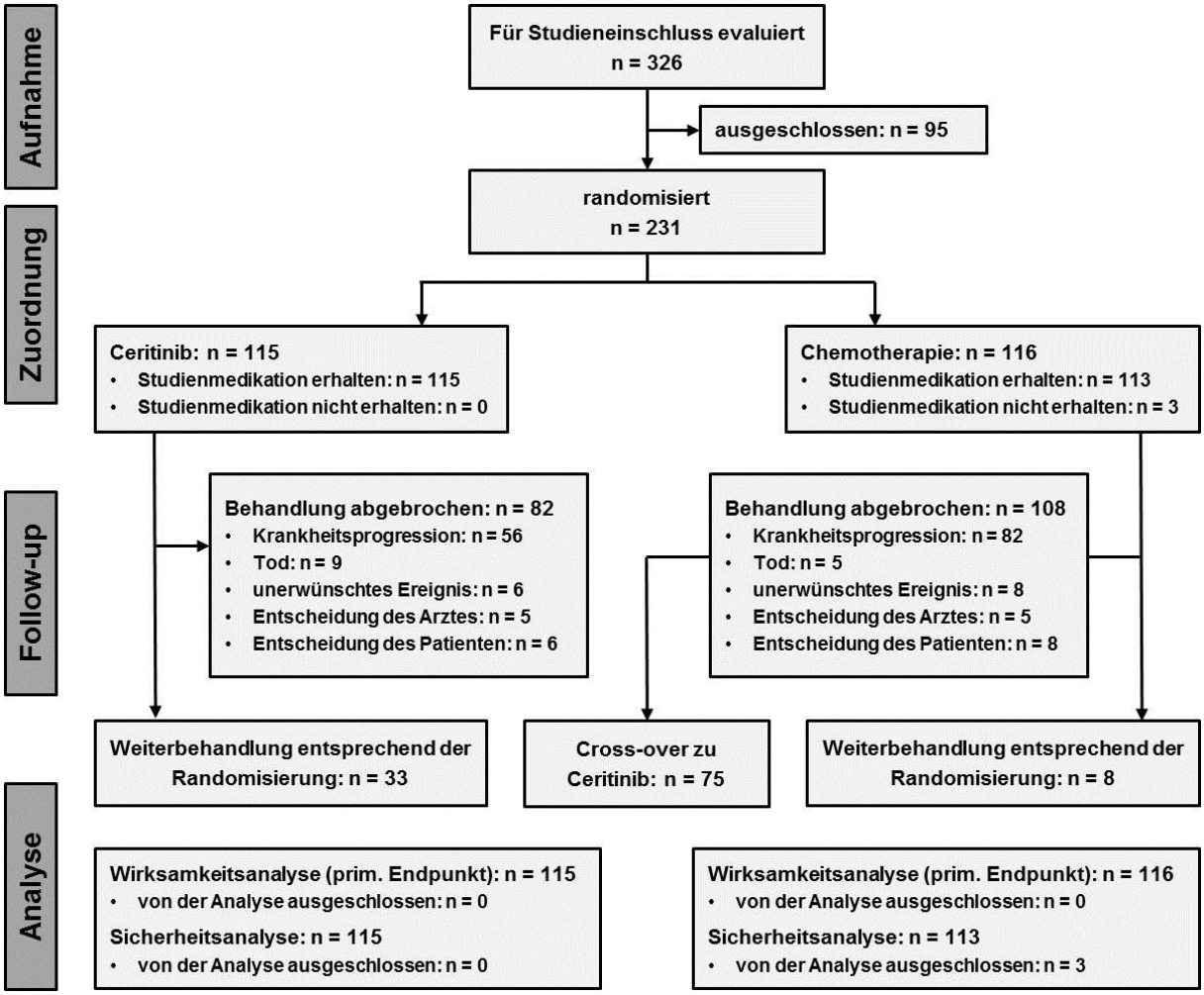

Abbildung 4-68: Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie ASCEND-5 (Primäranalyse vom 26. Januar 2016)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-86 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASCEND-5 (CLDK378A2303)

Studie: ASCEND-5 (CLDK378A2303)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Novartis Pharma GmbH. CLDK378A2303: A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib. Clinical Study Report. 2016.	(118)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor (118).

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (118). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Knochenmarksuppression, Flüssigkeitsretention, Neuropathie und Alopezie unter Docetaxel) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (118). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Knochenmarksuppression, Flüssigkeitsretention, Neuropathie und Alopezie unter Docetaxel) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gab. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, allerdings führt eine fehlende Verblindung – insofern die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung wie im vorliegenden Fall gewährleistet ist – nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen (13;123-125). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie ASCEND-5 daher als „niedrig“ eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (118). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Knochenmarksuppression, Flüssigkeitsretention, Neuropathie und Alopezie unter Docetaxel) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da ein hoher Anteil der Patienten (64,7%) aufgrund der im Studienprotokoll festgelegten Möglichkeit zum Cross-over nach der Krankheitsprogression von der Kontrollbehandlung auf die Therapie mit Ceritinib wechselte (118), muss von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Ceritinib ausgegangen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da die Erhebung des Gesamtüberlebens unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist. Allerdings muss von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden, da ein hoher Anteil der Patienten (64,7%) aufgrund der im Studienprotokoll festgelegten Möglichkeit zum Cross-over nach der Krankheitsprogression von der Kontrollbehandlung auf die Therapie mit Ceritinib wechselte und die Auswirkungen der Ceritinib-Therapie in der ITT-Analyse somit auch in den Vergleichsarm der Studie eingehen. Die beschriebene Verzerrung führt dabei zu einer Überschätzung der Überlebenszeit im Vergleichsarm, wirkt sich also zuungunsten von Ceritinib aus. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Die Beurteilung der radiologischen und photographischen Evidenz erfolgte nicht nur durch den Prüfarzt, sondern auch durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), dem die Behandlungszuteilung nicht bekannt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Zudem erfolgte die Evaluation der radiologischen und photographischen Evidenz nicht nur durch den Prüfarzt, sondern auch durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), so dass bei der Analyse der entsprechenden Zielgrößen von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden kann. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ daher als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Tumoransprechen – Gesamtansprechrate

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung der radiologischen und photographischen Evidenz erfolgte nicht nur durch den Prüfarzt, sondern auch durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), dem die Behandlungszuteilung nicht bekannt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Zudem erfolgte die Evaluation der radiologischen und photographischen Evidenz nicht nur durch den Prüfarzt, sondern auch durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), so dass bei der Analyse der entsprechenden Zielgrößen von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden kann. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Tumoransprechen – Gesamtansprechrate“ daher als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Tumoransprechen – Krankheitskontrollrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung der radiologischen und photographischen Evidenz erfolgte nicht nur durch den Prüfarzt, sondern auch durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), dem die Behandlungszuteilung nicht bekannt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Zudem erfolgte die Evaluation der radiologischen und photographischen Evidenz nicht nur durch den Prüfarzt, sondern auch durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), so dass bei der Analyse der entsprechenden Zielgrößen von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden kann. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Tumoransprechen – Krankheitskontrollrate“ daher als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Tumoransprechen – Zeit bis zum ersten Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung der radiologischen und photographischen Evidenz erfolgte nicht nur durch den Prüfarzt, sondern auch durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), dem die Behandlungszuteilung nicht bekannt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Zudem erfolgte die Evaluation der radiologischen und photographischen Evidenz nicht nur durch den Prüfarzt, sondern auch durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), so dass bei der Analyse der entsprechenden Zielgrößen von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden kann. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Tumoransprechen – Zeit bis zum ersten Ansprechen“ daher als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung der radiologischen und photographischen Evidenz erfolgte nicht nur durch den Prüfarzt, sondern auch durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), dem die Behandlungszuteilung nicht bekannt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um einen Sonderfall, bei dem eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip (in Bezug auf den Einschluss aller Patienten) nicht sinnvoll wäre.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Zudem erfolgte die Evaluation der radiologischen und photographischen Evidenz nicht nur durch den Prüfarzt, sondern auch durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), so dass bei der Analyse der entsprechenden Zielgrößen von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden kann. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens“ daher als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Intrakranielles Tumoransprechen – Intrakranielle Gesamtansprechrate

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Evaluation der radiologischen Evidenz zur Beurteilung des intrakraniellen Tumoransprechens erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), dem die Behandlungszuteilung nicht bekannt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um einen Sonderfall, bei dem eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip (in Bezug auf den Einschluss aller Patienten) nicht sinnvoll wäre.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, allerdings erfolgte die Evaluation der radiologischen Evidenz durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), so dass bei der Analyse der entsprechenden Zielgrößen von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden kann. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Intrakranielles Tumoransprechen – Intrakranielle Gesamtansprechrate“ daher als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Intrakranielles Tumoransprechen – Intrakranielle Krankheitskontrollrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Evaluation der radiologischen Evidenz zur Beurteilung des intrakraniellen Tumoransprechens erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), dem die Behandlungszuteilung nicht bekannt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um einen Sonderfall, bei dem eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip (in Bezug auf den Einschluss aller Patienten) nicht sinnvoll wäre.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, allerdings erfolgte die Evaluation der radiologischen Evidenz durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), so dass bei der Analyse der entsprechenden Zielgrößen von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden kann. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Intrakranielles Tumoransprechen – Intrakranielle Krankheitskontrollrate“ daher als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Intrakranielles Tumoransprechen – Dauer des intrakraniellen Ansprechens

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Evaluation der radiologischen Evidenz zur Beurteilung des intrakraniellen Tumoransprechens erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), dem die Behandlungszuteilung nicht bekannt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um einen Sonderfall, bei dem eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip (in Bezug auf den Einschluss aller Patienten) nicht sinnvoll wäre.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, allerdings erfolgte die Evaluation der radiologischen Evidenz durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), so dass bei der Analyse der entsprechenden Zielgrößen von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden kann. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Intrakranielles Tumoransprechen – Dauer des intrakraniellen Ansprechens“ daher als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (118). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Knochenmarksuppression, Flüssigkeitsretention, Neuropathie und Alopezie unter Docetaxel) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (5,4 Monate vs. 1,6 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (118). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Knochenmarksuppression, Flüssigkeitsretention, Neuropathie und Alopezie unter Docetaxel) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (5,4 Monate vs. 1,6 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik (LCSS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (118). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Knochenmarksuppression, Flüssigkeitsretention, Neuropathie und Alopezie unter Docetaxel) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (5,4 Monate vs. 1,6 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (118). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Knochenmarksuppression, Flüssigkeitsretention, Neuropathie und Alopezie unter Docetaxel) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (5,4 Monate vs. 1,6 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (118). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Knochenmarksuppression, Flüssigkeitsretention, Neuropathie und Alopezie unter Docetaxel) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (5,4 Monate vs. 1,6 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (118). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Knochenmarksuppression, Flüssigkeitsretention, Neuropathie und Alopezie unter Docetaxel) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (5,4 Monate vs. 1,6 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (118). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Knochenmarksuppression, Flüssigkeitsretention, Neuropathie und Alopezie unter Docetaxel) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (115 der 115 Patienten in der Ceritinib-Gruppe und 113 der 116 Patienten in der Chemotherapie-Gruppe) (118).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die mittlere Behandlungsdauer betrug 36,4 Wochen im Interventionsarm im Vergleich zu 13,4 Wochen im Vergleichsarm. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten ist von einer Verzerrung zuungunsten der Ceritinib-Therapie auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größten Teils objektive Kriterien herangezogen werden, wie zum Beispiel bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses (133). Allerdings ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der deutlich längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm (mittlere Behandlungsdauer 36,4 Wochen) gegenüber dem Vergleichsarm (mittlere Behandlungsdauer 13,4 Wochen) nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können und auch die Hazard Ratios aufgrund einer möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen potenziell verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten der Ceritinib-Therapie führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt (siehe Abschnitt 4.4.1).

Endpunkt: Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (118). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Knochenmarksuppression, Flüssigkeitsretention, Neuropathie und Alopezie unter Docetaxel) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (115 der 115 Patienten in der Ceritinib-Gruppe und 113 der 116 Patienten in der Chemotherapie-Gruppe) (118).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die mittlere Behandlungsdauer betrug 36,4 Wochen im Interventionsarm im Vergleich zu 13,4 Wochen im Vergleichsarm. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten ist von einer Verzerrung zuungunsten der Ceritinib-Therapie auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größten Teils objektive Kriterien herangezogen werden, wie zum Beispiel bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses (133). Allerdings ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der deutlich längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm (mittlere Behandlungsdauer 36,4 Wochen) gegenüber dem Vergleichsarm (mittlere Behandlungsdauer 13,4 Wochen) nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können und auch die Hazard Ratios aufgrund einer möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen potenziell verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten der Ceritinib-Therapie führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt (siehe Abschnitt 4.4.1).

Endpunkt: Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (118). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Knochenmarksuppression, Flüssigkeitsretention, Neuropathie und Alopezie unter Docetaxel) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (115 der 115 Patienten in der Ceritinib-Gruppe und 113 der 116 Patienten in der Chemotherapie-Gruppe) (118).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die mittlere Behandlungsdauer betrug 36,4 Wochen im Interventionsarm im Vergleich zu 13,4 Wochen im Vergleichsarm. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten ist von einer Verzerrung zuungunsten der Ceritinib-Therapie auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größten Teils objektive Kriterien herangezogen werden, wie zum Beispiel bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses (133). Allerdings ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der deutlich längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm (mittlere Behandlungsdauer 36,4 Wochen) gegenüber dem Vergleichsarm (mittlere Behandlungsdauer 13,4 Wochen) nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können und auch die Hazard Ratios aufgrund einer möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen potenziell verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten der Ceritinib-Therapie führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt (siehe Abschnitt 4.4.1).

Endpunkt: Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (118). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Knochenmarksuppression, Flüssigkeitsretention, Neuropathie und Alopezie unter Docetaxel) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (115 der 115 Patienten in der Ceritinib-Gruppe und 113 der 116 Patienten in der Chemotherapie-Gruppe) (118).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die mittlere Behandlungsdauer betrug 36,4 Wochen im Interventionsarm im Vergleich zu 13,4 Wochen im Vergleichsarm. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten ist von einer Verzerrung zuungunsten der Ceritinib-Therapie auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größten Teils objektive Kriterien herangezogen werden, wie zum Beispiel bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses (133). Allerdings ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der deutlich längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm (mittlere Behandlungsdauer 36,4 Wochen) gegenüber dem Vergleichsarm (mittlere Behandlungsdauer 13,4 Wochen) nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können und auch die Hazard Ratios aufgrund einer möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen potenziell verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten der Ceritinib-Therapie führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt (siehe Abschnitt 4.4.1).

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O’Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: