Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Crizotinib (XALKORI®)

Pfizer Pharma GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Limited

Modul 4A und 4B

Behandlung von erwachsenen Patienten mit ROS1positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom

> Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	
Abbildungsverzeichnis	
Abkürzungsverzeichnis	
Modul 4 – allgemeine Informationen	
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	
4.2 Methodik	
4.2.1 Fragestellung	
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	
4.2.3 Informationsbeschaffung	
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	50
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen	
Studien	
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	
4.2.5.3 Meta-Analysen	
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutze	
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertende	
Arzneimittel	
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewerten	
Arzneimittel	
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	74
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden	
Arzneimittel	
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – Ro	
mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	
4.3.1.3.1 <endpunkt xxx=""> – RCT</endpunkt>	
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollie	
Studien	
4.3.2 Weitere Unterlagen	
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	82

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte	
Vergleiche	
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	82
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	
4.3.2.1.3.1 <endpunkt xxx=""> – indirekte Vergleiche aus RCT</endpunkt>	
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien	
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte	
vergleichende Studien	86
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	
4.3.2.2.3.1 <endpunkt xxx=""> – nicht randomisierte vergleichende Studien.</endpunkt>	
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende	
Studien	88
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen	
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere	0>
Untersuchungen	89
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere	
Untersuchungen	
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern– weitere) 1
Untersuchungen	93
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool – weitere Untersuchungen	
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen	
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	
4.3.2.3.3.1 Morbidität: Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen	
4.3.2.3.3.1 Morbidität: Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen	
4.3.2.3.3.3 Morbidität: Zeit bis zum Tumoransprechen – weitere	120
	122
Untersuchungen	123
	126
16 – weitere Untersuchungen	120
4.3.2.3.3.5 Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere	120
Untersuchungen	
4.3.2.3.3.6 Mortalität: Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen .	134
4.3.2.3.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Morbidität (PRO):	1.40
EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen	140
4.3.2.3.3.8 Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 – weitere	1.10
Untersuchungen	
4.3.2.3.3.9 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – weitere	
Untersuchungen	
4.3.2.3.3.10 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	170
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit	
und Ausmaß	171

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer	
Zusatznutzen besteht	. 188
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	. 188
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und	
weiterer Untersuchungen	. 188
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da	
valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	. 190
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	. 190
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien	. 192
4.7 Referenzliste	. 193
Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	. 200
Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern	. 206
Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente	
mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	. 208
Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in	
Studienregistern)	. 211
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	. 248
Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	. 288

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien - RCT	19
Tabelle 4-2: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien – Nicht-RCT	20
Tabelle 4-3: Vergleich der meta-analytisch ausgewerteten objektiven Ansprechrate zwischen Crizotinib bei nicht-vorbehandelten Patienten mit ROS1- bzw. ALK-positivem NSCLC und Chemotherapie (platinbasierte Pemetrexed-Kombitherapie) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Anwendungsgebiet A)	
Tabelle 4-4: Vergleich weiterer patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkte zwischen Crizotinib bei nicht-vorbehandelten Patienten mit ROS1- bzw. ALK-positivem NSCLC und Chemotherapie (platinbasierte Pemetrexed-Kombitherapie) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Anwendungsgebiet A)	25
Tabelle 4-5: Vergleich der meta-analytisch ausgewerteten patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte zwischen Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ROS1-bzw. ALK-positivem NSCLC und Chemotherapie (Pemetrexed/Docetaxel) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Anwendungsgebiet B)	27
Tabelle 4-6: Vergleich weiterer patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkte zwischen Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ROS1- bzw. ALK-positivem NSCLC und Chemotherapie (Pemetrexed/Docetaxel) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Anwendungsgebiet B)	28
Tabelle 4-7: Vergleich meta-analytisch ausgewerteter patientenrelevanter Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit zwischen Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ROS1-bzw. ALK-positivem NSCLC und Chemotherapie (Pemetrexed/Docetaxel) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Anwendungsgebiet B)	32
Tabelle 4-8: Vergleich weiterer patientenrelevanter Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit zwischen Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ROS1-bzw. ALK-positivem NSCLC und Chemotherapie (Pemetrexed/Docetaxel) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Anwendungsgebiet B)	33
Tabelle 4-9: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	37
Tabelle 4-10: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien - RCT	44
Tabelle 4-11: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien – Nicht-RCT	
Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74

Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <endpunkt xxx=""></endpunkt>	79
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <endpunkt xxx=""> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</endpunkt>	
Tabelle 4-23: Ergebnisse für <endpunkt xxx=""> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</endpunkt>	80
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	83
Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	83
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <endpunkt xxx=""></endpunkt>	84
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für < Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	84
Tabelle 4-28: Ergebnisse für < Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	85
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	87
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <endpunkt xxx=""></endpunkt>	87
Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte für < Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	88
Tabelle 4-32: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-35: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie A8081001) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-39: NSCLC Vorbehandlungen (Studie A8081001) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 102
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie Goto 2016) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-41: NSCLC Vorbehandlungen (Studie Goto 2016) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 103
Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie Mazières 2015) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 104
Tabelle 4-43: NSCLC Vorbehandlungen (Studie Mazières 2015) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie Moro-Sibilot 2015) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 105
Tabelle 4-45: NSCLC Vorbehandlungen (Moro-Sibilot 2015) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 105
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie Scheffler 2015) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 106
Tabelle 4-47: NSCLC Vorbehandlungen (Studie Scheffler 2015) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie Chiari 2014) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-49: NSCLC Vorbehandlungen (Studie Chiari 2014) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 107
Tabelle 4-50: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie Bennati 2015) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-51: NSCLC Vorbehandlungen (Studie Bennati 2015) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie Oz 2015) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-53: NSCLC Vorbehandlungen (Studie Oz 2015) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-54: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 112
Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 114
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen.	. 115
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen	117
Tabelle 4-58: Operationalisierung von Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen.	120

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen	121
Tabelle 4-60: Operationalisierung von Zeit bis zum Tumoransprechen – weitere Untersuchungen	123
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Zeit bis zum Tumoransprechen – weitere Untersuchungen	124
Tabelle 4-62: Operationalisierung von Krankheitskontrollrate zu Woche 8 und zu Woche 16 – weitere Untersuchungen	126
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Krankheitskontrollrate zu Woche 8 und zu Woche 16 – weitere Untersuchungen	127
Tabelle 4-64: Meta-Analyse für Krankheitskontrollrate zu Woche 16 – weitere Untersuchungen	128
Tabelle 4-65: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen	129
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen	131
Tabelle 4-67: Operationalisierung von Zeit bis zur Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen	134
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen	136
Tabelle 4-69: Meta-Analyse für Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten – weitere Untersuchungen	139
Tabelle 4-70: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen	140
Tabelle 4-71: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen	141
Tabelle 4-72: Operationalisierung von EORTC QLQ-LC13 – weitere Untersuchungen	143
Tabelle 4-73: Ergebnisse für EORTC QLQ-LC13 – weitere Untersuchungen	144
Tabelle 4-74: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	147
Tabelle 4-75: Ergebnisse Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	150
Tabelle 4-76: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	154
Tabelle 4-77: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten – weitere Untersuchungen	155
Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für Objektive Ansprechrate – Studie A8081001 weitere Untersuchungen	158
Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für Objektive Ansprechrate – Studie Goto 2016 weitere Untersuchungen	159
Tabelle 4-80: Meta-Analyse für Objektive Ansprechrate für nicht-vorbehandelte Patienten – weitere Untersuchungen (Anwendungsgebiet A)	
Tabelle 4-81: Meta-Analyse für Objektive Ansprechrate für vorbehandelte Patienten – weitere Untersuchungen (Anwendungsgebiet B)	161
Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen Studie A8081001	162

Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen Studie A8081001	163
Tabelle 4-84: Übersicht über die Ergebnisse der Meta-Analyse für ORR für nichtvorbehandelte Patienten (Anwendungsgebiet A)	165
Tabelle 4-85: Übersicht über die Ergebnisse der Meta-Analysen aller berichteter Endpunkte für vorbehandelte Patienten (Anwendungsgebiet B)	165
Tabelle 4-86: Übersicht über die Ergebnisse berichteter Endpunkte zu mehr als einer Studie jedoch ohne Meta-Analyse für vorbehandelte Patienten (Anwendungsgebiet B)	166
Tabelle 4-87: Vergleich der meta-analytisch ausgewerteten objektiven Ansprechrate zwischen Crizotinib bei nicht-vorbehandelten Patienten mit ROS1- bzw. ALK-positivem NSCLC und Chemotherapie (platinbasierte Pemetrexed-Kombitherapie) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Anwendungsgebiet A)	174
Tabelle 4-88: Vergleich weiterer patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkte zwischen Crizotinib bei nicht-vorbehandelten Patienten mit ROS1- bzw. ALK-positivem NSCLC und Chemotherapie (platinbasierte Pemetrexed-Kombitherapie) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Anwendungsgebiet A)	175
Tabelle 4-89: Vergleich der meta-analytisch ausgewerteten patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte zwischen Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ROS1-bzw. ALK-positivem NSCLC und Chemotherapie (Pemetrexed/Docetaxel) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Anwendungsgebiet B)	177
Tabelle 4-90: Vergleich weiterer patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkte zwischen Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ROS1- bzw. ALK-positivem NSCLC und Chemotherapie (Pemetrexed/Docetaxel) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Anwendungsgebiet B)	178
Tabelle 4-91: Vergleich meta-analytisch ausgewerteter patientenrelevanter Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit zwischen Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ROS1-bzw. ALK-positivem NSCLC und Chemotherapie (Pemetrexed/Docetaxel) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Anwendungsgebiet B)	181
Tabelle 4-92: Vergleich weiterer patientenrelevanter Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit zwischen Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ROS1-bzw. ALK-positivem NSCLC und Chemotherapie (Pemetrexed/Docetaxel) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Anwendungsgebiet B)	183
Tabelle 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	188
Tabelle 4-94: Liste der eingeschlossenen Studie und der zugehörigen Quellen	192
Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie A8081001	249
Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Goto 2016	258
Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Mazières 2015	264
Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Moro-Sibilot 2015	268
Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Scheffler 2015	274
Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Chiari 2014	279
Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bennati 2015	282

Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Oz 2015	. 285
Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie A8081001	289
Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Goto 2016	292
Tabelle 4-105 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Mazières 2015	295
Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Moro-Sibilot 2015	. 298
Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Scheffler 2015	301
Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Chiari 2014	304
Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Bennati 2015	307
Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Oz 2015	310

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Auswirkungen von Switching auf Mortalitätsbezogene Endpunkte	54
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beispiel-Grafik)	72
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beispiel-Grafik)	91
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Abbildung 6: Forestplot der Meta-Analyse für Krankheitskontrollrate zu Woche 16 – weitere Untersuchungen	128
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt PFS (Studie: A8081001)	132
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt PFS (Studie: Goto 2016)	132
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt PFS (Studie: Mazières 2015)	133
Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt OS (Studie: A8081001)	137
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt OS (Studie: Moro-Sibilot 2015)	138
Abbildung 12: Forestplot der Meta-Analyse für Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten – weitere Untersuchungen	139
Abbildung 13: Forestplot der Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignissse – weitere Untersuchungen	155
Abbildung 14: Forestplot der Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten – weitere Untersuchungen	156
Abbildung 15: Forestplot der Meta-Analyse für Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen (nicht-vorbehandelte Patienten, Anwendungsgebiet A)	160
Abbildung 16: Forestplot der Meta-Analyse für Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen (vorbehandelte Patienten, Anwendungsgebiet B)	161
Abbildung 17: Flussdiagramm der Studie A8081001	257
Abbildung 18: Flussdiagramm der Studie Goto 2016	263
Abbildung 19: Flussdiagramm der Studie Mazières 2015	267
Abbildung 20: Flussdiagramm der Studie Moro-Sibilot 2015	273
Abbildung 21: Flussdiagramm der Studie Scheffler 2015	
Abbildung 22: Flussdiagramm der Studie Chiari 2014	281
Abbildung 23: Flussdiagramm der Studie Bennati 2015	284
Abbildung 24: Flussdiagramm der Studie Oz 2015	

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ALCL	Anaplastisch-großzelliges Lymphom (anaplastic large cell lymphoma)
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BID	zweimal täglich (bidaily)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (complete response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Krankheits-Kontrollrate (Disease Control Rate)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG-PS	ECOG-Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EOT	Behandlungsende (End of Treatment)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESMO-MCBS	European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale
FACT-L	Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung
FDA	Food and Drug Administration
INR	International Normalized Ratio
IRR	unabhängige radiologische Tumorbeurteilung (independent radiology review)
ITT	Intention to treat
LCS	Lung Cancer Subscale
MTC	Mixed Treatment Comparison
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
ORR	Objektive Ansprechrate (Overall Response Rate)

Abkürzung	Bedeutung
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PK	Pharmakokinetik
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Thromboplastinzeit (prothrombin time)
PTT	partielle Thromboplatinzeit (partial thromboplastin time)
QTc	Frequenzorientierte QT-Zeit (Corrected QT Interval) – elektrokardiographischer Messwert
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ROS1	c-ros oncogene 1
RPSFTM	Rank-Preserving Structural Failure Time Model
RTK	Rezeptor-Tyrosinkine
SD	stabiler Krankheitszustand (stable disease)
SFDA	frühere asiatische Zulassungsbehörde (State Food and Drug Administration)
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Zeit bis zum Tumoransprechen (Time to Tumor Response)
UE	Unerwünschte Ereignisse
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 0)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Die Indikationserweiterung zur Behandlung Erwachsener mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC, auf welche sich dieses Nutzendossier bezieht, wurde am 25.08.2016 durch die EU-Kommission erteilt. Wegen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA wird die Indikationserweiterung in zwei Anwendungsgebiete unterteilt: Anwendungsgebiet A bei nicht-vorbehandelten Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC und Anwendungsgebiet B bei vorbehandelten Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC.

Es werden daher die folgenden Fragestellungen im hier vorliegenden Modul 4 behandelt:

Anwendungsgebiet A:

Welcher Zusatznutzen besteht für die Behandlung mit Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Behandlung mit platinbasierter Pemetrexed-Kombinationschemotherapie) bei nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC?

Anwendungsgebiet B:

Welcher Zusatznutzen besteht für die Behandlung mit Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel) bei vorbehandelten erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC, für die Pemetrexed oder Docetaxel in Frage kommen?

Aufgrund der verfügbaren Evidenzbasis für die Indikationserweiterung von Crizotinib, werden diese beiden Anwendungsgebiete innerhalb eines gemeinsamen Moduls 4 dargestellt (Modul 4A und 4B).

Patientenpopulation

Anwendungsgebiet A:

Es wird die Population erwachsener Patienten mit nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC betrachtet, die für eine Chemotherapie in Frage kommen (d.h. Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2).

Anwendungsgebiet B:

Es wird die Population vorbehandelter erwachsener Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC betrachtet, die für eine Chemotherapie in Frage kommen (d.h. Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder ggf. 2).

Die Operationalisierung bezüglich der Patienten, für die eine Chemotherapie in Frage kommt, wurde in Ergänzung zu der wörtlichen Ausführung der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA (1) vorgenommen. Sie entspricht dem Verweis des G-BA, dass insbesondere der Allgemeinzustand hier patientenindividuell das relevante Entscheidungskriterium ist (1) und wurde bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC vom G-BA exakt so operationalisiert (2).

Im Rahmen der Indikationsstellung gibt es im Anwendungsgebiet B darüber hinaus Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die aufgrund ihres reduzierten körperlichen Allgemeinzustandes nicht für eine Chemotherapie in Frage kommen. Für diese Patienten steht lediglich *Best Supportive Care* (BSC) als Therapieoption zur Verfügung. Da für diese Patienten eine Behandlung mit Crizotinib in der Regel ebenfalls nicht intendiert ist und von daher auch nur sehr selten eine molekularbiologische Testung stattfindet (3, 4), sind diese Patienten nicht Bestandteil der Zielpopulation und werden für das hier vorliegende Modul 4 deshalb nicht berücksichtigt.

<u>Intervention (Anwendungsgebiete A und B)</u>

Im vorliegenden Nutzendossier wird ausschließlich die Indikation der Crizotinib-Zulassungserweiterung für ROS1-positive Patienten adressiert. Die Intervention besteht folglich aus der Gabe von Crizotinib entsprechend der Fachinformation.

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch festgelegt (Beratungsanforderung 2016-B-072, (1)). Mit nachfolgender Umsetzung folgt Pfizer dieser Festlegung:

Anwendungsgebiet A:

Als Vergleichstherapie werden die folgenden Optionen herangezogen:

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

Diese zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht damit einer Auswahl aus den Optionen der Festlegung des G-BA (1).

Anwendungsgebiet B:

Als Vergleichstherapie werden Pemetrexed oder Docetaxel herangezogen.

Endpunkte

- Morbidität:
 - Objektive Ansprechrate (ORR)
 - o Dauer des Ansprechens (DR)
 - o Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR)
 - o Krankheitskontrollrate zu Woche 8 und zu Woche 16 (DCR)
 - o Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Mortalität: Gesamtüberleben (OS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Lebensqualitäts-Dimensionen des EORTC QLQ-C30)
- Morbidität: Symptomatik (Symptome entsprechend der Dimensionen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13)
- Sicherheit/Verträglichkeit:
 - Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE-Grade 3 oder 4
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten
 - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (hier werden diejenigen Ereignisse aufgeführt, wie sie in der Zulassungstudie definiert waren):
 - o Erhöhte Transaminasen-Werte
 - Hepatotoxizität
 - o Interstitielle Lungenerkrankung
 - o QT-Intervallverlängerung
 - o Bradykardie
 - Sehstörungen
 - Verstopfung
 - o Diarrhoe
 - o Übelkeit
 - o Erbrechen
 - o Renale Zyste
 - Ödem
 - o Erhöhte Kreatinin-Blutwerte
 - Synkope
 - Abdominale Schmerzen
 - Schwindel
 - Geschmacksstörung
 - o Atemnot
 - Hypokaliämie
 - Leukopenie
 - Neuropathie
 - o Neutropenie
 - o Lungenembolie

o Infektion der oberen Atemwege

Die Auswahl der o.g. unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erfolgte anhand der im Studienbericht der Zulassungsstudie dargestellten Ereignisse, die *a priori* festgelegt wurden - basierend auf den Erfahrungen mit Crizotinib in klinischen Studien bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (5).

Studientyp

Randomisierte kontrollierte Studie (RCT) oder nicht-randomisierte Studien (Nicht-RCT).

Datenquellen

Zur Nutzenbewertung herangezogen wurden nur Studien, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Sekundärpublikationen, die keine neuen Daten (über die ohnehin in den Studienberichten/Originalpublikationen dargestellten) enthalten.

Aus der systematischen Literatur- und Studienregisterrecherche sowie den Studien des pharmazeutischen Unternehmers ergeben sich für die Nutzenbewertung insgesamt acht relevante Studien (Nicht-RCT), die die Einschlusskriterien der Studienselektion zur Suche nach weiteren Untersuchungen erfüllen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ROS1- positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (non small cell lung cancer, NSCLC)	1	Erwachsene Patienten ohne fortgeschrittenes ROS1-positives NSCLC	1
Intervention	Crizotinib	2	Andere Interventionen	2
Vergleichstherapie	Chemotherapie	3	Andere Therapie als Chemotherapie	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet.	4	Ergebnisse zu keinem Endpunkt bzgl.	4
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie	5	Keine randomisierte kontrollierte Studie	5
Publikationstyp	Studienbericht, Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten	6	Sekundärpublikation ohne neue Daten	6
Studienstatus	Studie abgeschlossen oder Interimsanalyse vorliegend	7	Studie läuft noch und keine Interimsanalyse vorliegend	7

Tabelle 4-2: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien – Nicht-RCT

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ROS1- positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (non small cell lung cancer, NSCLC)	1	Erwachsene Patienten ohne fortgeschrittenes ROS1-positives NSCLC	1
Intervention	Crizotinib	2	Andere Interventionen	2
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet.	3	Ergebnisse zu keinem Endpunkt bzgl.	3
Studientyp	nicht randomisierte Studie	4	randomisierte Studie oder keine Studie	4
Publikationstyp	Studienbericht, Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten	5	Sekundärpublikation ohne neue Daten	5
Studienstatus	Studie abgeschlossen oder Interimsanalyse vorliegend	6	Studie läuft noch und keine Interimsanalyse vorliegend	6

<u>Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von</u> Ergebnissen

Studienqualität:

Für die Darstellung des Zusatznutzens werden in diesem Dossier die Ergebnisse von acht einarmigen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Crizotinib in beiden Anwendungsgebieten A und B der Indikationserweiterung für Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC berichtet. Aufgrund des nicht randomisierten einarmigen Studiendesigns müssen alle Studien als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle Endpunkte, die für die Darstellung des Zusatznutzens herangezogen werden, sind patientenrelevant.

Evidenzstufe:

Der Nachweis des Zusatznutzens beruht zum einen auf den Ergebnissen der acht identifizierten nicht vergleichenden Studien für beide Anwendungsgebiete A und B und zum anderen auf Übertragbarkeitsargumenten bezüglich der Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Studien in bereits vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung bewerteten Indikationen von Crizotinib (bei nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC).

Zusätzlich werden in einem unadjustierten indirekten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (bei Patienten mit mit ALK-positivem NSCLC) die Effekte bezüglich der verfügbaren Wirksamkeitsendpunkte, von patientenberichteten Endpunkten zur Lebensqualität und Symptomatik sowie von Endpunkten zur Sicherheit/Verträglichkeit von Crizotinib in beiden hier vorliegenden Anwendungsgebieten A und B bei Patienten mit fortgeschrittenem, ROS1-positivem NSCLC zur Begründung des Zusatznutzens diskutiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Grundlage für die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch die EMA im Zulassungsverfahren von Crizotinib im neuen Indikationsgebiet, hier aufgeteilt in A (nicht-vorbehandelte Patienten) und Anwendungsgebiet Anwendungsgebiet (vorbehandelte Patienten), waren außer der Studie A8081001 noch drei weitere einarmige Studien mit Crizotinib bei (fast ausschließlich) vorbehandelten Patienten ROS1-positivem NSCLC fortgeschrittenem (6-8).Die in der systematischen Literaturrecherche für die hier vorliegende Nutzenbewertung identifizierten und in Modul 4 ebenfalls dargestellten weiteren vier einarmigen Studien (9-12) waren nicht Gegenstand der Beurteilung im Zulassungsverfahren.

In diesem Abschnitt wird diskutiert, wie die Einschätzung des Zusatznutzens für die beiden Anwendungsgebiete A und B, die in diesem Dossier dargestellt sind, auf dieser Evidenzbasis und unter Verwendung weiterer Evidenz vorgenommen werden kann.

Dafür baut die Argumentation darauf auf, wie die Vergleichbarkeit zwischen den beiden Indikationsgebieten für Crizotinib bei ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC (jeweils Anwendungsgebiet A in den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren (13, 14)) und den beiden Anwendungsgebieten A und B dieses Nutzendossiers bei Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC für die Ableitung eines Zusatznutzens im Sinne Übertragbarkeit begründet werden kann. Die Möglichkeit, Rahmen des Bewertungsverfahrens Nachweise zur Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu heranzuziehen, wurden auch im Beratungsgespräch beim G-BA diskutiert (1). Zusätzlich unterstützende Argumente zur Begründung für das Vorliegen eines Zusatznutzens ergeben sich aus einem sehr deutlichen Effekt bezüglich der Wirksamkeit von Crizotinib (für die Endpunkte ORR, PFS und OS) in den hier vorliegenden beiden neuen Anwendungsgebieten A und B im (unadjustierten indirekten) Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beide Argumentationen werden nachfolgend erläutert und die dafür vorhandene Evidenz zusammenfassend dargestellt.

Als Ausgangspunkt soll zunächst kurz auf die Rolle von einarmigen, nicht-vergleichenden Studien zur Erlangung der Zulassung in der Situation moderner, hochwirksamer gezielter Krebstherapien eingegangen werden. Durch die Entdeckung onkogener Treibermutationen, wie beispielsweise EGFR, ALK und ROS1, ist es möglich geworden, Patienten, deren Tumor Träger dieser Merkmale ist, sehr viel wirksamere gezielte Therapien zur Verfügung zu stellen, die darüber hinaus auch eine günstige Verträglichkeit besitzen. Einher geht diese Entwicklung jedoch einerseits mit einer oft sehr deutlichen Reduktion der dafür in Frage kommenden Patientenpopulationen (z.B. bei ROS1 nur 1 bis 2% aller NSCLC-Patienten), was die Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien schon von daher sehr erschwert. Andererseits besteht ein erhöhter zeitlicher Druck, diese zur Zulassung zu führen und damit schnellstmöglich für die Patienten verfügbar zu machen. Dies hat – trotz des in der Onkologie häufig fehlenden "orphan drug status", dessen Voraussetzungen bezüglich der Prävalenzen hier erfüllt sind – z.B. bei Crizotinib bei ALK-positivem NSCLC bei der FDA und der EMA

dazu geführt, dass die Zulassungsverfahren ebenfalls auf der Basis von nicht-vergleichenden Studien begonnen wurden. Crizotinib kam auf dieser Basis schließlich in ein "accelerated approval"-Verfahren bzw. gelangte mit "conditional approval" zur Zulassung. Für diese zuerst untersuchte 2 bis 4-mal häufigere Entität des NSCLC (ALK-Translokation des NSCLC), diesehr viel Ähnlichkeiten mit der ROS1-Kohorte aufweist, liegen inzwischen die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien vor. Ein beträchtlicher Zusatznutzen konnte sowohl für nicht-vorbehandelte Patienten, als auch für vorbehandelte Patienten mit ALK-positivem NSCLC vom G-BA attestiert werden. Bezüglich der Zulassungsverfahren dient das Beispiel von Crizotinib bei ALK-positivem NSCLC gewisser Maßen sogar als Paradigma für die Verwendung von einarmigen Studien im Rahmen von Zulassungsverfahren (15). Darüber hinaus wurden von der FDA zwischen 2002 bis 2013 insgesamt 13 Zulassungen auf Basis des ORR aus einarmigen Studien erteilt (16).

Insofern ist nach der Auffassung von Pfizer angesichts dieser besonderen Voraussetzungen und Zulassungsbedingungen für die hier diskutierte Zulassungserweiterung naheliegend, mit plausiblen Argumenten auch einen Zusatznutzen für die beiden Anwendungsgebiete für Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC zu begründen. Diese Argumente beziehen sich zunächst auf die weitgehende Analogie und biochemische Homologie zwischen ALK-positivem und ROS1-positivem NSCLC. Physiologisch ist ROS1 (ebenso wie ALK) eine Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK), deren Rezeptor zur Familie der Insulin-Rezeptoren gehört (17, 18). Die Aminosäuren der Kinase-Domänen von ALK und ROS1 innerhalb der ATP-Bindungsstellen sind zu 77% identisch (19, 20).

Diese biochemische Homologie ist die plausible Basis dafür, dass die Bindungsaffinität von Crizotinib an ALK und ROS1 sehr gut vergleichbar und für beide spezifischen NSCLC-Entitäten (ALK und ROS1), wie gezeigt wurde, sehr hoch ist (21, 22). Dies lässt eine vergleichbare Wirksamkeit von Crizotinib als sehr plausibel erscheinen. Trotz dieser Vergleichbarkeit treten ALK- und ROS1-Translokationen äußerst selten gleichzeitig im gleichen Tumor auf (und beide wiederum in der Regel nicht bei EGFR-positivem NSCLC), was deren Eigenständigkeit als neue molekular definierte Tumorentitäten beim NSCLC unterstreicht (23, 24).

Hinzu kommt, dass die Charakteristika der betroffenen Patientenkollektive bei beiden Tumor-Entitäten (ALK und ROS1) weitgehend vergleichbar sind: Die Patienten sind in der Regel jünger und häufiger Nie- bzw. Nichtraucher im Vergleich zur Gesamtpopulation der NSCLC-Patienten, histologisch werden sie zu über 80% in Adenokarzinomen identifiziert und kommen bei Plattenepithelkarzinomen nur äußerst selten vor (23, 24).

Da auch der "natürliche Verlauf", d.h. die Prognose betroffener Patienten bei Behandlung mit Standardchemotherapien (wie der für beide Anwendungsgebiete festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie), für Patienten mit ALK- und ROS1-positivem NSCLC sehr ähnlich ist, ergibt sich aus diesen Argumenten, dass es bei Evidenz für die tatsächliche Effektivität von Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC auf Basis einer nicht-vergleichenden Studie sehr plausibel ist, dass aus einer randomisierten kontrollierten Studie bei einem

Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein vergleichbarer Zusatznutzen ableitbar wäre.

Im Folgenden wird die Evidenz für diese Betrachtung für die Hauptdimensionen des Zusatznutzens – Wirksamkeit, Lebensqualität/patientenberichtete Symptomatik und Sicherheit/Verträglichkeit – je Anwendungsgebiet (soweit verfügbar) dargestellt.

Wirksamkeit – Anwendungsgebiet A

Um diese Überlegungen mit der verfügbaren Evidenz zu untermauern, wird zunächst in Tabelle 4-3 für Anwendungsgebiet A (nicht-vorbehandelte Patienten) die Evidenz zur Wirksamkeit und Effektivität von Crizotinib bei Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC auf der Basis einer Meta-Analyse der Subgruppenanalysen der für dieses Anwendungsgebiet A verfügbaren Studien A8081001 und Goto 2016 zusammengestellt. In Tabelle 4-4 wird diese Darstellung für weitere Wirksamkeitsendpunkte fortgesetzt und zwar auf der Basis der Subgruppenanalyse der Studie A8081001, da dafür aus der Studie Goto 2016 keine Angaben verfügbar sind. In diesen beiden Tabellen werden diese Resultate mit der verfügbaren Evidenz aus dem analogen Anwendungsgebiet A (nicht-vorbehandelte Patienten) bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC bei Behandlung mit Crizotinib bzw. platinbasierter Pemetrexed-Kombinationstherapie verglichen (letztere aus Studie A8081014 (25)).

Tabelle 4-3: Vergleich der meta-analytisch ausgewerteten objektiven Ansprechrate zwischen Crizotinib bei nicht-vorbehandelten Patienten mit ROS1- bzw. ALK-positivem NSCLC und Chemotherapie (platinbasierte Pemetrexed-Kombitherapie) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Anwendungsgebiet A)

Endpunkt	Meta-Analyse Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC N = 31	Studie A8081014 Crizotinib bei Patienten mit ALK- positivem NSCLC N = 172	Studie A8081014 Chemotherapie bei Patienten mit ALK- positivem NSCLC N = 171
ORR n [%] [95%-KI]	24 [77,0%] ^a [59,0% - 88,7%]	128 (74,4%) [67,2% - 80,8%]	77 (45,0%) [37,4% - 52,8%]

^a für Studie A8081001 geht das Ergebnis der Tumorbeurteilung durch den Prüfarzt ein, da das Ergebnis der unabhängigen Beurteilung für diese Subgruppe nicht verfügbar ist.

Abkürzungen: ORR = Overall Response Rate, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht berechenbar

Besonders relevant zur Interpretation der Ergebnisse des indirekten Vergleichs in Tabelle 4-3 ist hier ein Vergleich mit den Ergebnissen bezüglich der ORR unter den der Behandlung mit Crizotinib jeweils vorhergehenden Therapielinien mit unspezifischen Chemotherapien der Patienten der Zulassungsstudie A8081001. Es ergeben sich für die Erstlinienbehandlung der 46 Patienten im Stadium IV ein ORR von 21,7% unter vorhergehender Chemotherapie

allgemein und von 29,4% bei vorhergehender Pemetrexed-Therapie (17 Patienten, (26)). Dieser intraindividuelle Vergleich der nicht-vorbehandelten Studienpatienten, die anschließend in der Studie A8081001 unter Crizotinib ein ORR von 85,7% erreichten (7 Patienten), belegt den sehr deutlichen Effektivitätsgewinn bei spezifischer Behandlung des ROS1-positivem NSCLC mit Crizotinib.

Tabelle 4-4: Vergleich weiterer patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkte zwischen Crizotinib bei nicht-vorbehandelten Patienten mit ROS1- bzw. ALK-positivem NSCLC und Chemotherapie (platinbasierte Pemetrexed-Kombitherapie) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Anwendungsgebiet A)

Endpunkt	Studie A8081001 Crizotinib bei Patienten mit ROS1- positivem NSCLC N = 7	Studie A8081014 Crizotinib bei Patienten mit ALK- positivem NSCLC N = 172	Studie A8081014 Chemotherapie bei Patienten mit ALK- positivem NSCLC N = 171
PFS [Monate]			
Median	NA	10,9	7,0
[95%-KI]	[7,4 - NA]	[8,3-13,9]	[6,8-8,2]
OS [Monate]			
Median	NA	NA	NA
[95%-KI]	[15,6 – NA]	[NA - NA]	[NA - NA]
OS (12-Monats-Überlebensrate)			
[%]	85,7%	83,5%	78,6%
[95%-KI]	[33,4% – 97,9%]	[76,7% - 88,5%]	[71,3% – 84,2%]

Abkürzungen: PFS = Progression Free Survival, OS = Overall Survival, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht berechenbar

Zusammenfassend ergibt sich für die Wirksamkeitsendpunkte bezüglich Anwendungsgebiet A (nicht-vorbehandelte Patienten), dass die im hier zu bewertenden Indikationsgebiet beobachteten Behandlungseffekte von Crizotinib denen von Crizotinib im Indikationsgebiet von Patienten mit ALK-positivem NSCLC sehr gut entsprechen und damit gleichzeitig eine deutliche Verbesserung im indirekten Vergleich gegenüber einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erkennbar wird. Hinsichtlich der ORR ist dieser Effekt besonders stark ausgeprägt. Insgesamt müssen jedoch die sehr kleine Fallzahl und die wenigen berichteten Endpunkte in diesem Anwendungsgebiet A als Einschränkung für diese Einschätzung genannt werden.

Wendet man die Prädiktion eines Effektes hinsichtlich ORR auf einen zu erwartenden Therapieeffekt bezüglich des OS (siehe Abschnitt 4.2.5.2) auf den Therapieeffekt von Crizotinib bei nicht-vorbehandelten Patienten mit ROS1-positivem NSCLC versus nicht-vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die mit Chemotherapie behandelt wurden an, so ergibt dies eine zu erwartende Verlängerung des medianen OS bei Patienten

mit ROS1-positivem NSCLC bei Crizotinib-Behandlung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie um ca. 8,6 Monate (indirekter Vergleich mit Chemotherapie der Studie A8081014 (siehe Tabelle 4-3)).

Wirksamkeit – Anwendungsgebiet B

Im Folgenden wird in analoger Weise in den beiden Tabellen (Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6) für das Anwendungsgebiet B (vorbehandelte Patienten) die Evidenz zur Wirksamkeit von Crizotinib bei Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC auf der Basis der für dieses Anwendungsgebiet B pro Endpunkt jeweils verfügbaren Studien zusammengestellt. In beiden Tabellen werden diese Ergebnisse der verfügbaren Evidenz aus dem analogen Anwendungsgebiet B (vorbehandelte Patienten) bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC bei Behandlung mit Crizotinib bzw. Pemetrexed/Docetaxel-Chemotherapie gegenübergestellt (letztere aus Studie A8081007 (27)).

In Tabelle 4-5 ist das Ergebnis der Meta-Analyse für ORR aus den Subgruppenergebnissen der beiden Studien A8081001 und Goto 2016 ausschließlich für die vorbehandelten Patienten dieser Studien, sowie den kompletten Studienergebnissen der fünf weiteren Studien mit verfügbaren Daten zu ORR berechnet (Mazières 2015, Moro-Sibilot 2015, Scheffler 2015, Chiari 2014 und Oz 2015). Die Ergebnisse der Endpunkte DCR und "Überlebensrate nach 12 Monaten" in Tabelle 4-5 beruhen jeweils auf einer Meta-Analyse der Gesamtkollektive der Studien A8081001 und Goto 2016.

Tabelle 4-5: Vergleich der meta-analytisch ausgewerteten patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte zwischen Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ROS1- bzw. ALK-positivem NSCLC und Chemotherapie (Pemetrexed/Docetaxel) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Anwendungsgebiet B)

Endpunkt	Meta-Analyse Crizotinib bei Patienten mit ROS1- positivem NSCLC	Studie A8081007 Crizotinib bei Patienten mit ALK- positivem NSCLC	Studie A8081007 Chemotherapie bei Patienten mit ALK- positivem NSCLC
		(N = 173)	(N = 174)
ORR [%]	70,7% ^{a, b}	113 (65,3%)	34 (19,5%)
[95%-KI]	[64,4% - 76,3%]	[57,7% - 72,4%]	[13,9% - 26,2%]
DCR (nach 16 Wochen) [%]	80,0%°	111 (64,4%)	67 (38,5%)
[Min – Max]	[73,5% – 85,2%]	[56,5% – 71,3%]	[31,2% – 46,2%]
OS (12-Monats-Überlebensrate)			
[%]	82,7%°	70,4%	66,7%
[95%-KI]	[76,4% - 87,6%]	[62,9% – 76,7%]	[59,1% – 73,2%]

^a für Studie A8081001 geht das Ergebnis der Tumorbeurteilung durch den Prüfarzt ein, da das Ergebnis der unabhängigen Beurteilung für diese Subgruppe nicht verfügbar ist.

Abkürzungen: ORR = Overall Response Rate, DCR = Disease Control Rate, Min = Minimum, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall Max = Maximum, OS = Overall Survival

In Tabelle 4-6 sind für die Endpunkte "Zeit bis zum Tumoransprechen", "Dauer des Ansprechens" und PFS jeweils die Ergebnisse der Einzelstudien mit verfügbarer Evidenz im Überblick dargestellt, da sich für diese Endpunkte keine Meta-Analyse berechnen ließ (PFS, zu wenig vorliegende Angaben) bzw. eine Meta-Analyse wegen zu hoher Heterogenität nicht sinnvoll interpretierbar gewesen wäre ("Zeit bis zum Tumoransprechen"). Auch in dieser Tabelle werden die Ergebnisse für die hier vorliegende Indikationserweiterung von Crizotinib der verfügbaren Evidenz aus dem analogen Anwendungsgebiet B (vorbehandelte Patienten) bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC bei Behandlung mit Crizotinib bzw. Pemetrexed/Docetaxel-Chemotherapie gegenübergestellt (letztere aus Studie A8081007 (27)).

^b Meta-Analyse unter Verwendung der Ergebnisse aus den Subgruppen der vorbehandelten Patienten der Studien A8081001 und Goto 2016 sowie der Gesamtkollektive der Studien Mazières 2015, Moro-Sibilot 2015, Scheffler 2015, Chiari 2014 und Oz 2015

^c Meta-Analyse unter Verwendung der Ergebnisse aus den Gesamtkollektiven der Studien A8081001 und Goto 2016

Tabelle 4-6: Vergleich weiterer patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkte zwischen Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ROS1- bzw. ALK-positivem NSCLC und Chemotherapie (Pemetrexed/Docetaxel) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Anwendungsgebiet B)

Endpunkt		Studie A8081007	Studie A8081007
	Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC	Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC	Chemotherapie bei Patienten mit ALK- positivem NSCLC
		(N = 173)	(N = 174)
Zeit bis zum Tumoransprechen [Wochen]			
Median		6,3	12,6
[Min - Max]		[4,4-48,4]	[5,0-37,1]
Studie A8081001	7,9		
	[4,3-32,0]		
Studie Goto 2016	8,2ª		
	[16,9-32,5]		
Dauer des Ansprechens [Wochen]			
Median		36,0	24,4
[Min – Max]		[29,1-43,6]	[15,0-37,1]
Studie A8081001	56,3 ^a		
	[12,1-78,4]		
PFS [Monate]			
Median		7,7	3,0
[95%-KI]		[6,0-8,8]	[2,6-4,3]
Studie A8081001	19,3 ^b		
	[14,6 - NA]		
Studie Goto 2016	13,4		
	[10,3 – NA]		
Studie Mazières 2015	9,1		
	[NA – NA]		
OS [Monate]			
Median		21,7	21,9
[95%-KI]		[18,9 - 30,5]	[16,8-26,0]
Studie A8081001	NA		
	[NA – NA]		
Studie Bennati 2015	46,9		
	[8,91-74]		

^a eigene Umrechnung des Schätzwertes von Monaten in Wochen (Angabe in Wochen = Angabe in Monaten * 4,333)

Abkürzungen: Min = Minimum, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, Min = Minimum, Max = Maximum, PFS = Progression Free Survival, OS = Overall Survival, NA = nicht berechenbar

^b Ergebnis der Subgruppe von n = 46 vorbehandelte Patienten

Zusammenfassend ergibt sich für die Wirksamkeitsendpunkte bezüglich Anwendungsgebiet B (vorbehandelte Patienten), dass die im hier zu bewertenden Indikationsgebiet beobachteten Behandlungseffekte von Crizotinib denen von Crizotinib im Indikationsgebiet von Patienten mit ALK-positivem NSCLC sehr gut entsprechen (oder sogar noch tendentiell besser erscheinen) und damit gleichzeitig eine deutliche Verbesserung im indirekten Vergleich gegenüber einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erkennbar wird. Hinsichtlich der ORR ist dieser Effekt besonders stark ausgeprägt, aber auch hinsichtlich der Krankheitskontrollrate, der Zeit bis zum Tumoransprechen und der Dauer des Ansprechens, der Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten und des PFS werden deutliche Verbesserungen im Vergleich zu Chemotherapie erkennbar. Auch der Effekt bezüglich des medianen Gesamtüberlebens sollte hier hervorgehoben werden, wobei dafür nur für eine Studie bisher eine Angabe verfügbar ist (Bennati 2016) und diese Studie nur 11 Patienten umfaßt. Daher ist dieses sehr deutlich verlängerte Gesamtüberleben im Vergleich bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC sowohl unter Crizotinib als auch unter Chemotherapie mit Vorsicht zu interpretieren.

Wendet man die Prädiktion eines Effektes hinsichtlich ORR auf einen zu erwartenden Therapieeffekt bezüglich des OS (siehe Abschnitt 4.2.5.2) auf den Therapieeffekt von Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ROS1-positivem NSCLC versus vorbehandelte Patienten mit ALK-positivem NSCLC unter Chemotherapie an, so ergibt dies eine zu erwartende Verlängerung des medianen OS bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC bei Crizotinib-Behandlung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie um ca. 3,6 Monate (indirekter Vergleich mit Chemotherapie der Studie A8081014 (siehe Tabelle 4-5)).

$Gesundheits bezogene\ Lebens qualit\"{a}t/patienten berichtete\ Symptomatik-Anwendungsgebiet\ B$

Der zusammenfassende Vergleich der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und aus zur patientenberichteten **Symptomatik** der Evidenz zur vorliegenden Indikationserweiterung von Crizotinib bei Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC mit den analogen Ergebnissen für Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC (bei Behandlung mit Crizotinib und Chemotherapie) ist auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz nur qualitativ möglich. Angaben liegen nur aus der Studie Goto 2016 vor und zwar nur für das Gesamtkollektiv, d.h. für das hier relevante Anwendungsgebiet B. Darüber hinaus sind die publizierten Ergebnisse (11, 28) nur in einer von der hier für die Diskussion der Übertragbarkeit des Zusatznutzens relevanten Studie A8081007 abweichenden Analyse-Methodik publiziert worden (nur mittlere Änderungen zu Zyklus 8 im Vergleich zu Baseline). Daher ist ein direkter quantitativer Vergleich zwischen den Indikationsgebieten für Crizotinib nicht möglich.

Es kann jedoch zusammenfassend diskutiert werden, dass auch bei Behandlung von vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC mit Crizotinib statistisch signifikante positive Verbesserungen bezüglich vergleichbarer Domänen der patientenberichteten Symptomatik gezeigt haben (siehe Abschnitte 4.3.2.3.3.7 und

4.3.2.3.3.8), wie sie auch in der Studie A8081007 unter Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstehrapie bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC festgestellt werden konnten. Das betrifft die Symptome Müdigkeit, Schmerzen, Atemnot und Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30) sowie Atemnot, Husten und Schmerzen (Thorax) (EORTC QLQ-LC13). Diese betroffenen Symptome sind von besonderer Bedeutung bezüglich der typischen belastenden Symptomatik bei NSCLC (29, 30) und das Ausmaß der in Studie Goto 2016 berichteten mittleren Veränderungen legt nahe, dass ein großer Anteil der Patienten der Studie unter Crizotinib-Behandlung bezüglich dieser Symptome auch relevante Verbesserungen um mindestens 10 Punkte erfahren hat.

Zum Vergleich wurden im Anwendungsgebiet B bei Patienten mit fortgeschrittenem ALKpositivem NSCLC ebenfalls in den drei Domänen Müdigkeit, Atemnot und Schmerzen (des EORTC QLQ-C30) Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen aufgezeigt. Auch bezüglich der Domänen des EORTC QLQ-LC13 mit relevanten Verbesserungen unter Crizotinib gibt es weitgehende Übereinstimmung zu dem analogen Anwendungsgebiet bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC. Dort konnten Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen ebenfalls bezüglich Atemnot und Husten gezeigt werden, bezüglich "Schmerzen (Thorax) lag dafür nur ein vergleichbarer Effekt in der Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen vor und es traten zusätzliche positive Effekte bezüglich einer Reduktion des und Schmerzen (Arm oder Schulter) auf. Im hier Anwendungsgebiet traten Verschlechterungen der Symptomatik (EORTC QLQ-C30) bezüglich der Diarrhoe auf, was ebenfalls analog zum Indikationsgebiet bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC unter Crizotinib im Anwendungsgebiet B ist.

Statistisch signifikante positive Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die in der Indikation bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC sehr konsistent und ausgeprägt auftraten und mehrere Anhaltspunkte für einen erheblichen Zusatznutzen begründeten, konnten in der Studie Goto 2016 bisher nicht beobachtet werden. Es traten bisher lediglich positive Trends auf, wobei in der Studie Goto 2016 bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur ein Vergleich zwischen Baseline und Zyklus 8 für eine Teilpopulation der Studienpatienten vorliegt (und nicht das Ergebnis im Verlauf über alle verfügbaren Messungen). Diese Auswertungsmethodik ist von daher auch nicht mit der aus den Zulassungsstudien bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC vergleichbar und könnte teilweise zu einer Maskierung positiverer Effekte in Goto 2016 beigetragen haben.

Zu den Effekten auf patientenberichtete Symptome bei Behandlung von Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC mit Crizotinib lässt sich feststellen, dass qualitativ eine weitgehende Übereinstimmung in den Domänen mit einer Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zu Baseline besteht, wie sie auch in dem zur Diskussion der Übertragbarkeit des Zusatznutzens heranzuziehenden Indikationsgebietes bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC unter Crizotinib beobachtet wurde. Da dies in letzterem Indikationsgebiet in einer RCT im Vergleich zur auch hier geltenden zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden konnte (Studie A8081007), ergibt sich hier ebenfalls

die Vermutung, dass ein gleichgerichteter Zusatznutzen von vergleichbarem Ausmaß für das hier zu bewertende Indikationsgebiet vorliegt.

Sicherheit/Verträglichkeit – Anwendungsgebiet B

In Tabelle 4-7 ist das Ergebnis der Meta-Analyse für die Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten für die Gesamtkollektive der beiden Studien A8081001 und Goto 2016 dargestellt (für alle anderen Studien liegen keine Daten für diese Endpunkte vor). Diese Ergebnisse sind damit für das Anwendungsgebiet B dieses Nutzendossiers relevant. Auch in dieser Tabelle werden diese Ergebnisse der verfügbaren Evidenz aus dem analogen Anwendungsgebiet B (vorbehandelte Patienten) bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC bei Behandlung mit Crizotinib bzw. Pemetrexed/Docetaxel-Chemotherapie gegenübergestellt (letztere aus Studie A8081007 (27)).

Tabelle 4-7: Vergleich meta-analytisch ausgewerteter patientenrelevanter Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit zwischen Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ROS1-bzw. ALK-positivem NSCLC und Chemotherapie (Pemetrexed/Docetaxel) bei Patienten mit ALKpositivem NSCLC (Anwendungsgebiet B)

Endpunkt	Meta-Analyse Crizotinib bei Patienten mit ROS1- positivem NSCLC N = 180 %	Studie A8081007 Crizotinib bei Patienten mit ALK- positivem NSCLC N = 172	Studie A8081007 Chemotherapie bei Patienten mit ALK- positivem NSCLC N = 171
	[95%-KI]	N (%)	N (%)
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	31,5% [21,3% - 43,9%]	80 (46,5%)	42 (24,6%)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten	5,8% [1,8% - 17,1%]	34 (19,8%)	34 (19,9%)

Abkürzung: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

In Tabelle 4-8 sind zunächst die Ergebnisse der beiden verfügbaren Einzelstudien A8081001 und Goto 2016 für die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse vom Grad 3 oder Grad 4 für die jeweiligen Gesamtkollektive dargestellt (für alle anderen Studien liegen keine Daten für diesen Endpunkt vor vor). Danach sind die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus dem Gesamtkollektiv der Studie A8081001 dargestellt (für alle anderen Studien lagen keine Angaben vor bzw. waren diese anders operationalisiert, so dass über die Darstellung im Abschnitt 4.3.2.3.3.9 hinaus keine Zusammenfassung möglich ist). Auch in dieser Tabelle 4-8 werden diese Ergebnisse der verfügbaren Evidenz aus dem analogen Anwendungsgebiet B (vorbehandelte Patienten) bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC bei Behandlung mit Crizotinib bzw. Pemetrexed/Docetaxel-Chemotherapie gegenübergestellt (letztere aus Studie A8081007 (27)).

Tabelle 4-8: Vergleich weiterer patientenrelevanter Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit zwischen Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ROS1-bzw. ALK-positivem NSCLC und Chemotherapie (Pemetrexed/Docetaxel) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Anwendungsgebiet B)

Endpunkt		Studie A8081007	Studie A8081007
•	Crizotinib bei Patienten mit ROS1- positivem NSCLC	Crizotinib bei Patienten mit ALK- positivem NSCLC	Chemotherapie bei Patienten mit ALK- positivem NSCLC
		N = 172	N=171
	N (%)	N (%)	N (%)
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4		11 (64,5%)	82 (48,0%)
Studie A8081001 (n=53)	28 (52,8%)		
Studie Goto 2016 (n=127)	48 (37,8%)		
Studie A8081001 (n=53)			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:			
Erhöhte Transaminasen-Werte	19 (35,8%)	76 (44,2%)	26 (15,2%)
Hepatotoxizität	0 (0,0%)	9 (5,2%)	1 (0,6%)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (1,9%)	7 (4,1%)	1 (0,6%)
QT-Intervallverlängerung	2 (3,8%)	9 (5,2%)	0 (0,0%)
Bradykardie	14 (26,4%)	14 (8,1%)	0 (0,0%)
Sehstörungen	46 (86,8%)	107 (62,2%)	15 (8,8%)
Verstopfung	23 (43,4%)	83 (48,3%)	39 (22,8%)
Diarrhoe	24 (45,3%)	107 (62,2%)	34 (19,9%)
Übelkeit	31 (58,5%)	104 (60,5%)	62 (36,3%)
Erbrechen	27 (50,9%)	89 (51,7%)	32 (18,7%)
Renale Zyste	0 (0%)	8 (4,7%)	1 (0,6%)
Ödem	29 (54,7%)	73 (42,4%)	27 (15,8%)
Erhöhte Kreatinin-Blutwerte	6 (11,3%)	13 (7,6%)	3 (1,8%)
Synkope	3 (5,7%)	6 (3,5%)	0 (0,0%)
Abdominale Schmerzen	12 (22,6%)	38 (22,1%)	24 (14,0%)
Schwindel	21 (39,6%)	45 (26,2%)	15 (8,8%)
Geschmacksstörung	12 (22,6%)	45 (26,2%)	17 (9,9%)
Atemnot	15 (28,3%)	34 (19,8%)	33 (19,3%)
Hypokaliämie	1 (1,9%)	15 (8,7%)	5 (2,9%)
Leukopenie	3 (5,7%)	38 (22,1%)	23 (13,5%)
Neuropathie	16 (30,2%)	43 (25,0%)	30 (17,5%)
Neutropenie	9 (17,0%)	54 (31,4%)	40 (23,4%)
Lungenembolie	7 (13,2%)	15 (8,7%)	5 (2,9%)
Infektion der oberen Atemwege	21 (39,6%)	57 (33,1%)	22 (12,9%)

NA = nicht berechenbar

Zur Interpretation der beiden Ergebnistabellen (Tabelle 4-7 und Tabelle 4-8) zur Sicherheit/Verträglichkeit von Crizotinib bei ROS1-positivem NSCLC im indirekten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (anhand der Ergebnisse der Zulassungstudie A8081007 bei vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC) müssen unbedingt die gravierend unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen in der Studie A8081007 und zwischen den beiden Studien (A8081007 versus A8081001) berücksichtigt werden. Wie bereits im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren zu Crizotinib bei ALK-positivem NSCLC diskutiert, sind die Behandlungsdauern zwischen Crizotinib und jeweiliger Standardchemotherapie (jeweils identisch mit den Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie) sehr stark unterschiedlich und einheitlich deutlich länger unter Crizotinib. In der hier relevanten und für den indirekten Vergleich herangezogenen Studie A8081007 bei vorbehandelten Patienten war die mittlere Behandlungsdauer mit Crizotinib 71,2 Wochen und die mit Chemotherapie 22,0 Wochen.

Aufgrund dessen ist die geeignete Methode für einen Vergleich hinsichtlich des Zusatznutzens die Verwendung des Hazard Ratios der Zeiten bis zum ersten Auftreten eines bestimmten unerwünschten Ereignisses. Diese Analysen sind auch bei unterschiedlicher Behandlungsdauer unverzerrt und gestatten einen fairen Vergleich von Behandlungsgruppen. Dies wurde auch in der Nutzenbewertung zu Crizotinib bei nicht-vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC vom G-BA bereits so anerkannt und es wurden Crizotinib bezüglich der Nebenwirkungen Vorteile im Vergleich zur Platin-basierten Chemotherapie attestiert (14). Die Neubewertung für Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC steht derzeit noch aus, auch da wurden Hazard Ratios zur Beurteilung der Nebenwirkungen vorgelegt (31). Im Ergebnis zeigen sich auch in diesem Anwendungsgebiet von Crizotinib signifikante Vorteile bezüglich der Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten und darüber hinaus sowohl Vor- als auch Nachteile für Crizotinib bezüglich spezieller Nebenwirkungskategorien.

Für den hier dargestellten indirekten Vergleich ist nun die Situation, dass für das hier diskutierte Anwendungsgebiet von Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ROS1positivem NSCLC Informationen aus zwei einarmigen Studien vorliegen (für die Nebenwirkungen von besonderem Interesse sogar nur die Studie A8081001). Insofern kann für diese Studie kein Hazard Ratio im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie angegeben werden, sondern es muss auf den in den beiden Tabellen dargestellten naiven indirekten Vergleich zu den Auftretenshäufigkeiten zurückgegriffen werden (Tabelle 4-7 und Tabelle 4-8). Daher ist es bei der Interpretation dieser naiven Auftretenswahrscheinlichkeiten unbedingt zu beachten, dass die Behandlungsdauern - wie schon für die Studie A8081007 weiter oben ausgeführt - stark unterschiedlich sind. Die mittlere Behandlungsdauer mit Crizotinib betrug in der Studie A8081001 zum Datum des Datenschnitts 19,0 Monate (oder 82,3 Wochen) (26) und in der Studie Goto 2016 34,0 Wochen. Die mittlere Behandlungsdauer mit Crizotinib ist daher im hier zu bewertenden Anwendungsgebiet bei Patienten mit ROS1positivem NSCLC zwei bis viermal länger als unter Chemotherapie (22,0 Wochen). Auch im Vergleich zu Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (71,2 Wochen) erweist sich die mittlere Behandlungsdauer im hier zu bewertenden neuen Anwendungsgebiet noch als

merklich länger. Dadurch sind die naiven Auftretenshäufigkeiten für Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie stark zuungunsten von Criziotinib verzerrt. Dies muss bei allen Betrachtungen im indirekten Vergleich hinsichtlich der Nebenwirkungen berücksichtigt werden und führt dazu, dass das zeitbezogene Risiko unter Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC für den hier nur möglichen naiven Vergleich der Häufigkeiten de facto als deutlich niedriger als unter Chemotherapie anzusehen ist, selbst bei Ereigniskategorien, bei denen diese naiven Häufigkeiten unter Crizotinib der Studien A8081001 oder Goto 2016 numerisch vergleichbar oder geringfügig höher sind, als unter Chemotherapie.

Zusammenfassend ergibt sich für die Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit bezüglich Anwendungsgebiet B (vorbehandelte Patienten), dass unter Crizotinib im hier zu bewertenden Indikationsgebiet Raten an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 und Raten an unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt haben, aufgetreten sind, die dem im Indikationsgebiet von Patienten mit ALK-positivem NSCLC bereits bekannten und bewerteten Verträglichkeitsprofil sehr gut entsprechen. Dies trifft prinzipiell auch auf die Häufigkeiten für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse zu. Hierbei sind jedoch außer der prinzipiellen auch die für die Bewertungsbasis sehr kleinen Stichprobenumfänge zu beachten und zu diskutieren, welche die numerischen Unterschiede wegen der höheren Unsicherheit relativieren.

Zusammenfassung:

Zusammenfassend ergibt sich auf der Basis von in beiden Anwendungsgebieten sehr gut vergleichbaren Charakteristika der Studienpopulationen zwischen den Anwendungsgebieten bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC und ALK-positivem NSCLC eine weitgehende Übereinstimmung zwischen den Resultaten der Studie A8081001 und dem jeweiligen Crizotinib–Arm der relevanten RCT aus der Vergleichsindikation (Studien A8081014 für Anwendungsgebiet A und A8081007 für Anwendungsgebiet B). Damit ist bezüglich der Übertragbarkeit des Zusatznutzens (von Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC auf Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC) aus Sicht von Pfizer gut begründet, dass die aufgrund biochemischer und klinischer Ähnlichkeiten naheliegende vergleichbare Wirksamkeit und Verträglichkeit von Crizotinib im hier zu bewertenden Indikationsgebiet mittels der Studie A8081001 tatsächlich gezeigt werden konnte. So wird das Argument der Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC für beide Anwendungsgebiete durch den Vergleich der Evidenz, wie zuvor vorgenommen, sehr gut unterstützt.

Zusätzlich zeigen auch die in den genannten Tabellen aufgezeigten (indirekten) Vergleiche zu den Ergebnissen der Patienten in beiden Anwendungsgebieten mit ALK-positivem NSCLC bei Behandlung mit Chemotherapie (die jeweils der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht), dass es sich dabei im vorliegenden Indikationsgebiet um einen Effekt von Crizotinib handelt, der in die Richtung eines dramatischen Effektes weist. Dies gilt

primär für das objektive Ansprechen auf Crizotinib (für beide Anwendungsgebiete A und B), die 12-Monats-Überlebensrate, die Krankheits-Kontrollrate, die Zeit bis zum Tumoransprechen und das PFS bei Behandlung mit Crizotinib (für die Letzteren nur für Anwendungsgebiet B belegt).

Dass beim Gesamtüberleben dieser deutliche Effekt nicht gezeigt werden konnte, ist weitestgehend der extrem unbalancierten, hohen Rate an Therapiewechslern von Chemotherapie auf Crizotinib nach Tumorfortschreiten in den RCT A8081007 und A8081014 zuzuschreiben. Dieses Phänomen ist in den beiden dazugehörigen Nutzendossiers (31, 32) ausführlich diskutiert worden und dort durch Sensitivitätsanalysen untermauert, die zeigen, dass dieser Zusammenhang tatsächlich besteht. Darauf soll hier nicht nochmals ausführlich eingegangen werden.

Zusätzlich werden sehr deutliche und plausible positive Therapieeffekte unter Crizotinib hinsichtlich patientenberichteter Symptomatik erkennbar, die sehr gut mit denen unter Crizotinib im Anwendungsgebiet bei ALK-positivem NSCLC übereinstimmen und damit ebenfalls die Plausibilität der Übertragbarkeit des Zusatznutzens bezüglich dieser Zusatznutzendimension stützen.

Das erkennbare Verträglichkeitsprofil von Crizotinib in den hier zu bewertenden Anwendungsgebieten A und B bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC gibt keinen Anhaltspunkt dafür, dass dieses vom bisher bereits sehr gut bekannten Profil von Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC abweicht. Aufgrund der hier ausschließlich möglichen Aufbereitung der Evidenz sind die naiven Häufigkeiten für Nebenwirkungen angesichts der sehr unterschiedlichen Behandlungsdauern stark zuungunsten von Crizotinib im (indirekten) Vergleich zur Chemotherapie verzerrt. Außerdem wird die Beurteilung durch die kleinen Fallzahlen der Evidenzbasis erschwert. Es ist jedoch aufgrund der vorliegenden Evidenz nicht davon auszugehen, dass es für die hier zu bewertenden Anwendungsgebiete A und B von Crizotinib bezüglich der Nebenwirkungen zu einer anderen als der bisher bereits positiven Einschätzung des G-BA zu Crizotinib bei nicht-vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC (14) bzw. der nicht-negativen Erstbewertung bei vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC (13) kommen wird. Ein Neubewertungsverfahren des G-BA zu letzterem Anwendungsgebiet von Crizotinib hat bereits begonnen, ist derzeit jedoch noch nicht abgeschlossen.

In der Gesamtschau ergibt sich für Crizotinib bei Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC sowohl für das Anwendungsgebiet A als auch für das Anwendungsgebiet B auf Basis der dargestellten Evidenz ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen mit dem Argument der Übertragbarkeit des bereits vom G-BA festgestellten beträchtlichen Zusatznutzens von Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC in beiden Anwendungsgebieten. Diese Übertragbarkeit besteht nach der Auffassung von Pfizer sowohl für die dargestellten Wirksamkeitsendpunkte, für relevante Domänen der patientenberichteten Symptomatik als auch bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit von Crizotinib in beiden Anwendungsgebieten A und B bei Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC.

Diese Einschätzung wird insbesondere durch sehr ausgeprägte, in die Richtung von dramatischen Effekten weisende Behandlungseffekte von Crizotinib in beiden Anwendungsgebieten A und B bei Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC bezüglich ausgewählter Wirksamkeitsendpunkte im (indirekten) Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie begründet.

<u>Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen</u> <u>Zusatznutzen</u>

Tabelle 4-9: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem fortgeschrittenem ROS1-positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) – Anwendungsgebiet A	nicht quantifizierbar
Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenem ROS1-positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) – Anwendungsgebiet B	nicht quantifizierbar

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Crizotinib, das unter dem Handelsnamen XALKORI® vermarktet wird, ist seit 23.10.2012 unter besonderen Bedingungen in Europa zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). Am 23.11.2015 wurde für Crizotinib die Indikationserweiterung zur Erstlinienbehandlung Erwachsener mit ALK-positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erteilt. Für die Erstlinienbehandlung ist das Verfahren zur Nutzenbewertung bereits abgeschlossen (14). Für den Fall der vorbehandelten Patienten lag zunächst ein befristeter G-BA Beschluss vor (13, 33). Zur Wahrung dieser Frist wurde zum 01.07.2016 ein aktualisiertes Nutzendossier eingereicht, welches die aktuelle Daten- und Erkenntnislage von Crizotinib bei vorbehandelten Patienten zum Gegenstand hat. Dieses Dossier befindet sich aktuell im Bewertungsprozess.

Indikationserweiterung Die zur Behandlung Erwachsener mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC, auf welche sich dieses Nutzendossier bezieht, wurde am 25.08.2016 durch die EU-Kommission erteilt. Wegen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA wird die Indikationserweiterung in zwei Anwendungsgebiete unterteilt: Anwendungsgebiet A bei nicht-vorbehandelten Patienten mit

ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC und Anwendungsgebiet B bei vorbehandelten Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC.

Es werden daher die folgenden Fragestellungen im hier vorliegenden Modul 4 behandelt:

Anwendungsgebiet A:

Welcher Zusatznutzen besteht für die Behandlung mit Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Behandlung mit platinbasierter Pemetrexed-Kombinationschemotherapie) bei nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC?

Anwendungsgebiet B:

Welcher Zusatznutzen besteht für die Behandlung mit Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel) bei vorbehandelten erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC, für die Pemetrexed oder Docetaxel in Frage kommen?

Aufgrund der verfügbaren Evidenzbasis für die Indikationserweiterung von Crizotinib, werden diese beiden Anwendungsgebiete innerhalb eines gemeinsamen Moduls 4 dargestellt (Modul 4A und 4B).

Patientenpopulation

Anwendungsgebiet A:

Es wird die Population erwachsener Patienten mit nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC betrachtet, die für eine Chemotherapie in Frage kommen (d.h. Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2).

Anwendungsgebiet B:

Es wird die Population vorbehandelter erwachsener Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC betrachtet, die für eine Chemotherapie in Frage kommen (d.h. Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder ggf. 2).

Die Operationalisierung bezüglich der Patienten, für die eine Chemotherapie in Frage kommt, wurde in Ergänzung zu der wörtlichen Ausführung der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA (1) vorgenommen. Sie entspricht dem Verweis des G-BA, dass insbesondere der Allgemeinzustand hier patientenindividuell das relevante Entscheidungskriterium ist (1) und wurde bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC vom G-BA exakt so operationalisiert (2).

Im Rahmen der Indikationsstellung gibt es im Anwendungsgebiet B darüber hinaus Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die aufgrund ihres reduzierten körperlichen Allgemeinzustandes nicht für eine Chemotherapie in Frage kommen. Für diese Patienten steht lediglich *Best Supportive Care* (BSC) als Therapieoption zur Verfügung. Da für diese Patienten eine Behandlung mit Crizotinib in der Regel ebenfalls nicht intendiert ist und von daher auch nur sehr selten eine molekularbiologische Testung stattfindet (3, 4), sind diese Patienten nicht Bestandteil der Zielpopulation und werden für das hier vorliegende Modul 4 deshalb nicht berücksichtigt.

<u>Intervention (Anwendungsgebiete A und B)</u>

Im vorliegenden Nutzendossier wird ausschließlich die Indikation der Crizotinib-Zulassungserweiterung für ROS1-positive Patienten adressiert. Die Intervention besteht folglich aus der Gabe von Crizotinib entsprechend der Fachinformation.

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch festgelegt (Beratungsanforderung 2016-B-072, (1)). Mit nachfolgender Umsetzung folgt Pfizer dieser Festlegung:

Anwendungsgebiet A:

Als Vergleichstherapie werden die folgenden Optionen herangezogen:

- Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed
- oder

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

Diese zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht damit einer Auswahl aus den Optionen der Festlegung des G-BA (1).

Anwendungsgebiet B:

Als Vergleichstherapie werden Pemetrexed oder Docetaxel herangezogen.

Endpunkte

- Morbidität:
 - Objektive Ansprechrate (ORR)
 - o Dauer des Ansprechens (DR)
 - o Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR)
 - o Krankheitskontrollrate zu Woche 8 und zu Woche 16 (DCR)
 - o Progressionsfreies Überleben (PFS)

- Mortalität: Gesamtüberleben (OS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Lebensqualitäts-Dimensionen des EORTC QLQ-C30)
- Morbidität: Symptomatik (Symptome entsprechend der Dimensionen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13)
- Sicherheit/Verträglichkeit:
 - Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE-Grade 3 oder 4
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten
 - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (hier werden diejenigen Ereignisse aufgeführt, wie sie in der Zulassungstudie definiert waren):
 - Erhöhte Transaminasen-Werte
 - Hepatotoxizität
 - o Interstitielle Lungenerkrankung
 - o QT-Intervallverlängerung
 - o Bradykardie
 - o Sehstörungen
 - Verstopfung
 - Diarrhoe
 - Übelkeit
 - Erbrechen
 - o Renale Zyste
 - o Ödem
 - o Erhöhte Kreatinin-Blutwerte
 - Synkope
 - Abdominale Schmerzen
 - Schwindel
 - Geschmacksstörung
 - o Atemnot
 - Hypokaliämie
 - Leukopenie
 - o Neuropathie
 - o Neutropenie
 - o Lungenembolie
 - o Infektion der oberen Atemwege

Die Auswahl der o.g. unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erfolgte anhand der im Studienbericht der Zulassungsstudie dargestellten Ereignisse, die *a priori* festgelegt wurden - basierend auf den Erfahrungen mit Crizotinib in klinischen Studien bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (5).

Studientyp

Randomisierte kontrollierte Studie (RCT) oder nicht-randomisierte Studien (Nicht-RCT).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

Patientenpopulation:

Anwendungsgebiet A:

Es wurden Studien mit nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem NSCLC eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Studien mit Patienten mit anderen Tumoren als NSCLC sowie Studien, bei denen nicht zumindest für einen Teil der Patienten der ROS1-Status berichtet wurde. Ausgeschlossen wurden weiterhin Studien, in denen sich keine Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befanden.

Anwendungsgebiet B:

Es wurden Studien mit vorbehandelten erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem NSCLC eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Studien mit Patienten mit anderen Tumoren als NSCLC sowie Studien, bei denen nicht zumindest für einen Teil der Patienten der ROS1-Status berichtet wurde. Ausgeschlossen wurden weiterhin Studien, in denen sich keine Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befanden.

<u>Intervention</u> (Anwendungsgebiete A und B):

Studien mit Crizotinib als Intervention wurden eingeschlossen.

Vergleichstherapie:

Anwendungsgebiete A:

Studien mit einer platinbasierten Pemetrexed-Kombinationstherapie als Vergleichstherapie wurden eingeschlossen.

Anwendungsgebiete B:

Studien mit einer Vergleichstherapie bestehend aus Docetaxel oder Pemetrexed wurden eingeschlossen.

Patientenrelevante Endpunkte (Anwendungsgebiete A und B):

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

- Mortalität: Gesamtüberleben
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit/Verträglichkeit

Studientypen (Anwendungsgebiete A und B):

Es wurde nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) und nach nicht randomisierten Studien (Nicht-RCT) gesucht.

Studiendauer (Anwendungsgebiete A und B):

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

Datenquellen (Anwendungsgebiete A und B):

Zur Nutzenbewertung herangezogen wurden nur Studien, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Sekundärpublikationen, die keine neuen Daten (über die ohnehin in den Studienberichten/Originalpublikationen dargestellten) enthalten.

Tabelle 4-10: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien - RCT

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ROS1- positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (non small cell lung cancer, NSCLC)		1	Erwachsene Patienten ohne fortgeschrittenes ROS1-positives NSCLC	1
Intervention	Crizotinib	2	Andere Interventionen	2
Vergleichstherapie	Chemotherapie	3	3 Andere Therapie als Chemotherapie	
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet.	4	Ergebnisse zu keinem Endpunkt bzgl.	4
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie	5	Keine randomisierte kontrollierte Studie	5
Publikationstyp	Studienbericht, Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten	6	6 Sekundärpublikation ohne neue Daten	
Studienstatus	Studie abgeschlossen oder Interimsanalyse vorliegend	7 Studie läuft noch und keine Interimsanalyse vorliegend		7

Tabelle 4-11: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien – Nicht-RCT

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ROS1- positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (non small cell lung cancer, NSCLC)	1	Erwachsene Patienten ohne fortgeschrittenes ROS1-positives NSCLC	1
Intervention	Crizotinib		Andere Interventionen	2
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet.	3	Ergebnisse zu keinem Endpunkt bzgl.	
Studientyp	nicht randomisierte Studie	4	randomisierte Studie oder keine Studie	4
Publikationstyp	Studienbericht, Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten	5 Sekundärpublikation ohne neue Daten		5
Studienstatus	Studie abgeschlossen oder Interimsanalyse vorliegend	6	Studie läuft noch und keine Interimsanalyse vorliegend	6

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt "Studien des pharmazeutischen Unternehmers".

Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Am 01.08.2016 wurde eine systematische Literaturrecherche nach RCT und Nicht-RCT im entsprechenden Indikationsgebiet durchgeführt. In folgenden Datenbanken wurden hierfür recherchiert:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

In MEDLINE und EMBASE wurde jeweils ein validierter Filter zur Suche nach RCT angewendet (34). Des Weiteren wurde nach nicht randomisierten Studien gesucht, um die

komplett verfügbare Evidenz in beiden Anwendungsgebieten zu erfassen. Hierzu wurde für MEDLINE und EMBASE ein validierter Filter für nicht randomisierte Studien angewandt (35). Für das *Cochrane Central Register of Controlled Trials* wurde kein Filter verwendet.

Es wurde in jeder Datenbank einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie gesucht. Die detaillierten Suchstrategien pro Datenbank sind in Anhang 4-A hinterlegt.

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.

Eine Recherche in den Studienregistern zur Suche nach RCT und Nicht-RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet wurde am 01.08.2016 durchgeführt. Es wurde in den folgenden Studienregistern gesucht:

- Clinicaltrials.gov
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO
- EU Clinical Trial Register (EU-CTR)
- Pharmnet.bund

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B hinterlegt.

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 Literaturstellen, die anhand der systematischen Recherche identifiziert wurden, wurden unabhängig von zwei Personen anhand der Angaben in Titel und Abstract bewertet. Sie wurden hinsichtlich ihrer Relevanz für die vorliegende Fragestellung bewertet (s. Ein- und Ausschlusskriterien) und ggf. als Volltext beschafft. Bei abweichenden Bewertungen der beiden Reviewer wurden die betroffenen Stellen wiederholt bewertet und im Zweifelsfall als relevant für die Beschaffung der Volltexte eingestuft.

Nach Vorliegen der Volltexte wurden diese erneut von zwei Personen bzgl. ihrer Relevanz durchgesehen und im Falle von positiver Einordnung für die Nutzenbewertung herangezogen. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien, die im Volltext gesichtet wurden, ist in Anhang 4-C aufgeführt.

Bei den Treffern aus der Suche in den Studienregistern wurde die gleiche Vorgehensweise angewandt. Diese zusätzlichen Quellen wurden in einem weiteren Schritt ebenfalls – sofern verfügbar – gesichtet und auf vorhandene Ergebnisdarstellungen in den Registereinträgen untersucht. In Anhang 4-D sind die ausgeschlossenen Studien mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds gelistet.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als "hoch" soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F – soweit zutreffend für die eingeschlossenen einarmigen, nicht kontrollierten Studien.

4.2.5 Informations synthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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.

Es wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzeimittel Crizotinib in den relevanten Anwendungsgebieten identifiziert. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen einarmigen Studien wird (soweit möglich für Nicht-RCT) anhand der Anforderungen des CONSORT-Statements inklusive von *Flow-Charts* in Anhang 4-E beschrieben.

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

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika:

Die Studienpopulation wird anhand ihrer Patientencharakteristika beschrieben, die neben demographischen Merkmalen auch krankheitsspezifische Angaben umfassen. Zur Beschreibung der Krankheitsschwere, wurden insbesondere das Tumorstadium, die histologische Klassifikation sowie die Anzahl der bisherigen Therapiestrategien inklusive der bereits erhaltenen Operationen und Strahlentherapien dargestellt. Inwiefern die Patienten zur Teilnahme am alltäglichen Leben fähig sind, wurde mittels des *Performance-Status* (PS) der ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) erhoben. Konkret werden folgende Merkmale, die zu Studienbeginn erhoben wurden, in diesem Dossier dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Gewicht
- Ethnie
- ECOG-PS
- Raucherstatus
- Tumorstadium
- Histologie
- NSCLC Vorbehandlungen.

Gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung sollen bei der Nutzenbewertung die folgenden Nutzenaspekte angemessen berücksichtigt werden: Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Lebensdauer,

Verringerung der Nebenwirkungen sowie Verbesserung der Lebensqualität. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte dargestellt, die diese Voraussetzung erfüllen und die auch im Studienbericht der eingeschlossenen Studie präsentiert werden. Konkret werden Ergebnisse zu den folgenden patientenrelevanten Endpunkten präsentiert:

Verlängerung der Lebensdauer:

• Gesamtüberleben (OS)

Verbesserung des Gesundheitszustands:

- Objektive Ansprechrate (ORR)
- Dauer des Ansprechens (DR)
- Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR)
- Krankheitskontrollrate (DCR)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Symptomatik, PRO: Symptome entsprechend der Dimensionen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13

Verringerung von Nebenwirkungen:

- Unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt hatten
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (hier werden diejenigen Ereignisse aufgeführt wie sie in der Zulassungstudie definiert waren):
 - o Erhöhte Transaminasen-Werte
 - Hepatotoxizität
 - o Interstitielle Lungenerkrankung
 - o QT-Intervallverlängerung
 - o Bradykardie
 - o Sehstörungen
 - Verstopfung
 - o Diarrhoe
 - Übelkeit
 - Erbrechen
 - Renale Zyste
 - Ödem
 - o Erhöhte Kreatinin-Blutwerte
 - Synkope
 - Abdominale Schmerzen
 - Schwindel
 - Geschmacksstörung

- o Atemnot
- o Hypokaliämie
- o Leukopenie
- o Neuropathie
- Neutropenie
- o Lungenembolie
- o Infektion der oberen Atemwege

Die Operationalisierungen zwischen den verschiedenen eingeschlossenen Studien sind weitgehend identisch. Bezüglich des Endpunkts ORR wurde in einigen Studien eine unabhängige radiologische Beurteilung der Tumorprogression vorgenommen, während die Beurteilung in anderen Studien lokal durch den Prüfarzt vorgenommen wurde. Dies wird im Ergebnisteil entsprechend dargestellt. Unterschiedliche Operationalisierungen liegen für die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse vor. Diese resultieren aus den vorhandenen Informationen, die anhand der jeweiligen Publikationen bzw. Registereinträge verfügbar sind. Detaillierte Beschreibungen der Operationalisierungen pro Endpunkt sind an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil zu finden.

Patientenrelevanz der Endpunkte

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

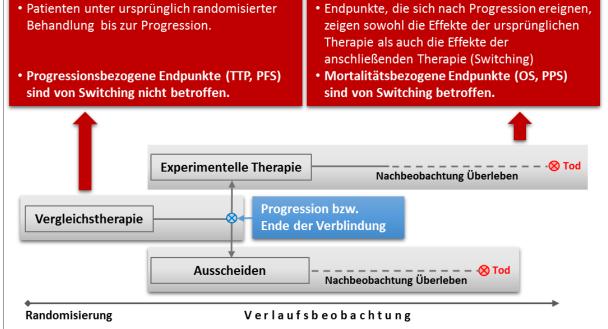
Gesamtüberleben (OS)

In den hier eingeschlossenen Studien ist OS als Zeit vom Therapiebeginn mit Crizotinib bis zum Tod definiert. Der Endpunkt OS wird zum Nachweis des klinischen Nutzens in onkologischen Studien weltweit anerkannt (36, 37). Die aktuelle Leitlinie der *Food and Drug Administration* (FDA) empfiehlt OS in Bezug auf die Anwendung der Endpunkte in klinischen Studien für die Erkrankung NSCLC als validen Endpunkt (38). Das Gesamtüberleben wurde bisher in zahlreichen Studien bei Patienten mit NSCLC als primärer Endpunkt untersucht (37). Im Rapid Report des IQWiG zur "Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie" wird das Gesamtüberleben als unmittelbar patientenrelevant bezeichnet (39). Durch den Endpunkt OS lässt sich die Verbesserung des Gesamtüberlebens, also die Verlängerung der Lebensdauer beurteilen. OS ist somit ein patientenrelevanter Endpunkt auch im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung bzw. der Verfahrensordnung des G-BA. Die Messung des OS gilt zudem als unverzerrt, da er einfach und eindeutig zu erheben ist.

Entgegen dem Wunsch, die Effekte einer Therapie auf das Gesamtüberleben präzise zu messen, können zwingend zu beachtende Erfordernisse in der Durchführung einer klinischen Studie die Möglichkeiten hierzu bedeutsam einschränken. So kann es sowohl aus Perspektive von Patienten und Behandlern wie auch aus ethischen Gründen unabdingbar sein, Patienten

zum Zeitpunkt einer Tumorprogression den Wechsel auf ein anderes Therapieregime zu ermöglichen, zum Beispiel wenn die experimentelle Therapie gegenüber der Standard-Chemotherapie einen klaren Vorteil verspricht. Handelt es sich hierbei um ein neues Therapieprinzip mit besonders hoher Wirkung auf das OS, so wird dieser therapeutische Effekt nunmehr auch im Kontrollarm zu verzeichnen sein und schmälert oder egalisiert das messbare Ergebnis zu Lasten der neuen Therapieoption (s. folgende Abbildung).

Abbildung 1: Auswirkungen von Switching auf Mortalitätsbezogene Endpunkte



Quelle: Eigene Darstellung.

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

"One-way cross-over to the experimental arm after progression is likely to hamper any subsequent comparisons in terms of OS and other long-term secondary endpoints. Thus, this type of cross-over should generally be avoided in order to meet the objectives of the trial. If nevertheless it is considered necessary, there should be sufficient confidence that the available data in terms of PFS, OS, and any other important secondary endpoints will be convincing enough from a scientific and regulatory point of view to meet the objectives of the trial and to ensure that adequate conclusions can be drawn. In such situations, the analysis of OS can be done on the basis of planned secondary analyses or planned co-primary analyses." (40)

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

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

Als Beispiel zur Illustration dieses Sachverhaltes soll hier kurz die Datenlage zum Effekt von EGFR-TKI auf das Gesamtüberleben beim Lungenkarzinom angeführt werden. Unstrittig ist, dass durch den Einsatz von EGFR-TKI bei aktivierenden EGFR-Mutationen das Gesamtüberleben dieser Subpopulation auf bis zu 30 Monate verlängert werden kann. In wichtigen publizierten Studien zum Einsatz dieser Substanzen konnten erhebliche Verbesserungen des PFS beobachtet werden. Dies hat zu hohen Switching-Raten geführt, die den wahren aber unbekannten Effekt des OS verwässert haben und so keinen statistisch signifikanten Unterschied im OS zeigen konnten. Daraus jedoch zu folgern, dass der Einsatz von EGFR-TKI keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben dieser Patientenpopulation habe, ist nicht korrekt. (Fukuoka 2011 (41): HR PFS = 0,48; HR OS = 1; Switching = 64,3%, Rosell 2012 (42): HR PFS = 0,37; HR OS = 1,04; Switching = 76%, Maemondo 2010 (43): HR PFS = 0,3; HR OS = ND; Switching = 94,3%, Mitsudomi 2010 (44): HR PFS = 0,49; HR OS = 1,23; Switching = 59%). Nach einer aktuellen Meta-Analyse von Hotta et al (45) ergibt sich, dass die Korrelation zwischen PFS und OS hoch ist, sofern nur wenig Switching auftritt. Es zeigt sich jedoch ebenfalls, dass bei höheren Switching-Raten der PFS-Vorteil nur noch schwer in einem nachweisbaren OS-Vorteil mündet.

Zur Adjustierung dieses sog. *Switching*-Effekts existieren Methoden, die darauf ausgerichtet sind, die Verzerrung des Behandlungseffekts für das Gesamtüberleben bezüglich des *Switchings* zu reduzieren. Eine dieser Methoden ist das sog. *Rank Preserving Structural Failure Time* Modell (RPSFTM). Dieses Verfahren wurde beispielsweise bei der Analyse der Zulassungsstudie A8081007 von Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit positivem ALK-Status angewendet. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Crizotinib (HR = 0,38, 95%-Konfidenzintervall [0,04 – 0,99]), der bei der ursprünglichen nicht-adjustierten OS-Analyse nicht gegeben war (HR = 0,85, 95%-Konfidenzintervall [0,66 – 1,10]). Eine ausführliche Beschreibung der RPSFTM-Methodik inklusive der detaillierten Ergebnisse findet sich in einem Appendix zur Studie A8081007 (Zulassungsstudie bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC) (46).

Progressionsfreies Überleben (PFS)

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

Die zytostatische Behandlung des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms - sowohl in der Erstlinientherapie als auch bei vorbehandelten Patienten - dient gemäß der S3-Leitlinie ausdrücklich nicht nur dem Ziel der Lebensverlängerung, sondern auch der Kontrolle bzw. Verbesserung der tumorbedingten Symptomatik (47). Wenn durch die Therapie das Auftreten von progressionsassoziierten Symptomen, wie beispielsweise das Wachstum von schmerzhaften Knochenmetastasen, verzögert wird, so ist dies für den Patienten unmittelbar relevant (48, 49). Eine Verzögerung des Tumorprogresses kann die tumorassoziierte Symptomatik vermindern oder herauszögern und die Patientenautonomie sichern. Es erscheint also nahe liegend, dass es in Bezug auf die Verbesserung oder Verzögerung einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes für die Patienten von Vorteil ist, wenn das progressionsfreie Überleben verlängert wird oder sogar eine Verkleinerung des Tumors erreicht werden kann. Patienten mit Lungenkarzinom erleiden im Vergleich zu anderen Krebspatienten die höchste Belastung durch Symptome und sind in ihrer Lebensqualität eingeschränkt (30, 50). Auch die S3-Leitlinie konstatiert, dass bei Lungenkarzinompatienten mit Fernmetastasen oder einer nicht kurativen Behandlung neben dem Erhalt einer bestmöglichen Lebensqualität die Symptomfreiheit im Vordergrund steht und ein symptomatischer Progress zu vermeiden ist (47). Bei dieser Tumorerkrankung ist dies nur durch regelmäßige Kontrolle des Progresses durch bildgebende Verfahren erreichbar. Aus diesem Grund ist das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom als patientenrelevant zu erachten.

Mögliche Symptome durch Progress bei Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom:

Im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium der Erkrankung steigt die Prävalenz von Symptomen. In diesem Stadium der Erkrankung ist ein Großteil der Patienten durch die schwerwiegenden Krankheitssymptome bedeutend in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt (29). Bis zu 80% der Patienten leiden dann an Atemnot, Husten oder Schmerzen, etwa 80% berichten von Appetitlosigkeit und mehr als 40% von Bluthusten. Die Symptome Müdigkeit, Atemnot, Schmerzen und Appetitlosigkeit werden von Patienten besonders häufig als intensiv und belastend bewertet (51).

Im Rahmen der Progression des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms können sowohl neue Metastasen auftreten, als auch bereits bestehende Metastasen progredient werden bzw. es kann sich ein nicht resektabler Primärtumor weiter vergrößern (lokoregionäre Progression). Dies kann mit der Zunahme von Symptomen einhergehen und Interventionen notwendig machen, die den Patienten zusätzlich belasten können. Die klinischen Initialsymptome des NSCLC werden einerseits durch den Primärtumor verursacht, sind also Folge der

intrathorakalen Tumorausbreitung, die durch die Okklusion von Atemwegen, einer Beteiligung von Gefäßstrukturen, von nervalen Strukturen oder von angrenzenden Organen zu erklären sind. Andererseits können im Krankheitsstadium der Metastasierung entsprechend der Lokalisation der Metastasen weitere Symptome auftreten. Metastasen des Lungenkarzinoms sind besonders häufig in den Knochen, der Leber, den Nebennieren, im Gehirn, der Lunge, der Pleura und im Rückenmark zu finden (52). Eine Darstellung der assoziierten Symptomatik und Konsequenz für die betroffenen Patienten soll im Folgenden exemplarisch am Beispiel von Knochenmetastasen, Pleurametastasen und Hirnmetastasen dargestellt werden:

Knochenmetastasen treten bei etwa 30% bis 60% aller Lungenkarzinompatienten im Verlaufe Erkrankung auf. sind besonders schmerzhaft und können erhebliche Knochenschädigungen und Lähmungen verursachen (53). Unter den sogenannten Skelettevents = SRE) Ereignissen (skeletal related werden Knochenschmerzen, pathologische Frakturen, Myelonkompressionen und tumorinduzierte Hyperkalzämie zusammengefasst. Knochenmetastasen machen oft weitere Interventionen erforderlich, hauptsächlich Radiotherapie oder auch Operationen zur Korrektur von Frakturen und Deformierungen des Knochens und erhöhen die Wahrscheinlichkeit, Opioidanalgetika verabreicht werden müssen (47). Das ist für die Patienten zusätzlich belastend und mit weiteren Nebenwirkungen bzw. Risiken verbunden. Diese SRE können darüber hinaus die Mobilität und somit die Autonomie des Patienten erheblich einschränken, vermindern die Lebensqualität und sind auch mit einer schlechteren Überlebensprognose assoziiert (54, 55).

Pleurametastasen bedingen eine meist ausgeprägte pleurale Schmerzsymptomatik sowie einen malignen Pleuraerguss mit Atemnot und der Notwendigkeit von wiederholten Punktionen oder einer Pleurodese. Pleuraergüsse kommen im Verlauf der Erkrankung bei bis zu 50% der Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom vor (56). Pleuraergüsse bei Patienten mit metastasiertem NSCLC sind mit einer schlechteren Überlebensprognose assoziiert (57).

Hirnmetastasen sind beim NSCLC besonders häufig. Inzidenzschätzungen kommen auf bis zu 64% betroffener Patienten (47). Im Falle von Hirnmetastasen ergibt sich ein breites Spektrum von Symptomen wie Kopfschmerzen, Somnolenz, Krampfanfällen, Lähmungen und Wesensveränderung (58). Als therapeutische Intervention empfehlen die S3-Leitlinien in Abhängigkeit von der Anzahl der Metastasen die lokale chirurgische Therapie bzw. Radiotherapie (stereotaktische Radiotherapie oder Ganzhirn-Bestrahlung) (47, 59), wobei diese therapeutischen Interventionen selbst wieder eine Belastung für den Patienten darstellen.

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

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

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

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

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

und empfiehlt weiterhin ausdrücklich:

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

Zur Nachsorge im metastasiertem Stadium:

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

Aus den Empfehlungen der S3-Leitlinie geht somit eindeutig hervor, dass zum Erreichen des Therapiezieles Symptomfreiheit durch rechtzeitige Erfassung des Progresses die Ermittlung der Progressionsfreiheit mit Hilfe bildgebender Verfahren valide ist und somit auch der damit erfassbare Endpunkt PFS als patientenrelevant erachtet werden kann (47).

Zusätzlich umfasst der Endpunkt progressionsfreies Überleben bei Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom die folgenden weiteren patientenrelevanten Aspekte:

a) Die unabhängige Erhebung und Berücksichtigung des PFS hat zusätzlich zur patientenberichteten Erhebung der Lebensqualität und Symptomatik eine Daseinsberechtigung, die sich auch in der Objektivität der Endpunkterhebung begründet. Durch den unabhängigen verblindeten Review der Bildgebung wird aufgrund der geringeren Verzerrung einerseits die Aussagekraft erhöht, andererseits kann so ein, für den Patienten belastender symptomatischer Progress, frühzeitig, also vor dem Auftreten Progress assoziierter Symptome, erkannt werden.

b) Das progressionsfreie Überleben ist für Patienten mit Lungenkarzinom per se auch dann relevant, wenn es nicht mit einem Vorteil für das Gesamtüberleben verbunden ist, besonders dann wenn die Therapie nicht mit starken Nebenwirkungen verbunden ist. Dies haben zwei Patientenpräferenzstudien mit Lungenkarzinom Patienten ergeben. Eine Untersuchung bei Patienten mit NSCLC (n = 89) zeigte, dass eine Verlängerung des PFS neben der Verbesserung der Symptomatik als besonders wichtig von den Patienten bewertet wurde (60). Auch eine weitere aktuelle Patientenpräferenzstudie mit 211 deutschen NSCLC-Patienten in Stadium IIIB/IV kommt zu dem Ergebnis, dass **unabhängig voneinander** die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und die Reduktion von tumorassoziierten Symptomen die beiden wichtigsten Faktoren für die Präferenz der Patienten bei einer Therapieentscheidung sind (61).

Rolle von PFS in Nutzenbewertungen durch internationale onkologische Fachgesellschaften:

Zur detaillierten Gesamteinschätzung der klinischen Relevanz von neuen Therapien haben sich aktuell auch die beiden weltweit größten onkologischen Fachgesellschaften der Herausforderung gestellt, ein systematisches Bewertungssystem zu generieren. Sowohl die sogenannte "ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)" der European Society of Medical Oncology, als auch das "Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options" der American Society of Clinical Oncology ASCO betrachten dabei den klinischen Nutzen einer Therapie als Gesamtheit der Effekte auf Endpunkteebene, die im Einzelnen als Punktwerte addiert werden. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben wird in beiden Bewertungssystemen bei nicht-kurativen bzw. fortgeschrittenem Krankheitsbild als eigenständiger Endpunkt berücksichtigt. Unisono werden PFS-Unterschiede die ein Hazard Ratio unter 0,5 ergeben, auch für sich als klinisch bedeutsam gewertet (62, 63).

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

Objektive Ansprechrate und assoziierte Endpunkte

Bezüglich des Tumoransprechens wird in diesem Dossier die Objektive Ansprechrate (ORR) berichtet sowie die Dauer des Ansprechens (DR), die Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR) und die Krankheitskontrollrate (DCR) zu zwei Studienzeitpunkten (8 bzw. 16 Wochen).

ORR gibt den Anteil der Patienten an, welche entweder eine komplette Remission (CR) oder eine partielle Remission (PR) erreicht haben. Wie für den Endpunkt PFS wird durch die Beurteilung nach den RECIST-Kriterien ein unmittelbarer potenzieller Behandlungserfolg angezeigt. Die Remission des Primärtumors und/oder ggf. von Metastasen führt zu einer

Verbesserung des Gesundheitszustands, welche insbesondere beim Lungenkarzinom eine Folge der verbesserten krankheitsspezifischen Symptomatik ist.

ORR wird von der EMA als adäquater Endpunkt für explorative onkologische Studien anerkannt:

"For exploratory studies, ORR is an acceptable endpoint for early evaluation of new medicinal products in NSCLC, though modest response rates may in fact unterestimate patient reported benefits. In light of this, endpoints which capture clinical benefit and record palliative control (pain control, weight loss, performance status) may be included in the study design." (64)

<u>Einfluss der Tumorstabilisierung und des Ansprechens auf die Symptomatik des Lungenkarzinoms:</u>

In der Publikation von de Marinis (65) war das Ausmaß der Symptomverbesserung bei Patienten mit objektivem Tumoransprechen höher als bei Patienten, bei denen lediglich eine Stabilisierung des Krankheitszustands erreicht werden konnte.

Eine weitere Studie der Phase II untersuchte retrospektiv die Symptomverbesserung bei 216 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die mit Gefitinib behandelt wurden (66). Die Patienten wurden im Rahmen der randomisierten Studie entweder mit 250 mg oder mit 500 mg Gefitinib behandelt. Die krankheitsbedingten Symptome wurden mit der validierten Lung Cancer Subscale (LCS) des Functional Assessment of Cancer Therapy – Lung (FACT-L) Fragebogen abgefragt (67). Die Symptome (Kurzatmigkeit, Husten, Engegefühl in der Brust, Schwierigkeiten beim Atmen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Gedächtnisstörungen) werden mittels einer Skala von 0 (stärkste Symptomatik) bis 28 (asymptomatisch) bewertet. In der Studie von Cella et al wurde bei 43,1% (250 mg) bzw. bei 35,1% (500 mg) der Patienten eine Verbesserung der Symptomatik beobachtet (Änderung um mind. 2 Punkte). Die objektiven Tumoransprechraten betrugen 11,8% (250 mg) bzw. 8,8% (500 mg). Zusätzlich konnte bei 30,4% bzw. bei 27,2% der Patienten ein stabiler Krankheitszustand erreicht werden. Insbesondere in der Gruppe mit objektivem Tumoransprechen fand sich eine Korrelation zur Symptomverbesserung. In der Gruppe mit 250 mg hatten alle Patienten mit partiellem Tumoransprechen auch eine Symptomverbesserung, in der Gruppe mit 500 mg waren es 90%. Von den Patienten mit Tumorprogress erfuhren hingegen lediglich 12% bzw. 20% eine Verbesserung der Symptomatik.

In einer randomisierten, doppelblinden Phase III-Studie (BR.21) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit des EGFR-Tyrosinkinase Inhibitors Erlotinib in einer molekular nicht charakterisierten Population von Patienten mit metastasierten NSCLC in der Zweit- oder Drittlinientherapie mit Placebo verglichen (68, 69). Durch die Behandlung mit Erlotinib wurde gegenüber der Kontrollgruppe eine Überlegenheit im medianen Gesamtüberleben gezeigt. In der Studie wurde auch die Lebensqualität mittels EORCT QLQ-C30 sowie die Entwicklung der lungenkarzinomspezifischen Symptomatik mittels QLQ-LC13 untersucht. Unter anderem wird die Zeit bis zur Verschlechterung für drei Symptome analysiert, die mit

dem Lungenkarzinom assoziiert sind: Husten, Atemnot und Schmerzen. Unter Erlotinib wurden im Vergleich zu Placebo für alle drei Symptome längere mediane Zeiten bis zur Symptomverschlechterung erreicht (Husten: 4,9 vs. 3,7 Monate, p=0,04; Atemnot: 4,7 vs. 2,9 Monate, p=0,04; Schmerzen: 2,8 vs. 1,9 Monate, p=0,03). Für Patienten, bei denen durch die Therapie ein komplettes oder partielles Ansprechen erreicht werden konnte, war die Wahrscheinlichkeit statistisch signifikant höher eine Verbesserung der Symptomatik zu erreichen als für Patienten mit stabiler oder progredienter Erkrankung.

In einer Arbeit von Berghmans et al. 2012 (70) wird evidenzbasiert abgeleitet, welche Surrogatendpunkte welchen prädiktiven Wert u.a. bezüglich des Gesamtüberlebens im Indikationsgebiet Lungenkrebs besitzen. Im Ergebnis dieses systematischen Reviews, der unter der Schirmherrschaft der European Lung Cancer Working Party durchgeführt wurde, wird basierend auf der GRADE-Methodik u.a. untersucht, ob ORR ein valides Surrogat für das Gesamtüberleben bei einer Lungenkrebserkrankung ist. Im Ergebnis dieses Reviews wird sowohl für die Erstlinientherapie, als auch für spätere Therapielinien eine "starke Empfehlung" auf der Basis von Evidenz hoher Qualität (Meta-Analyse von RCT) ausgesprochen, dass das ORR ein valides intermediäres Kriterium für das Gesamtüberleben ist (70). Konkret konnte bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die mit EGFR-TKI behandelt wurden, die zu erwartenden Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 0,27 Monate (71) in der Erstlinientherapie und um 0,07 Monate (72) in späteren Therapielinien pro Zunahme des ORR um einen Prozentpunkt bestimmt werden (70). Diese erwarteten Verlängerungen des Gesamtüberlebens bei verbessertem Tumoransprechen sind jedoch in RCT nur dann tatsächlich abbildbar, wenn keine (negative) Verzerrung des Behandlungseffektes bezüglich OS zuungunsten von Crizotinib durch Wechsel eines sehr hohen Anteils von Patienten, die auf Chemotherapie randomisiert wurden, aber nach dem Krankheitsfortschreiten auf Crizotinib wechseln (Switching-Problematik), vorliegt.

Zusammenfassend lässt sich den zitierten Arbeiten ableiten, aus dass sowohl Tumoransprechen auch Stabilisierung Krankheitszustands als des einer Symptomverbesserung bzw. Symptomkontrolle beim NSCLC führen. Der Effekt scheint umso höher, je besser das Ansprechen auf die Therapie ist. Es besteht eine Korrelation zwischen dem Tumoransprechen und der Symptomkontrolle, die umso stärker erscheint je besser das Ansprechen (CR > PR > SD) ist. Eine kurzes Intervall bis zum Tumoransprechen, eine längere Dauer des Tumoransprechens und eine hohe Krankheitskontrollrate bilden eine Verbesserung oder zumindest Stabilisierung des Gesundheitszustands von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Somit sind diese Kriterien des Tumoransprechens als patientenrelevant für diese Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität/Morbidität mittels PRO

Der mittels PRO (*Patient Reported Outcomes*) erfasste Gesundheitszustand und die Lebensqualität sind gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung patientenrelevante Endpunkte. Lebensqualität und Symptome der Erkrankung gelten auch nach dem Methodenpapier des IQWiG (73) als patientenrelevante Endpunkte.

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

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

- Skala zur allgemeinen Lebensqualität (Global QoL)
- Funktionsskalen
- Symptomskalen
- Punkte zur Erfassung spezifischer Problembereiche: Atemnot, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten.

Mittels des EORTC QLQ-C30 Fragebogens und seines LC-13 Moduls werden Selbsteinschätzungen des Patienten hinsichtlich funktioneller Einschränkungen, Krankheitssymptome und globaler Empfindung der Lebensqualität erfragt. Im europäischen Raum wurde der Fragebogen der EORTC *Quality of Life Study Group* zur Anwendung in onkologischen Studien (und speziell bei der Behandlung des *NSCLC*) empfohlen (38). Es liegen vielfältige Belege zur Validität vor, und zahlreiche Referenzdaten von verschiedenen klinischen Studien stehen zur Verfügung. Das Messinstrument wird in Studien in der Indikation NSCLC häufig zur Erfassung der Lungenkrebs-spezifischen Lebensqualität angewandt (74, 75).

Unerwünschte Ereignisse als Sicherheitsaspekte

Die Darstellung der auftretenden unerwünschten Ereignisse während der Behandlung bzw. in einem definierten Nachbeobachtungszeitraum wird vom IQWiG als "Ermittlung des Schadens medizinischer Interventionen" bezeichnet. Der Nachweis der Verringerung Nebenwirkungen gilt generell als eine Verminderung der Morbidität sowie eine Verbesserung der Lebensqualität (73). Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist als allgemein anerkannt Nutzenbewertung zu betrachten. § 2 Abs. 3 der Nutzenbewertungsverordnung nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten therapeutischen Effekt.

Die Auswahl der o.g. unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erfolgte anhand der im Studienbericht dargestellten Ereignisse, die *a priori* festgelegt wurden - basierend auf den Erfahrungen mit Crizotinib in klinischen Studien bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (5).

Dargestellte Schätzwerte

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse einer einarmigen Studie dargestellt. Als Schätzer für dichotome Endpunkte werden jeweils die Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit Ereignissen aufgeführt sowie ggf. die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle. Kontinuierliche Endpunkte werden anhand deskriptiver statistischer Kennzahlen wie Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum beschrieben. Für *Timeto-Event* Endpunkte werden die Häufigkeiten der Patienten mit Ereignis, die Ereigniswahrscheinlichkeit nach 6 bzw. 12 Monaten sowie die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses inkl. 95%-Konfidenzintervall dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

_

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

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

Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I² und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Für jeden Endpunkt werden studienübergreifend Meta-Analysen durchgeführt, sofern zu mehr als einer Studie Ergebnisse vorliegen und diese eine zumindest weitgehend identische Operationalisierung aufweisen.

Die Meta-Analysen werden sowohl mit festen als auch mit zufälligen Effekten gerechnet. Die Modelle mit festen Effekten folgen der gängigen Inversen-Varianz Methodik, Modelle mit zufälligen Effekten der Methodik von DerSimonian & Laird. Die Analyse erfolgte mit der Software *Comprehensive Meta Analysis* (Biostat[™], USA), Version 2.2.064. In Fällen, in denen in einer Behandlungsgruppe keinerlei (bzw. für 100% der Patienten) Ereignisse bezüglich des jeweiligen Endpunkts aufgetreten sind, wird 0,5 als Kontinuitätskorrektur für die betreffenden Zellen addiert. Liegen für alle Studienarme keine Ereignisse vor, wird für den entsprechenden Endpunkt keine Meta-Analyse berechnet.

Das Ausmaß der statistischen Heterogenität wird anhand der I^2 -Statistik beurteilt. Hierbei wird ein $I^2 \le 50\%$ als gering, > 50 - 70% als mäßig und $\ge 70\%$ als stark heterogen interpretiert (76). Zur Interpretation des Zusatznutzens werden primär die Meta-Analysen mit zufälligen Effekten herangezogen.

Bei starker Heterogenität wird im Einzelfall diskutiert, inwiefern eine Meta-Analyse interpretiert werden kann oder ob Aussagen aufgrund von Einzelstudienergebnissen getroffen werden.

Mittels Forest Plots werden die Ergebnisse der Meta-Analysen grafisch dargestellt. In diesen Darstellungen sind sowohl die Einzelstudienergebnisse als auch die gepoolten Schätzer (mit festen und zufälligen Effekten) abgebildet.

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

_

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

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.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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.

In diesem Dossier werden alle aus der Studie A8081001 und den weiteren identifizierten Studien verfügbaren und relevanten Subgruppenergebnisse dargestellt. Für die Pfizer Zulassungsstudie A8081001 liegen mit dem Studienbericht zahlreiche Subgruppenergebnisse vor, die *a priori* geplant waren und im Studienbericht präsentiert sind.

Für Studie A8081001 liegen Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate für die folgenden Subgruppen vor:

- Anzahl vorheriger Therapien gegen fortgeschrittenes/metastasiertes NSCLC (0 / \geq 1)
- ECOG-PS (0 / 1 / 2)
- Alter ($< 65 / \ge 65$ Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Rasse (Asiaten / Nicht-Asiaten)

Für die beiden Endpunkte PFS und OS sind ebenfalls Ergebnisse für die Subgruppen bezüglich der Anzahl der vorherigen NSCLC-Therapien im Studienbericht enthalten und werden in diesem Dossier dargestellt.

Diese Subgruppenergebnisse bezüglich ORR, PFS und OS hinsichtlich des Faktors "Vorbehandlung" (ja/nein) erlauben es, eine separate Beurteilung dieser Wirksamkeitsendpunkte für die Patienten vorzunehmen, die nicht vorbehandelt waren und damit in Anwendungsgebiet A fallen. Komplementär ermöglichen diese Subgruppenanalysen für die vorbehandelten Patienten eine Beurteilung der Effekte von Crizotinib für die vorbehandelten Patienten separat (Anwendungsgebiet B) und dienen damit als Sensitivitätsanalyse für die Bewertung des Zusatznutzens anhand der Gesamtstudie A8081001 für den Zusatznutzen hinsichtlich des Anwendungsgebietes B.

Die jeweiligen Schwellenwerte oder Kategorien der stetigen bzw. kategorialen Merkmale, wurden *a priori* festgelegt. Eine Darstellung von Subgruppenanalysen auf der Ebene einzelner Studienzentren wird aus medizinischen und statistischen Gründen nicht als sinnvoll erachtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter

indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als "Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen"⁸, "Multiple-Treatment-Meta-Analysen"⁹ oder auch "Netzwerk-Meta-Analysen"¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

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

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

- Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.
- Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.
- Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.

_

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

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

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

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

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

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

- 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 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
-	-	-	-	-	-

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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.

Zum Stand 01.08.2016 sind dem pharmazeutischen Unternehmer keinerlei RCT in den vorliegenden Anwendungsgebieten A und B bekannt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beispiel-Grafik)

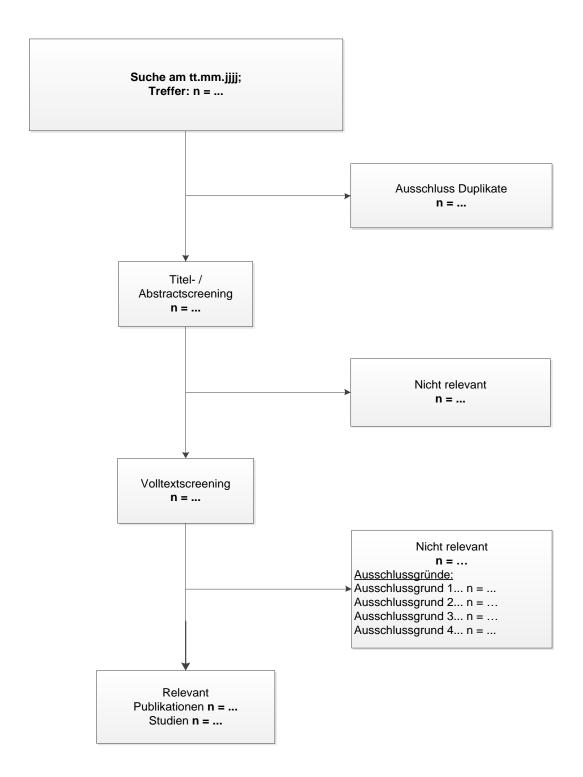
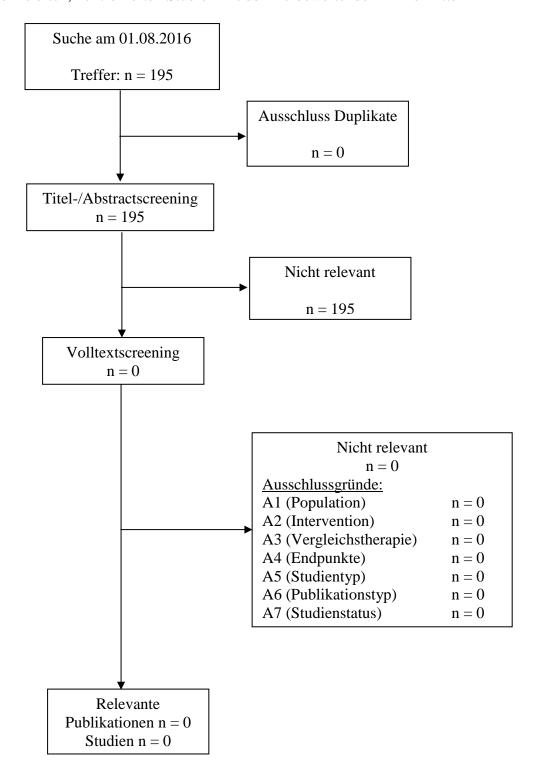


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel



4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12) 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 4-14: 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)
-	-	-	-	-

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 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 Recherche nach RCT in den Studienregistern wurde am 01.08.2016 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 0 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
Studie	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels	gesponserte Studie ^b	Studie Dritter	Studienbericht	Registereintrag ^c	Publikation
	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])
-	-	-	-	-	-	-

a: Bei Angabe "ja" sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 0 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

Für keines der beiden Anwendungsgebiete wurden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Crizotinib identifiziert, so dass keine RCT in die Darstellung eingehen.

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.

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.

Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <rct, cross-over="" doppelblind="" einfach="" etc.="" offen,="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
-	-	-	-	-	-	-

Stand: 16.09.2016

Crizotinib (XALKORI®)

Seite 76 von 319

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<gruppe 1=""></gruppe>	<gruppe 2=""></gruppe>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
-	-	-	-

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z.B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig
-	-	-	-	

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.

Nicht relevant.

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 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	sa s	_	Verblindur	ng	ige		ial
	zeugun sierung	der ilung			ohängi tung	en	otenz
	te Erz domis	ung c nzutej		leInde en	isunabl erstattı	nstig	ungsp lieneb
G. 1	däquat er Ran quenz	erdeck ruppe	tient	ehande ersone	gebni richte	eine so spekte	rzerr f Stud
Studie	Ad de sec	S C	Pa	Be Pe	ErBe	Ke As	Ver auf
-	-	-	-	-	-	-	=

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant.

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 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<mortalität></mortalität>	<gesundheits- bezogene Lebensqualität></gesundheits- 	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>
-	-	-	-	-	-

4.3.1.3.1 **Endpunkt XXX** – **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 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung			
-	-			

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial	Verblindung	Adäquate Umsetzung	Ergebnisunabhängige	Keine sonstigen	Verzerrungspotenzial
	auf Studienebene	Endpunkterheber	des ITT-Prinzips	Berichterstattung	Aspekte	Endpunkt
-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für < Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
-	-

Nicht relevant.

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.

Nicht relevant.

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

4.3.1.3.2 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.

Nicht relevant.

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.

Es wurden keine Ergebnisse aus RCT dargestellt, da keine RCT im Indikationsgebiet vorliegen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

Es wurde nicht nach Studien für einen indirekten Vergleich recherchiert, da kein RCT mit Crizotinib in den Indikationsgebieten identifiziert werden konnte.

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.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<mortalität></mortalität>	<gesundheits- bezogene Lebensqualität></gesundheits- 	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>
<studie 1=""></studie>	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 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<vergleichs- therapie 1></vergleichs- 	<vergleichs- therapie 2></vergleichs- 	<vergleichs- therapie 3></vergleichs-
1	<studie 1=""></studie>	•		•	•
2	<studie 2=""></studie>	•		•	
	<studie 3=""></studie>	•		•	
1	<studie 4=""></studie>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<studie 1=""></studie>	

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 <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial	Verblindung	Adäquate Umsetz	Ergebnisunabhängige	Keine sonstigen	Verzerrungspotenzial
	auf Studienebene	Endpunkterh	des ITT-Prinzips	Berichterstattung	Aspekte	Endpunkt
		ja / nein / unklar>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar> <</ja>	ja / nein>	<hoch niedrig=""></hoch>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-28: 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=""></studie>	

Nicht relevant.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht relevant.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche nach Nicht-RCT (siehe Abschnitt 4.3.2.3) wurden in beiden Anwendungsgebieten A und B jeweils keine nicht randomisierten vergleichenden Studien identifiziert.

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 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

	lität der	keit der '. adäquate ;umg von relevanten ———————————————————————————————————			ngige g	Aspekte
Studie	Zeitliche Parallelität Gruppen	Vergleichbarkeit Gruppen bzw. adi Berücksichtigung prognostisch relev Faktoren	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen
<studie 1=""></studie>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja nein=""></ja>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht relevant.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 **Endpunkt** xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

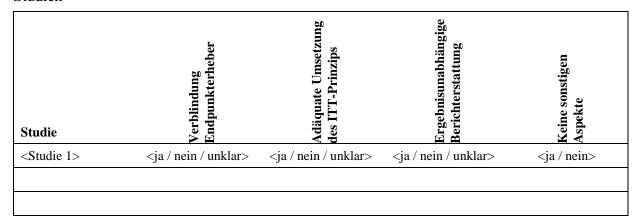
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<studie 1=""></studie>	

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 4-31: Verzerrungsaspekte für < Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien



Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht relevant.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht relevant.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht relevant.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-32: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Dosisstrata
A8081001	ja	ja	laufend	ca. 6 Jahre (ROS1-Kohorte)	Crizotinib 250 mg oral BID
Goto 2016	nein	Ja (Ko- Sponsor)	laufend	> 3 Jahre	Crizotinib 250 mg oral BID

Abkürzung: BID = zweimal täglich

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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.

Tabelle 4-32 bildet den Status zum 01.08.2016 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beispiel-Grafik)

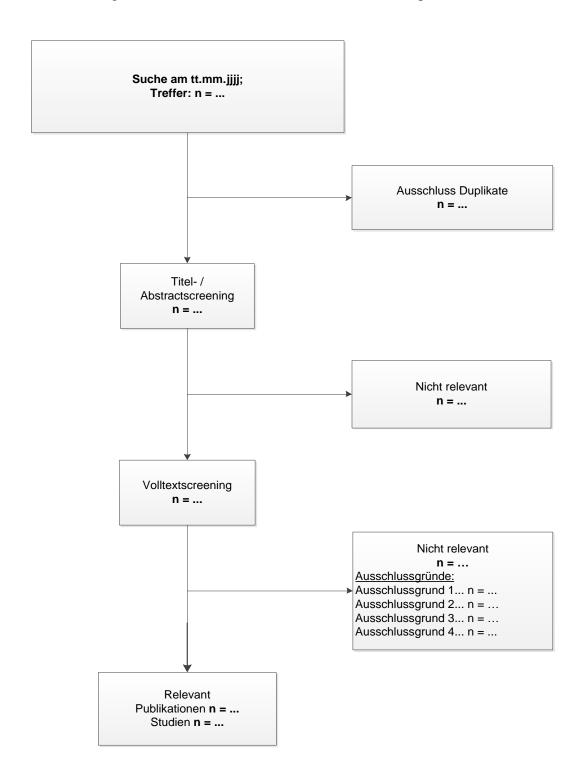
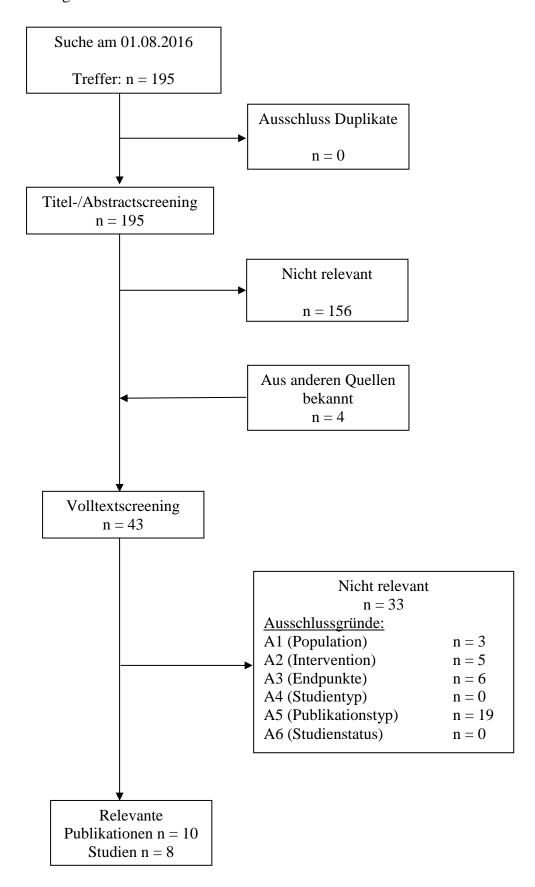


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel



4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern- weitere Untersuchungen

Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutische n Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
A8081001	ClinicalTrials.gov: ID: 00585195 (77) WHO: ID: 00585195 (78)	ja	ja	laufend
Goto 2016	ClinicalTrials.gov: ID: 01945021 (79) WHO: ID: 01945021 (80)	ja	ja	laufend
Moro-Sibilot 2015	ClinicalTrials.gov: ID: 02034981 (81) EU-CTR: ID: 2013-000885-13 (82) WHO: ID: 2013-000885-13-FR (83)	nein	ja	laufend
Scheffler 2015	ClinicalTrials.gov: ID: 02183870 (84) EU-CTR: ID: 2013-002737-38 (85) WHO: ID: 2013-002737-38-DE (86) PharmNet Bund: ID: 2013-002737-38 (87)	nein	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 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 in den Studienregistern wurde am 01.08.2016 durchgeführt.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-35: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Stu	dienkategorie		verfügbare Quellen ^a			
Studie	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittel s (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])	
A8081001	ja	ja	nein	ja (26)	ja (77, 78)	ja (88)	
Goto 2016	nein	ja	ja	nein	ja (79, 80)	ja (11)	
Mazières 2015 (EUROS1)	nein	nein	ja	nein	nein	ja (6)	
Moro-Sibilot 2015 (AcSé)	nein	k.A.	ja	nein	ja (81-83)	ja (7, 89, 90)	
Scheffler 2015 (EUCROSS)	nein	nein	ja	nein	ja (84-87)	ja (8)	
Chiari 2014	nein	nein	ja	nein	nein	ja (10)	
Bennati 2015	nein	k.A.	ja	nein	nein	ja (9)	
Oz 2015	nein	k.A.	ja	nein	nein	ja (12)	

a: Bei Angabe "ja" sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 0 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

Abkürzungen: k.A. = keine Angabe

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.

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.

4.3.2.3.2.1 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 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
A8081001 (ROS1- positive Kohorte)	Phase 1, einarmige offene Studie	Erwachsene Patienten, ROS1- positives NSCLC	Crizotinib oral 250 mg BID (n=53)	Behandlung: Bis zum Tumorprogress, Tod oder Behandlungsende aufgrund von Sicherheitsbedenken oder Patientenwunsch. Nachbeobachtung: 28 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation.	8 Zentren in USA, Australien, Südkorea (für die ROS1- positive Kohorte) 10/2010 – 11/2014 (Datenschnitt für den aktuellen Studienbericht)	Objektive Ansprechrate (ORR), Krankheitskontrollrat e (DCR), Dauer des Ansprechens (DR), Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR), Progressionsfreies Überleben (PFS), Zeit bis zur Tumorprogression (TTP), Gesamtüberleben (OS), Pharmakokinetik, unerwünschte Ereignisse
Goto 2016	Phase 2, einarmige offene Studie	Erwachsene ostasiatische Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem und ALK-negativem NSCLC	Crizotinib oral 250 mg BID (n=127) in fortlaufenden 28-tägigen Zyklen, zweimalige Dosisreduktion wegen Toxizitäten erlaubt	Behandlung: Bis zum Tumorprogress (ggfs. darüber hinaus bei bestehendem Effekt und nach Entscheidung des Behandlers), Tod oder Behandlungsende aufgrund von Sicherheitsbedenken oder	37 Zentren in China, Japan, Südkorea und Taiwan. 9/2013 – 1/2015 (Datenschnitt für den aktuellen Studienbericht 7/2015)	Objektive Ansprechrate (ORR), Krankheitskontrollrat e (DCR), Dauer des Ansprechens (DR), Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR), Progressionsfreies Überleben (PFS), Zeit bis zur Tumorprogression (TTP),

Crizotinib (XALKORI®)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Patientenwunsch. Nachbeobachtung: 28 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation.		Gesamtüberleben (OS), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ- LC13, Änderungen in Laborparametern, unerwünschte Ereignisse
Mazières 2015	einarmige offene retrospektive Kohortenstudie	Erwachsene Patienten, ROS1- positives NSCLC	Crizotinib oral 250 mg BID (n=31)	Behandlung: Über mindestens zwei Wochen Nachbeobachtung (CT-Scan) 6 bis 8 Wochen nach Crizotinib-Therapie Keine weiteren Angaben	16 Zentren in Frankreich, Schweiz, Italien, Deutschland und Polen	Objektive Ansprechrate (ORR), Progressionsfreies Überleben (PFS), unerwünschte Ereignisse (Grad 3, 4 oder 5)
Moro-Sibilot 2015	Phase 2, einarmige offene Studie	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC	Crizotinib oral 250 mg BID (n=37) in fortlaufenden 28- tägigen Zyklen	Behandlung: Bis zum Progress oder bis nicht akzeptable Nebenwirkungen auftreten(erwartete durchschnittliche Behandlungsdauer: 6 Monate) Nachbeobachtung: 2 Jahre	28 Zentren in Frankreich. 8/2013 – Fortlaufend (Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts: 3/2015 bzw. 6/2015 für ORR)	Objektive Ansprechrate (ORR), Sicherheitsprofil; Krankheitskontrollrat e (DCR), Dauer des Ansprechens (DR), Progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS)

Stand: 16.09.2016

Crizotinib (XALKORI®) Seite 97 von 319

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Scheffler 2015	Phase 2, einarmige offene Studie	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem Adenokarzinom der Lunge	Crizotinib oral 250 mg BID (n=127) in fortlaufenden 28-tägigen Zyklen, zweimalige Dosisreduktion wegen Toxizitäten erlaubt	Behandlung: Bis zum Tumorprogress (ggfs. darüber hinaus, wenn klinisch indiziert), Tod oder Behandlungsende aufgrund von Sicherheitsbedenken oder Patientenwunsch. Nachbeobachtung: 28 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation.	18 Zentren in Spanien, der Schweiz und Deutschland. Zeitraum: nicht berichtet	Objektive Ansprechrate (ORR), Krankheitskontrollrat e (DCR), Dauer des Ansprechens (DR), Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR), Progressionsfreies Überleben (PFS), Zeit bis zur Tumorprogression (TTP), Gesamtüberleben (OS), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13, Änderungen in Laborparametern, EKG und Vitalparametern, unerwünschte Ereignisse
Chiari 2014	Fallserie	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem Adenokarzinom der Lunge	Crizotinib oral 250 mg BID (n=8)	Behandlung: Keine Angabe, mediane Behandlungsdauer mit Crizotinib zum Berichtszeitpunkt: 9 Monate	4 Zentren in Italien. Zeitraum: nicht berichtet	Objektive Ansprechrate (ORR), Überlebensstatus (Verstorben/Lebend)

Stand: 16.09.2016

Crizotinib (XALKORI®)

Seite 98 von 319

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Bennati 2015	Retrospektive Kohorten-Studie	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem Adenokarzinom der Lunge	Crizotinib (n=11)	Studiendauer: nicht berichtet	Ort: Italien (Zentrenzahl nicht berichtet) Zeitraum: nicht berichtet	Gesamtüberleben (OS)
Oz 2015	Kohortenstudie	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem und sowohl ALK- als auch EGFR- negativem NSCLC	Crizotinib oral 250 mg BID (n=5) in fortlaufenden 28- tägigen Zyklen	Behandlung: Keine weiteren Angaben	Zentren in der Türkei, 1/2014 – 3/2015	Objektive Ansprechrate (ORR), Überlebensstatus (verstorben/lebend)

Stand: 16.09.2016

Quellen: (6, 9, 10, 12, 26, 79, 84, 89)

Abkürzungen: NSCLC = non-small cell cancer, BID = zweimal täglich, ORR = Overall Response Rate, DCR = Disease Control Rate, DR = Duration of Response, TTR = Time to Tumor Response, PFS = Progression Free Survival, TTP = Time to Progression, OS = Overall Survival, EORTC QLQ C-30 bzw. -LC13 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C-30/LC-13

Crizotinib (XALKORI®)

Seite 99 von 319

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Crizotinib	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
A8081001	Crizotinib oral 250 mg BID	Begleitende Behandlung nur supportiv (z.B. Antiemetika, Analgetika, Megestrolacetat bei Anorexie)
Goto 2016	Crizotinib oral 250 mg BID	zweimalige Dosisreduktion wegen Toxizitäten erlaubt, Behandlung mit Crizotinib kann über Krankheitsprogress hinaus nach Entscheidung des Behandlers fortgesetzt werden, sofern Crizotinib weiterhin effektiv ist.
Mazières 2015	Crizotinib oral 250 mg BID	Bis auf einen Patienten wurden alle anderen Patienten systemisch vorbehandelt
Moro-Sibilot 2015	Crizotinib oral 250 mg BID	Behandlung mit Crizotinib bis Krankheitsprogress oder bis nicht akzeptable Nebenwirkungen auftreten.
Scheffler 2015	Crizotinib oral 250 mg BID	Dosisreduktion wegen Toxizitäten erlaubt, Behandlung mit Crizotinib kann über Krankheitsprogress hinaus fortgesetzt werden, sofern klinisch weiterhin indiziert.
Chiari 2014	Crizotinib oral 250 mg BID	Dosisreduktion wegen Toxizitäten erlaubt, Behandlung mit Crizotinib kann über Krankheitsprogress hinaus fortgesetzt werden, sofern klinisch weiterhin indiziert.
Bennati 2015	Crizotinib	Keine weiteren Behandlungscharakteristika berichtet
Oz 2015	Crizotinib oral 250 mg BID	Standarddosierung lt. SmPC

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie A8081001) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: A8081001	Crizotinib N = 53
Alter (Jahre)	
Median (Min - Max)	55 (25 - 81)
Jahre: n (%)	
< 65	38 (71,7)
≥ 65	15 (28,3)
Geschlecht: n (%)	
Männlich	23 (43,4)
Weiblich	30 (56,6)
Gewicht (kg)	
Median (Min - Max)	70,0 (48,0 – 106,3)
Ethnie: n (%)	
Weiße	30 (56,6)
Schwarze	2 (3,8)
Asiaten	21 (39,6)
ECOG-PS: n (%)	
0	23 (43,4)
1	29 (54,7)
2	1 (1,9)
Raucherstatus: n (%)	
Nieraucher	40 (75,5)
Frühere Raucher	13 (24,5)
Tumorstadium: n (%)	
Stadium III	2 (3,8)
Stadium IIIA	1 (1,9)
Stadium IIIB	1 (1,9)
Stadium IV	48 (90,6)
unbekannt	1 (1,9)
Histologie: n (%)	
Adenokarzinom	51 (96,2)
Plattenepithelkarzinom	1 (1,9)
Andere	1 (1,9)

Tabelle 4-39: NSCLC Vorbehandlungen (Studie A8081001) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Crizotinib N = 53
Operation: n (%)	53 (100,0)
Vorherige Radiotherapie: n (%)	19 (35,8)
Systemische Vorbehandlung: n (%)	46 (86,8)
Anzahl systemischer Vorbehandlungen: n (%)	
0	7 (13,2)
1	20 (37,7)
2	13 (24,5)
3	3 (5,7)
4	2 (3,8)
5	5 (9,4)
6	3 (5,7)

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie Goto 2016) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Goto 2016	Crizotinib N = 127
Alter (Jahre)	
Median (Min - Max)	51,5 (22,8 – 79,7)
Geschlecht: n (%)	
Männlich	54 (42,5)
Weiblich	73 (57,5)
ECOG-PS: n (%)	
0	34 (26,8)
1	93 (73,2)
Raucherstatus: n (%)	
Nieraucher	91 (71,7)
Frühere Raucher	36 (28,3)
Histologie: n (%)	
Adenokarzinom	124 (97,6)
Plattenepithelkarzinom	1 (0,8)
Andere	2 (1,6)

Tabelle 4-41: NSCLC Vorbehandlungen (Studie Goto 2016) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Goto 2016	Crizotinib N = 127	
Systemische Vorbehandlung: n (%)	103 (81,1)	
Anzahl systemischer Vorbehandlungen: n (%)		
0	24 (18,9)	
1	53 (41,7)	
2	30 (23,6)	
≥ 3	20 (15,8)	

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie Mazières 2015) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Mazières 2015	Crizotinib N = 31
Alter (Jahre)	
Median	50,5
Mittelwert ± Standardabweichung	$53,4 \pm 11,9$
Geschlecht: n (%)	
Männlich	11 (35,5)
Weiblich	20 (64,5)
Raucherstatus: n (%)	
Raucher	3 (9,7)
Nieraucher	22 (71,0)
Frühere Raucher	6 (19,3)
Tumorstadium bei Erstdiagnose: n (%)	
Stadium I	1 (3,2)
Stadium II	1 (3,2)
Stadium III	4 (12,9)
Stadium IV	25 (80,7)

Tabelle 4-43: NSCLC Vorbehandlungen (Studie Mazières 2015) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Mazières 2015	Crizotinib N = 31
Systemische Vorbehandlung: n (%)	30 (96,8)
Anzahl systemischer Vorbehandlungen: n (%)	
0	1 (3,2)
1	9 (29,0)
2	5 (16,1)
3	3 (9,7)
> 3	13 (41,9)

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie Moro-Sibilot 2015) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Moro-Sibilot 2015	Crizotinib N = 37
Alter (Jahre)	
Median (Min - Max)	62 (33 - 81)
Geschlecht: n (%)	
Männlich	11 (29,7)
Weiblich	26 (70,3)
Raucherstatus: n (%)	
Raucher	11 (29,7)
Nichtraucher	26 (70,3)
Histologie:	
Nicht-Plattenepithelkarzinom	95%

Tabelle 4-45: NSCLC Vorbehandlungen (Moro-Sibilot 2015) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Moro-Sibilot 2015	Crizotinib N = 37
Systemische Vorbehandlung: n (%)	37 (100)
Anzahl systemischer Vorbehandlungen: n	
Median (Min - Max)	2 (1 - 7)

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie Scheffler 2015) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Scheffler 2015	Crizotinib N = 5
Alter (Jahre)	
Median (Min - Max)	55 (50 – 69)
Geschlecht: n (%)	
Männlich	1 (20,0)
Weiblich	4 (80,0)
Stadium (bei Erstdiagnose): n (%)	
IV	5 (100,0)
Raucherstatus: n (%)	
Nieraucher	5 (100,0)
Frühere Raucher	0 (0)

Tabelle 4-47: NSCLC Vorbehandlungen (Studie Scheffler 2015) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Scheffler 2015	Crizotinib N = 127	
Systemische Vorbehandlung: n (%)	103 (81,1)	
Anzahl systemischer Vorbehandlungen: n (%)		
0	0 (0)	
1	1 (20,0)	
3	1 (20,0)	
≥ 5	3 (60,0)	

Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie Chiari 2014) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Chiari 2014	Crizotinib N = 8
Alter (Jahre)	
Median (Min - Max)	44,7 (37 – 71)
Geschlecht: n (%)	
Männlich	0 (0)
Weiblich	8 (100,0)
Ethnizität: n (%)	
Kaukasier	8 (100,0)
Stadium (bei Erstdiagnose): n (%)	
IV	8 (100,0)
Raucherstatus: n (%)	
Nieraucher	6 (75,0)
Frühere Raucher	2 (25,0)

Tabelle 4-49: NSCLC Vorbehandlungen (Studie Chiari 2014) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Chiari 2014	Crizotinib N = 8
Systemische Vorbehandlung: n (%)	8 (100,0)
Anzahl systemischer Vorbehandlungen: n (%)	
0	0 (0)
1	8 (100,0)

Tabelle 4-50: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie Bennati 2015) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Bennati 2015	Crizotinib N = 11
Alter (Jahre)	
Median (Min - Max)	56 (40 - 70)
Geschlecht: n (%)	
Männlich	2 (18,2)
Weiblich	9 (81,8)
Stadium (bei Erstdiagnose): n (%)	
IV	10 (90,9)
Raucherstatus: n (%)	
Raucher	2 (18,2)
Nieraucher	8 (72,7)
Frühere Raucher	1 (9,1)

Tabelle 4-51: NSCLC Vorbehandlungen (Studie Bennati 2015) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Bennati 2015	Crizotinib N = 11
Systemische Vorbehandlung: n (%)	11 (100,0)
Anzahl systemischer Vorbehandlungen: n (%)	
1	9 (81,8)
≥4	2 (18,2)

Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie Oz 2015) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Oz 2015	Crizotinib N = 5
Alter (Jahre)	
Median	39
Geschlecht: n (%)	
Männlich	1 (20,0)
Weiblich	4 (80,0)
Raucherstatus: n (%)	
Nieraucher	3 (60,0)
Frühere Raucher	2 (40,0)
Histologie: n (%)	
Adenokarzinom	5 (100,0)

Tabelle 4-53: NSCLC Vorbehandlungen (Studie Oz 2015) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: Oz 2015	Crizotinib N = 5
Systemische Vorbehandlung: n (%)	5 (100,0)
Anzahl systemischer Vorbehandlungen: n (%)	
0	0 (0)
≥1	5 (100,0)

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

Die Studie A8081001 war ursprünglich nicht dahingehend geplant, gezielt und separat Patienten mit ROS1-positivem NSCLC zu untersuchen. Die Kohorte "ROS1-positives NSCLC" wurde erst im Laufe der Studiendurchführung definiert und eingeschlossen. Der Großteil der in diesem Dossier dargestellten Patienten mit ROS1-positivem NSCLC (n=50) der Studie A8081001 entstammen dieser Kohorte. Weitere drei Patienten stammen aus der ebenfalls in der Studie A8081001 enthaltenen "ALK-negativen Kohorte", bei deren detaillierter Testung für diese drei Patienten ein ROS1-positives NSCLC festgestellt wurde. Alle 53 Patienten wurden im Studienbericht der Studie A8081001 zusammengefasst ausgewertet, lediglich für die unabhängige radiologische Tumorbeurteilung der objektiven Ansprechrate liegt die Auswertung ausschließlich für die 50 Patienten der ROS1-positiven Kohorte vor (91).

Das mediane Alter der in A8081001 eingeschlossenen Patienten liegt bei 55 Jahren, 43,4% sind Männer. Die Patienten verteilen sich jeweils etwa zur Hälfte auf die ECOG-PS Kategorien 0 und 1. Ein Viertel der Patienten hatte in der Vergangenheit geraucht, drei Viertel hingegen sind Nieraucher. Der Großteil der Patienten (> 90%) leidet an einem Adenokarzinom des Stadiums IV. Alle Patienten waren im Vorfeld der Studienteilnahme einer Operation unterzogen. Eine systemische Tumortherapie hatten 86,8% der Patienten erhalten.

Die Patientenpopulation der Studie A8081001 besteht damit zu über 86% aus Patienten im Indikationsgebiet, die bereits vorbehandelt wurden. Damit ist die Studie insgesamt dazu geeignet, zur Beurteilung des Zusatznutzens für Anwendungsgebiet B bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit herangezogen zu werden.

Die sieben weiteren eingeschlossenen Studien sind weitgehend vergleichbar bzgl. der Studienpopulation der Zulassungsstudie A8081001. Dies betrifft sowohl die demographischen Angaben als auch krankheitsspezifische Merkmale wie z.B. den Schweregrad. Die Tatsache, dass die Patienten in der Studie Goto 2016 ausschließlich asiatische Patienten waren, führt nicht dazu, dass diese wesentlich von den anderen Studien (vor allem nicht von der zweitgrößten Studie, der Zulassungsstudie A8081001) abweichen würde oder nicht mit dem deutschen Versorgungskontext in Einklang stünde. Sicher ist der Anteil asiatischer Patienten an der verfügbaren Gesamtevidenz dadurch höher als es in Deutschland zu erwarten ist. Systematische Abweichungen sind dadurch weder zu erwarten noch erkennbar. Auch in der Zulassungsstudie A80081001 waren knapp 40% asiatische Patienten vertreten, so dass sich diese beiden zahlenmäßig größten Studien der identifizierten verfügbaren Evidenzbasis gut ergänzen.

Obwohl die kleinen Stichprobenumfänge von sechs der identifizierten Studien eine detaillierte Beurteilung der Verteilung wesentlicher Patientencharakteristika erschweren, entsprechen insgesamt alle Studien gut dem deutschen Versorgungskontext, da keine

Patientencharakteristika der Patientenkollektive in den Studien erkennbar sind, die auf eine Abweichung vom deutschen Versorgungskontext hindeuten würden. Der insgesamt höhere Anteil asiatischer Patienten an der identifizierten Evidenzbasis im Vergleich zur erwarteten Patientenpopulation in Deutschland wurde im vorhergegehenden Absatz bereits diskutiert und stellt per se keine Einschränkung für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext dar.

Die Dosierung der Studienmedikation wurde in allen identifizierten Studien entsprechend dem für Deutschland zutreffenden bestimmungsgemäßen Gebrauch verabreicht (bei der retrospektiven Studie Bennati 2015, bei der genaue Angaben zur Dosierung von Crizotinib fehlen, kann aus dem Studiencharakter geschlossen werden, dass höchstwahrscheinlich bestimmungsgemäßer Gebrauch vorgelegen hat (retrospektive Studie in Italien in einem Zeitraum, als Crizotinib in der Indikation *off-label* eingesetzt werden musste). Insofern ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

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

Hinsichtlich der Relevanz der identifizierten Nicht-RCT für die beiden Anwendungsgebiete dieses Nutzendossiers ist festzustellen, dass fünf der acht Studien ausschließlich für das Anwendungsgebiet B relevant sind, da ausschließlich vorbehandelte Patienten darin beobachtet wurden (Moro-Sibilot 2015, Scheffler 2015, Chiari 2014, Bennati 2015, Oz 2015).

In drei der identifizierten Nicht-RCT (A8081001, Goto 2016, Mazières 2015) wurden Patienten ohne Vorbehandlung zusätzlich zu vorbehandelten Patienten eingeschlossen. Der Anteil der nicht-vorbehandelten Patienten (Anwendungsgebiet A) an den Gesamt-Studienkollektiven ist jedoch gering: A8081001: 13,2%, Goto 2015: 18,9% Mazières 2015: 3,3%. Damit sind diese drei Studien in ihrer Gesamtpopulation komplett für das Anwendungsgebiet B relevant (Anteil Anwendungsgebiet B liegt jeweils über 80%). Daher können alle acht identifizierten Studien als Evidenz für das Anwendungsgebiet B herangezogen werden (IQWiG-Methoden 4.2, Abschnitt 8.1.1, S.152 (73)).

Für zwei dieser Studien (A8081001 und Goto 2015) liegen für einige Endpunkte Subgruppenanalysen vor (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.10), die Ergebnisse separat für die Studienteilpopulationen entsprechend der beiden Anwendungsgebiete A und B beinhalten. Diese Subgruppen-Analysen werden berichtet. Für das Anwendungsgebiet B stellen diese Subgruppenanalysen der "reinen" vorbehandelten Patienten damit ebenfalls Sensitivitätsanalysen bezüglich der begründeten Verwendung der Gesamtstudienergebnisse der betreffenden beiden Studien für Anwendungsgebiet B dar.

In der Meta-Analyse für den Endpunkt ORR werden in Abschnitt 4.3.2.3.3.10 Ergebnisse dieser exakt auf die Anwendungsgebiete A und B zutreffenden Studien-Teilpopulationen verwendet. Nur für ORR liegen Ergebnisse für die Subgruppen nach Vorbehandlung vor, so

dass dieses Vorgehen nur dafür möglich ist. Für alle anderen Endpunkte bzw. die Studie Mazières 2015 (mit lediglich einem Patienten im Anwendungsgebiet A) werden die Gesamtstudienergebnisse herangezogen, die auf Basis der o.g. "80%-Regel" (IQWiG-Methoden 4.2, Abschnitt 8.1.1, S.152 (73)) vollumfänglich als relevante Evidenz für Anwendungsgebiet B einbezogen werden können.

4.3.2.3.2.2 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 4-54: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	- 25 - 25		Verblindu	ng	ige		ial
Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
A8081001	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
Goto 2016	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
Mazières 2015	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
Moro-Sibilot 2015	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
Scheffler 2015	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
Chiari 2014	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
Bennati 2015	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
Oz 2015	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Es handelt sich um nicht kontrollierte Studien, daher ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene jeweils prinzipiell als hoch einzustufen. Es bleibt jedoch hervorzuheben, dass die Ergebnisse der Endpunkte für die Studienpopulationen prinzipiell nicht hoch verzerrt sind. Das oben festgestellte hohe Verzerrungspotenzial resultiert aus der in der Modulvorlage generell intendierten Einstufung des Verzerrungspotentials für den Vergleich gegen eine Vergleichstherapie, welcher jedoch in den vorliegenden Studien nicht untersucht werden konnte. Für die Beurteilung der dargestellten Ergebnisse auf Endpunktebene (insbesondere bei objektivierter Erhebung) kann jedoch für die relevanten Studienpopulationen nicht *per se* von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Trotz dieses Sachverhalts wird im Folgenden auch auf Ebene der Endpunkte einheitlich ein hohes Verzerrungspotenzial angegeben – obgleich dieses nicht zwingend für die hier dargestellten nicht kontrollierten Studien begründet ist.

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

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stand: 16.09.2016

Endpunkt			1	untersucht i	n Studie			
	A8081001	Goto 2016	Mazières 2015	Moro- Sibilot 2015	Scheffler 2015	Chiari 2014	Bennati 2015	Oz 2015
Mortalität: Objektive Ansprechrate (ORR)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Mortalität: Dauer des Ansprechens (DR)	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Mortalität: Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR)	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Mortalität: Krankheitskontrollrate (DCR)	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Mortalität: Progressionsfreies Überleben (PFS)	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Mortalität: Gesamtüberleben (OS)	ja	ja	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Morbidität: EORTC QLQ-C30	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Morbidität: EORTC QLQ-LC13	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Sicherheit/Verträglichkeit: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten	ja	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ^a	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein

^a Operationalisierung pro Studie sehr unterschiedlich

Crizotinib (XALKORI®) Seite 114 von 319

4.3.2.3.3.1 Morbidität: Objektive Ansprechrate – 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 4-56: Operationalisierung von Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
A8081001	Die objektive Ansprechrate (ORR) ist definiert als die Rate der Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) – gemäß den Kriterien nach RECIST. Ein Ansprechen gilt als bestätigt, falls der Befund mind. 4 Wochen nach Erkennen des Ansprechens mittels bildgebender Verfahren wiederholt festgestellt werden konnte.
	Patienten wurden als Non-Responder (Nicht-Ansprecher) eingestuft, falls:
	• kein PR oder CR während der Studienteilnahme festgestellt werden konnte oder
	 keine Beurteilung des Tumors nach Studienbeginn vorlag oder
	 eine andere tumorspezifische Therapie als Crizotinib vor dem Feststellen von PR oder CR verabreicht wurde oder
	 eines der folgenden Ereignisse vor Feststellen von PR oder CR eingetreten war: Tod, Progress oder Studienabbruch.
	In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse dargestellt und interpretiert, die sich durch die Tumorbeurteilung eines unabhängigen Komitees ergeben. Zusätzlich werden die entsprechenden Ergebnisse präsentiert, die sich nach Bewertung durch den behandelnden Arzt ergeben hatten.
	Für die unabhängige radiologische Tumorbeurteilung (IRR) liegt die Auswertung ausschließlich für die 50 Patienten der ROS1-positiven Kohorte vor.
	Es wird die Anzahl der Patienten mit PR oder CR mit der entsprechenden Rate und dem exakten 95%-Konfidenzintervall angegeben. Des Weiteren werden die Anzahlen und Raten für die einzelnen Kategorien PR, CR, SD, objektive Progression und Tod dargestellt.
Goto 2016	Die objektive Ansprechrate (ORR) ist definiert als die Rate der Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) – gemäß den Kriterien nach RECIST (Version 1.1). Die Tumorbeurteilung erfolgte durch ein unabhängiges Komitee (IRR).
Mazières 2015	Die objektive Ansprechrate (ORR) ist definiert als die Rate der Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) – gemäß den Kriterien nach RECIST (Version 1.1). Die Tumorbeurteilung erfolgte lokal durch die Prüfärzte.
Moro-Sibilot 2015	Die objektive Ansprechrate (ORR) ist definiert als die Rate der Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) – gemäß den Kriterien nach RECIST (Version 1.1). Die Tumorbeurteilung erfolgte lokal durch die Prüfärzte.
Scheffler 2015	Die objektive Ansprechrate (ORR) ist definiert als die Rate der Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) – gemäß den Kriterien nach RECIST (Version 1.1). Die Tumorbeurteilung erfolgte lokal durch die Prüfärzte.
Chiari 2014	Es werden keinerlei Angaben zur Operationalisierung dieses Endpunkts gemacht.
Bennati 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

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.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss auf Endpunktebene ebenfalls davon ausgegangen werden, dass ein hohes Verzerrungspotenzial bestehen könnte. Zur ausführlicheren Erläuterung dieser Thematik sei zudem auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Darstellung in nachfolgender Tabelle entspricht den Anforderungen des Standards für die Berichterstattung von Ergebnissen einarmiger Studien. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (s. hierzu auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen

Studie	Ereigniskategorie		Anzahl Patienten mit Ereignis	
		N	N (%)	95%-KI
unabhängige T	Tumorbeurteilung (IRR)			
A8081001	Objektive Ansprechrate (CR + PR)	50	33 (66,0%)	[51,2% - 78,8%]
	komplettes Ansprechen (CR)	50	1 (2,0%)	
	partielles Ansprechen (PR)	50	32 (64,0%)	
	stabiler Zustand (SD)	50	12 (24,0%)	
	objektive Progression	50	4 (8,0%)	
	Tod	50	1 (2,0%)	
	nicht beurteilbar	50	0 (0,0%)	
Goto 2016	Objektive Ansprechrate (CR + PR)	127	88 (69,3%)	[60,5% - 77,2%]
	komplettes Ansprechen (CR)	127	14 (11,0%)	
	partielles Ansprechen (PR)	127	74 (58,3%)	
	stabiler Zustand (SD)	127	24 (18,9%)	
	objektive Progression	127	9 (7,1%)	
	Tod	127	2 (1,6%)	
	nicht beurteilbar	127	4 (3,1%)	
Tumorbeurtei	lung durch den behandelnden Arzt			
A8081001	Objektive Ansprechrate (CR + PR)	53	37 (69,8%)	[55,7% - 81,7%]
	komplettes Ansprechen (CR)	53	5 (9,4%)	
	partielles Ansprechen (PR)	53	32 (60,4%)	
	stabiler Zustand (SD)	53	11 (20,8%)	
	objektive Progression	53	3 (5,7%)	
	Tod	53	1 (1,9%)	
	nicht beurteilbar	53	1 (1,9%)	
Mazières 2015	Objektive Ansprechrate (CR + PR)	31	24 (77,4%)	[58,9% - 90,4%] ^b
	komplettes Ansprechen (CR)	31	5 (16,1%)	
	partielles Ansprechen (PR)	31	19 (61,3%)	
	stabiler Zustand (SD)	31	k.A.	
	objektive Progression	31	k.A.	
	Tod	31	k.A.	
	nicht beurteilbar	31	k.A.	
Moro-Sibilot 2015	Objektive Ansprechrate (CR + PR)	36ª	26 (72,0%)	[55,0% - 86,0%]
	komplettes Ansprechen (CR)	34	1 (2,9%)	
	partielles Ansprechen (PR)	34	23 (67,6%)	
	1 1 //			

Studie	Ereigniskategorie	N	Anzahl Patienten mit Ereignis	95%-KI
	stabiler Zustand (SD)	34	N (%) 5 (14,7%)	70 70 222
	objektive Progression	34	3 (8,8%)	
	Tod	34	2 (5,9%)	
Scheffler 2015	Objektive Ansprechrate (CR + PR)	5	5 (100,0%)	[47,8% - 100,0%] ^b
	komplettes Ansprechen (CR)	5	5 (100,0%)	
	partielles Ansprechen (PR)	5	0 (0%)	
	stabiler Zustand (SD)	5	0 (0%)	
	objektive Progression	5	0 (0%)	
	Tod	5	0 (0%)	
	nicht beurteilbar	5	0 (0%)	
Chiari 2014	Objektive Ansprechrate (CR + PR)	8	8 (100,0%)	[63,1 – 100,0%] ^b
	komplettes Ansprechen (CR)	8	1 (12,5%)	
	partielles Ansprechen (PR)	8	7 (87,5%)	
	stabiler Zustand (SD)	8	0 (0%)	
	objektive Progression	8	0 (0%)	
	Tod	8	0 (0%)	
	nicht beurteilbar	8	0 (0%)	
Oz 2015	Objektive Ansprechrate (CR + PR)	5	4 (80,0%)	[28,4% - 99,5%] ^b
	komplettes Ansprechen (CR)	5	2 (40,0%)	
	partielles Ansprechen (PR)	5	2 (40,0%)	
	stabiler Zustand (SD)	5	0 (0%)	
	objektive Progression	5	0 (0%)	
	Tod	5	0 (0%)	
	nicht beurteilbar	5	0 (0%)	

Quelle für Studie A8081001:Tab. 2 im IRR-Appendix des Studienberichts, Tab. 14.2.1.1.ros im Studienbericht

 $Abk\"{u}rzungen: N = Anzahl, 95\%-KI = 95\%-Konfidenzintervall, CR = complete \ response, PR = partial \ response, SD = stable \ disease, k.A. = keine \ Angabe$

In der Studie A8081001 wurde für zwei Drittel (66,0%) der Patienten entweder komplettes oder partielles Tumoransprechen erreicht (IRR-Beurteilung). Der Großteil der Patienten sprach partiell an (64,0%), bei einem Patienten (2,0%) griffen die Kriterien für komplettes Ansprechen. Bei weiteren 24,0% der Patienten konnte eine Krankheitsstabilisierung erreicht werden.

Auch die Ergebnisse der anderen Studien liegen in etwa in dieser Größenordnung. In der Studie von Goto 2016, bei der eine unabhängige radiologische Beurteilung durchgeührt

^a Ergebnisse stammen aus der Publikation von Vassal et al. (90)

^b eigene Berechnung: exakte 95%-Konfidenzintervalle

wurde, liegt die Rate bei 69,3%; bei Mazières 2015 und Moro-Sibilot 2015 beträgt ORR 77,4% bzw. 72,0%. In den kleineren Studien Scheffler 2015, Chiari 2014 und Oz 2015 ergeben sich Raten von 100% bzw. 80%.

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.

Eine Meta-Analyse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate wurde getrennt für nichtvorbehandelte (Anwendungsgebiet A) und vorbehandelte Patienten (Anwendungsgebiet B) durchgeführt und befindet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.10, in dem die Subgruppenergebnisse dargestellt sind. Zur Orientierung seien die Ergebnisse hier kurz wiedergegeben:

Nicht-vorbehandelte Patienten (Anwendungsgebiet A):

ORR aus Meta-Analyse zweier Studien (mit insgesamt 31 Patienten): **77,0%**, (95%-Konfidenzintervall: 59,0% - 88,7%).

Vorbehandelte Patienten (Anwendungsgebiet B):

ORR aus Meta-Analyse über acht Studien (mit insgesamt 235 Patienten): **70,7%**, (95%-Konfidenzintervall: 64,4% - 76,3%).

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 Morbidität: Dauer des Ansprechens – 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 4-58: Operationalisierung von Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
A8081001	Als Dauer des Ansprechens ist die Zeit (in Monaten) zwischen der ersten PR- oder CR- Dokumentation und dem potentiellem Auftreten von Tumorprogress oder Tod während der Studienteilnahme definiert. Die Dauer wird durch folgende Formel berechnet:
	(frühestes Datum Progression bzw. Tod – frühestes Datum CR bzw. PR + 1) / 30,44.
	Patienten ohne Progression oder Tod wurden zensiert zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Tumorbeurteilung, bei der kein Progress festgestellt wurde.
	Die Dauer des Ansprechens wird dargestellt für die Patienten, die entweder PR oder CR hatten. Es werden deskriptive statistische Kennzahlen der Dauer angegeben.
Goto 2016	Als Dauer des Ansprechens ist die Zeit (in Monaten) zwischen der ersten PR- oder CR- Dokumentation und dem potentiellem Auftreten von Tumorprogress oder Tod während der Studienteilnahme definiert.
Mazières 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.
Moro-Sibilot 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.
Scheffler 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.
Chiari 2014	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.
Bennati 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.
Oz 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

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.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss auf Endpunktebene ebenfalls davon ausgegangen werden, dass ein hohes Verzerrungspotenzial bestehen könnte. Zur ausführlicheren Erläuterung dieser Thematik sei zudem auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Darstellung in nachfolgender Tabelle entspricht den Anforderungen des Standards für die Berichterstattung von Ergebnissen einarmiger Studien. Die Übertragbarkeit der

Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (s. hierzu auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen

Studie: A8081001 Patienten gesamt	N (%)	[Monate] Mittelwert ± SD Median [Min - Max]
Patienten gesamt		
i attenten gesamt	53 (100,0%)	
Patienten mit objektivem Ansprechen	37 (69,8%)	
davon Patienten mit nachfolgendem Progress/Tod	15 (40,5%)	$11,4 \pm 5,1$
		k.A. [15,2-k.A.]
Studie: Goto 2016		
Patienten gesamt	127 (100,0%)	
Patienten mit objektivem Ansprechen	88 (69,3%)	
davon Patienten mit nachfolgendem Progress/Tod	21 (23,9%)	$6,4 \pm 2,4$
		k.A.

Die mediane Dauer des Tumoransprechens war für die Patienten der Studie A8081001 noch nicht erreicht und konnte ebenso wie die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls daher nicht angegeben werden; die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls beträgt 15,2 Monate. In der Studie Goto 2016 lag der Mittelwert der Dauer des Tumoransprechens für die Patienten, die nach dem objektiven Ansprechen verstarben oder einen Progress hatten, mit 6,4 Monaten niedriger als in der Studie A8081001.

Diese Art der Analyse berücksichtigt jedoch nicht die "zensierten Beobachtungen", d.h. jene Patienten, für die die Behandlung fortgesetzt wird, ohne, dass sie einen Progress erlitten hätten oder verstorben wären. Dieser Anteil ist jedoch größer als 50% der Studienpatienten (zwischen beiden Studien mit 59,5% (A8081001) bzw. 76,1% (Goto 2016) deutlich unterschiedlich, was primär durch die unterschiedliche Studiendauer begründet ist), weshalb die zuvor diskutierte "naive" Analyse und Angabe des Mittelwerts für Patienten mit Progress oder Tod nicht sinnvoll zu interpretieren ist. Stattdessen sollte eine "time-to-event"- Analyse dargestellt werden, die diese zensierten Zeiten mit berücksichtigt. Wie in Tabelle 4-59 angegegeben, liegen für diese Analyse jedoch noch keine sinnvollen Angaben vor, da einfach ansgesichts einer hohen Dauer des Tumoransprechens die Beobachtungsdauer in beiden

Studien noch nicht ausreichte. Nur für die Studie A8081001 ist die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls der medianen Dauer des Tumoransprechens bereits schätzbar und beträgt 15,2 Monate. Wegen der Rate an Patienten mit objektivem Tumoransprechen in beiden Studien, die weder Progress noch Tod erlitten haben, wird der Schätzwert unter Einbezug der zensierten Ereignisse (mediane Dauer des Tumoransprechens aus *time-to-event-*Analyse) jeweils deutlich höher ausfallen, als der derzeitig angebbare Mittelwert (und dies in der Studie Goto 2016 noch stärker ausgeprägt).

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.

Eine Meta-Analyse für diesen Endpunkt (für den für beide Studien verfügbaren naiven Mittelwert der Dauer des Tumoransprechens für die Patienten mit nachfolgendem Progress oder Tod) durchgeführt. Aufgrund der hohen Heterogenität ($I^2 = 92,0\%$) werden die Ergebnisse hier jedoch nicht weiter dargestellt und diskutiert.

4.3.2.3.3.3 Morbidität: Zeit bis zum Tumoransprechen – 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 4-60: Operationalisierung von Zeit bis zum Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
A8081001	Die Zeit bis zum Tumoransprechen war definiert als die Dauer in Wochen von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur ersten Dokumentation von PR oder CR. Die Zeit wurde nach der folgenden Formel berechnet:
	(frühestes Datum PR bzw. CR – Datum erste Dosisgabe + 1) / 7.
	Die Dauer des Ansprechens wird dargestellt für die Patienten, die entweder PR oder CR hatten. Es werden deskriptive statistische Kennzahlen der Dauer angegeben. Des Weiteren werden die Anzahl und Raten der Patienten für die folgenden Zeitintervalle dargestellt: $0-8$ Wochen, $8-16$ Wochen, $16-24$ Wochen und ≥ 24 Wochen.
Goto 2016	Die Zeit bis zum Tumoransprechen war definiert als die Dauer in Monaten von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur ersten Dokumentation von PR oder CR.
Mazières 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.
Moro-Sibilot 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.
Scheffler 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.
Chiari 2014	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.
Bennati 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.
Oz 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

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.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss auf Endpunktebene ebenfalls davon ausgegangen werden, dass ein hohes Verzerrungspotenzial bestehen könnte. Zur ausführlicheren Erläuterung dieser Thematik sei zudem auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Darstellung in nachfolgender Tabelle entspricht den Anforderungen des Standards für die Berichterstattung von Ergebnissen einarmiger Studien. Die Übertragbarkeit der

Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (s. hierzu auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Zeit bis zum Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

	Anzahl Patienten mit objektivem Ansprechen
Studie: A8081001	
Anzahl Patienten	37
Dauer bis zum ersten Tumoransprechen [Wochen]:	
Mittelwert ± SD	$11,5 \pm 6,5$
Median [Min - Max]	7,9 [4,3 – 32,0]
Kategorien: n (%)	
0 - < 8 Wochen	19 (51,4%)
8 - < 16 Wochen	10 (27,0%)
16 - < 24 Wochen	6 (16,2%)
≥ 24 Wochen	2 (5,4%)
Studie: Goto 2016	
Anzahl Patienten	88
Dauer bis zum ersten Tumoransprechen [Monate]:	
Mittelwert \pm SD	k.A.
Median [Min - Max]	1,9 [1,6 – 7,5]
Quelle für Studie A8081001: Tab. 14.2.4.2.ros im Studie	nbericht
Abkürzungen: N = Anzahl, SD = Standardabweichung, Maximum, k.A. = keine Angabe	Min = Minimum, Max =

Für die 37 Patienten mit objektivem Tumoransprechen in der Studie A8081001 beträgt die mediane Dauer bis zum Ansprechen knapp 8 Wochen. Bei 78,4% der Patienten liegt die Dauer bis zum Ansprechen unterhalb von 16 Wochen. Bei Goto 2016 liegt der Median bei knapp 2 Monaten und ist somit sehr gut vergleichbar zu den Ergebnissen der Studie A8081001. In beiden Studien wurde die erste radiologische Tumorbeurteilung nach 8 Wochen durchgeführt, das mediane Ansprechen stimmt also in etwa mit diesem Zeitpunkt überein.

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.

Eine Meta-Analyse konnte für diesen Endpunkt nicht durchgeführt werden, da lediglich für den Median als Schätzwert für die beiden Studien Ergebnisse vorlagen (keine Angabe des 95%-Konfidenzintervalls).

4.3.2.3.3.4 Morbidität: Krankheitskontrollrate zu Woche 8 und zu Woche 16 – 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 4-62: Operationalisierung von Krankheitskontrollrate zu Woche 8 und zu Woche 16 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
A8081001	Die Krankheitskontrollrate zu Woche 8 und zu Woche 16 war definiert als die Rate der Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR), partiellem Ansprechen (PR) oder stabilem Krankheitszustand (SD) zu den jeweiligen Studienzeitpunkten – gemäß den Kriterien nach RECIST. Falls das Ansprechen vor dem jeweiligen Zeitpunkt liegt (d.h. vor Tag 56 bzw. vor Tag 112) und ein Progress zu einem der folgenden Zeitpunkte dokumentiert wurde, wurde der Patient als "nicht kontrolliert" gezählt. Es wird die Anzahl der Patienten mit Krankheitskontrolle (PR, CR oder SD) mit der entsprechenden Rate und dem exakten 95%-Konfidenzintervall angegeben.
Goto 2016	Die Krankheitskontrollrate zu Woche 8 und zu Woche 16 war definiert als die Rate der Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR), partiellem Ansprechen (PR) oder stabilem Krankheitszustand (SD) zu den jeweiligen Studienzeitpunkten – gemäß den Kriterien nach RECIST (Version 1.1).
Mazières 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.
Moro-Sibilot 2015	Die Krankheitskontrollrate war definiert als die Rate der Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR), partiellem Ansprechen (PR) oder stabilem Krankheitszustand (SD) zu Monat 6 – gemäß den Kriterien nach RECIST (Version 1.1).
Scheffler 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.
Chiari 2014	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.
Bennati 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.
Oz 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

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.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss auf Endpunktebene ebenfalls davon ausgegangen werden, dass ein hohes Verzerrungspotenzial bestehen könnte. Zur ausführlicheren Erläuterung dieser Thematik sei zudem auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Darstellung in nachfolgender Tabelle entspricht den Anforderungen des Standards für die Berichterstattung von Ergebnissen einarmiger Studien. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (s. hierzu auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Krankheitskontrollrate zu Woche 8 und zu Woche 16 – weitere Untersuchungen

	Anzahl Patienten	95%-KI
	N (%)	
Studie: A8081001		
Patienten gesamt	53 (100,0%)	
Patienten mit Krankheitskontrolle (CR, PR oder SD) zu Woche 8	46 (86,8%)	[74,7% – 94,5%]
Patienten mit Krankheitskontrolle (CR, PR oder SD) zu Woche 16	42 (79,2%)	[65,9% – 89,2%]
Studie: Goto 2016		
Patienten gesamt	127 (100,0%)	
Patienten mit Krankheitskontrolle (CR, PR oder SD) zu Woche 8	112 (88,2%)	[81,3% – 93,2%]
Patienten mit Krankheitskontrolle (CR, PR oder SD) zu Woche 16	102 (80,3%)	[72,3% - 86,8%]
Studie: Moro-Sibilot 2015		
Patienten gesamt	21 (100,0%)	
Patienten mit Krankheitskontrolle (CR, PR oder SD) zu Monat 6	12 (57,1%)	k.A.
Quelle für Studie A8081001: Tab. 14.2.2.ros im Studienbericht		
Abkürzungen: N = Anzahl, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, CR = SD = stable disease, k.A. = keine Angabe	complete response, PR	= partial response,

Der Anteil der Patienten in der Studie A8081001, die eine Krankheitskontrolle aufweisen (d.h. CR, PR oder SD), beträgt nach 8 Wochen Studiendauer 86,8% und nach 16 Wochen 79,2%. Die Ergebnisse stimmen zwischen A8081001 und der Studie Goto 2016 weitgehend überein. Für Moro-Sibilot 2015 ist nur die Rate nach 6 Monaten angegeben (was ca. 26 Wochen entspricht) und liegt nach diesem längeren Zeitintervall immer noch bei 57,1%. Für den Großteil der Patienten ist der Tumor daher für 16 bzw. ca. 26 Wochen unter "Kontrolle", was ein sehr deutlicher Therapieeffekt in diesen überwiegend stark vorbehandelten Patientenkollektiven 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.

Grundsätzlich sind die Studien A8081001 und Goto 2016 sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Für den vorliegenden Endpunkt liegt für den Effektschätzer geringe Heterogenität vor (I²=0 %), das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten. Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots dargestellt werden.

Tabelle 4-64: Meta-Analyse für Krankheitskontrollrate zu Woche 16 – weitere Untersuchungen

	Krankheitskontrollrate [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	80,0% [73,5% - 85,2%]
	< 0,001
Modell mit zufälligen Effekten	80,0% [73,5% - 85,2%]
	< 0,001
Abkürzungen: KI = Konfidenzinter	vall

In der meta-analytischen Betrachtung ergibt sich eine Krankheitskontrollrate zu Woche 16 von 80% mit einem 95%-Konfidenzintervall von [73,5% - 85,2%].

Abbildung 6: Forestplot der Meta-Analyse für Krankheitskontrollrate zu Woche 16 – weitere Untersuchungen

		Event rate	Lower limit	Upper limit	p-Value					
	A8081001	0,792	0,663	0,881	0,000					■
	Goto 2016	0,803	0,725	0,863	0,000					
Fixed		0,800	0,735	0,852	0,000					♦
Random		0,800	0,735	0,852	0,000					lack
						-1,00	-0,50	0,00	0,50	1,00

Heterogenität: I Quadrat = 0%

4.3.2.3.3.5 Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS) – 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 4-65: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
A8081001	Das Progressionsfreie Überleben (PFS) war definiert als die Dauer in Monaten vom Zeitpunkt der ersten Medikationsgabe bis zur ersten Dokumentation von Progress oder Tod (jedweder Ursache). Die Dauer wird durch folgende Formel berechnet:
	(frühestes Datum Progression bzw. Tod – Datum erste Dosisgabe + 1) / 30,44.
	Patienten ohne Progression oder Tod wurden zensiert zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Tumorbeurteilung, bei der kein Progress festgestellt wurde.
	Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, die mediane Zeit (inkl. 95%-Konfidenzintervall) bis zum Ereignis sowie die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten. Des Weiteren erfolgt die graphische Darstellung anhand der Kaplan-Meier Kurve.
Goto 2016	Das Progressionsfreie Überleben (PFS) war definiert als die Dauer in Monaten vom Zeitpunkt der ersten Medikationsgabe bis zur ersten Dokumentation von Progress oder Tod (jedweder Ursache). Dargestellt wird die mediane Zeit (inkl. 95%-Konfidenzintervall) bis zum Ereignis. Des Weiteren erfolgt die graphische Darstellung anhand der Kaplan-Meier Kurve.
Mazières 2015	Das Progressionsfreie Überleben (PFS) war definiert als die Dauer in Monaten vom Zeitpunkt der ersten Medikationsgabe bis zur ersten Dokumentation von Progress oder Tod (jedweder Ursache). Dargestellt werden die mediane Zeit (inkl. 95%-Konfidenzintervall) bis zum Ereignis sowie die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten. Des Weiteren erfolgt die graphische Darstellung anhand der Kaplan-Meier Kurve.
Moro-Sibilot 2015	Das Progressionsfreie Überleben (PFS) war definiert als die Dauer in Monaten vom Zeitpunkt der ersten Medikationsgabe bis zur ersten Dokumentation von Progress oder Tod (jedweder Ursache). Dargestellt wird die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten.
Scheffler 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.
Chiari 2014	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.
Bennati 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.
Oz 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

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.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss auf Endpunktebene ebenfalls davon ausgegangen werden, dass ein hohes Verzerrungspotenzial bestehen könnte.

Zur ausführlicheren Erläuterung dieser Thematik sei zudem auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Darstellung in nachfolgender Tabelle entspricht den Anforderungen des Standards für die Berichterstattung von Ergebnissen einarmiger Studien. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (s. hierzu auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen

	Anzahl Patienten
	N (%)
Studie: A8081001	
Patienten gesamt	53 (100,0%)
Patienten mit Ereignis	26 (49,1%)
 Progression 	23 (43,4%)
• Tod	3 (5,7%)
Progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten: % [95%-KI]	76,9% [62,8% - 86,1%]
mediane Zeit in Monaten: Median [95%-KI]	19,3 [14,8 - NA]
Studie: Goto 2016	
Patienten gesamt	127 (100,0%)
mediane Zeit in Monaten: Median [95%-KI]	13,4 [10,3 - NA]
Studie: Mazières 2015	
Patienten gesamt	30 (100,0%)
Progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten: %	44%
mediane Zeit in Monaten: Median [95%-KI]	9,1 [NA - NA]
Studie: Moro-Sibilot 2015	
Patienten gesamt	36 (100,0%)
Progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten: %	44%ª
mediane Zeit in Monaten: Median [95%-KI]	10 [6 - NA]
Quelle für Studie A8081001: Tab. 14.2.5.1.ros im Studienbericht	
^a Ergebnisse stammen aus der Publikation von Vassal et al. (90)	
Abkürzungen: N = Anzahl, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht zutreft	tend

In der Studie A8081001 erlitt knapp die Hälfte der Patienten entweder einen Tumorprogress (43,4%) oder verstarb (5,7%). Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit beträgt 19,3 Monate, die zugehörige Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten liegt bei 76,9%. In den beiden Studien Goto 2016 und Mazières 2015 sind die medianen Zeiten für PFS kürzer (13,4 Monate bzw. 9,1 Monate). Bei Moro-Sibilot 2015 beträgt die progressionsfreie Überlebensrate nach 12 Monaten 44%. Damit ist für diese Studie das mediane PFS bei etwas weniger als 12 Monaten zu erwarten und liegt damit zwischen Goto 2016 und Mazières 2015 (es wurde jedoch nicht berichtet).

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

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven für das progressionsfreie Überleben für die Studien A8081001, Goto 2016 und Mazières 2015.

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt PFS (Studie: A8081001)

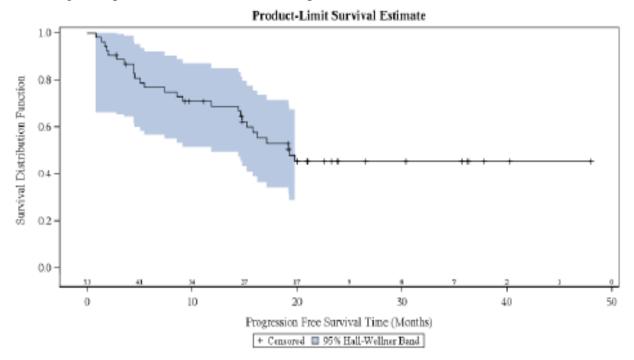


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt PFS (Studie: Goto 2016)

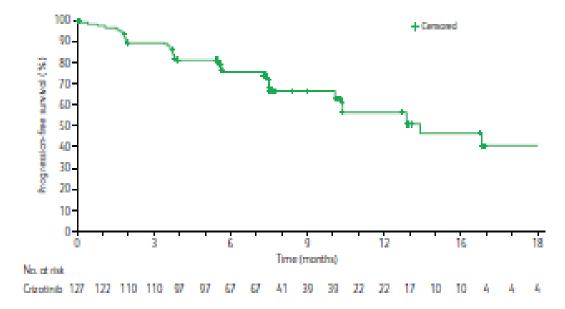
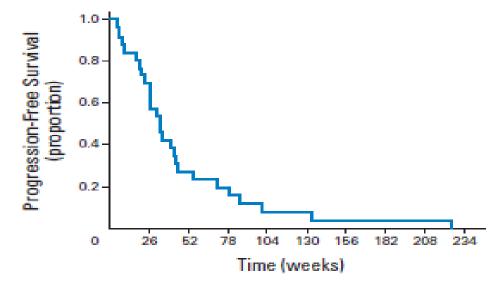


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt PFS (Studie: Mazières 2015)



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.

Eine Meta-Analyse konnte für den Endpunkt "PFS" nicht durchgeführt werden, da dies aufgrund unvollständiger Angaben (Vorliegen des medianen PFS und dessen 95%-Konfidenzintervalls für wenigstens zwei Studien) nicht möglich war.

Für den Endpunkt "progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit" war die Durchführung einer Meta-Analyse ebenfalls nicht sinnvoll, da die Angabe dieses Endpunktes insgesamt nur bei drei Studien erfolgte. Für eine Studie liegt der Wert ausschließlich nach 6 Monaten vor und für die beiden anderen Studien ist der Schätzwert für die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten mit 44% exakt identisch.

4.3.2.3.3.6 Mortalität: Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von Zeit bis zur Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
A8081001	Das Gesamtüberleben (OS) war definiert als die Dauer in Monaten vom Zeitpunkt der ersten Medikationsgabe bis zum Todeszeitpunkt (jedweder Ursache). Die Dauer wird durch folgende Formel berechnet:
	(Todesdatum – Datum erste Dosisgabe + 1) / 30,44.
	Patienten ohne Tod wurden zensiert zum Zeitpunkt der letzten Dokumentation, zu dem der Patient als lebend bekannt war.
	Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, die mediane Zeit (inkl. 95%-Konfidenzintervall) bis zum Ereignis sowie die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten und nach 12 Monaten. Des Weiteren erfolgt die graphische Darstellung anhand der Kaplan-Meier Kurve.
Goto 2016	Das Gesamtüberleben (OS) war definiert als die Dauer in Monaten vom Zeitpunkt der ersten Medikationsgabe bis zum Todeszeitpunkt (jedweder Ursache). Dargestellt wird die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten und nach 12 Monaten.
Mazières 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.
Moro-Sibilot 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.
Scheffler 2015	Das Gesamtüberleben (OS) war definiert als die Dauer in Monaten vom Zeitpunkt der ersten Medikationsgabe bis zum Todeszeitpunkt (jedweder Ursache). Dargestellt wird die mittlere Zeit (inkl. 95%-Konfidenzintervall) bis zum Ereignis.
Chiari 2014	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.
Bennati 2015	Es liegen Angaben des medianen Gesamtüberlebens inkl. des dazugehörigen 95%- Konfidenzintervalls und keine Ausführungen zur Operationalisierung des Endpunktes vor.
Oz 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

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.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss auf Endpunktebene ebenfalls davon ausgegangen werden, dass ein hohes Verzerrungspotenzial bestehen könnte. Zur ausführlicheren Erläuterung dieser Thematik sei zudem auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Darstellung in nachfolgender Tabelle entspricht den Anforderungen des Standards für die Berichterstattung von Ergebnissen einarmiger Studien. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (s. hierzu auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen

	Anzahl Patienten
	N (%)
Studie: A8081001	
Patienten gesamt	53 (100,0%)
Todesfälle: n (%)	16 (30,2%)
Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten: % [95%-KI]	90,6% [78,8% – 96,0%]
Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten: % [95%-KI]	79,0% [65,3% – 87,8%]
mediane Zeit in Monaten: Median [95%-KI]	NA [NA - NA]
Studie: Goto 2016	
Patienten gesamt	127 (100,0%)
Todesfälle: n (%)	18 (14,2%)
Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten: % [95%-KI]	92,0% [85,7% – 95,6%]
Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten: % [95%-KI]	84,4% [75,9% – 90,2%]
Studie: Moro-Sibilot 2015	
Patienten gesamt	37 (100,0%)
Todesfälle: n (%)	10 (27,0%)
mediane Zeit in Monaten: Median [95%-KI]	k.A.
Studie: Scheffler 2015	
Patienten gesamt	5 (100,0%)
Todesfälle: n (%)	1 (20,0%)
mittlere Zeit in Monaten ^a : Mittelwert [95%-KI]	65,9 [44,3 – 87,5]
Studie: Bennati 2015	
Patienten gesamt	11 (100,0%)
Todesfälle: n (%)	1 (9,1%)
mediane Zeit in Monaten: Median [95%-KI]	46,9 [8,9 – 74,0]
Quelle für Studie A8081001: Tab. 14.2.6.1.ros im Studienbericht	
^a Der Median wurde in der Studie nicht erreicht.	
Abkürzungen: N = Anzahl, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA =	nicht zutreffend, k.A. = keine Angabe

Für die Studie A8081001 gilt: Circa 30% der Patienten sind im Studienverlauf verstorben. Die mediane Überlebenszeit kann noch nicht berechnet werden, die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten liegt bei 90,6%, nach 12 Monaten bei 79,0%. Diese Wahrscheinlichkeiten

stimmen weitgehend mit den entsprechenden Ergebnissen von Goto 2016 überein (92,0% bzw. 84,4%). Die Rate der verstorbenen Patienten kann zwischen der Studie A8081001 und allen anderen Studien nicht gut verglichen werden, da die ROS1-Kohorte der Studie A8081001 mit bisher ca. 6 Jahren sehr viel länger läuft als alle anderen Studien (bei Goto 2016 weniger als 2 Jahre und bei den retrospektiven Studien ist vollkommen unbekannt, welche Behandlungsdauer im Mittel vorliegt). In der Studie Scheffler 2015 beträgt die mittlere Überlebenszeit 65,9 Monate. Im Ergebnis der Studie Bennati 2015 wird ein medianes Gesamtüberleben von 46,9 Monaten berichtet (95%-Konfidenzintervall 8,9 – 74,0 Monate).

Da bisher aus keiner anderen Studie eine Zeit für das mediane Gesamtüberleben unter Crizotinib im Indikationsgebiet ermittelt wurde (Crizotinib als bislang einzige ROS1spezifische Therapieoption), könnte dieser sehr hohe Wert ein Hinweis auf einen sehr deutlichen Effekt von Crizotinib auf das Gesamtüberleben sein.

Folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben für die Studie A8081001.

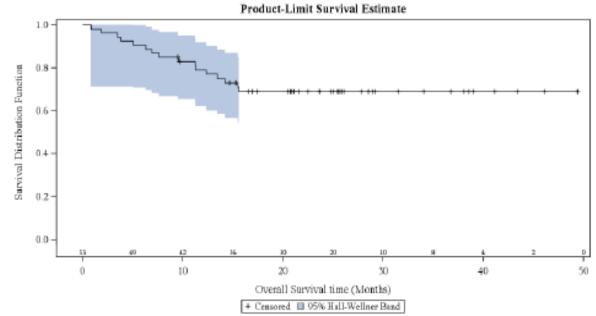
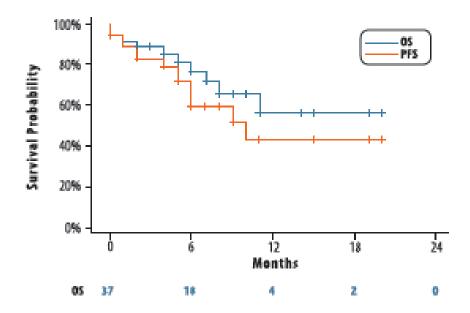


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt OS (Studie: A8081001)

In Abbildung 11 ist (in blau) die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS für die Studie Moro-Sibilot 2015 dargestellt (89). Numerische Angaben außer der Zahl der bis zum Datum des Datenschnitts verstorbenen Patienten (s.o. Tabelle 4-68) liegen nicht vor.

Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt OS (Studie: Moro-Sibilot 2015)



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.

Eine Meta-Analyse konnte für die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten durchgeführt werden. Für andere Operationalisierungen des Endpunkts medianes Gesamtüberleben war eine meta-analytische Darstellung aufgrund unvollständiger Angaben nicht möglich.

Grundsätzlich sind die Studien sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Für den vorliegenden Endpunkt liegt für den Effektschätzer geringe Heterogenität vor (I²=0 %), das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten. Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots dargestellt werden.

Tabelle 4-69: Meta-Analyse für Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten – weitere Untersuchungen

	Überlebenswahrscheinlichkeit [95%-KI] p-Wert				
Heterogenität: $I^2 = 0\%$					
Modell mit festen Effekten	82,7% [76,4% - 87,6%]				
	<0,001				
Modell mit zufälligen Effekten	82,7% [76,4% - 87,6%]				
	<0,001				
Abkürzungen: KI = Konfidenzinte	rvall				

In der meta-analytischen Betrachtung ergibt sich eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 82,7% mit einem 95%-Konfidenzintervall von [76,4% - 87,6%]. Es ist Zeichen eines sehr deutlichen Behandlungseffekts, wenn in diesem zum Großteil bereits mehrfach vorbehandelten Patientenkollektiv im Anwendungsgebiet B nach einem Jahr noch 82,7% der Patienten leben.

Abbildung 12: Forestplot der Meta-Analyse für Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten – weitere Untersuchungen

		Event rate	Lower limit	Upper limit	p-Value					
	A8081001	0,790	0,660	0,879	0,000				-	₩
	Goto 2016	0,844	0,770	0,897	0,000					
Fixed		0,827	0,764	0,876	0,000					♦
Random		0,827	0,764	0,876	0,000					♦
						-1,00	-0,50	0,00	0,50	1,00

Heterogenität: I Quadrat = 0%

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden Ergebnisdarstellung der Meta-Analyse (Forest-Plot) sind darauf zurückzuführen, dass unterschiedliche Analysemethoden angewendet werden. In der Tabelle der Einzelstudienergebnisse sind approximative Konfidenzintervalle basierend auf der log-transformierten Hazardfunktion angegeben, während in diesem Forestplot lediglich die rohen Raten bei der Berechnung angegeben werden können.

4.3.2.3.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30 – 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 EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung						
A8081001	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.						
Goto 2016	Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen zur Erhebung der (für Tumorpatienten spezifischen) Lebensqualität. Der Fragebogen wurde von den Patienten jeweils zu Studienbeginn und dann alle 8 bzw. 12 Wochen ausgefüllt. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die neben dem globalen Gesundheitszustand fünf funktionale Domänen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) und acht Symptome bzw. Symptomskalen (Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhoe) sowie finanzielle Schwierigkeiten durch die Therapie abfragen.						
	Die Werte der einzelnen Skalen liegen jeweils zwischen 0 und 100.						
	Für den globalen Gesundheitszustand und die funktionalen Domänen gilt: je höher der Wert, desto besser der Zustand des Patienten.						
	Für die Symptome/Symptomskalen und die finanziellen Schwierigkeiten gilt: je höher der Wert, desto höher ist die Belastung der Symptome/Probleme des Patienten.						
	In diesem Abschnitt werden die mittleren Änderungen zu Zyklus 8 im Vergleich zu Studienbeginn dargestellt. Werte zu Studienbeginn liegen nicht vor.						
	Für den globalen Gesundheitszustand und die funktionalen Domänen gilt: negative Änderungen bedeuten eine Verschlechterung.						
	Für die Symptome/Symptomskalen gilt: negative Änderungen bedeuten eine Verbesserung.						
	Die Analyse erfolgte für diejenigen Patienten, für die jeweils Werte zu Studienbeginn und zu Zyklus 8 vorlagen.						
Mazières 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.						
Moro-Sibilot 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.						
Scheffler 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.						
Chiari 2014	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.						
Bennati 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.						
Oz 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.						

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.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss auf Endpunktebene ebenfalls davon ausgegangen werden, dass ein hohes Verzerrungspotenzial bestehen könnte.

Zur ausführlicheren Erläuterung dieser Thematik sei zudem auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Darstellung in nachfolgender Tabelle entspricht den Anforderungen des Standards für die Berichterstattung von Ergebnissen einarmiger Studien. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (s. hierzu auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Tabelle 4-71: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Studie: Goto 2016	mittlere Änderungen gegenüber Studienbeginn ^a
Patienten gesamt: N (%)	127 (100,0%)
Patienten in der Analyse ^b : N (%)	83 (65,4%)
Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität:	
Globaler Gesundheitszustand: $MW \pm SD$	$5,31 \pm 26,81, p=0,071$
Körperliche Funktion: $MW \pm SD$	$3,94 \pm 20,08$, p=0,074
Rollenfunktion: $MW \pm SD$	-0.81 ± 27.54 , p=0.789
Emotionale Funktion: $MW \pm SD$	0.88 ± 20.31 , p=0.693
Kognitive Funktion: $MW \pm SD$	-2.81 ± 19.44 , p=0.188
Soziale Funktion: MW ± SD	$1,41 \pm 26,95, p=0,634$
Domänen zur Symptomatik:	
Müdigkeit: MW ± SD	$-8,07 \pm 26,54$, p=0,006
Übelkeit und Erbrechen: MW ± SD	$1,61 \pm 16,79$, p=0,382
Schmerzen: $MW \pm SD$	$-8,84 \pm 22,74$, p<0,001
Atemnot: $MW \pm SD$	$-10,44 \pm 29,41, p=0,001$
Schlaflosigkeit: MW ± SD	$-7,23 \pm 28,54$, p=0,021
Appetitlosigkeit: MW ± SD	$-8,44 \pm 32,02, p=0,016$
Verstopfung: MW ± SD	$3,61 \pm 26,03$, p=0,206
Diarrhoe: MW ± SD	$12,44 \pm 23,10, p < 0,001$
Finanzielle Schwierigkeiten: $MW \pm SD$	$-5,62 \pm 27,95, p=0,067$

^a p-Werte nach eigenen Berechnungen

Abkürzungen: N = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Für die Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind nur relativ geringe mittlere Änderungen im Studienverlauf zu erkennen. Bezüglich der Symptomatik werden

^b Patienten, für die jeweils Werte zu Studienbeginn und zum 8. Zyklus vorliegen

insbesondere für die Domänen Müdigkeit, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit und statistisch signifikante Appetitlosigkeit deutliche und Verbesserungen Intraindividuelle Änderungen um mindestens 10 Punkte werden als relevant eingeschätzt (92). Da der Anteil der Patienten mit einem Erreichen oder Überschreiten dieser Schwelle nicht bekannt ist, kann aus statistisch signifikanten mittleren Änderungen von ca. 8 bis zu 10 Scorepunkten oder mehr abgeleitet werden, dass für die jeweiligen Domänen ein hoher Anteil von Patienten solche relevanten Änderungen dokumentiert hat. Dies trifft hier auf die Domänen Müdigkeit, Schmerzen, Atemnot und Appetitlosigkeit zu. Damit sprechen auch im Indikationsgebiet plausible Domänen positiv an, die anzeigen, dass der Patient von der Crizotinib-Therapie profitiert. Für die Domäne Diarrhoe liegt hingegen eine statistisch signifikante Verschlechterung um 12 Scorepunkte im Mittel vor, was wiederum im Zusammenhang mit dem bekannten Verträglichkeitsprofil von Crizotinib plausibel erscheint.

Eine weitergehende Interpretation der Änderungen im Studienverlauf ohne Kenntnis der jeweiligen *Baseline*-Werte ist jedoch mit einer gewissen Unsicherheit behaftet.

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.

Eine Meta-Analyse wurde für diesen Endpunkt nicht durchgeführt, da lediglich für eine der eingeschlossenen Studien Ergebnisse vorlagen.

4.3.2.3.3.8 Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 – 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 4-72: Operationalisierung von EORTC QLQ-LC13 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
A8081001	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.
Goto 2016	Der EORTC QLQ-LC13 ist ein Fragebogen zur Erhebung der (für das Lungenkarzinom spezifischen) Symptomatik. Der Fragebogen wurde von den Patienten jeweils zu Studienbeginn und dann alle 8 bzw. 12 Wochen ausgefüllt. Der EORTC QLQ-LC13 fragt sowohl krankheitsspezifischen Symptome (Atemnot, Husten, Bluthusten, verschiedene lokale Schmerzen) als auch therapiespezifische Symptome (Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie, Haarausfall) und den Gebrauch von Analgetika ab.
	Die Werte der einzelnen Skalen liegen jeweils zwischen 0 und 100: je höher der Wert, desto höher die Belastung des Patienten durch die Symptome.
	In diesem Abschnitt werden die mittleren Änderungen zu Zyklus 8 im Vergleich zu Studienbeginn dargestellt. Werte zu Studienbeginn liegen nicht vor.
	Negative Änderungen bedeuten eine Verbesserung.
	Die Analyse erfolgte für diejenigen Patienten, für die jeweils Werte zu Studienbeginn und zu Zyklus 8 vorlagen.
Mazières 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.
Moro-Sibilot 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.
Scheffler 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.
Chiari 2014	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.
Bennati 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.
Oz 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

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.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss auf Endpunktebene ebenfalls davon ausgegangen werden, dass ein hohes Verzerrungspotenzial bestehen könnte. Zur ausführlicheren Erläuterung dieser Thematik sei zudem auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Darstellung in nachfolgender Tabelle entspricht den Anforderungen des Standards für die Berichterstattung von Ergebnissen einarmiger Studien. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (s. hierzu auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Tabelle 4-73: Ergebnisse für EORTC QLQ-LC13 – weitere Untersuchungen

Studie: Goto 2016	mittlere Änderungen gegenüber Studienbeginn ^a			
Patienten gesamt: N (%)	127 (100,0%)			
Patienten in der Analyse ^b : N (%)	83 (65,4%)			
Atemnot: MW ± SD	-8,58 ± 22,10, p=0,007			
Husten: $MW \pm SD$	$-20,89 \pm 33,22, p < 0,001$			
Bluthusten: $MW \pm SD$	$-2,81 \pm 14,91, p=0,086$			
Mundschmerzen: $MW \pm SD$	-0.81 ± 15.59 , p=0.636			
Schluckbeschwerden: $MW \pm SD$	-0.80 ± 17.24 , p=0.672			
Periphere Neuropathie: MW ± SD	$2,41 \pm 20,00, p=0,272$			
Haarausfall: MW ± SD	$-6,42 \pm 32,28, p=0,070$			
Schmerzen (Thorax): $MW \pm SD$	$-9,23 \pm 24,03, p < 0,001$			
Schmerzen (Arm oder Schulter): $MW \pm SD$	-6.82 ± 25.37 , p=0.014			
Schmerzen (andere): $MW \pm SD$	$-6,10 \pm 25,19$, p=0,027			
^a p-Werte nach eigenen Berechnungen				

^b Patienten, für die jeweils Werte zu Studienbeginn und zum 8. Zyklus vorliegen

Abkürzungen: N = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Für nahezu alle Domänen liegt eine mittlere Verbesserung der Symptom-Domänen im Studienverlauf vor, die je nach Symptom unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Nur bezüglich der peripheren Neuropathie liegt eine geringe mittlere Verschlechterung im Vergleich zu Baseline vor. Hinsichtlich der Domänen Atemnot, Husten, Schmerzen (Thorax), Schmerzen (Arm oder Schulter) und Schmerzen (andere) werden statistisch signifikante mittlere Verbesserungen zum achten Zyklus ausgewiesen. Bezüglich der Domänen Atemnot, Husten und Schmerzen (Thorax) sind diese Verbesserungen (zum Teil wesentlich) größer als im Mittel 8 Punkten. Auf dem Hintergund der bekannten Relevanzschwelle von 10 Punkten für jede Domäne (92) lässt das erkennen, dass hierfür ein hoher Anteil der Patienten im Studienverlauf relevante Verbesserungen berichtet hat (der Anteil der Patienten mit mittleren Verbesserungen ≥ 10 Punkte wurde nicht berichtet). Ganz besonders ausgeprägt ist der Effekt für die Symptom-Domäne Husten, wofür eine statistisch signifikante mittlere Verbesserung von etwas mehr als 20 Punkten erreicht wurde. Insgesamt betreffen die Domänen mit den ausgeprägtesten mittleren Verbesserungen typische Symptome bei NSCLC, so dass damit plausibler positiver Behandlungseffekt der Crizotinib-Behandlung abgebildet wird.

Eine weitergehende Interpretation der Änderungen im Studienverlauf ohne Kenntnis der jeweiligen *Baseline*-Werte ist jedoch mit einer gewissen Unsicherheit behaftet.

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.

Eine Meta-Analyse wurde für diesen Endpunkt nicht durchgeführt, da lediglich für eine der eingeschlossenen Studien Ergebnisse vorlagen.

4.3.2.3.3.9 Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie Operationalisierung A8081001 Als unerwünschte Ereignisse ("adverse events") werden jegliche während der Studientherapie auftretenden ("all causality"), unerwünschten (medizinischen) Ereignisse definiert. Sie müssen nicht unbedingt einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation aufweisen. Berichtszeitraum für unerwünschte Ereignisse umfasst den Behandlungszeitraum der Studientherapie einschließlich einer 28-tägigen Periode nach der letzten Einnahme der Studienmedikation. Die unerwünschten Ereignisse wurden vom Prüfarzt anhand der CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) (Version 3.0) hinsichtlich des Schweregrads klassifiziert:

- CTCAE-Schweregrad 1: MILD (geringfügige UE)
- CTCAE-Schweregrad 2: MODERATE (moderate UE)
- CTCAE-Schweregrad 3: SEVERE (schwerwiegende UE)
- CTCAE-Schweregrad 4: LIFE-THREATENING or DISABLING (lebensbedrohende oder zur Behinderung führende UE)
- CTCAE-Schweregrad 5: DEATH RELATED TO adverse event (Tod bedingt durch

Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE: "serious adverse event") wurden die folgenden Ereignisse bezeichnet, wenn sie sich in Zusammenhang mit der Therapie ereigneten:

- Tod
- Lebensbedrohliches Ereignis
- Stationäre Behandlung oder eine Verlängerung einer stationären Behandlung
- Eintritt anhaltender Erwerbsunfähigkeit oder Behinderung
- Kongenitale Anomalie und Geburtsfehler

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse zu den UE von Grad 3 oder 4, zu den SUE sowie zu den UE, die zum Studienabbruch geführt hatten, dargestellt.

Des Weiteren werden die Häufigkeiten zu UE von besonderem Interesse berichtet. Diese UE von besonderem Interesse waren a priori definierte Ereignisse, die sich anhand eines oder mehrerer kombinierter Preferred Terms nach MedDRA (Version 17.1) definieren. Folgende UE von besonderem Interesse wurden ausgewertet (in Klammern dahinter stehen die jeweiligen Preferred Terms):

- Erhöhte Transaminasen-Werte (Alanine aminotransferase or Alanine aminotransferase abnormal or Alanine aminotransferase increased or Aspartate aminotransferase or Aspartate aminotransferase abnormal or Aspartate aminotransferase increased or Gamma-glutamyltransferase abnormal or Gammaglutamyltransferase increased or Hepatic enzyme abnormal or Hepatic enzyme increased or Hepatic function abnormal or Hypertransaminasaemia or Liver function test abnormal or Transaminases or Transaminases abnormal or Transaminases increased)
- Hepatotoxizität (Acute hepatic failure or Cholestatic liver injury or Coma hepatic or Drug-induced liver injury or Hepatic encephalopathy or Hepatic failure or Hepatic necrosis or Hepatic steatosis or Hepatitis fulminant or Hepatocellular injury or Hepatorenal failure or Hepatorenal syndrome or Hepatotoxicity or Liver disorder or *Liver injury or Mixed liver injury or Subacute hepatic failure*)
- Interstitielle Lungenerkrankung (Acute interstitial pneumonitis or Acute lung injury

Studie Operationalisierung

or Acute respiratory distress Syndrome or Alveolitis or Alveolitis allergic or Idiopathic pulmonary fibrosis or Alveolitis necrotising or Diffuse alveolar damage or Eosinophilic Pneumonia or Eosinophilic pneumonia acute or Interstitial lung disease or Pneumonitis or Pulmonary toxicity)

- QT-Intervallverlängerung (Electrocardiogram QT prolonged)
- **Bradykardie** (Bradyarrhythmia or Bradycardia or Heart rate decreased or Sinus arrest or Sinus bradycardia)
- Sehstörungen (Chromatopsia or Diplopia or Halo Vision or Photophobia or Photopsia or Vision Blurred or Visual Acuity Reduced or Visual Brightness or Visual Field Defect or Visual Impairment or Vitreous Floaters)
- Verstopfung (Constipation)
- **Diarrhoe** (Diarrhoea)
- Übelkeit (Nausea)
- Erbrechen (Vomiting)
- Renale Zyste (Renal abscess or Renal cyst or Renal cyst excision or Renal cyst haemorrhage or Renal cyst infection or Renal cyst ruptured)
- Ödem (Face Oedema or Generalised Oedema or Local Swelling or Localised Oedema or Oedema or Periorbital Oedema or Oedema Peripheral)
- Erhöhte Kreatinin-Blutwerte (blood creatinine abnormal or blood creatinine increased or creatinine renal clearance abnormal or creatinine renal clearance decreased or glomerular filtration rate abnormal or glomerular filtration rate decreased)
- Synkope (Syncope)
- **Abdominale Schmerzen** (Abdominal Discomfort or Abdominal Pain or Abdominal Pain Upper or Abdominal Pain Lower or Abdominal Tenderness)
- **Schwindel** (Balance disorder or Dizziness or Dizziness exertional or Dizziness postural or Presyncope)
- Geschmacksstörung (Dysgeusia)
- **Atemnot** (Dyspnoea or Dyspnoea at rest or Dyspnoea exertional or Dyspnoea paroxysmal Nocturnal or Nocturnal Dyspnoea or Orthopnoea)
- **Hypokaliämie** (Hypokalaemia)
- Leukopenie (Leukopenia or White blood cell count decreased)
- **Neuropathie** (Acute polyneuropathy or Amyotrophy or Areflexia or Autoimmune neuropathy or Autonomic failure syndrome or Autonomic neuropathy or Axonal neuropathy or Biopsy peripheral nerve abnormal or Burning feet syndrome or Burning sensation or Decreased vibratory sense or Demyelinating polyneuropathy or Dysaesthesia or electromyogram abnormal or Formication or Gait disturbance or Genital hypoaesthesia or Guillain-Barre syndrome or Hyperaesthesia or Hypoaesthesia or Hyporeflexia or Hypotonia or Ischaemic neuropathy or Loss of proprioception or Miller Fisher syndrome or Mononeuritis or Mononeuropathy or Mononeuropathy multiplex or Motor dysfunction or Multifocal motor neuropathy or Muscle atrophy or Muscular weakness or Myelopathy or Nerve conduction studies abnormal or Nerve degeneration or Neuralgia or Neuritis or Neuromuscular toxicity or Neuromyopathy or Neuropathy peripheral or Neuropathy vitamin B6 deficiency or Neurotoxicity or Paraesthesia or Peripheral motor neuropathy or Peripheral nerve lesion or Peripheral nerve palsy or Peripheral nervous system function test abnormal or Peripheral sensorimotor neuropathy or Peripheral sensory neuropathy or Peroneal muscular atrophy or Peroneal nerve palsy or Phrenic nerve paralysis or Polyneuropathy or Polyneuropathy chronic or Polyneuropathy idiopathic progressive or Radiation neuropathy or Sensorimotor disorder or Sensory disturbance or Sensory

Studie	Operationalisierung			
	loss or Skin or burning sensation or Temperature perception test decreased or Tinel's sign or Toxic neuropathy or Ulnar neuritis)			
	Neutropenie (Febrile neutropenia or Neutropenia or Neutrophil count decreased)			
• Lungenembolie (Pulmonary artery thrombosis or Pulmonary embolism thrombosis)				
	• Infektion der oberen Atemwege (Laryngitis or Nasopharyngitis or Pharyngitis or Rhinitis or Upper respiratory tract infection)			
	Von diesen "UE von besonderem Interesse" werden die Gesamthäufigkeiten sowie separat jeweils die Häufigkeiten für die CTCAE-Schweregrade 3 oder 4 bzw. Grad 5 dargestellt (jeweils absolute und relative Häufigkeiten).			
Goto 2016	Die unerwünschten Ereignisse wurden vom Prüfarzt anhand der CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) (Version 4.03) hinsichtlich des Schweregrads klassifiziert. Der Berichtszeitraum für unerwünschte Ereignisse umfasst den gesamten Behandlungszeitraum der Studientherapie einschließlich einer 28-tägigen Periode nach der letzten Einnahme der Studienmedikation.			
	Es werden die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse dargestellt, die bei > 10% der Patienten aufgetreten waren.			
Mazières 2015	Es werden die Häufigkeit der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 aufgeführt sowie die Häufigkeit von Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt hatten.			
Moro-Sibilot 2015	Es werden die Häufigkeiten von Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 aufgeführt sowie mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Des Weiteren werden die Häufigkeiten der Patienten mit den häufigsten unerwünschten Ereignissen aufgeführt.			
Scheffler 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu Endpunkten der Sicherheit/Verträglichkeit vor.			
Chiari 2014	Es liegen keine Ergebnisse zu Endpunkten der Sicherheit/Verträglichkeit vor.			
Bennati 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu Endpunkten der Sicherheit/Verträglichkeit vor.			
Oz 2015	Es liegen keine Ergebnisse zu Endpunkten der Sicherheit/Verträglichkeit vor.			

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.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss auf Endpunktebene ebenfalls davon ausgegangen werden, dass ein hohes Verzerrungspotenzial bestehen könnte. Zur ausführlicheren Erläuterung dieser Thematik sei zudem auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Darstellung in nachfolgender Tabelle entspricht den Anforderungen des Standards für die Berichterstattung von Ergebnissen einarmiger Studien. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (s. hierzu auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Tabelle 4-75: Ergebnisse Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

	Anza	hl Patienten	
		N (%)	
Studie: A8081001			
Patienten gesamt	53 (100%)		
Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 3 oder 4	28 (52,8%)		
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	22 (41,5%)		
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten	4 (7,5%)		
		davon	davon
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:		CTCAE-	CTCAE-
	gesamt	Grad 3/4	Grad 5
Sehstörungen	46 (86,8%)	0 (0%)	0 (0%)
Übelkeit	31 (58,5%)	1 (1,9%)	0 (0%)
Ödem	29 (54,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Erbrechen	27 (50,9%)	3 (5,7%)	0 (0%)
Diarrhoe	24 (45,3%)	1 (1,9%)	0 (0%)
Verstopfung	23 (43,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Schwindel	21 (39,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Infektion der oberen Atemwege	21 (39,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Erhöhte Transaminasen-Werte	19 (35,8%)	2 (3,8%)	0 (0%)
Neuropathie	16 (30,2%)	0 (0%)	0 (0%)
Atemnot	15 (28,3%)	3 (5,7%)	0 (0%)
Bradykardie	14 (26,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Abdominale Schmerzen	12 (22,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Geschmacksstörung	12 (22,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Neutropenie	9 (17,0%)	5 (9,4%)	0 (0%)
Lungenembolie	7 (13,2%)	6 (11,3%)	0 (0%)
Erhöhte Kreatinin-Blutwerte	6 (11,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Synkope	3 (5,7%)	3 (5,7%)	0 (0%)
Leukopenie	3 (5,7%)	0 (0%)	0 (0%)
QT-Intervallverlängerung	2 (3,8%)	2 (3,8%)	0 (0%)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (1,9%)	0 (0%)	0 (0%)
Hypokaliämie	1 (1,9%)	0 (0%)	0 (0%)
Hepatotoxizität	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Renale Zyste	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

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

	Anzahl Patienten	
	N (%)	
Studie: Goto 2016		
Patienten gesamt	127 (100%)	
Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 3 oder 4	48 (37,8%)	
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	30 (23,6%)	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten	k.A.	
Unerwünschte Ereignisse (bei > 10% der Patienten):		
	gesamt	
ALT erhöht	65 (51,2%)	
Diarrhoe	58 (45,7%)	
AST erhöht	57 (44,9%)	
Übelkeit	56 (44,1%)	
Erbrechen	47 (37,0%)	
Verstopfung	44 (34,7%)	
Peripheres Ödem	24 (18,9%)	
verringert Neutrophilenzahl	23 (18,1%)	
verschwommenes Sehen	22 (17,3%)	
Appetitverlust	22 (17,3%)	
Geschmacksstörung	22 (17,3%)	
Sehschwäche	21 (16,5%)	
Müdigkeit	19 (15,0%)	
verringerte Leukozytenzahl	19 (15,0%)	
Schwindel	18 (14,2%)	
Husten	18 (14,2%)	
Fieber	17 (13,4%)	
Nasopharyngitis	17 (13,4%)	
Erhöhte Kreatinin-Blutwerte	17 (13,4%)	
Hautausschlag	15 (11,8%)	
Kopfschmerz	14 (11,0%)	
Studie: Mazières 2015		
Patienten gesamt	31 (100%)	
Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 3 oder 4	1 (3,2%)	
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	k.A.	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten	0 (0%)	

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

	Anzahl Patienten	
	N (%)	
Studie: Moro-Sibilot 2015		
Patienten gesamt	37 (100%)	
Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 3 oder 4	9 (24,3%)	
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	12 (32,4%)	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten	2 (5,4%)	
häufigste Unerwünschte Ereignisse:		
	gesamt	
Störungen der Nieren und Harnwege	1 (3%)	
Sehstörungen	19 (50%)	
Neurologische Störungen	5 (14%)	
Allgmeine Störungen	25 (68%)	
Verdauungsstörungen	26 (70%)	
Kardiale Störungen	6 (16,2%)	
Stoffwechseltoxizitäten	17 (46%)	
Hämatologische Toxizitäten	9 (24%)	
Toxische Hautreaktionen	5 (14%)	

Für ca. die Hälfte der Patienten (52,8%) in Studie A8081001 wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis von Grad 3 oder Grad 4 berichtet. Bei 41,5% der Patienten traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Lediglich vier Patienten (7,5%) haben die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen.

Bei den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse in Studie A8081001 fällt die relativ hohe Häufigkeit der Patienten mit Sehstörungen auf (86,8%). Diese Ereignisse waren jedoch bis auf eine Ausnahme alle von Grad 1 (97,8%), nur ein Patient hatte ein Ereignis von Grad 2. Sehstörungen von Grad 3 oder 4 wurden nicht berichtet. Als weitere häufige Ereignisse folgen gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung und Diarrhoe (58,5%, 50,9%, 43,4% bzw. 45,3%). Auch Ödeme wurden bei ca. der Hälfte der Patienten (54,7%) berichtet. Für gut ein Drittel der Patienten wurden Schwindel, Infektionen der oberen Atemwege (jeweils 39,6%) und/oder erhöhte Transaminasen-Werte (35,8%) gemeldet. Es folgen nach Häufigkeiten Neuropathie (30,2%), Atemnot (28,3%), Bradykardie (26,4%) und Geschmacksstörung (22,6%). Alle anderen unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse traten in Studie A8081001 bei weniger als 20% der Patienten auf.

Betrachtet man die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse in Studie A8081001 getrennt nach Schweregraden, so wird deutlich, dass die überwiegende Anzahl der Ereignisse

von CTCAE-Grad 1 oder Grad 2 waren und somit als leichte Ereignisse einzuordnen sind. Lediglich in wenigen Einzelfällen traten schwerere Ereignisse von CTCAE-Grad 3 oder Grad 4 auf. CTCAE-Grad 5 Ereignisse, d.h. Todesfälle wegen UE traten in Studie A8081001 nicht auf.

In der Studie Goto 2016 wurden etwas weniger unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder Grad 4 gemeldet (37,8%), ebenso schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (23,6%).

Bei Moro-Sibilot 2015 ist nur für einen Patienten (2,7%) ein unerwünschtes Ereignis von Grad ≥ 3 berichtet, schwerwiegende Ereignisse für 32,4% der Patienten.

Bei Mazières 2015 wurden generell nur wenige unerwünschte Ereignisse berichtet.

Von den weiteren vier identifizierten Studien liegen keine Angaben zur Sicherheit/Verträglichkeit vor.

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.

Meta-Analysen konnten für die Endpunkte SUE sowie für UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten, berechnet werden.

Für die UE von Grad 3 oder 4 ergab sich eine hohe Heterogenität für die vier Studien (I² = 86,5%), so dass hierfür die Darstellung einer Meta-Analyse nicht sinnvoll ist. Dies ist vermutlich wesentlich durch die sehr unterschiedliche Behandlungsdauer mit Crizotinib in den für die Meta-Analyse in Frage kommenden Studien bedingt (mittlere Behandlungsdauer 82,3 Wochen (A8081001), 34 Wochen (Goto 2016) sowie ca. 25 Wochen (Mazières 2015 – eigene Schätzung aus grafischer Darstellung). Für die Studie Moro-Sibilot 2015 liegt keine Angabe der mitterlen Behandlungsdauer vor.

Für einzelne Nebenwirkungs-Kategorien - wie die Nebenwirkungen von besonderm Interesse - ist das Durchführen von Meta-Analysen aufgrund unterschiedlicher Operationalisierungen (*preferred terms* bzw. *clustered terms*) nicht möglich.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Für die vorliegenden Endpunkte liegt für den Effektschätzer einmal geringe Heterogenität (I² = 14,2%) und einmal mäßige Heterogenität vor ($I^2 = 65,6\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher aus methodischer Sicht meta-analytisch kombiniert betrachtet werden und werden daher auch dargestellt. Für die Interpretation ist jedoch als Einschränkung zu beachten, dass sehr unterschiedliche mittlere Behandlungsdauern mit Crizotinib in den für die Meta-Analyse in Frage kommenden Studien vorliegen (mittlere Behandlungsdauer 82,3 Wochen (A8081001), 34 Wochen (Goto 2016) sowie ca. 25 Wochen (Mazières 2015 – eigene Schätzung aus grafischer Darstellung). Für die Studie Moro-Sibilot 2015 liegt keine Angabe zur Behandlungsdauer vor. Insofern sollte bei der Interpretation zu den beiden Endpunkten "schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" und "unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten", die Betrachtung der jeweiligen Einzelstudienergebnisse im Kontext der jeweiligen mittleren Behandlungsdauern erfolgen, obwohl für beide Endpunkte Meta-Analysen angegeben werden. Dies ist angesichts der Angabe der verfügbaren und berichteten naiven Nebenwirkungsraten unbedingt zu beachten, da für eine vergleichende Betrachtung von Studien (oder Studien-Armen) mit stark unterschiedlicher Behandlungsdauer von dieser nicht abstrahiert werden kann. Diese Tatsache wird auch bei der abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Abschnitt 4.4) ausführlich diskutiert.

Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots dargestellt werden.

Tabelle 4-76: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

	Rate der Patienten mit Ereignis [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 65,6\%$	
Modell mit festen Effekten	30,0% [24,1% - 36,5%] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	31,5% [21,3% - 43,9%] 0,004
Abkürzungen: KI = Konfidenzinte	rvall

In der meta-analytischen Betrachtung ergibt sich für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eine Rate von 31,5% mit einem 95%-Konfidenzintervall von [21,3% - 43,9%]. Trotz der Angabe der Meta-Analyse sollte bei der Interpretation des Endpunktes "schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" zusätzlich die Betrachtung der Einzelstudienergebnisse im Kontext der jeweiligen mittleren Behandlungsdauern erfolgen, da diese – wie zuvor ausgeführt – zwischen den Studien stark unterschiedlich sind.

Abbildung 13: Forestplot der Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignissse – weitere Untersuchungen

		Ev ent rate	Lower limit	Upper limit	p-Value					
	A8081001	0,415	0,291	0,551	0,219				-■	
	Goto 2016	0,236	0,170	0,318	0,000					
	Moro-Sibilot 2015	0,324	0,194	0,489	0,037			-		
Fixed		0,300	0,241	0,365	0,000				♦	
Random		0,315	0,213	0,439	0,004			•	◆	
						-1,00	-0,50	0,00	0,50	1,00

Heterogenität: I Quadrat = 65,6%

Tabelle 4-77: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten – weitere Untersuchungen

	Rate der Patienten mit Ereignis [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 14,2\%$	
Modell mit festen Effekten	6,3% [2,5% - 14,9%]
	<0,001
Modell mit zufälligen Effekten	5,8% [1,8% - 17,1%]
	<0,001
Abkürzungen: KI = Konfidenzinte	rvall

In der meta-analytischen Betrachtung ergibt sich für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten, eine Rate von 5,8% mit einem 95%-Konfidenzintervall von [1,8% - 17,1%]. Trotz der Angabe der Meta-Analyse sollte bei der Interpretation des Endpunktes "unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten" zusätzlich die Betrachtung der Einzelstudienergebnisse im Kontext der jeweiligen mittleren Behandlungsdauern erfolgen, da diese – wie zuvor ausgeführt – zwischen den Studien stark unterschiedlich sind.

Abbildung 14: Forestplot der Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten – weitere Untersuchungen

		Event rate	Lower limit	Upper limit	p-Value					
	A8081001	0,075	0,029	0,184	0,000					
	Mazieres 2015	0,016	0,001	0,206	0,004					
Fixed		0,063	0,025	0,149	0,000			•		
Random		0,058	0,018	0,171	0,000					
						-1,00	-0,50	0,00	0,50	1,00

Heterogenität: I Quadrat = 14,2%

Anmerkung: Abweichungen der Schätzer für die Mazières 2015 auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden Ergebnisdarstellung der Meta-Analyse (Forest-Plot) sind darauf zurückzuführen, dass unterschiedliche Analysemethoden angewendet werden. Aufgrund fehlender Ereignisse in dieser Studie wird in diesem Forestplot eine Kontinuitätskorrekur angewendet.

4.3.2.3.3.10 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.

In diesem Abschnitt werden alle aus der Studie A8081001 und den weiteren identifizierten Studien verfügbaren und relevanten Subgruppenergebnisse dargestellt. Für die Zulassungsstudie A8081001 von Pfizer liegen mit dem Studienbericht zahlreiche Subgruppenergebnisse vor, die *a priori* geplant waren und im Studienbericht präsentiert sind.

Für Studie A8081001 liegen Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate für die folgenden Subgruppen vor:

- Anzahl vorheriger Therapien gegen fortgeschrittenes/metastasiertes NSCLC (0 / \geq 1)
- ECOG-PS (0 / 1 / 2)
- Alter ($< 65 / \ge 65$ Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Rasse (Asiaten / Nicht-Asiaten)

Die jeweiligen Schwellenwerte oder Kategorien, die anhand eines stetigen bzw. kategorialen Merkmals gebildet wurden, wurden *a priori* im Studienprotokoll festgelegt.

Für die beiden Endpunkte PFS und OS sind ebenfalls Ergebnisse für die Subgruppen bezüglich der Anzahl der vorherigen NSCLC-Therapien im Studienbericht enthalten und werden in diesem Abschnitt dargestellt.

Diese Subgruppenergebnisse bezüglich ORR, PFS und OS hinsichtlich des Faktors "Vorbehandlung" (ja/nein) erlauben es, eine separate Beurteilung dieser Wirksamkeitsendpunkte für die 7 Patienten der Studie A8081001 vorzunehmen, die nicht vorbehandelt waren und damit in Anwendungsgebiet A fallen. Komplementär ermöglichen diese Subgruppenanalysen für die 46 vorbehandelten Patienten eine Beurteilung der Effekte von Crizotinib für die vorbehandelten Patienten separat (Anwendungsgebiet B) und dienen damit als Sensitivitätsanalyse für die Bewertung des Zusatznutzens anhand der Gesamtstudie A8081001 für den Zusatznutzen hinsichtlich Anwendungsgebiet B.

Für die Studie Goto 2016 liegt eine Subgruppenanalyse für den Endpunkt ORR bezüglich des Faktors "Anzahl der Vorbehandlungen" (keine Vorbehandlung versus mindestens eine Vorbehandlung) vor, die ebenfalls dargestellt wird. Diese Subgruppenanalyse ermöglicht für die Studie Goto 2016 die Angabe von Ergebnissen zum ORR separat für die nichtvorbehandelten Patienten dieser Studie (n = 24, Anwendungsgebiet A) und für die vorbehandelten Patienten (n = 103, Anwendungsgebiet B).

Endpunkt: Objektive Ansprechrate

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für Objektive Ansprechrate – Studie A8081001 weitere Untersuchungen

Studie	Subgruppen		Anzahl Patienten mit PR/CR	
		N	N (%)	95%-KI
A8081001	Anzahl vorheriger Therapien			
	(fortgeschrittenes/metastasierendes NSCLC)			
	0	7	6 (85,7%)	[42,1% - 99,6%]
	≥1	46	31 (67,4%)	[52,0% - 80,5%]
	ECOG-PS			
	0	23	18 (78,3%)	[56,3% - 92,5%]
	1	29	19 (65,5%)	[45,7% - 82,1%]
	2	1	0 (0,0%)	[0,0% - 97,5%]
	Alter			
	< 65 Jahre	38	27 (71,1%)	[54,1% - 84,6%]
	≥ 65 Jahre	15	10 (66,7%)	[38,4% - 88,2%]
	Geschlecht			
	männlich	23	17 (73,9%)	[51,6% - 89,8%]
	weiblich	30	20 (66,7%)	[47,2% - 82,7%]
	Rasse			
	Asiaten	21	15 (71,4%)	[47,8% - 88,7%]
	Nicht-Asiaten	32	22 (68,8%)	[50,5% - 83,9%]

Quelle: Tab. 14.2.1.2.ros, 14.2.1.3.ros, 14.2.1.4.ros, 14.2.1.5.ros und 14.2.1.6.ros im Studienbericht

 $Abk\"{u}rzungen: N = Anzahl, 95\%-KI = 95\%-Konfidenzintervall, CR = complete \ response, PR = partial \ response, NSCLC = non-small \ cell \ lung \ cancer,$

Es sind keine wesentlichen Unterschiede für die objektive Ansprechrate in den einzelnen Subgruppen zu erkennen. Geringe numerische Vorteile sind deskriptiv für die Patienten ohne Vortherapie (85,7% vs. 67,4%), für die Patienten mit ECOG-PS = 0 (78,3% vs. 65,5%), für die jüngeren Patienten (71,1% vs. 66,7%), für die Männer (73,9% vs. 66,7%) und für die Asiaten (71,4% vs. 68,8%) zu beobachten. Aufgrund der geringen Fallzahlen sollten die beobachteten Unterschiede jeweils zwischen Subgruppenausprägungen mit Zurückhaltung interpretiert werden, was auch durch relativ weite Konfidenzintervalle zum Ausdruck kommt. Beobachtbare stärkere numerische Unterschiede zwischen den ORR bezüglich der Faktoren "Anzahl Vorbehandlungen" und "ECOG-PS" sind vom Trend her jedoch nicht implausibel

und entsprechen allgemeinen beobachtbaren und auch erklärbaren Trends im Indikationsgebiet bezüglich dieser Faktoren.

Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für Objektive Ansprechrate – Studie Goto 2016 weitere Untersuchungen

			mit PR/CR		
		N	N (%)	95%-KI	
Goto	Anzahl vorheriger Therapien				
2016	(fortgeschrittenes/metastasierendes NSCLC)				
	0	24	18 (75,0%)	[53,3% - 90,2%]	
	≥1	103	70 (68,0%)	[58,0% - 76,8%]	

Abkürzungen: N = Anzahl, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, CR = complete response, PR = partial response, PR = p

Auch bezüglich der Studie Goto 2016 sind die numerischen Unterschiede im ORR bezüglich der Anzahl der Vorbehandlungen prinzipiell plausibel, jedoch zeigen auch hier die weiten Konfidenzintervalle auf Basis der geringen Fallzahl (vor allem im Stratum der nichtvorbehandelten Patienten) an, dass dies allenfalls sehr zurückhaltend interpretiert werden kann.

<u>Meta-Analyse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate für nicht-vorbehandelte bzw. vorbehandelte Patienten:</u>

In die Meta-Analyse für ORR bezüglich der nicht-vorbehandelten Patienten (Anwendungsgebiet A) gehen die Subgruppenergebnisse der beiden Studien A8081001 und Goto 2016 ein, für die diese Angaben relevant (Einschluss von Patienten beider Strata) und verfügbar sind. Für die Studie Mazières 2015, in die lediglich ein Patient ohne Vorbehandlung eingeschlossen war, liegt keine Subgruppenanalyse vor, so dass diese für die Subgruppe der nicht-vorbehandelten Patienten nicht berücksichtigt werden kann. Alle anderen fünf identifizierten Studien beziehen sich komplett auf vorbehandelte Patienten (Anwendungsgebiet B) und können deshalb ebenfalls nicht für nicht-vorbehandelte Patienten herangezogen werden.

In die Meta-Analyse für ORR bezüglich der vorbehandelten Patienten (Anwendungsgebiet B) gehen die beiden verfügbaren Subgruppenergebnisse für die Subgruppe der vorbehandelten Patienten der Studien A8081001 und Goto 2016 ein. Außerdem die Ergebnisse der sechs weiteren identifizierten Studien. Für Mazières 2015 mit einem nicht-vorbehandelten Patienten liegt keine Subgruppenanalyse vor (jedoch umfasst diese Studie damit 96,7% vorbehandelte Patienten) und die anderen 5 Studien umfassen ausschließlich vorbehandelte Patienten.

Tabelle 4-80: Meta-Analyse für Objektive Ansprechrate für nicht-vorbehandelte Patienten – weitere Untersuchungen (Anwendungsgebiet A)

	Objektive Ansprechrate [95%-KI] p-Wert
nicht-vorbehandelte Patienten	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	77,0% [59,0% - 88,7%]
	0,005
Modell mit zufälligen Effekten	77,0% [59,0% - 88,7%]
	0,005
Abkürzungen: KI = Konfidenzinte	rvall

In der meta-analytischen Betrachtung ergibt sich für die Patienten ohne Vorbehandlung eine ORR von 77,0% mit einem 95%-Konfidenzintervall von [59,0% - 88,7%].

Abbildung 15: Forestplot der Meta-Analyse für Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen (nicht-vorbehandelte Patienten, Anwendungsgebiet A)

		Event rate	Lower limit	Upper limit	p-Value					
	A8081001	0,857	0,419	0,980	0,097				+	-
	Goto 2016	0,750	0,544	0,883	0,020					
Fixed		0,770	0,590	0,887	0,005					
Random		0,770	0,590	0,887	0,005					
						-1,00	-0,50	0,00	0,50	1,00

Heterogenität: I Quadrat = 0%

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden Ergebnisdarstellung der Meta-Analyse (Forest-Plot) sind darauf zurückzuführen, dass unterschiedliche Analysemethoden angewendet werden. In der Tabelle der Einzelstudienergebnisse sind exakte Konfidenzintervalle angegeben, während in diesem Forestplot ausschließlich approximative Konfidenzintervalle berechnet werden können.

Tabelle 4-81: Meta-Analyse für Objektive Ansprechrate für vorbehandelte Patienten – weitere Untersuchungen (Anwendungsgebiet B)

	Objektive Ansprechrate [95%-KI] p-Wert
vorbehandelte Patienten	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	70,7% [64,4% - 76,3%]
	< 0,001
Modell mit zufälligen Effekten	70,7% [64,4% - 76,3%]
	< 0,001
Abkürzungen: KI = Konfidenzinte	rvall

Für vorbehandelte Patienten beträgt die meta-analytische objektive Ansprechrate 70,7% [64,4% - 76,3%].

Abbildung 16: Forestplot der Meta-Analyse für Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen (vorbehandelte Patienten, Anwendungsgebiet B)

		Event rate	Lower limit	Upper limit	p-Value					
	A8081001	0,674	0,527	0,793	0,021				-	-
	Goto 2016	0,680	0,584	0,762	0,000					
	Mazieres 2015	0,774	0,596	0,888	0,004				-	
	Moro-Sibilot 2015	0,722	0,556	0,844	0,010					⊦∣
	Scheffler 2015	0,917	0,378	0,995	0,105				_	
	Chiari 2014	0,944	0,495	0,997	0,052					-
	Oz 2015	0,800	0,309	0,973	0,215				+	
Fixed		0,707	0,644	0,763	0,000				- ♦	,
Random		0,707	0,644	0,763	0,000				♦	,
						-1,00	-0,50	0,00	0,50	1,00

Heterogenität: I Quadrat = 0%

Anmerkung: etwaige Abweichungen der Schätzer auf Einzelstudienebene zu den Angaben in der entsprechenden Ergebnisdarstellung der Meta-Analyse (Forest-Plot) sind darauf zurückzuführen, dass unterschiedliche Analysemethoden angewendet werden. In der Tabelle der Einzelstudienergebnisse sind exakte Konfidenzintervalle angegeben, während in diesem Forestplot ausschließlich approximative Konfidenzintervalle berechnet werden können.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen Studie A8081001

Studie A8081001	Anzahl vorheriger Therapien			
	0	≥ 1		
Patienten gesamt	7 (100,0%)	46 (100,0)		
Patienten mit Ereignis: n (%)	3 (42,9%)	23 (50,0)		
progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit	85,7%	75,5%		
each 6 Monaten: % [95%-KI]	[33,4% – 97,9%]	[60,1% - 85,6%]		
nediane Zeit in Monaten: Median [95%-KI]	NA [7,4 - NA]	19,3 [14,6 – NA]		
Quelle: Tab. 14.2.5.2.ros im Studienbericht				
Quelle: Tab. 14.2.5.2.ros im Studienbericht Abkürzungen: N = Anzahl, 95%-KI = 95%-Konfidenzinte	ervall NA – nicht zutreffend			

Die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten ist mit 85,7% in der Gruppe der nicht-vorbehandelten (Anwendungsgebiet A) Patienten um ca. 10 Prozentpunkte höher als in der Gruppe der vorbehandelten Patienten (75,5%, Anwendungsgebiet B). Abgesehen von der besonders im Anwendungsgebiet A sehr kleinen Fallzahl und damit sehr weitem Konfidenzintervall, ist es im Indikationsgebiet bei fortgeschrittenen Patienten auch zu erwarten, dass noch zu erreichende Ansprechraten bei späteren Therapielinien geringer ausfallen, als bei früheren, insbesondere der Erstlinienbehandlung im Anwendungsgebiet A.

Endpunkt: Gesamtüberleben

Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen Studie A8081001

Studie A8081001	Anzahl vorheriger Therapien				
	0	≥1			
Patienten gesamt	7 (100,0%)	46 (100,0)			
Todesfälle: n (%)	2 (28,6%)	14 (30,4)			
Überlebenswahrscheinlichkeit					
nach 6 Monaten: % [95%-KI]	85,7% [33,4% – 97,9%]	91,3% [78,5% - 96,6%]			
nach 12 Monaten: % [95%-KI]	85,7% [33,4% – 97,9%]	78,0% [62,9% - 87,5%]			
mediane Zeit in Monaten: Median [95%-KI]	NA [15,6 - NA]	NA [NA – NA]			
Quelle: Tab. 14.2.6.2.ros im Studienbericht					
Abkürzungen: N = Anzahl, 95%-KI = 95%-Konf	idenzintervall, NA = nicht zutreffe	end			

Es besteht kein wesentlicher Unterschied bzgl. der Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 6 Monaten zwischen den nicht-vorbehandelten Patienten (Anwendungsgebiet A) und den vorbehandelten Patienten (85,7% bzw. 91,3%, Anwendungsgebiet B). Nach 12 Monaten unterscheiden sich die Überlebenswahrscheinlichkeiten für beide Anwendungsgebiete (85,7% bzw. 78,0%) dahingehend. Dies ist analog zum PFS dahingehend auch plausibel, da fortgeschrittene Patienten ohne Vorbehandlung (Anwendungsgebiet A) im Mittel eine höhere Lebenserwartung haben, als Patienten, die bereits vorbehandelt sind (Anwendungsgebiet B) und also schon länger mit der Erkrankung leben.

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.

Eine quantitative Zusammenfassung der Gesamtevidenz zu den acht identifizierten relevanten Studien ist nicht für jeden Endpunkt möglich, da für etliche Endpunkte entweder Ergebnisse nur zu je einer Studie vorlagen bzw. es bei Ergebnissen für einige Endpunkte aufgrund der vorhandenen Angaben bzw. verwendeter Zeithorizonte nicht immer möglich war, Meta-Analysen zu berechnen. Schließlich trat bei zwei Endpunkten (Response-Dauer und UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4) die Situation auf, dass dafür prinzipiell Meta-Analysen möglich waren, diese jedoch wegen zu hoher Heterogenität zwischen den Einzelstudien nicht sinnvoll interpretiert werden konnten.

Zuerst werden daher in diesem Abschnitt im Folgenden – jeweils für beide Anwendungsgebiete A und B – die Ergebnisse zu Endpunkten mit vorhandenen Meta-Analysen aufgeführt (Tabelle 4-84 und Tabelle 4-85).

Danach werden Ergebnisse zu den Endpunkten, bei denen dies nicht möglich war, zusammenfassend dargestellt (Tabelle 4-86).

Ergebnisse zu Endpunkten, die nur auf einer Einzelstudie beruhen, werden abschließend ebenfalls zusammenfassend diskutiert, nicht aber noch einmal numerisch dargestellt, da dies redundant zum Abschnitt 4.3.2.3.3 wäre.

Tabelle 4-84: Übersicht über die Ergebnisse der Meta-Analyse für ORR für nichtvorbehandelte Patienten (Anwendungsgebiet A)

Endpunkt	
	Schätzer ^a
	Anteil [95%-KI]
Morbidität: Objektive Ansprechrate (ORR)	77,0% [59,0%-88,7%]
 a aus dem Modell mit zufälligen Effekten Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, ORR = Objective Response Rate 	

Tabelle 4-85: Übersicht über die Ergebnisse der Meta-Analysen aller berichteter Endpunkte für vorbehandelte Patienten (Anwendungsgebiet B)

Endpunkt	
	Schätzera
	Anteil [95%-KI]
Morbidität: Objektive Ansprechrate (ORR)	70,7% [64,4%-76,3%]
Morbidität: Krankheitskontrollrate zu Woche 16 (DCR)	80,0% [73,5% - 85,2%]
Mortalität: Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten	82,7% [76,4% - 87,6%]
Sicherheit/Verträglichkeit: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)	31,5% [21,3% - 43,9%]
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten	5,8% [1,8% - 17,1%]
^a jeweils aus den Modellen mit zufälligen Effekten	
Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, ORR = Objective Response Rate Rate, SUE = Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	, DCR = Disease Control

Tabelle 4-86: Übersicht über die Ergebnisse berichteter Endpunkte zu mehr als einer Studie jedoch ohne Meta-Analyse für vorbehandelte Patienten (Anwendungsgebiet B)

Endpunkt	
	Crizotinib bei Patienten mit ROSI- positivem NSCLC
Zeit bis zum Tumoransprechen [Wochen]	
Median [Min - Max]	
Studie A8081001	7,9 [4,3 – 32,0]
Studie Goto 2016 ^a	8,2 [6,9 – 32,5]
Dauer des Ansprechens [Monate]	
(naiver) Mittelwert der Patienten mit	
Progress oder Tod	
$MW \pm SD$	
Studie A8081001 ^b	11,4 ± 5,1
Studie Goto 2016	$6,4 \pm 2,4$
PFS [Monate]	
Median [95%-KI]	
Studie A8081001 ^b	19,3 [14,6 - NA]
Studie Goto 2016	13,4 [10,3 – NA]
Studie Mazières 2015	9,1 [NA – NA]
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4	
N (%)	
Studie A8081001	28 (52,8%)
Studie Goto 2016	48 (37,8%)

^a eigene Umrechnung des Schätzwertes von Monaten in Wochen (Angabe in Wochen = Angabe in Monaten * 4,333)

Abkürzungen: N = Anzahl, Min = Minimum, Max = Maximum, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, PFS = progressionsfreies Überleben, NSCLC = non-small cell lung cancer

Zur zusammenfassenden Interpretation dieser Endpunkte aus Tabelle 4-86 für das Anwendungsgebiet B kann Folgendes erläutert werden:

• Bei der **Zeit bis zum Tumoransprechen** ergibt sich in der Studie Goto 2016 ein Median von 8,2 Wochen und in der Studie A8081001 von 7,9 Wochen und damit ein sehr ausgeprägter Therapieeffekt unter Crizotinib. Diese sehr gute Übereinstimmung zwischen beiden unabhängigen Studien ist ein zuätzlicher Hinweis auf die gute Reproduzierbarkeit dieses Behandlungseffektes, auch wenn nur nicht-RCT vorliegen.

^b Ergebnis für die Subgruppe der vorbehandelten Patienten

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da die Angabe der jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle für die mediane Zeit bis zum Tumoransprechen nicht vorlag. Angesichts der hohen Übereinstimmung ist diese jedoch in dem Falle auch verzichtbar.

- Für die Dauer des Tumoransprechens liegt nur die Auswertung bezüglich eines naiven Mittelwertes für alle Patienten vor, die verstorben sind oder einen Progress erlitten hatten. Die mediane Dauer des Tumoransprechens unter Einbeziehung aller Patienten, deren Ansprechen noch anhält (das ist die Komplementmenge zu den hier Auswertbaren mit Ereignis) war in keiner der beiden Studien erreicht und konnte damit nicht angegeben werden. Diese Angabe wäre jedoch die hier vorzugsweise zu interpretierende, da die Raten der Patienten, die bereits einen Progress erlitten hatten oder verstorben sind zwischen den Studien sehr unterschiedlich sind (A8081001: 40,5%, Studie Goto 2016: 23,9%) und insgesamt jeweils deutlich unter 50% liegt (deshalb auch kein Median angebbar). Damit sind die hier angegebenen naiven Mittelwerte nur eine grobe Orientierung, da sich die Majorität der Studienpatienten sozusagen noch in der Phase des Tumoransprechens befindet und deren Daten in diesen naiven Mittelwert nicht eingehen. Die tatsächliche Tumoransprechens bei Fortführen der Studien und adäquater Auswertung der dann fortgeschritteneren Daten wird einen deutlich höheren Wert für diesen Endpunkt ergeben. Erst dieser ist dann auch zwischen den Studien vergleichend beurteilbar.
- Bezüglich des PFS sind die Unterschiede zwischen den Studien A8081001 und Goto 2016 analog zu der Diskussion bezüglich der Zeit bis zum Tumoransprechen nicht zu klären. Unterschiede in der Patientenpopulation könnten hier vermutet werden, da die Zahl der Vorbehandlungen der Patienten in Goto 2016 höher liegt, als in Studie A8081001. Dies könnte das numerisch geringere mediane PFS für Goto 2016 erklären. Denn es ist bekannt, dass bereits häufiger vorbehandelte fortgeschrittene Patienten mit NSCLC generell ein eher niedrigeres Tumoransprechen erreichen, was dann plausibel auch eine niedrigere Ansprechrate (s.o.) und wahrscheinlich auch ein kürzeres progressionsfreien Intervall (ohne zu versterben) nach sich ziehen könnte. Das für die Studie Mazières 2015 deutliche kürzere mediane PFS ist ebenfalls nicht aus den Charakteristika der Studienpopulation zu erklären, außer dass die Zahl der Vorbehandlungen der Patienten hier höher ist als in der Studie A8081001. Es handelt sich hier jedoch im Unterschied zu Studie A8081001 und Goto 2016 um eine rein retrospektive Studie, so dass naturgemäß über die konkrete Durchführung der Crizotinib-Behandlung und anderer Begleitumstände wenige Informationen vorliegen. Deshalb bleibt nur der Studiencharakter als Erklärungsmodell übrig. Insgesamt sind aber die berichteten medianen PFS für alle drei Studien im Vergleich zu Standardchemotherapie sehr gute Ergebnisse.
- Bezüglich der Rate an Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 3 oder 4 differieren die Angaben zwischen den beiden Studien A8081001 und Goto 2016. Die Studiendauer zwischen beiden Studien ist jedoch stark

unterschiedlich: in der Studie A8081001 lag eine mittlere Behandlungsdauer mit Crizotinib von 82,3 Wochen vor, bei Goto 2016 betrug die mittlere Behandlungsdauer zum Zeitpunkt der Datenauswertung 34 Wochen. Da hier nur die Angabe dieser naiven Auftretenshäufigkeiten möglich war, ist ein direkter numerischer Vergleich der angegebenen Raten nicht sinnvoll, vielmehr sind die jeweiligen mittleren Behandlungsdauern, die den Angaben jeweils zu Grunde liegen, mit zu berücksichtigen. Für diesen Verträglichkeitsendpunkt kann lediglich festgestellt werden, dass bei Studien im Indikationsgebiet unter Standardchemotherapie bei deutlich kürzeren mittleren Behandlungsdauern in der Regel Raten von Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 von ca. 50% beobachtet werden. In den Zulassungsstudien bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC ergaben sich relative Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen vom Grad 3 oder 4 in den jeweiligen Chemotherapie-Armen von 51,5% (nicht-vorbehandelte Patienten, Studie A8081014) bzw. 48,0% (vorbehandelte Patienten, Studie A8081007). Es liegt also kein Anhaltspunkt für eine generell erhöhte Inzidenz solcher Ereignisse unter Crizotinib im neuen Indikationsgebiet im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die berichteten naiven Häufigkeiten deuten im Gegenteil eher auf ein niedrigeres zeitbezogenes Risiko für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 im Vergleich zu Standardchemotherapie hin, ohne, dass dies (aus den genannten methodischen Gründen der verfügbaren Angaben) hier belegt werden kann.

Bezüglich der von Patienten berichteten Symptomatik liegen nur für die Studie Goto 2016 Ergebnisse unter Verwendung der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 vor (siehe Abschnitte 4.3.2.3.3.7 und 4.3.2.3.3.8).

Obwohl sich bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der entsprechenden Domänen des EORTC QLQ-C30 in der Studie keine statistisch signifikanten Veränderungen gezeigt haben, gibt es eine Zahl von statistisch signifikanten und wegen ihres mittleren Ausmaßes auch für einen hohen Prozentsatz der Patienten relevanten Verbesserungen im Studienverlauf unter Crizotinib im Anwendungsgebiet B. Dies trifft auf die Domänen Müdigkeit, Schmerzen, Atemnot und Appetitlosigkeit zu. Damit sprechen auch im Indikationsgebiet plausible Domänen positiv an, die anzeigen, dass der Patient von der Crizotinib-Therapie profitiert. Für die Domäne Diarrhoe liegt hingegen eine statistisch signifikante Verschlechterung vor, was wiederum im Zusammenhang mit dem bekannten Verträglichkeitsprofil von Crizotinib plausibel erscheint und in den Studien PROFILE 1007 und 1014 die jeweils einizige im Vergleich zu Chemotherapie schlechtere Dimension bei Patienten mit ALK-positiven NSCLC war.

Weitere statistisch signifikante und relevante positive Veränderungen der Symptomatik innerhalb des Anwendungsgebietes B zeigen sich auch an einigen Domänen des EORTC QLQ-LC13 in der Studie Goto 2016. Dies sind die Domänen Atemnot, Husten und Schmerzen (Thorax) wofür statistisch signifikante Verbesserungen in einem Ausmaß auftreten, dass davon ausgegangen werden kann, dass ein hoher Prozentsatz der Patienten hier

auch relevante Symptomlinderungen erfährt. Die Symptome, für die dies gezeigt werden konnte, sind typische mit Grunderkrankung assoziierte, so dass hier von einer deutlichen Wirksamkeit von Crizotinib ausgegangen werden kann.

Zum Verträglichkeitsprofil von Crizotinib im Anwendungsgebiet B sind die Details anhand der Nebenwirkungen von speziellem Interesse auf Basis der Studie A8081001 in Abschnitt 4.3.2.3.3.9 dargestellt. Es ergibt sich das bereits aus den Nutzenbewertungen zu Crizotinib bei fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC bekannte Bild, ist damit also gut vergleichbar. Auch für die Studie Goto 2016 liegen detaillierte Auswertungen der häufigsten Nebenwirkungen vor (28), wobei jedoch zur Clusterung in der Studie A8081001 z.T. andere Operationalisierungen verwendet wurden und eine unverzerrte kombinierte Betrachtung der beiden Studien somit nicht gegeben war. Aus diesem Profil lassen sich aber keine Hinweise auf neue Erkenntnisse zum Verträglichkeitsprofil von Crizotinib im neuen Indikationsgebiet ableiten.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Studienqualität:

Für die Darstellung des Zusatznutzens werden in diesem Dossier die Ergebnisse von acht einarmigen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Crizotinib in beiden Anwendungsgebieten A und B der Indikationserweiterung für Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC berichtet. Aufgrund des nicht randomisierten einarmigen Studiendesigns müssen alle Studien als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle Endpunkte, die für die Darstellung des Zusatznutzens herangezogen werden, sind patientenrelevant.

Evidenzstufe:

Der Nachweis des Zusatznutzens beruht zum einen auf den Ergebnissen der acht identifizierten nicht vergleichenden Studien für beide Anwendungsgebiete A und B und zum anderen auf Übertragbarkeitsargumenten bezüglich der Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Studien in bereits vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung bewerteten Indikationen von Crizotinib (bei nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC).

Zusätzlich werden in einem unadjustierten indirekten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (bei Patienten mit mit ALK-positivem NSCLC) die Effekte bezüglich der verfügbaren Wirksamkeitsendpunkte, von patientenberichteten Endpunkten zur Lebensqualität und Symptomatik sowie von Endpunkten zur Sicherheit/Verträglichkeit von Crizotinib in beiden hier vorliegenden Anwendungsgebieten A und B bei Patienten mit fortgeschrittenem, ROS1-positivem NSCLC zur Begründung des Zusatznutzens diskutiert.

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.

Grundlage für die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch die EMA im Zulassungsverfahren von Crizotinib im neuen Indikationsgebiet, hier aufgeteilt in Anwendungsgebiet A (nicht-vorbehandelte Patienten) und Anwendungsgebiet B (vorbehandelte Patienten), waren außer der Studie A8081001 noch drei weitere einarmige Studien mit Crizotinib bei (fast ausschließlich) vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC (6, 8, 89). Die in der systematischen Literaturrecherche für die hier vorliegende Nutzenbewertung identifizierten und in Modul 4 ebenfalls dargestellten weiteren vier einarmigen Studien (9-12) waren nicht Gegenstand der Beurteilung im Zulassungsverfahren.

In diesem Abschnitt wird diskutiert, wie die Einschätzung des Zusatznutzens für die beiden Anwendungsgebiete A und B, die in diesem Dossier dargestellt sind, auf dieser Evidenzbasis und unter Verwendung weiterer Evidenz vorgenommen werden kann.

Dafür baut die Argumentation darauf auf, wie die Vergleichbarkeit zwischen den beiden Indikationsgebieten für Crizotinib bei ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC (jeweils Anwendungsgebiet A in den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren (13, 14)) und den beiden Anwendungsgebieten A und B dieses Nutzendossiers bei Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC für die Ableitung eines Zusatznutzens im Sinne Übertragbarkeit begründet werden kann. Die Möglichkeit, im Rahmen Bewertungsverfahrens Nachweise zur Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu heranzuziehen, wurden auch im Beratungsgespräch beim G-BA diskutiert (1). Zusätzlich unterstützende Argumente zur Begründung für das Vorliegen eines Zusatznutzens ergeben sich aus einem sehr deutlichen Effekt bezüglich der Wirksamkeit von Crizotinib (für die Endpunkte ORR, PFS und OS) in den hier vorliegenden beiden neuen Anwendungsgebieten A und B im (unadjustierten indirekten) Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beide Argumentationen werden nachfolgend erläutert und die dafür vorhandene Evidenz zusammenfassend dargestellt.

Als Ausgangspunkt soll zunächst kurz auf die Rolle von einarmigen, nicht-vergleichenden Studien zur Erlangung der Zulassung in der Situation moderner, hochwirksamer gezielter Krebstherapien eingegangen werden. Durch die Entdeckung onkogener Treibermutationen, wie beispielsweise EGFR, ALK und ROS1, ist es möglich geworden, Patienten, deren Tumor Träger dieser Merkmale ist, sehr viel wirksamere gezielte Therapien zur Verfügung zu stellen, die darüber hinaus auch eine günstige Verträglichkeit besitzen. Einher geht diese Entwicklung jedoch einerseits mit einer oft sehr deutlichen Reduktion der dafür in Frage kommenden Patientenpopulationen (z.B. bei ROS1 nur 1 bis 2% aller NSCLC-Patienten), was die Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien schon von daher sehr erschwert. Andererseits besteht ein erhöhter zeitlicher Druck, diese zur Zulassung zu führen und damit schnellstmöglich für die Patienten verfügbar zu machen. Dies hat – trotz des in der Onkologie häufig fehlenden "orphan drug status", dessen Voraussetzungen bezüglich der Prävalenzen hier erfüllt sind – z.B. bei Crizotinib bei ALK-positivem NSCLC bei der FDA und der EMA dazu geführt, dass die Zulassungsverfahren ebenfalls auf der Basis von nicht-vergleichenden Studien begonnen wurden. Crizotinib kam auf dieser Basis schließlich in ein "accelerated approval"-Verfahren bzw. gelangte mit "conditional approval" zur Zulassung. Für diese zuerst untersuchte 2 bis 4-mal häufigere Entität des NSCLC (ALK-Translokation des NSCLC), diesehr viel Ähnlichkeiten mit der ROS1-Kohorte aufweist, liegen inzwischen die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien vor. Ein beträchtlicher Zusatznutzen konnte sowohl für nicht-vorbehandelte Patienten, als auch für vorbehandelte Patienten mit ALKpositivem NSCLC vom G-BA attestiert werden. Bezüglich der Zulassungsverfahren dient das Beispiel von Crizotinib bei ALK-positivem NSCLC gewisser Maßen sogar als Paradigma für die Verwendung von einarmigen Studien im Rahmen von Zulassungsverfahren (15). Darüber hinaus wurden von der FDA zwischen 2002 bis 2013 insgesamt 13 Zulassungen auf Basis des ORR aus einarmigen Studien erteilt (16).

Insofern ist nach der Auffassung von Pfizer angesichts dieser besonderen Voraussetzungen und Zulassungsbedingungen für die hier diskutierte Zulassungserweiterung naheliegend, mit plausiblen Argumenten auch einen Zusatznutzen für die beiden Anwendungsgebiete für Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC zu begründen. Diese Argumente beziehen sich zunächst auf die weitgehende Analogie und biochemische Homologie zwischen ALK-positivem und ROS1-positivem NSCLC. Physiologisch ist ROS1 (ebenso wie ALK) eine Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK), deren Rezeptor zur Familie der Insulin-Rezeptoren gehört (17, 18). Die Aminosäuren der Kinase-Domänen von ALK und ROS1 innerhalb der ATP-Bindungsstellen sind zu 77% identisch (19, 20).

Diese biochemische Homologie ist die plausible Basis dafür, dass die Bindungsaffinität von Crizotinib an ALK und ROS1 sehr gut vergleichbar und für beide spezifischen NSCLC-Entitäten (ALK und ROS1), wie gezeigt wurde, sehr hoch ist (21, 22). Dies lässt eine vergleichbare Wirksamkeit von Crizotinib als sehr plausibel erscheinen. Trotz dieser Vergleichbarkeit treten ALK- und ROS1-Translokationen äußerst selten gleichzeitig im gleichen Tumor auf (und beide wiederum in der Regel nicht bei EGFR-positivem NSCLC), was deren Eigenständigkeit als neue molekular definierte Tumorentitäten beim NSCLC unterstreicht (23, 24).

Hinzu kommt, dass die Charakteristika der betroffenen Patientenkollektive bei beiden Tumor-Entitäten (ALK und ROS1) weitgehend vergleichbar sind: Die Patienten sind in der Regel jünger und häufiger Nie- bzw. Nichtraucher im Vergleich zur Gesamtpopulation der NSCLC-Patienten, histologisch werden sie zu über 80% in Adenokarzinomen identifiziert und kommen bei Plattenepithelkarzinomen nur äußerst selten vor (23, 24).

Da auch der "natürliche Verlauf", d.h. die Prognose betroffener Patienten bei Behandlung mit Standardchemotherapien (wie der für beide Anwendungsgebiete festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie), für Patienten mit ALK- und ROS1-positivem NSCLC sehr ähnlich ist, ergibt sich aus diesen Argumenten, dass es bei Evidenz für die tatsächliche Effektivität von Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC auf Basis einer nicht-vergleichenden Studie sehr plausibel ist, dass aus einer randomisierten kontrollierten Studie bei einem Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein vergleichbarer Zusatznutzen ableitbar wäre.

Im Folgenden wird die Evidenz für diese Betrachtung für die Hauptdimensionen des Zusatznutzens – Wirksamkeit, Lebensqualität/patientenberichtete Symptomatik und Sicherheit/Verträglichkeit – je Anwendungsgebiet (soweit verfügbar) dargestellt.

Wirksamkeit - Anwendungsgebiet A

Um diese Überlegungen mit der verfügbaren Evidenz zu untermauern, wird zunächst in

Tabelle 4-87 für Anwendungsgebiet A (nicht-vorbehandelte Patienten) die Evidenz zur Wirksamkeit und Effektivität von Crizotinib bei Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC auf der Basis einer Meta-Analyse der Subgruppenanalysen der für dieses

Anwendungsgebiet A verfügbaren Studien A8081001 und Goto 2016 zusammengestellt. In Tabelle 4-88 wird diese Darstellung für weitere Wirksamkeitsendpunkte fortgesetzt und zwar auf der Basis der Subgruppenanalyse der Studie A8081001, da dafür aus der Studie Goto 2016 keine Angaben verfügbar sind. In diesen beiden Tabellen werden diese Resultate mit der verfügbaren Evidenz aus dem analogen Anwendungsgebiet A (nicht-vorbehandelte Patienten) bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC bei Behandlung mit Crizotinib bzw. platinbasierter Pemetrexed-Kombinationstherapie verglichen (letztere aus Studie A8081014 (25)).

Tabelle 4-87: Vergleich der meta-analytisch ausgewerteten objektiven Ansprechrate zwischen Crizotinib bei nicht-vorbehandelten Patienten mit ROS1- bzw. ALK-positivem NSCLC und Chemotherapie (platinbasierte Pemetrexed-Kombitherapie) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Anwendungsgebiet A)

Endpunkt	Meta-Analyse	Studie A8081014	Studie A8081014
	Crizotinib bei Patienten mit ROSI-positivem NSCLC N = 31	Crizotinib bei Patienten mit ALK- positivem NSCLC N = 172	Chemotherapie bei Patienten mit ALK- positivem NSCLC N = 171
ORR n [%]	24 [77,0%] ^a	128 (74,4%)	77 (45,0%)
[95%-KI]	[59,0% - 88,7%]	[67,2% - 80,8%]	[37,4% - 52,8%]

^a für Studie A8081001 geht das Ergebnis der Tumorbeurteilung durch den Prüfarzt ein, da das Ergebnis der unabhängigen Beurteilung für diese Subgruppe nicht verfügbar ist.

Abkürzungen: ORR = Overall Response Rate, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht berechenbar

Besonders relevant zur Interpretation der Ergebnisse des indirekten Vergleichs in Tabelle 4-87 ist hier ein Vergleich mit den Ergebnissen bezüglich der ORR unter den der Behandlung mit Crizotinib jeweils vorhergehenden Therapielinien mit unspezifischen Chemotherapien der Patienten der Zulassungsstudie A8081001. Es ergeben sich für die Erstlinienbehandlung der 46 Patienten im Stadium IV ein ORR von 21,7% unter vorhergehender Chemotherapie allgemein und von 29,4% bei vorhergehender Pemetrexed-Therapie (17 Patienten) (26). Dieser intraindividuelle Vergleich der nicht-vorbehandelten Studienpatienten, die anschließend in der Studie A8081001 unter Crizotinib ein ORR von 85,7% erreichten (7 Patienten), belegt den sehr deutlichen Effektivitätsgewinn bei spezifischer Behandlung des ROS1-positivem NSCLC mit Crizotinib.

Tabelle 4-88: Vergleich weiterer patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkte zwischen Crizotinib bei nicht-vorbehandelten Patienten mit ROS1- bzw. ALK-positivem NSCLC und Chemotherapie (platinbasierte Pemetrexed-Kombitherapie) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Anwendungsgebiet A)

Endpunkt	Studie A8081001 Crizotinib bei Patienten mit ROS1- positivem NSCLC	Studie A8081014 Crizotinib bei Patienten mit ALK- positivem NSCLC	Studie A8081014 Chemotherapie bei Patienten mit ALK- positivem NSCLC
	N = 7	N = 172	N = 171
PFS [Monate]			
Median	NA	10,9	7,0
[95%-KI]	[7,4 - NA]	[8,3-13,9]	[6,8-8,2]
OS [Monate]			
Median	NA	NA	NA
[95%-KI]	[15,6 – NA]	[NA - NA]	[NA – NA]
OS (12-Monats-Überlebensrate)			
[%]	85,7%	83,5%	78,6%
[95%-KI]	[33,4% – 97,9%]	[76,7% - 88,5%]	[71,3% – 84,2%]

Abkürzungen: PFS = Progression Free Survival, OS = Overall Survival, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, NA = nicht berechenbar

Zusammenfassend ergibt sich für die Wirksamkeitsendpunkte bezüglich Anwendungsgebiet A (nicht-vorbehandelte Patienten), dass die im hier zu bewertenden Indikationsgebiet beobachteten Behandlungseffekte von Crizotinib denen von Crizotinib im Indikationsgebiet von Patienten mit ALK-positivem NSCLC sehr gut entsprechen und damit gleichzeitig eine deutliche Verbesserung im indirekten Vergleich gegenüber einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erkennbar wird. Hinsichtlich der ORR ist dieser Effekt besonders stark ausgeprägt. Insgesamt müssen jedoch die sehr kleine Fallzahl und die wenigen berichteten Endpunkte in diesem Anwendungsgebiet A als Einschränkung für diese Einschätzung genannt werden.

Wendet man die Prädiktion eines Effektes hinsichtlich ORR auf einen zu erwartenden Therapieeffekt bezüglich des OS (siehe Abschnitt 4.2.5.2) auf den Therapieeffekt von Crizotinib bei nicht-vorbehandelten Patienten mit ROS1-positivem NSCLC versus nicht-vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die mit Chemotherapie behandelt wurden an, so ergibt dies eine zu erwartende Verlängerung des medianen OS bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC bei Crizotinib-Behandlung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie um ca. 8,6 Monate (indirekter Vergleich mit Chemotherapie der Studie A8081014 (siehe Tabelle 4-87)).

Wirksamkeit – Anwendungsgebiet B

Im Folgenden wird in analoger Weise in Tabelle 4-89 und Tabelle 4-90 für das Anwendungsgebiet B (vorbehandelte Patienten) die Evidenz zur Wirksamkeit von Crizotinib bei Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC auf der Basis der für dieses Anwendungsgebiet B pro Endpunkt jeweils verfügbaren Studien zusammengestellt. In beiden Tabellen werden diese Ergebnisse der verfügbaren Evidenz aus dem analogen Anwendungsgebiet B (vorbehandelte Patienten) bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC bei Behandlung mit Crizotinib bzw. Pemetrexed/Docetaxel-Chemotherapie gegenübergestellt (letztere aus Studie A8081007 (27)).

In Tabelle 4-89 ist das Ergebnis der Meta-Analyse für ORR aus den Subgruppenergebnissen der beiden Studien A8081001 und Goto 2016 ausschließlich für die vorbehandelten Patienten dieser Studien, sowie den kompletten Studienergebnissen der fünf weiteren Studien mit verfügbaren Daten zu ORR berechnet (Mazières 2015, Moro-Sibilot 2015, Scheffler 2015, Chiari 2014 und Oz 2015). Die Ergebnisse der Endpunkte DCR und "Überlebensrate nach 12 Monaten" in Tabelle 4-89 beruhen jeweils auf einer Meta-Analyse der Gesamtkollektive der Studien A8081001 und Goto 2016.

Tabelle 4-89: Vergleich der meta-analytisch ausgewerteten patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte zwischen Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ROS1- bzw. ALK-positivem NSCLC und Chemotherapie (Pemetrexed/Docetaxel) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Anwendungsgebiet B)

Endpunkt	Meta-Analyse Crizotinib bei Patienten mit ROS1- positivem NSCLC	Studie A8081007 Crizotinib bei Patienten mit ALK- positivem NSCLC	Studie A8081007 Chemotherapie bei Patienten mit ALK- positivem NSCLC
		(N=173)	(N=174)
ORR [%]	70,7% ^{a, b}	113 (65,3%)	34 (19,5%)
[95%-KI]	[64,4% - 76,3%]	[57,7% - 72,4%]	[13,9% - 26,2%]
DCR (nach 16 Wochen) [%]	80,0%°	111 (64,4%)	67 (38,5%)
[Min – Max]	[73,5% – 85,2%]	[56,5% – 71,3%]	[31,2% – 46,2%]
OS (12-Monats-Überlebensrate)			
[%]	82,7%°	70,4%	66,7%
[95%-KI]	[76,4% – 87,6%]	[62,9% – 76,7%]	[59,1% – 73,2%]

^a für Studie A8081001 geht das Ergebnis der Tumorbeurteilung durch den Prüfarzt ein, da das Ergebnis der unabhängigen Beurteilung für diese Subgruppe nicht verfügbar ist.

Abkürzungen: ORR = Overall Response Rate, DCR = Disease Control Rate, Min = Minimum, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall Max = Maximum, OS = Overall Survival

In Tabelle 4-90 sind für die Endpunkte "Zeit bis zum Tumoransprechen", "Dauer des Ansprechens" und PFS jeweils die Ergebnisse der Einzelstudien mit verfügbarer Evidenz im Überblick dargestellt, da sich für diese Endpunkte keine Meta-Analyse berechnen ließ (PFS, zu wenig vorliegende Angaben) bzw. eine Meta-Analyse wegen zu hoher Heterogenität nicht sinnvoll interpretierbar gewesen wäre ("Zeit bis zum Tumoransprechen"). Auch in dieser Tabelle werden die Ergebnisse für die hier vorliegende Indikationserweiterung von Crizotinib der verfügbaren Evidenz aus dem analogen Anwendungsgebiet B (vorbehandelte Patienten) bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC bei Behandlung mit Crizotinib bzw. Pemetrexed/Docetaxel-Chemotherapie gegenübergestellt (letztere aus Studie A8081007 (27)).

^b Meta-Analyse unter Verwendung der Ergebnisse aus den Subgruppen der vorbehandelten Patienten der Studien A8081001 und Goto 2016 sowie der Gesamtkollektive der Studien Mazières 2015, Moro-Sibilot 2015, Scheffler 2015, Chiari 2014 und Oz 2015

^c Meta-Analyse unter Verwendung der Ergebnisse aus den Gesamtkollektiven der Studien A8081001 und Goto 2016

Tabelle 4-90: Vergleich weiterer patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkte zwischen Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ROS1- bzw. ALK-positivem NSCLC und Chemotherapie (Pemetrexed/Docetaxel) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Anwendungsgebiet B)

Endpunkt		Studie A8081007	Studie A8081007
	Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC	Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC	Chemotherapie bei Patienten mit ALK- positivem NSCLC
		(N = 173)	(N = 174)
Zeit bis zum Tumoransprechen [Wochen]			
Median		6,3	12,6
[Min - Max]		[4,4-48,4]	[5,0-37,1]
Studie A8081001	7,9		
	[4,3-32,0]		
Studie Goto 2016	8,2ª		
	[16,9 – 32,5]		
Dauer des Ansprechens [Wochen]			
Median		36,0	24,4
[Min – Max]		[29,1-43,6]	[15,0-37,1]
Studie A8081001	56,3 ^a		
	[12,1 – 78,4]		
PFS [Monate]			
Median		7,7	3,0
[95%-KI]		[6,0-8,8]	[2,6-4,3]
Studie A8081001	19,3 ^b		
	[14,6 - NA]		
Studie Goto 2016	13,4		
	[10,3 – NA]		
Studie Mazières 2015	9,1		
	[NA – NA]		
OS [Monate]			
Median		21,7	21,9
[95%-KI]		[18,9-30,5]	[16,8-26,0]
Studie A8081001	NA		
	[NA – NA]		
Studie Bennati 2015	46,9		
	[8,91-74]		

^a eigene Umrechnung des Schätzwertes von Monaten in Wochen (Angabe in Wochen = Angabe in Monaten * 4,333)

Abkürzungen: Min = Minimum, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, Min = Minimum, Max = Maximum, PFS = Progression Free Survival, OS = Overall Survival, NA = nicht berechenbar

^b Ergebnis der Subgruppe von n = 46 vorbehandelte Patienten

Zusammenfassend ergibt sich für die Wirksamkeitsendpunkte bezüglich Anwendungsgebiet B (vorbehandelte Patienten), dass die im hier zu bewertenden Indikationsgebiet beobachteten Behandlungseffekte von Crizotinib denen von Crizotinib im Indikationsgebiet von Patienten mit ALK-positivem NSCLC sehr gut entsprechen (oder sogar noch tendentiell besser erscheinen) und damit gleichzeitig eine deutliche Verbesserung im indirekten Vergleich gegenüber einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erkennbar wird. Hinsichtlich der ORR ist dieser Effekt besonders stark ausgeprägt, aber auch hinsichtlich der Krankheitskontrollrate, der Zeit bis zum Tumoransprechen und der Dauer des Ansprechens, der Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten und des PFS werden deutliche Verbesserungen im Vergleich zu Chemotherapie erkennbar. Auch der Effekt bezüglich des medianen Gesamtüberlebens sollte hier hervorgehoben werden, wobei dafür nur für eine Studie bisher eine Angabe verfügbar ist (Bennati 2016) und diese Studie nur 11 Patienten umfaßt. Daher ist dieses sehr deutlich verlängerte Gesamtüberleben im Vergleich bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC sowohl unter Crizotinib als auch unter Chemotherapie mit Vorsicht zu interpretieren.

Wendet man die Prädiktion eines Effektes hinsichtlich ORR auf einen zu erwartenden Therapieeffekt bezüglich des OS (siehe Abschnitt 4.2.5.2) auf den Therapieeffekt von Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ROS1-positivem NSCLC versus vorbehandelte Patienten mit ALK-positivem NSCLC unter Chemotherapie an, so ergibt dies eine zu erwartende Verlängerung des medianen OS bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC bei Crizotinib-Behandlung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie um ca. 3,6 Monate (indirekter Vergleich mit Chemotherapie der Studie A8081014 (siehe Tabelle 4-89)).

$\label{lem:condition} Gesundheitsbezogene\ Lebensqualit"at/patientenberichtete\ Symptomatik-Anwendungsgebiet\ B$

Der zusammenfassende Vergleich der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und patientenberichteten **Symptomatik** Evidenz vorliegenden aus der zur Indikationserweiterung von Crizotinib bei Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC mit den analogen Ergebnissen für Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC (bei Behandlung mit Crizotinib und Chemotherapie) ist auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz nur qualitativ möglich. Angaben liegen nur aus der Studie Goto 2016 vor und zwar nur für das Gesamtkollektiv, d.h. für das hier relevante Anwendungsgebiet B. Darüber hinaus sind die publizierten Ergebnisse (11, 28) nur in einer von der hier für die Diskussion der Übertragbarkeit des Zusatznutzens relevanten Studie A8081007 abweichenden Analyse-Methodik publiziert worden (nur mittlere Änderungen zu Zyklus 8 im Vergleich zu Baseline). Daher ist ein direkter quantitativer Vergleich zwischen den Indikationsgebieten für Crizotinib nicht möglich.

Es kann jedoch zusammenfassend diskutiert werden, dass auch bei Behandlung von vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC mit Crizotinib

statistisch signifikante positive Verbesserungen bezüglich vergleichbarer Domänen der patientenberichteten Symptomatik gezeigt haben (siehe Abschnitte 4.3.2.3.3.7 und 4.3.2.3.3.8), wie sie auch in der Studie A8081007 unter Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstehrapie bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC festgestellt werden konnten. Das betrifft die Symptome Müdigkeit, Schmerzen, Atemnot und Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30) sowie Atemnot, Husten und Schmerzen (Thorax) (EORTC QLQ-LC13). Diese betroffenen Symptome sind von besonderer Bedeutung bezüglich der typischen belastenden Symptomatik bei NSCLC (29, 30) und das Ausmaß der in Studie Goto 2016 berichteten mittleren Veränderungen legt nahe, dass ein großer Anteil der Patienten der Studie unter Crizotinib-Behandlung bezüglich dieser Symptome auch relevante Verbesserungen um mindestens 10 Punkte erfahren hat.

Zum Vergleich wurden im Anwendungsgebiet B bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC ebenfalls in den drei Domänen Müdigkeit, Atemnot und Schmerzen (des EORTC QLQ-C30) Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen aufgezeigt. Auch bezüglich der Domänen des EORTC QLQ-LC13 mit relevanten Verbesserungen unter Crizotinib gibt es weitgehende Übereinstimmung zu dem analogen Anwendungsgebiet bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC. Dort konnten Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen ebenfalls bezüglich Atemnot und Husten gezeigt werden, bezüglich "Schmerzen (Thorax) lag dafür nur ein vergleichbarer Effekt in der Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen vor und es traten zusätzliche positive Effekte bezüglich einer Reduktion des Bluthustens und Schmerzen (Arm oder Schulter) auf.

Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet traten Verschlechterungen der Symptomatik (EORTC QLQ-C30) bezüglich der Diarrhoe auf, was ebenfalls analog zum Indikationsgebiet bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC unter Crizotinib im Anwendungsgebiet B ist.

Statistisch signifikante positive Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die in der Indikation bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC sehr konsistent und ausgeprägt auftraten und mehrere Anhaltspunkte für einen erheblichen Zusatznutzen begründeten, konnten in der Studie Goto 2016 bisher nicht beobachtet werden. Es traten bisher lediglich positive Trends auf, wobei in der Studie Goto 2016 bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur ein Vergleich zwischen Baseline und Zyklus 8 für eine Teilpopulation der Studienpatienten vorliegt (und nicht das Ergebnis im Verlauf über alle verfügbaren Messungen). Diese Auswertungsmethodik ist von daher auch nicht mit der aus den Zulassungsstudien bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC vergleichbar und könnte teilweise zu einer Maskierung positiverer Effekte in Goto 2016 beigetragen haben.

Zu den Effekten auf patientenberichtete Symptome bei Behandlung von Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC mit Crizotinib lässt sich feststellen, dass qualitativ eine weitgehende Übereinstimmung in den Domänen mit einer Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zu Baseline besteht, wie sie auch in dem zur Diskussion der Übertragbarkeit des Zusatznutzens heranzuziehenden Indikationsgebietes bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC unter Crizotinib beobachtet wurde. Da dies in

letzterem Indikationsgebiet in einer RCT im Vergleich zur auch hier geltenden zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden konnte (Studie A8081007), ergibt sich hier ebenfalls die Vermutung, dass ein gleichgerichteter Zusatznutzen von vergleichbarem Ausmaß für das hier zu bewertende Indikationsgebiet vorliegt.

Sicherheit/Verträglichkeit – Anwendungsgebiet B

In Tabelle 4-91 ist das Ergebnis der Meta-Analyse für die Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten für die Gesamtkollektive der beiden Studien A8081001 und Goto 2016 dargestellt (für alle anderen Studien liegen keine Daten für diese Endpunkte vor). Diese Ergebnisse sind damit für das Anwendungsgebiet B dieses Nutzendossiers relevant. Auch in dieser Tabelle werden diese Ergebnisse der verfügbaren Evidenz aus dem analogen Anwendungsgebiet B (vorbehandelte Patienten) bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC bei Behandlung mit Crizotinib bzw. Pemetrexed/Docetaxel-Chemotherapie gegenübergestellt (letztere aus Studie A8081007 (27)).

Tabelle 4-91: Vergleich meta-analytisch ausgewerteter patientenrelevanter Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit zwischen Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ROS1-bzw. ALK-positivem NSCLC und Chemotherapie (Pemetrexed/Docetaxel) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Anwendungsgebiet B)

Endpunkt	Meta-Analyse Crizotinib bei Patienten mit ROS1- positivem NSCLC N = 180 %	Studie A8081007 Crizotinib bei Patienten mit ALK- positivem NSCLC N = 172	Studie A8081007 Chemotherapie bei Patienten mit ALK- positivem NSCLC N = 171
	[95%-KI]	N (%)	N (%)
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	31,5% [21,3% - 43,9%]	80 (46,5%)	42 (24,6%)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten	5,8% [1,8% - 17,1%]	34 (19,8%)	34 (19,9%)

Abkürzung: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

In Tabelle 4-92 sind zunächst die Ergebnisse der beiden verfügbaren Einzelstudien A8081001 und Goto 2016 für die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse vom Grad 3 oder Grad 4 für die jeweiligen Gesamtkollektive dargestellt (für alle anderen Studien liegen keine Daten für diesen Endpunkt vor). Danach sind die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus dem Gesamtkollektiv der Studie A8081001 dargestellt (für alle

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

anderen Studien lagen keine Angaben vor bzw. waren diese anders operationalisiert, so dass über die Darstellung im Abschnitt 4.3.2.3.3.9 hinaus keine Zusammenfassung möglich ist). Auch in dieser Tabelle 4-92 werden diese Ergebnisse der verfügbaren Evidenz aus dem analogen Anwendungsgebiet B (vorbehandelte Patienten) bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC bei Behandlung mit Crizotinib bzw. Pemetrexed/Docetaxel-Chemotherapie gegenübergestellt (letztere aus Studie A8081007 (27)).

Tabelle 4-92: Vergleich weiterer patientenrelevanter Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit zwischen Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ROS1-bzw. ALK-positivem NSCLC und Chemotherapie (Pemetrexed/Docetaxel) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Anwendungsgebiet B)

Endpunkt		Studie A8081007	Studie A8081007
	Crizotinib bei Patienten mit ROS1- positivem NSCLC	Crizotinib bei Patienten mit ALK- positivem NSCLC	Chemotherapie bei Patienten mit ALK- positivem NSCLC
		N = 172	N = 171
	N (%)	N (%)	N (%)
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4		11 (64,5%)	82 (48,0%)
Studie A8081001 (n=53)	28 (52,8%)		
Studie Goto 2016 (n=127)	48 (37,8%)		
Studie A8081001 (n=53)			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:			
Erhöhte Transaminasen-Werte	19 (35,8%)	76 (44,2%)	26 (15,2%)
Hepatotoxizität	0 (0,0%)	9 (5,2%)	1 (0,6%)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (1,9%)	7 (4,1%)	1 (0,6%)
QT-Intervallverlängerung	2 (3,8%)	9 (5,2%)	0 (0,0%)
Bradykardie	14 (26,4%)	14 (8,1%)	0 (0,0%)
Sehstörungen	46 (86,8%)	107 (62,2%)	15 (8,8%)
Verstopfung	23 (43,4%)	83 (48,3%)	39 (22,8%)
Diarrhoe	24 (45,3%)	107 (62,2%)	34 (19,9%)
Übelkeit	31 (58,5%)	104 (60,5%)	62 (36,3%)
Erbrechen	27 (50,9%)	89 (51,7%)	32 (18,7%)
Renale Zyste	0 (0%)	8 (4,7%)	1 (0,6%)
Ödem	29 (54,7%)	73 (42,4%)	27 (15,8%)
Erhöhte Kreatinin-Blutwerte	6 (11,3%)	13 (7,6%)	3 (1,8%)
Synkope	3 (5,7%)	6 (3,5%)	0 (0,0%)
Abdominale Schmerzen	12 (22,6%)	38 (22,1%)	24 (14,0%)
Schwindel	21 (39,6%)	45 (26,2%)	15 (8,8%)
Geschmacksstörung	12 (22,6%)	45 (26,2%)	17 (9,9%)
Atemnot	15 (28,3%)	34 (19,8%)	33 (19,3%)
Hypokaliämie	1 (1,9%)	15 (8,7%)	5 (2,9%)
Leukopenie	3 (5,7%)	38 (22,1%)	23 (13,5%)
Neuropathie	16 (30,2%)	43 (25,0%)	30 (17,5%)
Neutropenie	9 (17,0%)	54 (31,4%)	40 (23,4%)
Lungenembolie	7 (13,2%)	15 (8,7%)	5 (2,9%)
Infektion der oberen Atemwege	21 (39,6%)	57 (33,1%)	22 (12,9%)

NA = nicht berechenbar

Zur Interpretation der beiden Ergebnistabellen (Tabelle 4-91 und Tabelle 4-92) zur Sicherheit/Verträglichkeit von Crizotinib bei ROS1-positivem NSCLC im indirekten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (anhand der Ergebnisse der Zulassungstudie A8081007 bei vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC) müssen unbedingt die gravierend unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen in der Studie A8081007 und zwischen den beiden Studien (A8081007 versus A8081001) berücksichtigt werden. Wie bereits im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren zu Crizotinib bei ALK-positivem NSCLC diskutiert, sind die Behandlungsdauern zwischen Crizotinib und jeweiliger Standardchemotherapie (jeweils identisch mit den Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie) sehr stark unterschiedlich und einheitlich deutlich länger unter Crizotinib. In der hier relevanten und für den indirekten Vergleich herangezogenen Studie A8081007 bei vorbehandelten Patienten war die mittlere Behandlungsdauer mit Crizotinib 71,2 Wochen und die mit Chemotherapie 22,0 Wochen.

Aufgrund dessen ist die geeignete Methode für einen Vergleich hinsichtlich des Zusatznutzens die Verwendung des Hazard Ratios der Zeiten bis zum ersten Auftreten eines bestimmten unerwünschten Ereignisses. Diese Analysen sind auch bei unterschiedlicher Behandlungsdauer unverzerrt und gestatten einen fairen Vergleich von Behandlungsgruppen. Dies wurde auch in der Nutzenbewertung zu Crizotinib bei nicht-vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC vom G-BA bereits so anerkannt und es wurden Crizotinib bezüglich der Nebenwirkungen Vorteile im Vergleich zur Platin-basierten Chemotherapie attestiert (14). Die Neubewertung für Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC steht derzeit noch aus, auch da wurden Hazard Ratios zur Beurteilung der Nebenwirkungen vorgelegt (31). Im Ergebnis zeigen sich auch in diesem Anwendungsgebiet von Crizotinib signifikante Vorteile bezüglich der Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten und darüber hinaus sowohl Vor- als auch Nachteile für Crizotinib bezüglich spezieller Nebenwirkungskategorien.

Für den hier dargestellten indirekten Vergleich ist nun die Situation, dass für das hier diskutierte Anwendungsgebiet von Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ROS1positivem NSCLC Informationen aus zwei einarmigen Studien vorliegen (für die Nebenwirkungen von besonderem Interesse sogar nur die Studie A8081001). Insofern kann für diese Studie kein Hazard Ratio im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie angegeben werden, sondern es muss auf den in den beiden Tabellen dargestellten naiven indirekten Vergleich zu den Auftretenshäufigkeiten zurückgegriffen werden (Tabelle 4-91 Tabelle 4-92). Daher ist es bei der Interpretation dieser Auftretenswahrscheinlichkeiten unbedingt zu beachten, dass die Behandlungsdauern – wie schon für die Studie A8081007 weiter oben ausgeführt - stark unterschiedlich sind. Die mittlere Behandlungsdauer mit Crizotinib betrug in der Studie A8081001 zum Datum des Datenschnitts 19,0 Monate (oder 82,3 Wochen) (26) und in der Studie Goto 2016 34,0 Wochen. Die mittlere Behandlungsdauer mit Crizotinib ist daher im hier zu bewertenden Anwendungsgebiet bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC zwei bis viermal länger als unter Chemotherapie (22,0 Wochen). Auch im Vergleich zu Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (71,2 Wochen) erweist sich die mittlere Behandlungsdauer im hier

zu bewertenden neuen Anwendungsgebiet noch als merklich länger. Dadurch sind die naiven Auftretenshäufigkeiten für Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie stark zuungunsten von Criziotinib verzerrt. Dies muss bei allen Betrachtungen im indirekten Vergleich hinsichtlich der Nebenwirkungen berücksichtigt werden und führt dazu, dass das zeitbezogene Risiko unter Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC für den hier nur möglichen naiven Vergleich der Häufigkeiten de facto als deutlich niedriger als unter Chemotherapie anzusehen ist, selbst bei Ereigniskategorien, bei denen diese naiven Häufigkeiten unter Crizotinib der Studien A8081001 oder Goto 2016 numerisch vergleichbar oder geringfügig höher sind als unter Chemotherapie.

Zusammenfassend ergibt sich für die Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit bezüglich Anwendungsgebiet B (vorbehandelte Patienten), dass unter Crizotinib im hier zu bewertenden Indikationsgebiet Raten an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 und Raten an unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt hatten, aufgetreten sind, die dem im Indikationsgebiet von Patienten mit ALK-positivem NSCLC bereits bekannten und bewerteten Verträglichkeitsprofil sehr gut entsprechen. Dies trifft prinzipiell auch auf die Häufigkeiten für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse zu. Hierbei sind jedoch außer der prinzipiellen auch die für die Bewertungsbasis sehr kleinen Stichprobenumfänge zu beachten und zu diskutieren, welche die numerischen Unterschiede wegen der höheren Unsicherheit relativieren.

Zusammenfassung:

Zusammenfassend ergibt sich auf der Basis von in beiden Anwendungsgebieten sehr gut vergleichbaren Charakteristika der Studienpopulationen zwischen den Anwendungsgebieten bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC und ALK-positivem NSCLC eine weitgehende Übereinstimmung zwischen den Resultaten der Studie A8081001 und dem jeweiligen Crizotinib–Arm der relevanten RCT aus der Vergleichsindikation (Studien A8081014 für Anwendungsgebiet A und A8081007 für Anwendungsgebiet B). Damit ist bezüglich der Übertragbarkeit des Zusatznutzens (von Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC auf Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC) aus Sicht von Pfizer gut begründet, dass die aufgrund biochemischer und klinischer Ähnlichkeiten naheliegende vergleichbare Wirksamkeit und Verträglichkeit von Crizotinib im hier zu bewertenden Indikationsgebiet mittels der Studie A8081001 tatsächlich gezeigt werden konnte. So wird das Argument der Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC für beide Anwendungsgebiete durch den Vergleich der Evidenz, wie zuvor vorgenommen, sehr gut unterstützt.

Zusätzlich zeigen auch die in den genannten Tabellen aufgezeigten (indirekten) Vergleiche zu den Ergebnissen der Patienten in beiden Anwendungsgebieten mit ALK-positivem NSCLC bei Behandlung mit Chemotherapie (die jeweils der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht), dass es sich dabei im vorliegenden Indikationsgebiet um einen

Effekt von Crizotinib handelt, der in die Richtung eines dramatischen Effektes weist. Dies gilt primär für das objektive Ansprechen auf Crizotinib (für beide Anwendungsgebiete A und B), die 12-Monats-Überlebensrate, die Krankheits-Kontrollrate, die Zeit bis zum Tumoransprechen und das PFS bei Behandlung mit Crizotinib (für die Letzteren nur für Anwendungsgebiet B belegt).

Dass beim Gesamtüberleben dieser deutliche Effekt nicht gezeigt werden konnte, ist weitestgehend der extrem unbalancierten, hohen Rate an Therapiewechslern von Chemotherapie auf Crizotinib nach Tumorfortschreiten in den RCT A8081007 und A8081014 zuzuschreiben. Dieses Phänomen ist in den beiden dazugehörigen Nutzendossiers (31, 32) ausführlich diskutiert worden und dort durch Sensitivitätsanalysen untermauert, die zeigen, dass dieser Zusammenhang tatsächlich besteht. Darauf soll hier nicht nochmals ausführlich eingegangen werden.

Zusätzlich werden sehr deutliche und plausible positive Therapieeffekte unter Crizotinib hinsichtlich patientenberichteter Symptomatik erkennbar, die sehr gut mit denen unter Crizotinib im Anwendungsgebiet bei ALK-positivem NSCLC übereinstimmen und damit ebenfalls die Plausibilität der Übertragbarkeit des Zusatznutzens bezüglich dieser Zusatznutzendimension stützen.

Das erkennbare Verträglichkeitsprofil von Crizotinib in den hier zu bewertenden Anwendungsgebieten A und B bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC gibt keinen Anhaltspunkt dafür, dass dieses vom bisher bereits sehr gut bekannten Profil von Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC abweicht. Aufgrund der hier ausschließlich möglichen Aufbereitung der Evidenz sind die naiven Häufigkeiten für Nebenwirkungen angesichts der sehr unterschiedlichen Behandlungsdauern stark zuungunsten von Crizotinib im (indirekten) Vergleich zur Chemotherapie verzerrt. Außerdem wird die Beurteilung durch die kleinen Fallzahlen der Evidenzbasis erschwert. Es ist jedoch aufgrund der vorliegenden Evidenz nicht davon auszugehen, dass es für die hier zu bewertenden Anwendungsgebiete A und B von Crizotinib bezüglich der Nebenwirkungen zu einer anderen als der bisher bereits positiven Einschätzung des G-BA zu Crizotinib bei nicht-vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC (14) bzw. der nicht-negativen Erstbewertung bei vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC (13) kommen wird. Ein Neubewertungsverfahren des G-BA zu letzterem Anwendungsgebiet von Crizotinib hat bereits begonnen, ist derzeit jedoch noch nicht abgeschlossen.

In der Gesamtschau ergibt sich für Crizotinib bei Patienten mit fortgeschrittenem ROS1positivem NSCLC sowohl für das Anwendungsgebiet A als auch für das Anwendungsgebiet
B auf Basis der dargestellten Evidenz ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen mit dem
Argument der Übertragbarkeit des bereits vom G-BA festgestellten beträchtlichen
Zusatznutzens von Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC in beiden
Anwendungsgebieten. Diese Übertragbarkeit besteht nach der Auffassung von Pfizer sowohl
für die dargestellten Wirksamkeitsendpunkte, für relevante Domänen der patientenberichteten

Symptomatik als auch bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit von Crizotinib in beiden Anwendungsgebieten A und B bei Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC.

Diese Einschätzung wird insbesondere durch sehr ausgeprägte, in die Richtung von dramatischen Effekten weisende Behandlungseffekte von Crizotinib in beiden Anwendungsgebieten A und B bei Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC bezüglich ausgewählter Wirksamkeitsendpunkte im (indirekten) Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie begründet.

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 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem fortgeschrittenem ROS1-positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) – Anwendungsgebiet A	nicht quantifizierbar
Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenem ROS1-positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) – Anwendungsgebiet B	nicht quantifizierbar

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.

Es wurden keine indirekten Vergleiche vorgelegt.

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.

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung lag keine randomisierte kontrollierte Studie vor, und auch durch die systematische Literaturrecherche wurde keine solche identifiziert.

Für die Behandlungsoption von Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC mit Crizotinib wird eine zu einem gewissen Grad vergleichbare Situation der Generierung adäquater Evidenz zur Bewertung von Crizotinib in dieser Indikationserweiterung (für Zulassungsbehörden und Nutzenbewertungsverfahren) erkennbar, wie sie vor 4 bis 5 Jahren bei der (Erst-)Zulassung von Crizotinib für Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC bestand. Es handelt sich auch bei ROS1 um eine neue spezifische Tumorentität, für die bisher keine zielgerichtete Therapieoption bestand, für die aber sehr gut fundierte Erkenntnisse auch bereits aus nicht-vergleichenden klinischen Studien vorliegen, die unter dieser Therapieoption einen hochgradigen klinischen Nutzen für die betroffenen Patienten erkennen lassen.

Der Unterschied – angesichts dieser zunächst vergleichbaren Ausgangssituation – für die Evidenzgenerierung der Effekte einer Crizotinib-Behandlung bei Patienten fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC besteht nun darin, dass diese Patienten mit einer Prävalenz von ca. 1 bis 2% aller NSCLC-Patienten noch einmal um einen Faktor von ca. 2 bis 4 seltener sind, als Patienten mit ALK-positivem NSCLC. Dies macht die Durchführung von RCT besonders schwierig und zumindest sehr zeitaufwändig. Darüber hinaus ist die Situation dahingehend eine völlig andere, als die positiven Effekte einer Crizotinib-Behandlung bei Tumoren mit den molekularbiologisch sehr ähnlichen ALK-Translokationen mittlerweile bereits sehr gut belegt und anerkannt sind. Insofern ist es sehr herausfordernd, aufgrund der geschilderten aktuellen Sachlage, Patienten in der Indikation mit fortgeschrittenem ROS1positivem NSCLC zur Teilnahme an einer randomisierten Studie im Vergleich zu Standardchemotherapie zu bewegen. Die Patientencharakteristika zwischen beiden Tumorentitäten (ALK und ROS1) sind sehr ähnlich, es besteht eine molekularbiologische Homologie des ROS1-Rearrangements im Vergleich zum ALK-Rearrangement und die Bindungsaffinität von Crizotinib zur ROS1-Kinase im Vergleich zu ALK ist ähnlich hoch. Mit der daraus resultierenden vergleichbaren Potenz der Hemmung der Tyrosin-Kinase wird sehr gut die begründete Erwartung gestützt, dass deutlich positive, patientenrelevante Behandlungseffekte von Crizotinib im Vergleich zur Standardchemotherapie auch bei den Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC (d.h. der vorliegenden Indikationserweiterung in beiden Anwendungsgebieten A und B) vorhanden sind. Diese genannten Aspekte, die in der gegebenen Situation eine besondere Herausforderung darstellen, wurden auch im EMA scientific advice Meeting von der CHMP diskutiert (93). Die Zulassung für die hier relevante Indikationserweiterung von Crizotinib in Europa wurde im Wesentlichen auf Basis der Zulassungsstudie A8081001 und dreier weiterer einarmiger Beobachtungsstudien (die ebenfalls Bestandteil der hier dargestellten Evidenz sind) erteilt (5).

Die Begründung des Zusatznutzens in diesem Nutzendossier beruht zum einen auf den Ergebnissen der acht identifizierten nicht vergleichenden Studien für beide Anwendungsgebiete A und B und zum anderen auf Übertragbarkeitsargumenten bezüglich der Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Studien zu bereits vom G-BA bewerteten Indikationen von Crizotinib (bei nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC).

Zusätzlich werden in einem unadjustierten indirekten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (bei Patienten mit mit ALK-positivem NSCLC) die Effekte bezüglich der verfügbaren Wirksamkeitsendpunkte sowie von Endpunkten zur Sicherheit/Verträglichkeit von Crizotinib in beiden hier vorliegenden Anwendungsgebieten A und B bei Patienten mit fortgeschrittenem, ROS1-positivem NSCLC zur Begründung des Zusatznutzens diskutiert.

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 relevant, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen und in diesem Nutzendossier dargestellt werden.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005^{13} , Molenberghs 2010^{14}). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt ("individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt ("Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der

¹³ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Es wurden keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten in diesem Dossier dargestellt.

-

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Für die Nutzenbewertung wurden folgende Quellen verwendet:

Tabelle 4-94: Liste der eingeschlossenen Studie und der zugehörigen Quellen

Studie	Studienbericht	Publikation	Studienregistereintrag
A8081001	(26)	(88)	(77, 78)
Goto 2016	-	(11)	(28, 79, 80)
Mazières 2015	-	(6)	-
Moro-Sibilot 2015	-	(7, 89, 90)	(81-83)
Scheffler 2015	-	(8)	(84-87)
Chiari 2014	-	(10)	-
Bennati 2015	-	(9)	-
Oz 2015	-	(12)	-

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. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-072, Crizotinib zur Behandlung des ROS1-positiven nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms. August 2016. 2016.
- 2. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-011, Crizotinib zur Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC. 06. August 2012. 2012.
- 3. Davis, KL, J.A., K, Iyer, S. Response rate and outcomes in Crizotinib treated advanced ALK-positive NSCLC-Patients. Poster presented at 16th World Conference on Lung Cancer, September 6-9, 2015, Denver2015.
- 4. Pfizer. Response rate and outcomes in Crizotinib treated advanced ALK-positive NSCLC-Patients Zusatzauswertung der Daten aus Davis et al. 2015 bezüglich ECOG-PS. 2016.
- 5. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Version vom 21.07.2016. London2016 [cited 2016 Jul 26].
- 6. Mazières, J, Zalcman, G, Crino, L, Biondani, P, Barlesi, F, Filleron, T, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. J Clin Oncol. 2015;33(9):992-9.
- 7. Moro-Sibilot, D, Faivre, L, Zalcman, G, Perol, M, Mazières, J, Barlesi, F, et al. Crizotinib in patients with ROS1 NSCLC. Preliminary Results of the acsé Trial. Journal of Thoracic Oncology. 2015;10(9):374.
- 8. Scheffler, M, Schultheis, A, Teixido, C, Michels, S, Morales-Espinosa, D, Viteri, S, et al. ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: prognostic impact, therapeutic options and genetic variability. Oncotarget. 2015;6(12):10577-85.
- 9. Bennati, C, Chiari, R, Marcomigni, L, Minotti, V, Giulio, M, Scafati, C, et al. ROS1 rearrangement in lung adenocarcinoma: A retrospective cohort study. Annals of Oncology. 2015;26.
- 10. Chiari, R, Buttitta, F, Iacono, D, Bennati, C, Metro, G, Di Lorito, A, et al. Dramatic response to crizotinib in ROS1 fluorescent in situ hybridization- and immunohistochemistry-positive lung adenocarcinoma: A case series. Clinical Lung Cancer. 2014;15(6):470-4.
- 11. Goto, K, Yang, JC, Kim, D-W, Lu, S, Seto, T, Yang, J-J, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients with ROS1-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Poster presented at 52nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), June 3-7, 2016, Chicago2016.
- 12. Oz, B, Batur, S, Eralp, Y, Hasturk, S, Yumuk, F, Yildiz, O, et al. Clinicopathological data's of advanced NSCLC patients with ROS1 gene rearrangement and of clinical responses to crizotinib in Turkey. Journal of Thoracic Oncology. 2015;10(9):695.
- 13. G-BA. Tragende Gründe zum 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. 2013.

- 14. G-BA. Tragende Gründe zum 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). 2016.
- 15. Selaru, P, Tang, Y, Huang, B, Polli, A, Wilner, KD, Donnelly, E, et al. Sufficiency of Single-Arm Studies to Support Registration of Targeted Agents in Molecularly Selected Patients with Cancer: Lessons from the Clinical Development of Crizotinib. Clin Transl Sci. 2016;9(2):63-73.
- 16. Simon, R, Blumenthal, GM, Rothenberg, ML, Sommer, J, Roberts, SA, Armstrong, DK, et al. The role of nonrandomized trials in the evaluation of oncology drugs. Clin Pharmacol Ther. 2015;97(5):502-7.
- 17. Morris, SW, Naeve, C, Mathew, P, James, PL, Kirstein, MN, Cui, X, et al. *ALK*, the chromosome 2 gene locus altered by the t(2;5) in non-Hodgkin's lymphoma, encodes a novel neural receptor tyrosine kinase that is highly related to leukocyte tyrosine kinase (LTK). Oncogene. 1997;14(18):2175-88.
- 18. Takeuchi, K, Soda, M, Togashi, Y, Suzuki, R, Sakata, S, Hatano, S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. Nat Med. 2012.
- 19. Huber, KV, Salah, E, Radic, B, Gridling, M, Elkins, JM, Stukalov, A, et al. Stereospecific targeting of MTH1 by (S)-crizotinib as an anticancer strategy. Nature. 2014;508(7495):222-7.
- 20. Shaw, AT. Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement. 2012 ASCO Annual Meeting 2012.
- 21. Cui, JJ, Tran-Dube, M, Shen, H, Nambu, M, Kung, PP, Pairish, M, et al. Structure Based Drug Design of Crizotinib (PF-02341066), a Potent and Selective Dual Inhibitor of Mesenchymal-Epithelial Transition Factor (c-MET) Kinase and Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK). J Med Chem. 2011;54(18):6342-63.
- 22. Zou, HY, Li, Q, Lee, JH, Arango, ME, McDonnell, SR, Yamazaki, S, et al. An orally available small-molecule inhibitor of c-Met, PF-2341066, exhibits cytoreductive antitumor efficacy through antiproliferative and antiangiogenic mechanisms. Cancer Res. 2007;67(9):4408-17.
- 23. Bergethon, K, Shaw, AT, Ignatius Ou, SH, Katayama, R, Lovly, CM, McDonald, NT, et al. ROS1 Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers. J Clin Oncol. 2012.
- 24. Gainor, JF, Shaw, AT. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. Oncologist. 2013;18(7):865-75.
- 25. Pfizer. Clinical Study Report A8081014. Phase 3, Randomized, Open-Label Study of the Efficacy and Safety of Crizotinib versus Pemetrexed/Cisplatin or Pemetrexed/Carboplatin in Previously Untreated Patients with Non-Squamous Carcinoma of the Lung Harboring a Translocation or Inversion Event Involving the Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus. Version: 2014 July 21. 2014.
- 26. Pfizer. Clinical Study Report A8081001. Phase 1 Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of PF-02341066, a c-Met/HGFR Selective Tyrosine Kinase Inhibitor, Administered Orally to Patients With Advanced Cancer. Version: 2016 April 01. 2016.
- 27. Pfizer. Clinical Study Report A8081007. Phase 3, Randomized, Open-Label Study of the Efficacy and Safety of PF-02341066 versus Standard of Care Chemotherapy (Pemetrexed or Docetaxel) in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring a

Translocation or Inversion Involving the Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus. Version: 2016 May 29. 2016.

- 28. ClinicalTrials.gov. 2016. Phase II Safety and Efficacy Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1 Positive, ALK Negative Advanced NSCLC. Study Results; Abrufbar unter:
- https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01945021?term=01945021&rank=1 [Zugriff am: 22.08.2016].
- 29. Cella, D. Quality of Life Considerations in Patients With Advanced Lung Cancer. Semin Oncol. 2004;31(6 Suppl 11):16-20.
- 30. McCannon, J, Temel, J. Comprehensive Management of Respiratory Symptoms in Patients with Advanced Lung Cancer. J Support Oncol. 2012;10(1):1-9.
- 31. Pfizer. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Crizotinib (Xalkori), Modul 4 A. Behandlung des vorbehandelten Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen. Stand: 27.06.2016. 2016.
- 32. Pfizer. 2015. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Crizotinib (Xalkori), Modul 4 A. Behandlung des nicht-vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen. Stand: 18.12.2015; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1293/2015-12-18 Modul4A Crizotinib.pdf [Zugriff am: 22.07.2016].
- 33. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Crizotinib. 2016.
- 34. 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.
- 35. Furlan, AD, Irvin, E, Bombardier, C. Limited search strategies were effective in finding relevant nonrandomized studies. J Clin Epidemiol. 2006;59(12):1303-11.
- 36. Pazdur, R. Endpoints for Assessing Drug Activity in Clinical Trials. Oncologist. 2008;13(Suppl. 2):19-21.
- 37. 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.
- 38. Food and Drug Administration (FDA), U.S. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). 2011. Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics. Draft Guidance; Abrufbar unter: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM259421.pdf [Zugriff am: 21.08.2015].
- 39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report. Auftrag A10-05. Version 1.1 vom 21.11.2011 2011 [cited 2016 May 06]. Available from: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-
- 1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
- 40. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Version vom 13.12.2012. London2012 [cited 2016]

06]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC5 00137126.pdf.

- Fukuoka, M, Wu, Y, Thongprasert, S, Sunpaweravong, P, Leong, SS, Sriuranpong, V, et al. Biomarker Analyses and Final Overall Survival Results From a Phase III, Randomized, Open-Label, First-Line Study of Gefitinib Versus Carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in Asia (IPASS). J Clin Oncol. 2011;29(21):2866-74.
- Rosell, R, Carcereny, E, Gervais, R, Vergnenegre, A, Massuti, B, Felip, E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012;13(3):239-46.
- Maemondo, M, Inoue, A, Kobayashi, K, Sugawara, S, Oizumi, S, Isobe, H, et al. 43. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. N Engl J Med. 2010;362(25):2380-8.
- 44. Mitsudomi, T, Morita, S, Yatabe, Y, Negoro, S, Okamoto, I, Tsurutani, J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010;11(2):121-8.
- Hotta, K, Suzuki, E, Di Maio, M, Chiodini, P, Fujiwara, Y, Takigawa, N, et al. Progression-free survival and overall survival in phase III trials of molecular-targeted agents in advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer. 2013;79(1):20-6.
- Pfizer. Technical Report for Evaluation the Impact of Follow-Up Therapy on Overall Survival in Study A8081007. Version: Final 1.0. 2016 March 31. 2016.
- Goeckenjan, G, Sitter, H, Thomas, M, Branscheid, D, Flentie, M, Griesinger, F, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Pneumologie. 2010;64 (Suppl 2):e1-164.
- Garon, EB. Issues surrounding clinical trial endpoints in solid malignancies with a 48. focus on metastatic non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2012;77(3):475-81.
- Plunkett, TA, Chrystal, KF, Harper, PG. Quality of Life and the Treatment of Advanced Lung Cancer. Clin Lung Cancer. 2003;5(1):28-32.
- Degner, LF, Sloan, JA. Symptom distress in newly diagnosed ambulatory cancer patients and as a predictor of survival in lung cancer. J Pain Symptom Manage. 1995;10(6):423-31.
- Stone, P, Richardson, A, Ream, E, Smith, AG, Kerr, DJ, Kearney, N. Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. Cancer Fatigue Forum. Ann Oncol. 2000;11(8):971-5.
- Spiro, SG, Gould, MK, Colice, GL. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes: ACCP Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):149S-60S.
- 53. Coleman, RE. Skeletal complications of malignancy. Cancer. 1997;80(8 Suppl):1588-94.
- Saad, F, Lipton, A, Cook, R, Chen, YM, Smith, M, Coleman, R. Pathologic Fractures Correlate With Reduced Survival in Patients With Malignant Bone Disease. Cancer. 2007;110(8):1860-7.

- 55. Weinfurt, KP, Li, Y, Castel, LD, Saad, F, Timbie, JW, Glendenning, GA, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. Ann Oncol. 2005;16(4):579-84.
- 56. Neragi-Miandoab, S. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management. Lung Cancer. 2006;54(1):1-9.
- 57. Morgensztern, D, Waqar, S, Subramanian, J, Trinkaus, K, Govindan, R. Prognostic Impact of Malignant Pleural Effusion at Presentation in Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2012;7(10):1485-9.
- 58. Lassman, AB, DeAngelis, LM. Brain metastases. Neurol Clin. 2003;21(1):1-23, vii.
- 59. Taimur, S, Edelman, MJ. Treatment Options for Brain Metastases in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. Curr Treat Options Oncol. 2003;4(1):89-95.
- 60. 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.
- 61. Mühlbacher, AC, Bethge, S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. Eur J Health Econ. 2014.
- 62. Cherny, NI, Sullivan, R, Dafni, U, Kerst, JM, Sobrero, A, Zielinski, C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol. 2015;26(8):1547-73.
- 63. Schnipper, LE, Davidson, NE, Wollins, DS, Tyne, C, Blayney, DW, Blum, D, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options. J Clin Oncol. 2015;33(23):2563-77.
- 64. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Version vom 13.12.2012. London2012 [cited 2015 Feb 19]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC5_00137128.pdf.
- 65. de Marinis, F, Pereira, JR, Fossella, F, Perry, MC, Reck, M, Salzberg, M, et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2008;3(1):30-6.
- 66. Cella, D, Herbst, RS, Lynch, TJ, Prager, D, Belani, CP, Schiller, JH, et al. Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2005;23(13):2946-54.
- 67. Cella, DF, Bonomi, AE, Lloyd, SR, Tulsky, DS, Kaplan, E, Bonomi, P. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) quality of life instrument. Lung Cancer. 1995;12(3):199-220.
- 68. Bezjak, A, Tu, D, Seymour, L, Clark, G, Trajkovic, A, Zukin, M, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. J Clin Oncol. 2006;24(24):3831-7.
- 69. Shepherd, FA, Rodrigues Pereira, J, Ciuleanu, T, Tan, EH, Hirsh, V, Thongprasert, S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2005;353(2):123-32.
- 70. Berghmans, T, Pasleau, F, Paesmans, M, Bonduelle, Y, Cadranel, J, Cs Toth, I, et al. Surrogate markers predicting overall survival for lung cancer: ELCWP recommendations. Eur Respir J. 2012;39(1):9-28.

- 71. Tsujino, K, Kawaguchi, T, Kubo, A, Aono, N, Nakao, K, Koh, Y, et al. Response rate is associated with prolonged survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib or erlotinib. J Thorac Oncol. 2009;4(8):994-1001.
- 72. Kurata, T, Matsuo, K, Takada, M, Kawahara, M, Tsuji, M, Matsubara, Y, et al. Is the importance of achieving stable disease different between epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and cytotoxic agents in the second-line setting for advanced non-small cell lung cancer? J Thorac Oncol. 2006;1(7):684-91.
- 73. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015 2015 [cited 2016 May 06]. Available from: https://www.iqwig.de/download/IQWiG Methoden Version 4-2.pdf.
- 74. 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.
- 75. 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.
- 76. Higgins, JP, Thompson, SG, Deeks, JJ, Altman, DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2003;327(7414):557-60.
- 77. ClinicalTrials.gov. 2016. A Study Of Oral PF-02341066, A c-Met/Hepatocyte Growth Factor Tyrosine Kinase Inhibitor, In Patients With Advanced Cancer; Abrufbar unter: https://clinicalTrials.gov/show/NCT00585195 [Zugriff am: 01.08.2016].
- 78. ICTRP. 2016. Phase 1 Safety, Pharmacokinetic And Pharmacodynamic Study Of PF-02341066, A c-MET/HGFR Selective Tyrosine Kinase Inhibitor, Administered Orally To Patients With Advanced Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].
- 79. ClinicalTrials.gov. 2016. Phase II Safety and Efficacy Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1 Positive, ALK Negative Advanced NSCLC; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945021 [Zugriff am: 01.08.2016].
- 80. ICTRP. 2016. Phase II, Open Label, Single Arm Study of the Efficacy and Safety of Crizotinib in East Asian Patients With Advanced ALK-Negative NSCLC Harboring a Translocation or Inversion Involving the c-ROS Oncogene (ROS1) Locus; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].
- 81. ClinicalTrials.gov. 2016. Phase 2 Study Assessing Efficacy and Safety of Crizotinib in Patients Harboring an Alteration on ALK, MET or ROS1; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034981 [Zugriff am: 01.08.2016].
- 82. EU Clinical Trials Register. 2013. Secured access to crizotinib for patients with tumors harboring a genomic alteration on one of the biological targets of the drug; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000885-13 [Zugriff am: 01.08.2016].
- 83. ICTRP. 2015. Secured access to crizotinib for patients with tumors harboring a genomic alteration on one of the biological targets of the drug; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].
- 84. ClinicalTrials.gov. 2015. EUCROSS: European Trial on Crizotinib in ROS1 Translocated Lung Cancer; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02183870 [Zugriff am: 01.08.2016].
- 85. EU Clinical Trials Register. 2014. A phase II trial to evaluate efficacy and safety of crizotinib treatment in advanced adenocarcinoma of the lung harbouring ROS1 translocations;

Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2013-002737-38 [Zugriff am: 01.08.2016].

- 86. ICTRP. 2016. A phase II trial to evaluate efficacy and safety of crizotinib treatment in advanced adenocarcinoma of the lung harbouring ROS1 translocations EUCROSS; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].
- 87. PharmNet.Bund. 2013. A phase II trial to evaluate efficacy and safety of crizotinib treatment in advanced adenocarcinoma of the lung harbouring ROS1 translocations; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].
- 88. Shaw, AT, Ou, SH, Bang, YJ, Camidge, DR, Solomon, BJ, Salgia, R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2014;371(21):1963-71.
- 89. Moro-Sibilot, D, Faivre, L, Zalcman, G, Pérol, M, Barlesi, F, Otto, J, et al. Crizotinib in patients with advanced ROS 1 rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC) Preliminary results of the AcSé phase II trial. Poster presented at Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), May 30, 2015, Chicago2015.
- 90. Vassal, G, Moro-sibilot, D, Leley Mc, De, Hoog-labouret, N, Nowak, F, Jimenez, M, et al. Biomarker-driven access to crizotinib in ALK, MET or ROS1 positive (+) malignancies in adults and children: The French national AcSé Program. European Journal of Cancer. 2015;51:715.
- 91. Pfizer. Study A8081001 Independent Radiology Review Report of Patients with ROS1-Positive Advanced non-Small Cell Lung Cancer. Version: 2015 July 24. 2015.
- 92. Osoba, D, Rodrigues, G, Myles, J, Zee, B, Pater, J. Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139-44.
- 93. European Medicines Agency. Scientific Advice Crizotinib (Xalkori). 2015.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: "1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Daten	Datenbankname EMBASE		
Sucho	uchoberfläche Ovid		
Datun	n der Suche	08.12.2010	
Zeitse	egment	1980 to 2010 week 50	
Suchf	ilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Que Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	lle ¹⁷] –
#	Suchbegriffe		Ergebnis
1	Meglitinide/		848
2	Nateglinide/		1686
3	Repaglinide/		2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti. 1069		1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti. 32		32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn. 2854		2854
7	or/1-6 3467		3467
8	Diabetes mellitus/ 224164		224164
9	Non Insulin depe	ndent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. 379777		379777
11	or/8-10 454517		454517
12	(random* or double-blind*).tw. 650136		650136
13	placebo*.mp. 243550		243550
14	or/12-13 773621		773621
15	and/7,11,14 719		719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank "Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Date	nbankname	EMBASE Alert	
		EMBASE	
Suchoberfläche		DIMDI	
Datu	m der Suche	01.08.2016	
Zeitse	Zeitsegment keine zeitliche Einschränkung: ab 2008 (EMBASE Alert) bzw. 1974 (EMBASE)		
Suchfilter		Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Angepasst an die Kommando-sprache von DIMDI.	
		Filter non-randomized studies nach: Furlan AD et al. Limited se were effective in finding relevant nonrandomized studies. Journ Epidemiology. 2006; 59: 1303-1311. Angepasst an die Komman DIMDI.	nal of Clinical
#	Suchbegriffe		Ergebnis
1	EM74; EA08		28198372
2	CT=CRIZOTINIB	?	4052
3	CRIZOTINIB?		4095
4	PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR XALKORI OR 877399-52-5 739		739
5	TE=(CRIZOTINIB? OR PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR XALKORI OR 877399-52-5)		
6	2 TO 5 4292		
7	CT D LUNG NON SMALL CELL CANCER 97272		
8	CT D LUNG CANCER# 259908		
9	NON-SMALL-CELL, ? CARCINOMA#. OR NON-SMALL-CELL, ? CANCER#. OR NONSMALL-CELL, ? CARCINOMA#. OR NONSMALL-CELL, ? CANCER#. OR NON SMALL CELL, ? CARCINOMA#. OR NON SMALL CELL, ? CANCER#.		
10	NSCLC		47792
11	ADENOCARCINOMA#, ? LUNG#. OR ADENOCARCINOMA#, ? PULMONARY. OR NONSQUAMOUS, ? LUNG#. OR NONSQUAMOUS, ? PULMONARY. OR NON-SQUAMOUS, ? LUNG#. OR NON-SQUAMOUS, ? PULMONARY. OR NON SQUAMOUS, ? LUNG#. OR NON SQUAMOUS, ? PULMONARY.		
12	(LUNG OR PULMONARY)/TI OR (LUNG OR PULMONARY)/AB 1028717		
13	7 TO 12 1096410		
14	ROS OR ROS1 OR ROS-1 OR ROS 1 75958		
15	C-ROS OR C-ROS1 OR C-ROS-1 OR C ROS 1 147		147
16	V-ROS OR V ROS OR ROS1C OR ROS-1C OR MCF3 47		47
17	CT=ROS 1 PROT	EIN	4
18	14 TO 17 75960		75960
19	RANDOM?/TI OF	R RANDOM?/AB	1103845

20	PLACEBO?	376537
21	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	170956
22	CT D CLINICAL ARTICLE	1562385
23	CT D MAJOR CLINICAL STUDY	2511092
24	CT D CONTROLLED STUDY	5228095
25	CT D PROSPECTIVE STUDY	349864
26	COHORT	586782
27	COMPARED	3522527
28	GROUPS	2151536
29	MULTIVARIATE	361575
30	19 TO 29	10837512
31	6 AND 13 AND 18 AND 30	172
32	31 AND PPS=HUMAN	171
33	check duplicates: unique in s=32; state=update	140

Date	nbankname	MEDLINE	
Such	Suchoberfläche DIMDI		
Datu	Datum der Suche 01.08.2016		
Zeitse	egment	keine zeitliche Einschränkung: ab 1960	
Suchfilter Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing sea for detecting clinically sound treatment studies and systematic MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Ang Kommando-sprache von DIMDI.		tic reviews in ngepasst an die	
		Filter non-randomized studies nach: Furlan AD et al. Limited sowere effective in finding relevant nonrandomized studies. Jour Epidemiology. 2006; 59: 1303-1311. Angepasst an die Kommar DIMDI.	nal of Clinical
#	Suchbegriffe		Ergebnis
1	ME60		26299844
2	CT=CRIZOTINIE	3?	0
3	CRIZOTINIB?		1150
4	PF-02341066 OR	PF02341066 OR PF 02341066 OR XALKORI OR 877399-52-5	79
5	TE=(CRIZOTINII XALKORI OR 87	B? OR PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR (7399-52-5)	546
6	2 TO 5		1158
7	CT D ?CARCINOMA, NON-SMALL-CELL LUNG?		37836
8	CT D LUNG CANCER#		191546
9	NON-SMALL-CELL, ? CARCINOMA#. OR NON-SMALL-CELL, ? CANCER#. OR NONSMALL-CELL, ? CARCINOMA#. OR NONSMALL-CELL, ? CANCER#. OR NON SMALL CELL, ? CARCINOMA#. OR NON SMALL CELL, ? CANCER#.		
10	NSCLC 26846		
11	ADENOCARCINOMA#, ? LUNG#. OR ADENOCARCINOMA#, ? PULMONARY. OR NONSQUAMOUS, ? LUNG#. OR NONSQUAMOUS, ? PULMONARY. OR NON-SQUAMOUS, ? LUNG#. OR NON-SQUAMOUS, ? PULMONARY. OR NON SQUAMOUS, ? LUNG#. OR NON SQUAMOUS, ? PULMONARY.		
12	(LUNG OR PULN	MONARY)/TI OR (LUNG OR PULMONARY)/AB	792080
13	7 TO 12		844008
14	ROS OR ROS1 OR ROS-1 OR ROS 1 55507		55507
15	C-ROS OR C-ROS1 OR C-ROS-1 OR C ROS 1		107
16	V-ROS OR V ROS OR ROS1C OR ROS-1C OR MCF3 50		
17	14 OR 15 OR 16 55510		
18	DT=RANDOMIZ	ED CONTROLLED TRIAL	416049
19	RANDOMIZED (DR RANDOMISED	680035
20	CT=RANDOMIZED? 446921		446921
21	PLACEBO 177973		177973
22	CT=PLACEBO?		36207

23	CT D COHORT STUDIES	1536717
24	DT=COMPARATIVE STUDY	1736393
25	CT D FOLLOW-UP STUDIES	544142
26	CT D PROSPECTIVE STUDIES	416115
27	CT D RISK FACTORS	638041
28	COHORT	417648
29	COMPARED	2675524
30	GROUPS	1705883
31	MULTIVARIATE	280744
32	18 TO 31	6672984
33	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	4235972
34	32 NOT 33	5606394
35	6 AND 13 AND 17 AND 34	32
36	check duplicates: unique in s=35; state=update	31

Date	tenbankname Cochrane Central Register of Controlled Trials		
Such	Suchoberfläche DIMDI		
Datu	m der Suche	01.08.2016	
Zeits	egment	keine zeitliche Einschränkung: ab 1993	
Such	filter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe Ergebnis		Ergebnis
1	CCTR93 938308		938308
2	CT=CRIZOTINIB? 19		19
3	CRIZOTINIB? 24		24
4	PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR XALKORI OR 877399-52-5 3		3
5	2 OR 3 OR 4 24		24
6	check duplicates: unique in s=5 24		24

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien eingeschlossen wurden.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suche nach weiteren Untersuchungen entspricht der "Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel". Für die Suchstrategien in den jeweiligen Datenbanken siehe Anhang 4-A1.

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 II" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.08.2016
Suchstrategie	Advanced Search: (ros OR ros1 OR ros-1 OR ROS1C OR v-ros OR MCF3) [all fields] AND (crizotinib OR "PF-02341066" OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR xalkori) [intervention]
Treffer	17

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	01.08.2016
Suchstrategie	Einfache Suche: crizotinib OR "PF-02341066" OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR xalkori
Treffer	40

Studienregister	WHO – ICTRP-Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	01.08.2016
Suchstrategie	Basic Search:
	crizotinib OR PF-02341066 OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR xalkori
Treffer	101

Studienregister	PharmnetBund	
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	
Datum der Suche	01.08.2016	
Suchstrategie Crizotinib? [Active substance] ODER PF-02341066 [Active substance] PF02341066 [Active substance] ODER PF 02341066 [Active substance] ODER Crizotinib? [Textfelder] ODER PF- [Textfelder] ODER PF02341066 [Textfelder] ODER PF02341066 [ODER xalkori [Textfelder]]		
Treffer	21	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen wurden.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suche nach weiteren Untersuchungen entspricht der "Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel". Für die Suchstrategien in den jeweiligen Registern siehe Anhang 4-B1.

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

Es wurden bei der Suche nach RCT keine Treffer im Volltext gesichtet und demnach auch keine ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nummer	Referenz	Ausschluss- Kriterium
1	Awad, MM, Katayama, R, McTigue, M, Liu, W, Deng, YL, Brooun, A, et al. Acquired resistance to crizotinib from a mutation in CD74-ROS1. NEJM. 2013;368(25):2395-401.	A5
2	Bang, YJ, Ou, S, Camidge, DR, Clark, JW, Wilner, K, Tye, L, et al. Clinical activity of crizotinib in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring ros1 gene rearrangement. Ann Oncol. 2012;23:33.	A5
3	Bos, M, Gardizi, M, Schildhaus, HU, Heukamp, LC, Geist, T, Kaminsky, B, et al. Complete metabolic response in a patient with repeatedly relapsed non-small cell lung cancer harboring ROS1 gene rearrangement after treatment with crizotinib. Lung Cancer. 2013;81(1):142-3.	A3
4	Cargnelutti, M, Corso, S, Pergolizzi, M, Mévellec, L, Aisner, DL, Dziadziuszko, R, et al. Activation of RAS family members confers resistance to ROS1 targeting drugs. Oncotarget. 2015;6(7):5182-94.	A1

Nummer	Referenz	Ausschluss- Kriterium
5	Chong, C, Ercan, D, Bahcall, M, Capelletti, M, Gray, N, Janne, P. Identification of existing targeted agents that inhibit NTRK and ROS1 in lung cancer. Cancer Res. 2015;75(15).	A2
6	Chong, C, Ercan, D, Capelletti, M, Bahcall, M, Sim, T, Sholl, L, et al. Identification of existing targeted drugs that inhibit NTRK and ros1 in lung cancer. J Thorac Oncol. 2015;10(9):765.	A2
7	Chong, CR, Bahcall, M, Capelletti, M, Kosaka, T, Ercan, D, Sim, T, et al. Identification of existing drugs that effectively target NTRK1- and ROS1-rearrangements in lung cancer. Clin Cancer Res. 2016.	A2
8	Davies, KD, Le, AT, Theodoro, MF, Skokan, MC, Aisner, DL, Berge, EM, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. Clinical Cancer Research. 2012;18(17):4570-9.	A5
9	Gadgeel, SM, Gadgeel, SM. Personalized therapy of non-small cell lung cancer (NSCLC). United States: Springer New York LLC; 2016. 203-22 p.	A5
10	Gao, EM, Zhao, J, Zhuo, ML, Wang, ZJ, Wang, YY, An, TT, et al. Clinical efficacy of crizotinib in treatment of patients with advanced NSCLC. Chinese J Lung Cancer. 2016;19(3):161-8.	A1
11	Kazandjian, D, Blumenthal, GM, Luo, L, He, K, Fran, I, Lemery, S, et al. Benefit-Risk Summary of Crizotinib for the Treatment of Patients With ROS1 Alteration-Positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Oncologist. 2016.	A5
12	Li, H, Pan, Y, Wang, R, Li, Y, Sun, Y, Chen, H. Response to crizotinib observed in metastatic mediastinum lymph node from a non-small cell lung cancer patient harboring EZR-ROS1 fusion. J Cancer Res Clin Oncol. 2015;141(1):185-7.	A3
13	Mazières, J, Zalcman, G, Crino, L, Biondani, P, Besse, B, Dingemans, AM, et al. Efficacy of crizotinib in ROS1-rearranged lung cancer: The European experience. J Clin Oncol. 2014;32(15).	A5
14	Moro-Sibilot, D, Faivre, L, Zalcman, G, Pérol, M, Barlesi, F, Otto, J, et al. Crizotinib in patients with advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary results of the ACSé phase II trial. J Clin Oncol. 2015;33(15).	A5
15	Naylor, EC, Desani, JK, Chung, PK. Targeted Therapy and Immunotherapy for Lung Cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2016;25(3):601-9.	A5
16	Niu, FY, Wu, YL, Niu, FY, Wu, YL. Personalized treatment strategies for non-small-cell lung cancer in Chinese patients: the role of crizotinib. OncoTargets and Therapy. 2015;8:999-1007.	A5
17	Ou, SH, Bang, YJ, Camidge, DR, Engelman, JA, Clark, JW, Tye, L, et al. Clinical activity of crizotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring the ROS1 gene rearrangement. J Thorac Oncol. 2012;7(11):455.	A5
18	Ou, SH, Kim, DW, Camidge, DR, Riely, G, Salgia, R, Shapiro, G, et al. Crizotinib therapy for patients with advanced ros1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). J Thorac Oncol. 2013;8:295.	A5
19	Ou, SH, Kim, DW, Camidge, R, Riely, GJ, Salgia, R, Shapiro, G, et al. Crizotinib treatment in patients (PTS) with advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol. 2013;24:43.	A5
20	Ou, SI, Camidge, DR, Engelman, J, Clark, J, Tye, L, Wilner, K, et al. Clinical activity of crizotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ros1 gene rearrangement. Ann Oncol. 2012;23:389.	A5

Nummer	Referenz	Ausschluss- Kriterium
21	Petreni, P, Mazzoni, F, Meoni, G, Lunghi, A, Cecere, FL, Muto, A, et al. Outcome of crizotinib treatment in a young woman with heavily pretreated ROS1-positive lung cancer. Tumori. 2015;101(3):103-6.	A3
22	Remon, J, Gazzah, A, Besse, B, Soria, JC. Crizotinib improves osteoarthritis symptoms in a ROS1-Fusion advanced non-small cell lung cancer patient. J Thorac Oncol. 2015;10(8):72-3.	A3
23	Riess, JW, Padda, SK, Bangs, CD, Das, M, Neal, JW, Adrouny, AR, et al. A case series of lengthy progression-free survival with pemetrexed-containing therapy in metastatic non-small-cell lung cancer patients harboring ros1 gene rearrangements. Clin Lung Cancer. 2013;14(5):592-5.	A3
24	Rothschild, SI, Gautschi, O. Crizotinib in the treatment of nonsmall-cell lung cancer. Clin Lung Cancer. 2013;14(5):473-80.	A5
25	Rothschild, SI, Gautschi, O, Rothschild, SI, Gautschi, O. Update on lung cancer from the annual meeting of the American society of clinical oncology 2012. Memo - Magazine of European Medical Oncology. 2012;5(4):253-8.	A5
26	Saito, M, Takenoshita, S, Kohno, T. Advances in targeted therapy and immunotherapy for treatment of lung cancer. Ann Cancer Res Ther. 2016;24(1):1-6.	A1
27	Scheffler, M, Schultheis, A, Michels, S, Teixido, C, Hartmann, W, Merkelbach-Bruse, S, et al. ROS1 rearrangement in non-small cell lung cancer (NSCLC): Prognostic and predicitve impact and genetic variability. Oncol Res Treat. 2014;37:66.	A2
28	Scheffler, M, Schultheis, AM, Teixido, C, Michels, SYF, Morales-Espinosa, D, Viteri, S, et al. ROS1 rearrangement in non-small cell lung cancer (NSCLC): Prognostic and predicitve impact and genetic variability. J Clin Oncol. 2015;33(15).	A2
29	Shaw, AT, Camidge, D, Clark, JW, Wilner, K, Tye, L, Stephenson, P, et al. Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ros1 gene rearrangement. J Thorac Oncol. 2012;7(9):208-9.	A5
30	Shaw, AT, Camidge, DR, Engelman, JA, Solomon, BJ, Kwak, EL, Clark, JW, et al. Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement. J Clin Oncol. 2012;30(15).	A5
31	Shea, M, Costa, DB, Rangachari, D. Management of advanced non-small cell lung cancers with known mutations or rearrangements: latest evidence and treatment approaches. Ther Adv Respir Dis. 2016;10(2):113-29.	A5
32	Solomon, B. Validating ROS1 rearrangements as a therapeutic target in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2015;33(9):972-4.	A5
33	Yoon, HJ, Lee, HY, Choi, YL, Kim, J, Han, JH, Lee, HY. Clinicoradiologic and molecular study of 125 surgical cases in lung cancer with ALK, ros1, RET rearrangement. J Thorac Imaging. 2014;29(3):24.	A3

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
1	ClinicalTrials.gov. 2015. A Study Of Combined C- MET Inhibitor And PAN-HER Inhibitor (PF-02341066 And PF-00299804) In Patients With Non- Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121575 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
2	ClinicalTrials.gov. 2015. Crizotinib in Pretreated Metastatic Non-small-cell Lung Cancer With MET Amplification or ROS1 Translocation (METROS); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499614 [Zugriff am: 01.08.2016].	A7
3	ClinicalTrials.gov. 2015. EUCROSS: European Trial on Crizotinib in ROS1 Translocated Lung Cancer; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02183870 [Zugriff am: 01.08.2016].	A5
4	ClinicalTrials.gov. 2016. A Clinical Trial Testing The Efficacy Of Crizotinib Versus Standard Chemotherapy Pemetrexed Plus Cisplatin Or Carboplatin In Patients With ALK Positive Non Squamous Cancer Of The Lung; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154140 [Zugriff am: 01.08.2016].	Al
5	ClinicalTrials.gov. 2016. A Study of AT13387 in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Alone and in Combination With Crizotinib; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712217 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
6	ClinicalTrials.gov. 2016. A Study Of Oral PF-02341066, A c-Met/Hepatocyte Growth Factor Tyrosine Kinase Inhibitor, In Patients With Advanced Cancer; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00585195 [Zugriff am: 01.08.2016].	A5
7	ClinicalTrials.gov. 2016. A Study Of PF-06463922 An ALK/ROS1 Inhibitor In Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer With Specific Molecular Alterations; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970865 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
8	ClinicalTrials.gov. 2016. Basket Study of Entrectinib (RXDX-101) for the Treatment of Patients With Solid Tumors Harboring NTRK1/2/3, ROS1, or ALK Gene Rearrangements (Fusions); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568267 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
9	ClinicalTrials.gov. 2016. Crizotinib (Xalkori) Expanded Access Protocol For The Treatment Of Adult Or Pediatric Patients; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02473497 [Zugriff am: 01.08.2016].	A5

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
10	ClinicalTrials.gov. 2016. Crizotinib Expanded Access Protocol For ROS1 Positive NSCLC; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824094 [Zugriff am: 01.08.2016].	A5
11	ClinicalTrials.gov. 2016. Crizotinib in High-Risk Uveal Melanoma Following Definitive Therapy; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02223819 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
12	ClinicalTrials.gov. 2016. National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664935 [Zugriff am: 01.08.2016].	A7
13	ClinicalTrials.gov. 2016. NCI-MATCH: Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors or Lymphomas; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060 [Zugriff am: 01.08.2016].	A7
14	ClinicalTrials.gov. 2016. Phase 2 Study Assessing Efficacy and Safety of Crizotinib in Patients Harboring an Alteration on ALK, MET or ROS1; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034981 [Zugriff am: 01.08.2016].	A5
15	ClinicalTrials.gov. 2016. Phase II Safety and Efficacy Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1 Positive, ALK Negative Advanced NSCLC; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945021 [Zugriff am: 01.08.2016].	A5
16	ClinicalTrials.gov. 2016. Sorafenib or Crizotinib and Vemurafenib in Advanced Cancer; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531361 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
17	ClinicalTrials.gov. 2016. TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02693535 [Zugriff am: 01.08.2016].	A7
18	EU Clinical Trials Register. 2010. PHASE 2, OPEN-LABEL SINGLE ARM STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012504-13 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
19	EU Clinical Trials Register. 2010. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF CRIZOTINIB VERSUS PEMETREXED/CISPLATIN OR PEMETREXED/CARBOPLATIN IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH NON-SQUAMOUS CARCINOMA OF THE LUNG HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021336-33 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
20	EU Clinical Trials Register. 2010. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 VERSUS STANDARD OF CARE CHEMOTHERAPY (PEMETREXED OR DOCETAXEL) IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012595-27 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
21	EU Clinical Trials Register. 2011. A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral E7080 in Addition to Best Supportive Care (BSC) versus BSC Alone in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed at Least Two Systemic Anticancer Regimens; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002347-10 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
22	EU Clinical Trials Register. 2011. PHASE 1B OPEN-LABEL STUDY OF THE SAFETY AND CLINICAL ACTIVITY OF CRIZOTINIB (PF-02341066) IN TUMORS WITH GENETIC EVENTS INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022978-14 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
23	EU Clinical Trials Register. 2012. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003432-24 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
24	EU Clinical Trials Register. 2012. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003474-36 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
25	EU Clinical Trials Register. 2012. Cross-tumoral Phase 2 clinical trial exploring Crizotinib (PF-02341066) in patients with advanced tumours induced by causal alterations of either ALK or MET; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001988-52 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
26	EU Clinical Trials Register. 2013. A PHASE II TRIAL ON NON-SMALL-CELL LUNG CANCER STEM CELLS SENSITIVITY ASSAY (LUCAS); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001440-22 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
27	EU Clinical Trials Register. 2013. A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2012-004391-19 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
28	EU Clinical Trials Register. 2013. A phase III multicenter, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, non-squamous non-small cell lung cancer; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000319-26 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
29	EU Clinical Trials Register. 2013. A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005637-36 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
30	EU Clinical Trials Register. 2013. AN OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE I/II TRIAL OF RO5424802 GIVEN ORALLY TO NON - SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WHO HAVE ALK MUTATION AND FAILED CRIZOTINIB TREATMENT; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004455-36 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
31	EU Clinical Trials Register. 2013. Phase III study comparing the efficacy of paclitaxel-bevacizumab with docetaxel in 2nd or 3rd line of treatment of non squamous Non Small Cells Lung Cancer; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004524-38 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
32	EU Clinical Trials Register. 2013. Secured access to crizotinib for patients with tumors harboring a genomic alteration on one of the biological targets of the drug; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrsearch/search/query=eudract_number:2013-000885-13 [Zugriff am: 01.08.2016].	A5
33	EU Clinical Trials Register. 2014. A Phase 1/2a, Multicenter, Open-Label Study of Oral RXDX-101 in Adult Patients with Locally Advanced or Metastatic Cancer Confirmed to be Positive for TrkA, TrkB, TrkC, ROS1, or ALK Molecular Alterations; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A2

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
	search/search?query=eudract_number:2014-001326-15 [Zugriff am: 01.08.2016].	
34	EU Clinical Trials Register. 2014. A Phase 2 Study of Neratinib and Neratinib Plus Temsirolimus in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Carrying Known HER2 Activating Mutations; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004743-68 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
35	EU Clinical Trials Register. 2014. A phase II trial to evaluate efficacy and safety of crizotinib treatment in advanced adenocarcinoma of the lung harbouring ROS1 translocations; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002737-38 [Zugriff am: 01.08.2016].	A5
36	EU Clinical Trials Register. 2014. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH HER2 IHC-POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON–SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE RECEIVED AT LEAST ONE PRIOR CHEMOTHERAPY REGIMEN; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001237-83 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
37	EU Clinical Trials Register. 2014. A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients with ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated with Crizotinib; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002134-21 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
38	EU Clinical Trials Register. 2014. A Randomized Phase 2, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study Comparing Pemetrexed in Combination with TH-302 vs. Pemetrexed in Combination with Placebo as Second-line Chemotherapy for Advanced Non-Squamous, Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004698-29 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
39	EU Clinical Trials Register. 2014. A Sequential Phase I study of MEK1/2 inhibitors PD-0325901 or Binimetinib combined with cMET inhibitor PF-02341066 in Patients with RAS Mutant and RAS Wild Type (with aberrant c-MET) Colorectal Cancer; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000463-40 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
40	EU Clinical Trials Register. 2014. A Study of HSP90 Inhibitor AT13387 Alone and in Combination with Crizotinib in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001575-37 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
41	EU Clinical Trials Register. 2014. Crizotinib in pretreated metastatic non-small-cell lung cancer with MET amplification or ROS1 translocation (METROS); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2014-001263-12 [Zugriff am: 01.08.2016].	A7
42	EU Clinical Trials Register. 2014. Phase 1/2 study of PF-06463922 (an ALK/ROS1 tyrosine kinase inhibitor) in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring specific molecular alterations; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002620-17 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
43	EU Clinical Trials Register. 2014. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS CRIZOTINIB IN TREATMENT NAÏVE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004133-33 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
44	EU Clinical Trials Register. 2015. A phase II, multi-center, open-label, five-arm study to evaluate the efficacy and safety of oral ceritinib treatment for patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) metastatic to the brain and/or to leptomeninges; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000578-20 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
45	EU Clinical Trials Register. 2015. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - NAB-PACLITAXEL FOR CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003206-32 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
46	EU Clinical Trials Register. 2015. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - PACLITAXEL OR MPDL3280A IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN- NAB PACLITAXEL VERSUS CARBOPLATIN - NAB-PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003208-59 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
47	EU Clinical Trials Register. 2015. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN - PACLITAXEL - BEVACIZUMAB IN CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrsearch/search?query=eudract_number:2014-003207-30 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
48	EU Clinical Trials Register. 2015. A prospective phase II, randomized multicenter trial of a biomodulatory treatment with metronomic low-dose treosulfan, pioglitazone and clarithromycin versus nivolumab or docetaxel plus nintedanib in patients with squamous cell lung cancer and non-squamous cell lung cancer, respectively, after platin failure (ModuLung); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004095-31 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
49	EU Clinical Trials Register. 2015. Kidney Cancer Integrated Therapy (KIT) - Personalized integrated therapy for patients with advanced kidney cancer; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004830-25 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
50	EU Clinical Trials Register. 2015. Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
51	EU Clinical Trials Register. 2015. MPDL3280A treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung, bladder and triple negative breast cancer after investigational imaging'; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000907-19 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
52	EU Clinical Trials Register. 2015. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000634-29 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
53	EU Clinical Trials Register. 2016. A Phase 1b/2, Open-Label, Dose-Finding Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Avelumab (MSB0010718C) in Combination with Either Crizotinib or PF-06463922 in Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2015-001879-43 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
54	EU Clinical Trials Register. 2016. A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) versus Crizotinib in Patients with ALK-positive Advanced Lung Cancer; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003447-19 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
55	EU Clinical Trials Register. 2016. AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, GLOBAL PHASE 2 BASKET STUDY OF ENTRECTINIB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC SOLID TUMORS THAT HARBOR NTRK1/2/3, ROS1, OR ALK GENE REARRANGEMENTS; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003385-84 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
56	EU Clinical Trials Register. 2016. Phase 3, Randomized Study Comparing X-396 to Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004147-40 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
57	EU Clinical Trials Register. 2016. The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted Anti-cancer Drugs to determine the Potential Efficacy in Treatment of Advanced Cancers with a Known Molecular Profile; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
58	ICTRP. 2015. A Multicenter Prospective Study of Treatment ALK(+) Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma With Crizotinib; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
59	ICTRP. 2015. A Phase 1 Study of MEK 1/2 Inhibitor PD-0325901 With cMET Inhibitor PF-03241066 in RASMT and RASWT (With Aberrant c-MET) Colorectal Cancer Patients; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/[Zugriff am: 01.08.2016].	A1
60	ICTRP. 2015. A Phase 1, Fixed Sequence, Cross-Over Study To Estimate The Effect Of Multiple Dose Rifampin On The Single Dose Pharmacokinetics Of Crizotinib (PF-02341066) In Healthy Volunteers; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
61	ICTRP. 2015. A Phase 1, Fixed Sequence, Cross-Over Study To Estimate The Effect Of Multiple Doses Of Ketoconazole On The Single Dose Pharmacokinetics Of Crizotinib (PF-02341066) In Healthy Volunteers;	A1

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
	Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
62	ICTRP. 2015. A Phase 1, Open Label, Dose Escalation, Single Oral Dose Study In Japanese Healthy Male Volunteers To Investigate The Safety, Tolerability And Pharmacokinetics Of PF-02341066; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
63	ICTRP. 2015. A Phase 1, Open Label, Single Dose, Randomized, Cross-Over Study To Estimate The Effect Of Esomeprazole On The Pharmacokinetics Of Crizotinib In Healthy Volunteers; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
64	ICTRP. 2015. A Phase 1, Open-label, Crossover Taste And Pharmacokinetic Study In Healthy Adult Volunteers To Evaluate The Palatability And Estimate The Bioavailability Of Three Prototype Formulations Of Crizotinib; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
65	ICTRP. 2015. A Phase 1, Open-label, Dose Escalation Study To Evaluate Safety, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Combined Oral C-met/Alk Inhibitor (Pf-02341066) And Pan-her Inhibitor (Pf-00299804) In Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
66	ICTRP. 2015. A Phase 1, Open-Label, Dose Escalation Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Combined Oral C-Met/ALK Inhibitor (PF-02341066) and Pan-Her Inhibitor (PF-0299804) in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
67	ICTRP. 2015. A Phase 1, Open-Label, Single Dose, Randomized, Cross-Over Relative Bioavailability Study Comparing An Oral Liquid Formulation To A Formulated Capsule Of Crizotinib (PF 02341066) In Healthy Volunteers; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
68	ICTRP. 2015. A Phase 1, Single Dose Bioequivalence And Food Effect Study In Healthy Volunteers Comparing The Commercial Image Capsules To The Immediate Release Tablets And Powder In Capsule Formulations Of Crizotinib (PF-02341066), And The Commercial Image Capsule In The Fasted To Fed State; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
69	ICTRP. 2015. A Phase 1, Single Dose, Randomized, Cross-Over Absolute Bioavailability Study In Healthy Volunteers Comparing Oral To Intravenous Administration Of Crizotinib (PF-02341066); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
70	ICTRP. 2015. A Phase 1B, Open-Label, Dose Escalation Study To Evaluate Safety, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Crizotinib (PF-02341066) Plus VEGF Inhibitor Combinations In Patients With Advanced Solid Tumors; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
71	ICTRP. 2015. A Phase I Relative Bioavailability Study To Compare The Powder-In-Capsule And Immediate Release Tablet Of PF-02341066 In Healthy Volunteers; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
72	ICTRP. 2015. A Phase I, Single Dose, Parallel-Group Study To Evaluate The Pharmacokinetics Of Crizotinib (PF-02341066) In Subjects With Impaired Renal Function; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
73	ICTRP. 2015. A Phase II, Multicenter, Single-arm Study of Oral LDK378 in Crizotinib naïve Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
74	ICTRP. 2015. A Phase One Open-Label Single-Radiolabeled Dose Study To	A1

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
	Investigate The Absorption, Metabolism And Excretion Of [14C]PF-02341066 In Healthy Male Volunteers; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
75	ICTRP. 2015. A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients with ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated with Crizotinib - NA; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
76	ICTRP. 2015. A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients With ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
77	ICTRP. 2015. A Study In Trained Taste Panel Healthy Adult Volunteers To Investigate The Palatability Of Select Formulations Of Crizotinib Oral Liquid; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
78	ICTRP. 2015. An Exploratory Study Of Crizotinib Efficacy In Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase Translocation Determined By Different Molecular Diagnostic Methods; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
79	ICTRP. 2015. AN OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE I/II TRIAL OF RO5424802 GIVEN ORALLY TO NON - SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WHO HAVE ALK MUTATION AND FAILED CRIZOTINIB TREATMENT; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
80	ICTRP. 2015. Crizotinib in pretreated metastatic non-small-cell lung cancer with MET amplification or ROS1 translocation (METROS) - METROS; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A7
81	ICTRP. 2015. Crizotinib in Pretreated Metastatic Non-small-cell Lung Cancer With MET Amplification or ROS1 Translocation (METROS); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A7
82	ICTRP. 2015. Kidney Cancer Integrated Therapy (KIT) - Personalized integrated therapy for patients with advanced kidney cancer - KIT; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
83	ICTRP. 2015. National lung matrix: multi-drug phase II trial in non-small cell (NSC) lung cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A7
84	ICTRP. 2015. Phase 1/2, Open Label, Randomized Study Of The Safety, Efficacy, And Pharmacokinetics Of Erlotinib With Or Without Pf 02341066 In Patients With Advanced Non Small Cell Adenocarcinoma Of The Lung; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
85	ICTRP. 2015. Phase 2 Open-label Single Arm Study Of The Efficacy And Safety Of Crizotinib In East Asian Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring A Translocation Or Inversion Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
86	ICTRP. 2015. Phase 3, Randomized, Open-label Study Of The Efficacy And Safety Of Crizotinib Versus Pemetrexed/Cisplatin Or Pemetrexed/Carboplatin In Previously Untreated Patients With Non-squamous Carcinoma Of The Lung Harboring A Translocation Or Inversion Event Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (Alk) Gene Locus; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	Al

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
87	ICTRP. 2015. Phase 3, Randomized, Open-label Study Of The Efficacy And Safety Of Pf-02341066 Versus Standard Of Care Chemotherapy (Pemetrexed Or Docetaxel) In Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (Nsclc) Harboring A Translocation Or Inversion Event Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (Alk) Gene Locus; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
88	ICTRP. 2015. Phase Ib, Open-label, Multicenter, Dose-escalation Study Followed by an Extension Phase to Evaluate the Safety and Activity of the Combination of Crizotinib With Temozolomide and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
89	ICTRP. 2015. Pilot Study of Crizotinib in Relapsed ALK+ Lymphomas; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
90	ICTRP. 2015. Secured access to crizotinib for patients with tumors harboring a genomic alteration on one of the biological targets of the drug; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A5
91	ICTRP. 2016. A Master Protocol of Phase 1/2 Studies of Nivolumab in Advanced NSCLC Using Nivolumab as Maintenance After Induction Chemotherapy or as First-line Treatment Alone or in Combination With Standard of Care Therapies (CheckMate 370: CHECKpoint Pathway and nivoluMAb Clinical Trial Evaluation 370); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
92	ICTRP. 2016. A Multicentre, Open-label, Randomised, Controlled Study of Molecularly Precision Target Therapy Based on Tumor Molecular Profiling With GEMOX in Advanced or Recurrent Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
93	ICTRP. 2016. A phase 1 study of cisplatin/pemetrexed/crizotinib followed by maintenance crizotinib in patients with stage 3B or 4 EML4-ALK positive non-small-cell lung cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
94	ICTRP. 2016. A Phase 1 Study of Crizotinib (IND#105573) in Combination With Conventional Chemotherapy for Relapsed or Refractory Solid Tumors or Anaplastic Large Cell Lymphoma; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
95	ICTRP. 2016. A Phase 1 Study of Crizotinib in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Before or After Progression on Docetaxel; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/[Zugriff am: 01.08.2016].	A1
96	ICTRP. 2016. A phase 1B study of crizotinib either in combination or as single agent in pediatric patients with ALK, ROS1 or MET positive malignancies - Crizotinib study; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A7
97	ICTRP. 2016. A Phase 1b Study Of Crizotinib In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) In Patients With Untreated Advanced ALK-Translocated Non Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
98	ICTRP. 2016. A Phase 1b, Open Label, Dose Escalation Study To Evaluate Safety, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Axitinib (AG-013736) In Combination With Crizotinib (PF-02341066) In Patients With Advanced Solid Tumors; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
99	ICTRP. 2016. A Phase 1b/2, Open Label, Dose Finding Study To Evaluate	A2

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
	Safety, Efficacy, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Avelumab	
	(MSB0010718C) In Combination With Either Crizotinib Or PF06463922 In	
	Patients With Advanced Or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer Javelin	
	Lung 101; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	
	01.08.2016].	
	ICTRP. 2016. A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113)	
100	versus Crizotinib in Patients with ALK-positive Advanced Lung Cancer;	A1
	Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
	ICTRP. 2016. A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113)	
101	Versus Crizotinib in Patients With ALK-positive Advanced Lung Cancer;	A1
	Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
	ICTRP. 2016. A Phase I Study of Crizotinib and Ganetespib (STA-9090) in	
102	ALK Positive Lung Cancers; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/	A1
	[Zugriff am: 01.08.2016].	
	ICTRP. 2016. A Phase I Study To Evaluate The Effect Of Hepatic Impairment	
103	On The Pharmacokinetics And Safety Of Crizotinib In Advanced Cancer	A1
	Patients; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	
	01.08.2016].	
104	ICTRP. 2016. A Phase I Trial of Dasatinib in Combination With Crizotinib in	4.2
104	Patients With Advanced Malignancies; Abrufbar unter:	A2
	http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
	ICTRP. 2016. A Phase I Trial of Sorafenib (CRAF, BRAF, KIT, RET, VEGFR,	
105	PDGFR Inhibitor) or Crizotinib (MET, ALK, ROS1 Inhibitor) in Combination	A2
	With Vemurafenib (BRAF Inhibitor) in Patients With Advanced Malignancies;	
	Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
	ICTRP. 2016. A Phase I/II Study of PF-02341066, an Oral Small Molecule	
106	Inhibitor of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) and c-Met, in Children With	A 1
106	Relapsed/Refractory Solid Tumors, Primary CNS Tumors, and Anaplastic	A1
	Large Cell Lymphoma; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff	
	am: 01.08.2016]. ICTRP. 2016. A Phase I/II, Multicenter, Open-label, Single-arm Study of	
107	LDK378, Administered Orally in Adult Chinese Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously	A1
107	Treated With Crizotinib Study Type: Interventional; Abrufbar unter:	Al
	http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
	ICTRP. 2016. A Phase IB Study of Crizotinib (XALKORI) and Sunitinib	
108	(SUTENT) in Metastatic Breast Cancer; Abrufbar unter:	A1
100	http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	Al
	ICTRP. 2016. A phase II trial to evaluate efficacy and safety of crizotinib	
	treatment in advanced adenocarcinoma of the lung harbouring ROS1	
109	translocations - EUCROSS; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/	A5
	[Zugriff am: 01.08.2016].	
	ICTRP. 2016. A Phase II, Multicenter, Single-arm Study of Oral LDK378 in	
	Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer Previously	
110	Treated With Chemotherapy and Crizotinib; Abrufbar unter:	A1
	http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
	ICTRP. 2016. A Phase III Double-Blind Trial for Surgically Resected Early	
	Stage Non-small Cell Lung Cancer: Crizotinib Versus Placebo for Patients With	
111	Tumors Harboring the Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Fusion Protein;	A1
	Abrutbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/1Zugriff am: 01.08.20161	
	Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
112	Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016]. ICTRP. 2016. A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-label Study of Oral LDK378 Versus Standard Chemotherapy in Adult Patients With ALK-	A1

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
	Been Treated Previously With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
113	ICTRP. 2016. A Phase IV Multicenter Trial to Evaluate Real-world Pharmacoeconomics of Crizotinib and Its Companion Diagnostic Test in Advanced ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
114	ICTRP. 2016. A Phase IV Multicenter Trial to Evaluate the Resistance Mechanisms and Real-world Pharmacoeconomics of Crizotinib and Its Companion Diagnostic Test in Advanced ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/[Zugriff am: 01.08.2016].	A1
115	ICTRP. 2016. A Pilot Study of Crizotinib in Patients With c-MET Positive Gastric Adenocarcinoma as a Third-line Chemotherapy; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
116	ICTRP. 2016. A Randomized Phase II Study of Individualized Combined Modality Therapy for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
117	ICTRP. 2016. A Randomized Phase II Trial of Brentuximab Vedotin (SGN35, NSC# 749710), or Crizotinib (NSC#749005, Commercially Labeled) in Combination With Chemotherapy for Newly Diagnosed Patients With Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) IND # 117117; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
118	ICTRP. 2016. A Randomized, Phase II Efficacy Assessment of Multiple MET Kinase Inhibitors (Cabozantinib [NSC #761968], Crizotinib [NSC #749005], Savolitinib [NSC #785348], and Sunitinib [NSC #736511]) in Metastatic Papillary Renal Carcinoma (PAPMET); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
119	ICTRP. 2016. A Sequential Phase I study of MEK1/2 inhibitors PD-0325901 or Binimetinib combined with cMET inhibitor PF-02341066 in Patients with RAS Mutant and RAS Wild Type (with aberrant c-MET) Colorectal Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
120	ICTRP. 2016. A Study of HSP90 Inhibitor AT13387 Alone and in Combination With Crizotinib in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
121	ICTRP. 2016. A Two Steps Phase I Trial of Pazopanib or Pemetrexed in Combination With Crizotinib Followed by the Triplet, Crizotinib Plus Pazopanib Plus Pemetrexed in Patients With Advanced Malignancies; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
122	ICTRP. 2016. An Observational Research on Relationship Between c-Met Gene Polymorphism, Promoter Methylation Level, Related Drug Metabolism Enzymes and Crizotinib's Hepatic Toxicity in Non-small Cell Lung Cancer Patients; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A5
123	ICTRP. 2016. Crizotinib (Xalkori (Registered)) Expanded Access Protocol For The Treatment Of Japanese Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring A Translocation Or Inversion Involving The ROS1 Oncogene; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A5

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
124	ICTRP. 2016. Crizotinib (Xalkori(Registered)) Expanded Access Protocol For The Treatment Of Adult Or Pediatric Patients With Solid Or Hematologic Malignancies That Harbor A Crizotinib-Sensitive Molecular Alteration But Who Are Unable To Swallow Crizotinib Capsules; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A5
125	ICTRP. 2016. Cross-tumoral Phase 2 Clinical Trial Exploring Crizotinib (PF-02341066) in Patients With Advanced Tumors Induced by Causal Alterations of ALK and/or MET ("CREATE"); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/[Zugriff am: 01.08.2016].	A1
126	ICTRP. 2016. Efficacy and safety of oral granisetron and dexamethasone for crizotinib-induced nausea and vomiting in patient with non-small cell lung cancer (NSCLC); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
127	ICTRP. 2016. Efficacy of crizotinib in alectinib-refractory patients with NSCLC harboring EML4-ALK; phaseII trial (OLCSG1405); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
128	ICTRP. 2016. Evaluation of Combination Checkpoint Inhibitor Plus Targeted Inhibitor (Erlotinib or Crizotinib) for EGFR or ALK Mutated Stage IV Nonsmall Cell Lung Cancer: Phase Ib With Expansion Cohorts; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
129	ICTRP. 2016. Genomics-Based Target Therapy for Children With Relapsed or Refractory Malignancy; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
130	ICTRP. 2016. LCI-GU-URO-CRI-001: A Phase II Study of Crizotinib in Patients With c-MET or RON-Positive Metastatic Urothelial Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
131	ICTRP. 2016. Low-dose Decitabine plus Crizotinib in EGFR-mutation-positive advanced non-small cell lung cancer patients: A open-label, single-arm phase II study; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
132	ICTRP. 2016. Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A7
133	ICTRP. 2016. Molecular Determinants of Acquired Clinical Resistance to Crizotinib in Non-small Cell Lung Cancer Harboring a Translocation or Inversion Event Involving the ALK Gene Locus; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
134	ICTRP. 2016. Multicenter study on the Pharmacokinetics and pharmacogenetics of crizotinib in patients with ALK fusion gene positive NSCLC; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
135	ICTRP. 2016. Open-label randomized PhaseIII Study of the Efficacy and Safety of CH5424802(AF802) in ALK-Positive Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer with Crizotinib control; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
136	ICTRP. 2016. PEDS-PLAN - Pediatric Precision Laboratory Advanced Neuroblastoma Therapy - A Pilot Study Using Molecular Guided Therapy With Induction Chemotherapy Followed by Maintenance With DFMO for Subjects With Newly Diagnosed High-Risk Neuroblastoma; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
137	ICTRP. 2016. Personalized Adaptive Radiation Therapy With Individualized Systemic Targeted Therapy (PARTIST) for Locally Advanced, Non-small Cell Lung Cancer With Genomic Driver Mutations; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
138	ICTRP. 2016. Pharmacokinetic study of crizotinib in Japanese patients with ALK fusion gene positive Non-small cell carcinoma; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
139	ICTRP. 2016. Phase 1 Safety, Pharmacokinetic And Pharmacodynamic Study Of PF-02341066, A c-MET/HGFR Selective Tyrosine Kinase Inhibitor, Administered Orally To Patients With Advanced Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A5
140	ICTRP. 2016. Phase 1/2 Study Of PF-06463922 (An ALK/ROS1 Tyrosine Kinase Inhibitor) In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Specific Molecular Alterations; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
141	ICTRP. 2016. Phase 1b Open-Label Study Of The Safety And Clinical Activity Of Crizotinib (PF-02341066) In Tumors With Genetic Events Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
142	ICTRP. 2016. Phase 2, Open-Label Single Arm Study Of The Efficacy And Safety Of PF-02341066 In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring A Translocation Or Inversion Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
143	ICTRP. 2016. Phase 3 Randomized Study Comparing X-396 to Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
144	ICTRP. 2016. Phase 3, Randomized, Open-Label Study Of The Efficacy And Safety Of Crizotinib Versus Pemetrexed/Cisplatin Or Pemetrexed/Carboplatin In Previously Untreated East Asian Patients With Non-Squamous Carcinoma Of The Lung Harboring A Translocation Or Inversion Event Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
145	ICTRP. 2016. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF CRIZOTINIB VERSUS PEMETREXED/CISPLATIN OR PEMETREXED/CARBOPLATIN IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH NON-SQUAMOUS CARCINOMA OF THE LUNG HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	Al
146	ICTRP. 2016. Phase I study of Erlotinib and Crizotinib after ALK inhibitor failure in ALK positive advanced Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
147	ICTRP. 2016. Phase I Study of the Combination of Crizotinib and Dasatinib in Pediatric Research Participants With Diffuse Pontine Glioma (DIPG) and High-Grade Glioma (HGG); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
148	ICTRP. 2016. Phase II Trial of Adjuvant Crizotinib in High-Risk Uveal Melanoma Following Definitive Therapy; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
149	ICTRP. 2016. Phase II, Open Label, Single Arm Study of the Efficacy and Safety of Crizotinib in East Asian Patients With Advanced ALK-Negative NSCLC Harboring a Translocation or Inversion Involving the c-ROS Oncogene (ROS1) Locus; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A5

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
150	ICTRP. 2016. Prospective Observational Study To Identify Patients With Advanced/Metastatic NSCLC And ALK Translocation And To Establish Their Therapeutic Management (IDEALK); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
151	ICTRP. 2016. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS CRIZOTINIB IN TREATMENT NAÏVE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
152	ICTRP. 2016. Randomized, Multicenter, Phase III, Open-Label Study of Alectinib Versus Crizotinib in Asian Patients With Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
153	ICTRP. 2016. Randomized, Multicenter, Phase III, Open-Label Study of Alectinib Versus Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
154	ICTRP. 2016. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
155	ICTRP. 2016. S1300: A Randomized, Phase II Trial of Crizotinib Plus Pemetrexed Versus Pemetrexed Monotherapy in ALK-Positive Non-squamous NSCLC Patients Who Have Progressed Systemically After Previous Clinical Benefit From Crizotinib Monotherapy; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
156	ICTRP. 2016. Special Investigation Of Xalkori For NSCLC (Regulatory Post Marketing Commitment Plan); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A5
157	ICTRP. 2016. Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A7
158	ICTRP. 2016. The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted Anti-cancer Drugs to determine the Potential Efficacy in Treatment of Advanced Cancers with a Known Molecular Profile; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/[Zugriff am: 01.08.2016].	A1
159	PharmNet.Bund. 2009. PHASE 2, OPEN-LABEL SINGLE ARM STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	A1

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
160	PharmNet.Bund. 2009. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 VERSUS STANDARD OF CARE CHEMOTHERAPY (PEMETREXED OR DOCETAXEL) IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
161	PharmNet.Bund. 2010. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF CRIZOTINIB VERSUS PEMETREXED/CISPLATIN OR PEMETREXED/CARBOPLATIN IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH NON-SQUAMOUS CARCINOMA OF THE LUNG HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTICLYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
162	PharmNet.Bund. 2011. Cross-tumoral Phase 2 clinical trial exploring Crizotinib (PF-02341066) in patients with advanced tumours induced by causal alterations of either ALK or MET; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
163	PharmNet.Bund. 2012. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
164	PharmNet.Bund. 2012. A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	Al
165	PharmNet.Bund. 2012. AN OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE I/II TRIAL OF RO5424802 GIVEN ORALLY TO NON - SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WHO HAVE ALK MUTATION AND FAILED CRIZOTINIB TREATMENT; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
166	PharmNet.Bund. 2013. A phase II trial to evaluate efficacy and safety of crizotinib treatment in advanced adenocarcinoma of the lung harbouring ROS1 translocations; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	A5
167	PharmNet.Bund. 2013. A phase III multicenter, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, non-squamous non-small cell lung cancer; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
168	PharmNet.Bund. 2013. A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients with ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated with Crizotinib; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	A1

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
169	PharmNet.Bund. 2013. A Randomized Phase 2, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study Comparing Pemetrexed in Combination with TH-302 vs. Pemetrexed in Combination with Placebo as Second-line Chemotherapy for Advanced Non-Squamous, Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
170	PharmNet.Bund. 2013. Phase 1/2 study of PF-06463922 (an ALK/ROS1 tyrosine kinase inhibitor) in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring specific molecular alterations; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
171	PharmNet.Bund. 2013. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS CRIZOTINIB IN TREATMENT NAÏVE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
172	PharmNet.Bund. 2014. A phase II, multi-center, open-label, five-arm study to evaluate the efficacy and safety of oral ceritinib treatment for patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) metastatic to the brain and/or to leptomeninges; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
173	PharmNet.Bund. 2014. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH HER2 IHC-POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE RECEIVED AT LEAST ONE PRIOR CHEMOTHERAPY REGIMEN; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
174	PharmNet.Bund. 2014. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+NAB-PACLITAXEL FOR CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
175	PharmNet.Bund. 2014. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDYEVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITHCARBOPLATIN+PACLITAXEL OR ATEZOLIZUMAB IN COMBINATION WITHCARBOPLATIN+NAB-PACLITAXEL VERSUSCARBOPLATIN+NAB-PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTSWITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
176	PharmNet.Bund. 2014. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN+PACLITAXEL+BEVACIZUMAB IN CHEMOTHERAPY-	A2

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
	NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL	
	CELL LUNG CANCER; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-	
	bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	
	PharmNet.Bund. 2014. A prospective phase II, randomized multi-center trial of a biomodulatory treatment with metronomic low-dose treosulfan, pioglitazone and clarithromycin versus nivolumab or docetaxel plus nintedanib in patients	
177	with squamous cell lung cancer and non- squamous cell lung cancer, respectively, after platin failure (ModuLung); Abrufbar unter:	A2
	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	
178	PharmNet.Bund. 2015. AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, GLOBAL PHASE 2 BASKET STUDY OF ENTRECTINIB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC SOLID TUMORS THAT HARBOR NTRK1/2/3, ROS1, OR ALK GENE REARRANGEMENTS; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
179	PharmNet.Bund. 2015. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
1	ClinicalTrials.gov. 2015. A Study Of Combined C- MET Inhibitor And PAN-HER Inhibitor (PF-02341066 And PF-00299804) In Patients With Non- Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121575 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
2	ClinicalTrials.gov. 2015. Crizotinib in Pretreated Metastatic Non-small-cell Lung Cancer With MET Amplification or ROS1 Translocation (METROS); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499614 [Zugriff am: 01.08.2016].	A6

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
3	ClinicalTrials.gov. 2016. A Clinical Trial Testing The Efficacy Of Crizotinib Versus Standard Chemotherapy Pemetrexed Plus Cisplatin Or Carboplatin In Patients With ALK Positive Non Squamous Cancer Of The Lung; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154140 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
4	ClinicalTrials.gov. 2016. A Study of AT13387 in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Alone and in Combination With Crizotinib; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712217 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
5	ClinicalTrials.gov. 2016. A Study Of PF-06463922 An ALK/ROS1 Inhibitor In Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer With Specific Molecular Alterations; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970865 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
6	ClinicalTrials.gov. 2016. Basket Study of Entrectinib (RXDX-101) for the Treatment of Patients With Solid Tumors Harboring NTRK1/2/3, ROS1, or ALK Gene Rearrangements (Fusions); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568267 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
7	ClinicalTrials.gov. 2016. Crizotinib (Xalkori) Expanded Access Protocol For The Treatment Of Adult Or Pediatric Patients; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02473497 [Zugriff am: 01.08.2016].	A4
8	ClinicalTrials.gov. 2016. Crizotinib Expanded Access Protocol For ROS1 Positive NSCLC; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824094 [Zugriff am: 01.08.2016].	A4
9	ClinicalTrials.gov. 2016. Crizotinib in High-Risk Uveal Melanoma Following Definitive Therapy; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02223819 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
10	ClinicalTrials.gov. 2016. National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664935 [Zugriff am: 01.08.2016].	A6
11	ClinicalTrials.gov. 2016. NCI-MATCH: Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors or Lymphomas; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060 [Zugriff am: 01.08.2016].	A6
12	ClinicalTrials.gov. 2016. Sorafenib or Crizotinib and Vemurafenib in Advanced Cancer; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531361 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
13	ClinicalTrials.gov. 2016. TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02693535 [Zugriff am: 01.08.2016].	A6
14	EU Clinical Trials Register. 2010. PHASE 2, OPEN-LABEL SINGLE ARM STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012504-13 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
15	EU Clinical Trials Register. 2010. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF CRIZOTINIB VERSUS PEMETREXED/CISPLATIN OR PEMETREXED/CARBOPLATIN IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH NON-SQUAMOUS CARCINOMA OF THE LUNG HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021336-33 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
16	EU Clinical Trials Register. 2010. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 VERSUS STANDARD OF CARE CHEMOTHERAPY (PEMETREXED OR DOCETAXEL) IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012595-27 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
17	EU Clinical Trials Register. 2011. A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral E7080 in Addition to Best Supportive Care (BSC) versus BSC Alone in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed at Least Two Systemic Anticancer Regimens; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002347-10 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
18	EU Clinical Trials Register. 2011. PHASE 1B OPEN-LABEL STUDY OF THE SAFETY AND CLINICAL ACTIVITY OF CRIZOTINIB (PF-02341066) IN TUMORS WITH GENETIC EVENTS INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022978-14 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
19	EU Clinical Trials Register. 2012. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003432-24 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
20	EU Clinical Trials Register. 2012. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2012-003474-36 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
21	EU Clinical Trials Register. 2012. Cross-tumoral Phase 2 clinical trial exploring Crizotinib (PF-02341066) in patients with advanced tumours induced by causal alterations of either ALK or MET; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001988-52 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
22	EU Clinical Trials Register. 2013. A PHASE II TRIAL ON NON-SMALL-CELL LUNG CANCER STEM CELLS SENSITIVITY ASSAY (LUCAS); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001440-22 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
23	EU Clinical Trials Register. 2013. A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
24	EU Clinical Trials Register. 2013. A phase III multicenter, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, non-squamous non-small cell lung cancer; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000319-26 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
25	EU Clinical Trials Register. 2013. A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005637-36 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
26	EU Clinical Trials Register. 2013. AN OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE I/II TRIAL OF RO5424802 GIVEN ORALLY TO NON - SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WHO HAVE ALK MUTATION AND FAILED CRIZOTINIB TREATMENT; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004455-36 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
27	EU Clinical Trials Register. 2013. Phase III study comparing the efficacy of paclitaxel-bevacizumab with docetaxel in 2nd or 3rd line of treatment of non squamous Non Small Cells Lung Cancer; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004524-38 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
28	EU Clinical Trials Register. 2014. A Phase 1/2a, Multicenter, Open-Label Study of Oral RXDX-101 in Adult Patients with Locally Advanced or Metastatic Cancer Confirmed to be Positive for TrkA, TrkB, TrkC, ROS1, or ALK Molecular Alterations; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrsearch/search?query=eudract_number:2014-001326-15 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
29	EU Clinical Trials Register. 2014. A Phase 2 Study of Neratinib and Neratinib Plus Temsirolimus in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Carrying Known HER2 Activating Mutations; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004743-68 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
30	EU Clinical Trials Register. 2014. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH HER2 IHC-POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON–SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE RECEIVED AT LEAST	A2

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
	ONE PRIOR CHEMOTHERAPY REGIMEN; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001237-83 [Zugriff am: 01.08.2016].	
31	EU Clinical Trials Register. 2014. A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients with ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated with Crizotinib; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002134-21 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
32	EU Clinical Trials Register. 2014. A Randomized Phase 2, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study Comparing Pemetrexed in Combination with TH-302 vs. Pemetrexed in Combination with Placebo as Second-line Chemotherapy for Advanced Non-Squamous, Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004698-29 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
33	EU Clinical Trials Register. 2014. A Sequential Phase I study of MEK1/2 inhibitors PD-0325901 or Binimetinib combined with cMET inhibitor PF-02341066 in Patients with RAS Mutant and RAS Wild Type (with aberrant c-MET) Colorectal Cancer; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000463-40 [Zugriff am: 01.08.2016].	Al
34	EU Clinical Trials Register. 2014. A Study of HSP90 Inhibitor AT13387 Alone and in Combination with Crizotinib in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrsearch/search/query=eudract_number:2012-001575-37 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
35	EU Clinical Trials Register. 2014. Crizotinib in pretreated metastatic non-small-cell lung cancer with MET amplification or ROS1 translocation (METROS); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001263-12 [Zugriff am: 01.08.2016].	A6
36	EU Clinical Trials Register. 2014. Phase 1/2 study of PF-06463922 (an ALK/ROS1 tyrosine kinase inhibitor) in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring specific molecular alterations; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002620-17 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
37	EU Clinical Trials Register. 2014. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS CRIZOTINIB IN TREATMENT NAÏVE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004133-33 [Zugriff am: 01.08.2016].	Al

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
38	EU Clinical Trials Register. 2015. A phase II, multi-center, open-label, five-arm study to evaluate the efficacy and safety of oral ceritinib treatment for patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) metastatic to the brain and/or to leptomeninges; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000578-20 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
39	EU Clinical Trials Register. 2015. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - NAB-PACLITAXEL FOR CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003206-32 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
40	EU Clinical Trials Register. 2015. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - PACLITAXEL OR MPDL3280A IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN- NAB PACLITAXEL VERSUS CARBOPLATIN - NAB-PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003208-59 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
41	EU Clinical Trials Register. 2015. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN - PACLITAXEL - BEVACIZUMAB IN CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrsearch/search?query=eudract_number:2014-003207-30 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
42	EU Clinical Trials Register. 2015. A prospective phase II, randomized multicenter trial of a biomodulatory treatment with metronomic low-dose treosulfan, pioglitazone and clarithromycin versus nivolumab or docetaxel plus nintedanib in patients with squamous cell lung cancer and non-squamous cell lung cancer, respectively, after platin failure (ModuLung); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004095-31 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
43	EU Clinical Trials Register. 2015. Kidney Cancer Integrated Therapy (KIT) - Personalized integrated therapy for patients with advanced kidney cancer; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004830-25 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
44	EU Clinical Trials Register. 2015. Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
45	EU Clinical Trials Register. 2015. MPDL3280A treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung, bladder and triple negative breast cancer after investigational imaging'; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000907-19 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
46	EU Clinical Trials Register. 2015. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrsearch/search?query=eudract_number:2015-000634-29 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
47	EU Clinical Trials Register. 2016. A Phase 1b/2, Open-Label, Dose-Finding Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Avelumab (MSB0010718C) in Combination with Either Crizotinib or PF-06463922 in Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001879-43 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
48	EU Clinical Trials Register. 2016. A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) versus Crizotinib in Patients with ALK-positive Advanced Lung Cancer; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003447-19 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
49	EU Clinical Trials Register. 2016. AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, GLOBAL PHASE 2 BASKET STUDY OF ENTRECTINIB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC SOLID TUMORS THAT HARBOR NTRK1/2/3, ROS1, OR ALK GENE REARRANGEMENTS; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003385-84 [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
50	EU Clinical Trials Register. 2016. Phase 3, Randomized Study Comparing X-396 to Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004147-40 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
51	EU Clinical Trials Register. 2016. The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted Anti-cancer Drugs to determine the Potential Efficacy in Treatment of Advanced Cancers with a Known Molecular Profile; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33 [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
52	ICTRP. 2015. A Multicenter Prospective Study of Treatment ALK(+) Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma With Crizotinib; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
53	ICTRP. 2015. A Phase 1 Study of MEK 1/2 Inhibitor PD-0325901 With cMET Inhibitor PF-03241066 in RASMT and RASWT (With Aberrant c-MET) Colorectal Cancer Patients; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
54	ICTRP. 2015. A Phase 1, Fixed Sequence, Cross-Over Study To Estimate The Effect Of Multiple Dose Rifampin On The Single Dose Pharmacokinetics Of Crizotinib (PF-02341066) In Healthy Volunteers; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
55	ICTRP. 2015. A Phase 1, Fixed Sequence, Cross-Over Study To Estimate The Effect Of Multiple Doses Of Ketoconazole On The Single Dose Pharmacokinetics Of Crizotinib (PF-02341066) In Healthy Volunteers; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
56	ICTRP. 2015. A Phase 1, Open Label, Dose Escalation, Single Oral Dose Study In Japanese Healthy Male Volunteers To Investigate The Safety, Tolerability And Pharmacokinetics Of PF-02341066; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
57	ICTRP. 2015. A Phase 1, Open Label, Single Dose, Randomized, Cross-Over Study To Estimate The Effect Of Esomeprazole On The Pharmacokinetics Of Crizotinib In Healthy Volunteers; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
58	ICTRP. 2015. A Phase 1, Open-label, Crossover Taste And Pharmacokinetic Study In Healthy Adult Volunteers To Evaluate The Palatability And Estimate The Bioavailability Of Three Prototype Formulations Of Crizotinib; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
59	ICTRP. 2015. A Phase 1, Open-label, Dose Escalation Study To Evaluate Safety, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Combined Oral C-met/Alk Inhibitor (Pf-02341066) And Pan-her Inhibitor (Pf-00299804) In Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
60	ICTRP. 2015. A Phase 1, Open-Label, Dose Escalation Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Combined Oral C-Met/ALK Inhibitor (PF-02341066) and Pan-Her Inhibitor (PF-0299804) in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
61	ICTRP. 2015. A Phase 1, Open-Label, Single Dose, Randomized, Cross-Over Relative Bioavailability Study Comparing An Oral Liquid Formulation To A Formulated Capsule Of Crizotinib (PF 02341066) In Healthy Volunteers; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
62	ICTRP. 2015. A Phase 1, Single Dose Bioequivalence And Food Effect Study In Healthy Volunteers Comparing The Commercial Image Capsules To The Immediate Release Tablets And Powder In Capsule Formulations Of Crizotinib (PF-02341066), And The Commercial Image Capsule In The Fasted To Fed State; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	Al
63	ICTRP. 2015. A Phase 1, Single Dose, Randomized, Cross-Over Absolute Bioavailability Study In Healthy Volunteers Comparing Oral To Intravenous Administration Of Crizotinib (PF-02341066); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
64	ICTRP. 2015. A Phase 1B, Open-Label, Dose Escalation Study To Evaluate Safety, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Crizotinib (PF-02341066) Plus VEGF Inhibitor Combinations In Patients With Advanced Solid Tumors; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
65	ICTRP. 2015. A Phase I Relative Bioavailability Study To Compare The Powder-In-Capsule And Immediate Release Tablet Of PF-02341066 In Healthy Volunteers; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
66	ICTRP. 2015. A Phase I, Single Dose, Parallel-Group Study To Evaluate The Pharmacokinetics Of Crizotinib (PF-02341066) In Subjects With Impaired Renal Function; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
67	ICTRP. 2015. A Phase II, Multicenter, Single-arm Study of Oral LDK378 in Crizotinib naïve Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
68	ICTRP. 2015. A Phase One Open-Label Single-Radiolabeled Dose Study To Investigate The Absorption, Metabolism And Excretion Of [14C]PF-02341066 In Healthy Male Volunteers; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
69	ICTRP. 2015. A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients with ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated with Crizotinib - NA; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
70	ICTRP. 2015. A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients With ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
71	ICTRP. 2015. A Study In Trained Taste Panel Healthy Adult Volunteers To Investigate The Palatability Of Select Formulations Of Crizotinib Oral Liquid; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
72	ICTRP. 2015. An Exploratory Study Of Crizotinib Efficacy In Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase Translocation Determined By Different Molecular Diagnostic Methods; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
73	ICTRP. 2015. AN OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE I/II TRIAL OF RO5424802 GIVEN ORALLY TO NON - SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WHO HAVE ALK MUTATION AND FAILED CRIZOTINIB TREATMENT; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	Al
74	ICTRP. 2015. Crizotinib in pretreated metastatic non-small-cell lung cancer with MET amplification or ROS1 translocation (METROS) - METROS; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A6

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
75	ICTRP. 2015. Crizotinib in Pretreated Metastatic Non-small-cell Lung Cancer With MET Amplification or ROS1 Translocation (METROS); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A6
76	ICTRP. 2015. Kidney Cancer Integrated Therapy (KIT) - Personalized integrated therapy for patients with advanced kidney cancer - KIT; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
77	ICTRP. 2015. National lung matrix: multi-drug phase II trial in non-small cell (NSC) lung cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A6
78	ICTRP. 2015. Phase 1/2, Open Label, Randomized Study Of The Safety, Efficacy, And Pharmacokinetics Of Erlotinib With Or Without Pf 02341066 In Patients With Advanced Non Small Cell Adenocarcinoma Of The Lung; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
79	ICTRP. 2015. Phase 2 Open-label Single Arm Study Of The Efficacy And Safety Of Crizotinib In East Asian Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring A Translocation Or Inversion Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
80	ICTRP. 2015. Phase 3, Randomized, Open-label Study Of The Efficacy And Safety Of Crizotinib Versus Pemetrexed/Cisplatin Or Pemetrexed/Carboplatin In Previously Untreated Patients With Non-squamous Carcinoma Of The Lung Harboring A Translocation Or Inversion Event Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (Alk) Gene Locus; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	Al
81	ICTRP. 2015. Phase 3, Randomized, Open-label Study Of The Efficacy And Safety Of Pf-02341066 Versus Standard Of Care Chemotherapy (Pemetrexed Or Docetaxel) In Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (Nsclc) Harboring A Translocation Or Inversion Event Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (Alk) Gene Locus; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
82	ICTRP. 2015. Phase Ib, Open-label, Multicenter, Dose-escalation Study Followed by an Extension Phase to Evaluate the Safety and Activity of the Combination of Crizotinib With Temozolomide and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	Al
83	ICTRP. 2015. Pilot Study of Crizotinib in Relapsed ALK+ Lymphomas; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
84	ICTRP. 2016. A Master Protocol of Phase 1/2 Studies of Nivolumab in Advanced NSCLC Using Nivolumab as Maintenance After Induction Chemotherapy or as First-line Treatment Alone or in Combination With Standard of Care Therapies (CheckMate 370: CHECKpoint Pathway and nivoluMAb Clinical Trial Evaluation 370); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
85	ICTRP. 2016. A Multicentre, Open-label, Randomised, Controlled Study of Molecularly Precision Target Therapy Based on Tumor Molecular Profiling With GEMOX in Advanced or Recurrent Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
86	ICTRP. 2016. A phase 1 study of cisplatin/pemetrexed/crizotinib followed by maintenance crizotinib in patients with stage 3B or 4 EML4-ALK positive non-small-cell lung cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
87	ICTRP. 2016. A Phase 1 Study of Crizotinib (IND#105573) in Combination With Conventional Chemotherapy for Relapsed or Refractory Solid Tumors or	A1

Nummer	Registereintrag	
	Anaplastic Large Cell Lymphoma; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
88	ICTRP. 2016. A Phase 1 Study of Crizotinib in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Before or After Progression on Docetaxel; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/[Zugriff am: 01.08.2016].	
89	ICTRP. 2016. A phase 1B study of crizotinib either in combination or as single agent in pediatric patients with ALK, ROS1 or MET positive malignancies - Crizotinib study; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
90	ICTRP. 2016. A Phase 1b Study Of Crizotinib In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) In Patients With Untreated Advanced ALK-Translocated Non Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
91	ICTRP. 2016. A Phase 1b, Open Label, Dose Escalation Study To Evaluate Safety, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Axitinib (AG-013736) In Combination With Crizotinib (PF-02341066) In Patients With Advanced Solid Tumors; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
92	ICTRP. 2016. A Phase 1b/2, Open Label, Dose Finding Study To Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Avelumab (MSB0010718C) In Combination With Either Crizotinib Or PF06463922 In Patients With Advanced Or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer Javelin Lung 101; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
93	ICTRP. 2016. A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) versus Crizotinib in Patients with ALK-positive Advanced Lung Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
94	ICTRP. 2016. A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) Versus Crizotinib in Patients With ALK-positive Advanced Lung Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
95	ICTRP. 2016. A Phase I Study of Crizotinib and Ganetespib (STA-9090) in ALK Positive Lung Cancers; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
96	ICTRP. 2016. A Phase I Study To Evaluate The Effect Of Hepatic Impairment On The Pharmacokinetics And Safety Of Crizotinib In Advanced Cancer Patients; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
97	ICTRP. 2016. A Phase I Trial of Dasatinib in Combination With Crizotinib in Patients With Advanced Malignancies; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
98	ICTRP. 2016. A Phase I Trial of Sorafenib (CRAF, BRAF, KIT, RET, VEGFR, PDGFR Inhibitor) or Crizotinib (MET, ALK, ROS1 Inhibitor) in Combination With Vemurafenib (BRAF Inhibitor) in Patients With Advanced Malignancies; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
99	ICTRP. 2016. A Phase I/II Study of PF-02341066, an Oral Small Molecule Inhibitor of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) and c-Met, in Children With Relapsed/Refractory Solid Tumors, Primary CNS Tumors, and Anaplastic Large Cell Lymphoma; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
100	ICTRP. 2016. A Phase I/II, Multicenter, Open-label, Single-arm Study of LDK378, Administered Orally in Adult Chinese Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously	A1

Nummer		
	Treated With Crizotinib Study Type: Interventional; Abrufbar unter:	
101	http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016]. ICTRP. 2016. A Phase IB Study of Crizotinib (XALKORI) and Sunitinib (SUTENT) in Metastatic Breast Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
102	ICTRP. 2016. A Phase II, Multicenter, Single-arm Study of Oral LDK378 in Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
103	ICTRP. 2016. A Phase III Double-Blind Trial for Surgically Resected Early Stage Non-small Cell Lung Cancer: Crizotinib Versus Placebo for Patients With Tumors Harboring the Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Fusion Protein; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
104	ICTRP. 2016. A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-label Study of Oral LDK378 Versus Standard Chemotherapy in Adult Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer Who Have Been Treated Previously With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	Al
105	ICTRP. 2016. A Phase IV Multicenter Trial to Evaluate Real-world Pharmacoeconomics of Crizotinib and Its Companion Diagnostic Test in Advanced ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
106	ICTRP. 2016. A Phase IV Multicenter Trial to Evaluate the Resistance Mechanisms and Real-world Pharmacoeconomics of Crizotinib and Its Companion Diagnostic Test in Advanced ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/[Zugriff am: 01.08.2016].	Al
107	ICTRP. 2016. A Pilot Study of Crizotinib in Patients With c-MET Positive Gastric Adenocarcinoma as a Third-line Chemotherapy; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
108	ICTRP. 2016. A Randomized Phase II Study of Individualized Combined Modality Therapy for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
109	ICTRP. 2016. A Randomized Phase II Trial of Brentuximab Vedotin (SGN35, NSC# 749710), or Crizotinib (NSC#749005, Commercially Labeled) in Combination With Chemotherapy for Newly Diagnosed Patients With Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) IND # 117117; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
110	ICTRP. 2016. A Randomized, Phase II Efficacy Assessment of Multiple MET Kinase Inhibitors (Cabozantinib [NSC #761968], Crizotinib [NSC #749005], Savolitinib [NSC #785348], and Sunitinib [NSC #736511]) in Metastatic A1 Papillary Renal Carcinoma (PAPMET); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
111	ICTRP. 2016. A Sequential Phase I study of MEK1/2 inhibitors PD-0325901 or Binimetinib combined with cMET inhibitor PF-02341066 in Patients with RAS Mutant and RAS Wild Type (with aberrant c-MET) Colorectal Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
112	ICTRP. 2016. A Study of HSP90 Inhibitor AT13387 Alone and in Combination With Crizotinib in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A2

Nummer			
113	ICTRP. 2016. A Two Steps Phase I Trial of Pazopanib or Pemetrexed in Combination With Crizotinib Followed by the Triplet, Crizotinib Plus Pazopanib Plus Pemetrexed in Patients With Advanced Malignancies; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	Abrufbar A1	
114	ICTRP. 2016. An Observational Research on Relationship Between c-Met Gene Polymorphism, Promoter Methylation Level, Related Drug Metabolism Enzymes and Crizotinib's Hepatic Toxicity in Non-small Cell Lung Cancer Patients; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].		
115	ICTRP. 2016. Crizotinib (Xalkori (Registered)) Expanded Access Protocol For The Treatment Of Japanese Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring A Translocation Or Inversion Involving The ROS1 Oncogene; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A4	
116	ICTRP. 2016. Crizotinib (Xalkori(Registered)) Expanded Access Protocol For The Treatment Of Adult Or Pediatric Patients With Solid Or Hematologic Malignancies That Harbor A Crizotinib-Sensitive Molecular Alteration But Who Are Unable To Swallow Crizotinib Capsules; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A4	
117	ICTRP. 2016. Cross-tumoral Phase 2 Clinical Trial Exploring Crizotinib (PF-02341066) in Patients With Advanced Tumors Induced by Causal Alterations of ALK and/or MET ("CREATE"); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/[Zugriff am: 01.08.2016].		
118	ICTRP. 2016. Efficacy and safety of oral granisetron and dexamethasone for crizotinib-induced nausea and vomiting in patient with non-small cell lung cancer (NSCLC); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1	
119	ICTRP. 2016. Efficacy of crizotinib in alectinib-refractory patients with NSCLC harboring EML4-ALK; phaseII trial (OLCSG1405); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].		
120	ICTRP. 2016. Evaluation of Combination Checkpoint Inhibitor Plus Targeted Inhibitor (Erlotinib or Crizotinib) for EGFR or ALK Mutated Stage IV Nonsmall Cell Lung Cancer: Phase Ib With Expansion Cohorts; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1	
121	ICTRP. 2016. Genomics-Based Target Therapy for Children With Relapsed or Refractory Malignancy; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1	
122	ICTRP. 2016. LCI-GU-URO-CRI-001: A Phase II Study of Crizotinib in Patients With c-MET or RON-Positive Metastatic Urothelial Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1	
123	ICTRP. 2016. Low-dose Decitabine plus Crizotinib in EGFR-mutation-positive advanced non-small cell lung cancer patients: A open-label, single-arm phase II study; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].		
124	ICTRP. 2016. Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A6	
125	ICTRP. 2016. Molecular Determinants of Acquired Clinical Resistance to Crizotinib in Non-small Cell Lung Cancer Harboring a Translocation or Inversion Event Involving the ALK Gene Locus; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1	

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium	
126	ICTRP. 2016. Multicenter study on the Pharmacokinetics and pharmacogenetics of crizotinib in patients with ALK fusion gene positive NSCLC; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1	
127	ICTRP. 2016. Open-label randomized PhaseIII Study of the Efficacy and Safety of CH5424802(AF802) in ALK-Positive Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer with Crizotinib control; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1	
128	ICTRP. 2016. PEDS-PLAN - Pediatric Precision Laboratory Advanced Neuroblastoma Therapy- A Pilot Study Using Molecular Guided Therapy With Induction Chemotherapy Followed by Maintenance With DFMO for Subjects With Newly Diagnosed High-Risk Neuroblastoma; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1	
129	ICTRP. 2016. Personalized Adaptive Radiation Therapy With Individualized Systemic Targeted Therapy (PARTIST) for Locally Advanced, Non-small Cell Lung Cancer With Genomic Driver Mutations; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1	
130	ICTRP. 2016. Pharmacokinetic study of crizotinib in Japanese patients with ALK fusion gene positive Non-small cell carcinoma; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1	
131	ICTRP. 2016. Phase 1/2 Study Of PF-06463922 (An ALK/ROS1 Tyrosine Kinase Inhibitor) In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Specific Molecular Alterations; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A2	
132	ICTRP. 2016. Phase 1b Open-Label Study Of The Safety And Clinical Activity Of Crizotinib (PF-02341066) In Tumors With Genetic Events Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	Events Involving The rufbar unter:	
133	ICTRP. 2016. Phase 2, Open-Label Single Arm Study Of The Efficacy And Safety Of PF-02341066 In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring A Translocation Or Inversion Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1	
134	ICTRP. 2016. Phase 3 Randomized Study Comparing X-396 to Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1	
135	ICTRP. 2016. Phase 3, Randomized, Open-Label Study Of The Efficacy And Safety Of Crizotinib Versus Pemetrexed/Cisplatin Or Pemetrexed/Carboplatin In Previously Untreated East Asian Patients With Non-Squamous Carcinoma Of The Lung Harboring A Translocation Or Inversion Event Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1	
136	ICTRP. 2016. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF CRIZOTINIB VERSUS PEMETREXED/CISPLATIN OR PEMETREXED/CARBOPLATIN IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH NON-SQUAMOUS CARCINOMA OF THE LUNG HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1	

Nummer	ummer Registereintrag	
137	ICTRP. 2016. Phase I study of Erlotinib and Crizotinib after ALK inhibitor failure in ALK positive advanced Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
138	ICTRP. 2016. Phase I Study of the Combination of Crizotinib and Dasatinib in Pediatric Research Participants With Diffuse Pontine Glioma (DIPG) and High-Grade Glioma (HGG); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
139	ICTRP. 2016. Phase II Trial of Adjuvant Crizotinib in High-Risk Uveal Melanoma Following Definitive Therapy; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
140	ICTRP. 2016. Prospective Observational Study To Identify Patients With Advanced/Metastatic NSCLC And ALK Translocation And To Establish Their Therapeutic Management (IDEALK); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
141	ICTRP. 2016. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS CRIZOTINIB IN TREATMENT NAÏVE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
142	ICTRP. 2016. Randomized, Multicenter, Phase III, Open-Label Study of Alectinib Versus Crizotinib in Asian Patients With Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
143	ICTRP. 2016. Randomized, Multicenter, Phase III, Open-Label Study of Alectinib Versus Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
144	ICTRP. 2016. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
145	ICTRP. 2016. S1300: A Randomized, Phase II Trial of Crizotinib Plus Pemetrexed Versus Pemetrexed Monotherapy in ALK-Positive Non-squamous NSCLC Patients Who Have Progressed Systemically After Previous Clinical Benefit From Crizotinib Monotherapy; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	
146	ICTRP. 2016. Special Investigation Of Xalkori For NSCLC (Regulatory Post Marketing Commitment Plan); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/[Zugriff am: 01.08.2016].	A4
147	ICTRP. 2016. Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 01.08.2016].	

Nummer	mer Registereintrag Au	
148	ICTRP. 2016. The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted Anti-cancer Drugs to determine the Potential Efficacy in Treatment of Advanced Cancers with a Known Molecular Profile; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/[Zugriff am: 01.08.2016].	
149	PharmNet.Bund. 2009. PHASE 2, OPEN-LABEL SINGLE ARM STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	Al
150	PharmNet.Bund. 2009. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 VERSUS STANDARD OF CARE CHEMOTHERAPY (PEMETREXED OR DOCETAXEL) IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	Al
151	PharmNet.Bund. 2010. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF CRIZOTINIB VERSUS PEMETREXED/CISPLATIN OR PEMETREXED/CARBOPLATIN IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH NON-SQUAMOUS CARCINOMA OF THE LUNG HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTICLYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS; Abrufbar unter: https://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	
152	PharmNet.Bund. 2011. Cross-tumoral Phase 2 clinical trial exploring Crizotinib (PF-02341066) in patients with advanced tumours induced by causal alterations of either ALK or MET; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	Al
153	PharmNet.Bund. 2012. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	
154	PharmNet.Bund. 2012. A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	
155	PharmNet.Bund. 2012. AN OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE I/II TRIAL OF RO5424802 GIVEN ORALLY TO NON - SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WHO HAVE ALK MUTATION AND FAILED CRIZOTINIB TREATMENT; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	A1

Nummer	PharmNet.Bund. 2013. A phase III multicenter, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, non-squamous non-small cell lung cancer; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	
156		
157	PharmNet.Bund. 2013. A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients with ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated with Crizotinib; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	A1
158	PharmNet.Bund. 2013. A Randomized Phase 2, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study Comparing Pemetrexed in Combination with TH-302 vs. Pemetrexed in Combination with Placebo as Second-line Chemotherapy for Advanced Non-Squamous, Non-Small Cell Lung Cancer; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
159	PharmNet.Bund. 2013. Phase 1/2 study of PF-06463922 (an ALK/ROS1 tyrosine kinase inhibitor) in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring specific molecular alterations; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	
160	PharmNet.Bund. 2013. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS CRIZOTINIB IN TREATMENT NAÏVE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	Al
161	PharmNet.Bund. 2014. A phase II, multi-center, open-label, five-arm study to evaluate the efficacy and safety of oral ceritinib treatment for patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) metastatic to the brain and/or to leptomeninges; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	A2
162	PharmNet.Bund. 2014. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH HER2 IHC-POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE RECEIVED AT LEAST ONE PRIOR CHEMOTHERAPY REGIMEN; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	A1

Nummer	PharmNet.Bund. 2014. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+NAB-PACLITAXEL FOR CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	
163		
164	PharmNet.Bund. 2014. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDYEVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITHCARBOPLATIN+PACLITAXEL OR ATEZOLIZUMAB IN COMBINATION WITHCARBOPLATIN+NAB-PACLITAXEL VERSUSCARBOPLATIN+NAB-PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTSWITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	
165	PharmNet.Bund. 2014. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN+PACLITAXEL+BEVACIZUMAB IN CHEMOTHERAPY-NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	
166	PharmNet.Bund. 2014. A prospective phase II, randomized multi-center trial of a biomodulatory treatment with metronomic low-dose treosulfan, pioglitazone and clarithromycin versus nivolumab or docetaxel plus nintedanib in patients with squamous cell lung cancer and non- squamous cell lung cancer, respectively, after platin failure (ModuLung); Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	
167	PharmNet.Bund. 2015. AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, GLOBAL PHASE 2 BASKET STUDY OF ENTRECTINIB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC SOLID TUMORS THAT HARBOR NTRK1/2/3, ROS1, OR ALK GENE REARRANGEMENTS; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	A2

Nummer	Registereintrag	Ausschluss- kriterium
168	PharmNet.Bund. 2015. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB; Abrufbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 01.08.2016].	Al

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 4-95 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 4-95 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie A8081001

Itema	Charakteristikum	Studieninformation		
Studie	Studienziel			
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziele:		
		Bestimmen des Sicherheitsprofils von Crizotinib		
		Erfassen von Evidenz der antitumorspezifischen Aktivität von Crizotinib		
		Bestimmen des pharmakokinetischen Profils nach oraler Verabreichung von Crizotinib		
Metho	den			
3	Studiendesign			
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Einarmige, multizentrische Phase I Studie. Die gesamte Studienpopulation setzt sich aus verschiedenen Kohorten zusammen: u.a. ALK-positive Patienten, ALK-negative Patienten, ROS1-positive Patienten.		
		Für eine detaillierte Kohortenbeschreibung s. Studienbericht. Im Rahmen dieses Dossiers wird ausschließlich die Kohorte der ROS1-positiven Patienten dargestellt.		
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Für das Studienprotokoll wurden insgesamt 20 Amendments erstellt. Die Aufnahme von ROS1- positiven Patienten wurde in Amendment 12 eingeführt. Im Folgenden werden die Änderungen ab Amendment 13 aufgeführt, die für die Kohorte der ROS1-positiven Patienten relevant sind.		
		Amendment 13:		
		Kriterien bzgl. des Vorhofflimmerns verändert; Einschränkungen bzgl. Coumadin-Dosierung entfernt; Zeitpunkte der PK-Erhebung für ALK- negative und asiatische Patienten angepasst.		
		Amendment 14:		
		Veränderung des Intervalls bzgl. der Überwachung des Überlebens; Entfernen der Kriterien der Nahrungsaufnahme vor dem zweiten Zyklus; Ergänzen der Erhebung der aktiven Metaboliten zusätzlich zum Ausgangsmaterial.		
		Amendment 15:		
		Hinzufügen von Pneumonitis als potentielles UE zum Safety Monitoring; Ausschlusskriterien für Patienten mit interstitieller Fibrose oder Lungenkrankheit; Hinzufügen von Leitlinien zur Behandlung von ausgewählten UE mit Bezug zu Crizotinib.		
		Amendment 16:		
		Leitfaden für das Monitoring bei Patienten mit renalen Zysten bzw. für die Behandlung		

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		potentieller durch die Medikation verursachter Leberschäden; Erhöhung der Patientenzahl; Entfernen von Voraussetzungen der Dosierung an Tag -7; Änderung der minimalen Anzahl von Blutplättchen als Einschlusskriterium; Verdeutlichung der Schwellenwerte der Dosisreduktion und Anpassung der Behandlungsrichtlinien; Genehmigung der flüssigen Darreichungsform alternativ zu Tabletten; Verdeutlichung der Richtlinie bzgl. der ophtalmologischen Untersuchung; Anpassung des Umgangs mit unerwünschten Ereignissen konform zu den Standards des Sponsors.
		Amendment 17:
		Hinzufügen einer zweiten ALK-negativen Kohorte; noch detailliertere Darstellung der Richtlinie bzgl. der ophtalmologischen Untersuchung.
		Amendment 18:
		Rationale für die geplante Anzahl einzuschließender ROS1-positiver Patienten; Anpassen der Begleitmedikation in Konsistenz zu allen Studien mit Crizotinib; Festlegung der Häufigkeit bildgebender Diagnostik bei Patienten mit renaler Zyste; Anpassung des Umgangs mit unerwünschten Ereignissen konform zu den Standards des Sponsors.
		Amendment 19:
		Appendizes zur Kohortenbeschreibung der ROS1- positiven sowie der ALK-negativen Patienten; Klarstellung, dass Patienten mit Gilberts Syndrom eingeschlossen werden dürfen; Patienten mit folgenden Erkrankungen innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn sind geeignet für die Studienteilnahme: Myokardinfarkt, schwere/instabile Angina, koronarer/peripherer Bypass, kongestives Herzversagen, zerebrovaskulärer Vorfall (u.a. transienter ischämischer Anfall oder pulmonaler Embolus).
		Amendment 20:
		Hinzufügen einer jährlichen ophtalmologischen Untersuchung für Patienten mit erweitertem ophtalmologischen Tests; Messungen des Innendrucks sollte jeweils zweimal pro Auge erfolgen, bei Abweichungen um mehr als 2 mmHg sollte eine dritte Messung durchgeführt werden; einige Ausschlusskriterien wurden an die Formulierungen der <i>investigator</i> 's brochure bzw. an die Standards des Sponsors angepasst; Ausschlusskriterium bzgl. QTc: Patienten mit QTc > 470 msek und < 490 msek und mit einem Rechtsschenkelblock oder einem implantierten Herzschrittmacher dürfen an der Studie teilnehmen; Zentren, die dem Western Institutional Review Board angehören, dürfen keine Patienten

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		einschließen, die nicht in der Lage sind, ihr persönliches Einverständnis zu geben; bildgebende Diagnostik des Tumors sollte zum Zeitpunkt EOT nicht durchgeführt werden, falls innerhalb von sechs Wochen vor Einnahme der letzten Crizotinib-Dosis bildgebende Verfahren erfolgt waren; Vorgaben für das Erstellen und das Verschicken von Tumorbildern für die ROS1-positiven Patienten an das unabhängige Komitee; Erhöhen der Fallzahl der ROS1-positiven Kohorte von 30 auf 50 Patienten.
		Anmerkung: Die Studie A8081001 war ursprünglich nicht dahingehend geplant, explizit ROS1-positive Patienten zu untersuchen. Die Kohorte der ROS1-postiven Patienten wurde erst im Laufe der Studiendurchführung definiert und eingeschlossen. Der Großteil der in diesem Dossier dargestellten ROS1-positiven Patienten (n=50) entstammen dieser Kohorte. Weitere drei Patienten stammen aus der ursprünglichen ALK-negativen Kohorte. Alle 53 Patienten wurden im Studienbericht zusammengefasst ausgewertet, lediglich für die unabhängige radiologische Tumorbeurteilung der objektiven Ansprechrate liegt die Auswertung ausschließlich für die 50 Patienten der ROS1-positiven Kohorte vor.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden /	Einschlusskriterien:
	Patienten	Histologisch diagnostiziertes NSCLC mit positiven chromosomalen Translokationen auf dem ROS-Gen, die mind. die Fusionsereignisse von CD74-ROS und SLC34A2-ROS betreffen.
		Nach RECIST messbarer Tumor; in Einzelfällen können nach Rücksprache mit dem Sponsor auch Patienten mit nicht-messbaren Tumoren eingeschlossen werden.
		3. Fähigkeit, mind. 2 Behandlungszyklen zu erhalten (nach Einschätzung des Prüfarztes).
		4. Weiblich oder männlich, min. 18 Jahre alt. 5. ECOG-PS = 0 oder 1; in Ausnahmefällen auch ECOG-PS = 2.
		6. Keine akuten toxischen Auswirkungen (Grad 2 oder höher) vorheriger Therapien/Operationen (Ausnahme: Alopezie).
		7. Adäquate Organfunktion nach den Kriterien Leberfunktion, AST, ALT, Serumbilirubin, Neutrophilen- und Thrombozytenzahl, Hämoglobin, Serumkreatinin.
		8. Unterzeichnete und datierte Einverständniserklärung des Patienten (bzw. dessen Bevollmächtigten).
		9. Bereitschaft und Befähigung, den vorgesehenen

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		Untersuchungen, Behandlungsplänen, Labortests und anderen Studienmaßnahmen nachzukommen.
		Ausschlusskriterien:
		Größere Operation, Strahlentherapie oder systemische Tumortherapie innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studienstart.
		2. Vorangegangene hochdosierte Chemotherapie mit Stammzelltherapie.
		3. Kriterium irrelevant für die ROS1-Kohorte.
		4. Laufende Teilnahme an einer anderen klinischen Studie.
		5. Hirnmetastasen, Rückenmarkkompression, karzinomatöse Meningitis oder leptomeningeale Erkrankung, falls nicht adäquat behandelt und neurologisch stabil für mind. 2 Wochen, und falls keine kontraindizierten Medikamente gemäß der Kriterien 11-13 eingenommen werden.
		6. Vorliegen von mind. einem der folgenden innerhalb der 6 Monate vor Studienbeginn: Myokardinfarkt, schwere/instabile Angina Pectoris, koronarer/peripherer Arterienbypass, kongestives Herzversagen oder zerebrovaskuläres Ereignis inkl. transienter ischämischer Attacke oder pulomonaler Embolus.
		7. Anhaltende Herzrhythmusstörungen von CTCAE-Grad 2 oder höher, unkontrolliertes Vorhofflimmern oder QTc-Intervall > 470 msek.
		8. Bluthochdruck, der medikamentös nicht kontrolliert werden kann.
		9. Schwangerschaft oder Stillzeit.
		10. Andere schwere akute oder chronische medizinische oder psychiatrische Umstände oder Laborwertabweichungen, die nach Beurteilung des Prüfarztes und/oder Sponsors zusammen mit der Studienteilnahme oder Studienmedikation ein übermäßiges Risiko enthalten, so dass die Patienten für die Studienteilnahme ungeeignet sind.
		11. Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren innerhalb 7 Tage vor Studienbeginn.
		12. Einnahme von starken CYP3A4-Induktoren innerhalb 12 Tage vor Studienbeginn.
		13. CYP3A4-Substrate als Begleitmedikation mit enger therapeutischer Indikation.
		14. Kriterium irrelevant für die ROS1-Kohorte.
		15. Patienten mit interstitieller Fibrose oder interstitieller Lungenerkrankung.

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		HIV-Infektion war bis zum Amendment 16 des Studienprotokolls ebenfalls ein Ausschlussgrund.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	8 Zentren in USA, Australien und Südkorea (für die ROS1-positive Kohorte)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Critzotinib wurde oral in der Dosierung 250 mg BID verabreicht. Die Einnahme erfolgte in Tablettenform (zwei Tabletten mit jeweils 100 mg und eine Tablette mit 50 mg). In Ausnahmefällen konnte Crizotinib auch in Form einer flüssigen Lösung (25 mg/mL) oral verabreicht werden. Zwischen den Einnahmezeiten sollten ca. 12 Stunden liegen.
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	Wirksamkeitsendpunkte: ORR (Overall Response Rate) DCR (Disease Control Rate) DR (Duration of Response) TTR (Time to Tumor Response) PFS (Progression Free Survival) TTP (Time to Progression) OS (Overall Survival) Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 und nach 12 Monaten PK-Endpunkte: Plasma-Konzentrationen von Crizotinib Sicherheitsendpunkte: Unerwünschte Ereignisse EKG-Werte QT und korrigiertes QT (QTcB bzw. QTcF) PR Intervall QRS-Komplex Vitalparameter Laborparameter Ophtalmologische Untersuchungen
		Die Beurteilung des Tumors erfolgte mittels CT oder MRT. Diese wurde zu Studienbeginn sowie alle 8 Wochen und nach Behandlungsende durchgeführt oder bei Verdacht auf Tumorprogression bzw. zur Bestätigung von CR oder PR. Jedes Bildmaterial wurde nach RECIST bewertet und an ein unabhängiges Gremium zur Beurteilung geschickt.

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		Follow-Up Daten zum Gesamtüberleben wurden mind. ein Jahr lang mind. alle 3 Monate nach Absetzen von Crizotinib erhoben.
		Unerwünschte Ereignisse wurden auf einem eigenen Fragebogen dokumentiert, falls das Auftreten des Ereignisses zwischen Einnahme der ersten Dosis und 28 Tage nach der letzten Dosis erfolgte.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es erfolgten keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn. Lediglich verschiedene Kohorten wurden im Laufe der Studie ergänzt. So wurde die hier beschriebene Kohorte der ROS1-positiven Patienten erst während der eigentlichen Studienlaufzeit eingeführt. Diese ROS1-positive Kohorte wurde ab dem 12. Amendment des Studienprotokolls definiert.
7	Fallzahl	
7a 7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen	ROS1-positive Kohorte: Es war geplant, 30 ROS1-positive Patienten in die Kohorte aufzunehmen. Diese Anzahl beruht auf der Annahme, dass 27 Patienten bzgl. der ORR ausgewertet werden können. Mit 27 Patienten beträgt die statistische Power mind. 85% bei einem einseitigen Fehler erster Art von 0,05%, dass die Nullhypothese ORR ≤ 10% beträgt und die Alternativhypothese ORR ≥ 30% (95%-Konfidenzintervall). Die Nullhypothese wird folglich verworfen, falls mind. sechs Patienten mit objektivem Ansprechen unter den 27 Patienten beobachtet werden. Es waren a priori keine Zwischenanalysen geplant. Die Studie konnte in folgenden Fällen abgebrochen
	vorzeitigen Studienabbruch	werden: behördliche Entscheidung, ethische Aspekt, Sicherheitsbedenken oder Entwicklungsstop von Crizotinib. Es kam jedoch bis dato zu keinem Studienabbruch.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Studie war einarmig, es wurde daher keine Randomisierung durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	nicht zutreffend (s. 8a)
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	nicht zutreffend (s. 8a)
10	Randomisierung, Durchführung	nicht zutreffend (s. 8a)

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde offen durchgeführt, es handelt sich um eine sog. Open-Label-Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht zutreffend, da einarmige Studie
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	binäre Zielgrößen: Prozentwerte inkl. exakten zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen
		kategoriale Zielgrößen: Anzahl und Prozentwerte für jede Kategorie
		kontinuierliche Zielgrößen: deskriptive Maßzahlen (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum)
		Time-to-Event Analysen: mediane Ereigniszeiten inkl. zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen anhand der Kaplan-Meier Methode; graphische Darstellung mittels Kaplan-Meier Kurven
		Es wurden keine Hypothesentests anhand dieser einarmigen, explorativen Studien durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es war geplant, Subgruppenanalysen für folgende Faktoren durchzuführen:
		Anzahl/Spezifikation vorheriger Therapien im Indikationsgebiet
		• ECOG-PS (0 vs. 1)
		 Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) Geschlecht
		Rasse (Asiaten vs. Nicht-Asiaten)
		Abhängig von der jeweiligen Fallzahl kann auch auf Patientenlistings verwiesen werden.
Resulta	ate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	Crizotinib 250 mg BID
	a) randomisiert wurden,	a) nicht zutreffend
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	b) 53

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	c) 53
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (Einschluss des ersten ROS1- positiven Patienten): 15.10.2010 Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts: 30.11.2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.
a: nach	1 CONSORT 2010.	

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 17: Flussdiagramm der Studie A8081001

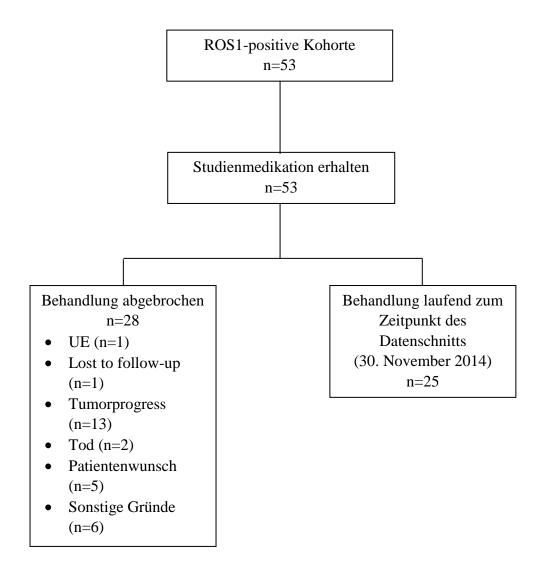


Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Goto 2016

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	
Studie	Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von Crizotinib bei ost- asiatischen Patienten mit fortgeschrittenem ROS1- positiven NSCLC	
Metho	den		
3	Studiendesign		
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Einarmige, multizentrische Phase II Studie.	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine bekannt	
4	Probanden / Patienten		
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden /	Einschlusskriterien:	
	Patienten	Histologisch oder zytologisch diagnostiziertes fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC.	
		Unbehandelte Patienten oder Patienten mit maximal drei systemischen NSCLC-Vorbehandlungen.	
		3. Positiv bzgl. des ROS1-Gens	
		4. Negativ bzgl. des ALK-Gens	
		5. Patienten mit Hirnmetastasen sollten asymptomatisch sein oder – falls behandelt – in neurologisch stabilem Zustand für mind. 2 Wochen und ohne kontraindizierte Medikation.	
		6. Jedwede Vortherapie sollte mind. 2 Wochen vor Einnahme der Studienmedikation abgeschlossen sein.	
		7. Mind. eine nach RECIST 1.1 messbare Tumorläsion.	
		8. Weiblich oder männlich, min. 18 Jahre alt.	
		9.ECOG-PS = 0 oder 1.	
		10. Adäquate Organfunktion	
		11. Unterzeichnete und datierte Einverständniserklärung	
		12. Fähigkeit, mind. 2 Behandlungszyklen zu erhalten (nach Einschätzung des Prüfarztes).	
		13. Bereitschaft und Befähigung, den	
		vorgesehenen Untersuchungen, Behandlungsplänen, Labortests und anderen Studienmaßnahmen nachzukommen inklusive der vom Patienten auszufüllenden PRO- Fragebögen.	
		14. Einverständnis über die Anwendung effektiver Kontrazeption während der Studiendauer und 90 Tage im Anschluss an die Behandlung.	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Item ^a	Charakteristikum	 Ausschlusskriterien: Laufende Teilnahme an einer anderen klinischen Studie. Vorherige Therapie, die gegen ALK bzw. ROS1-Fusionsgen gerichtet ist. Kompression des Rückenmarks mit folgender Ausnahme: behandelt mit nachfolgend guter Schmerzkontrolle und stabilem Zustand oder wiederhergestellter neurologischer Funktion, karzinomatöser Meningitis oder leptomeningealer Erkrankung. Bekannte interstitielle Fibrose oder interstitielle Lungenerkrankung. Vorliegen von mind. einem der folgenden innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn: Myokardinfarkt, schwere/instabile Angina Pectoris, koronarer/peripherer Arterienbypass, kongestives Herzversagen oder zerebrovaskuläres Ereignis inkl. transienter ischämischer Attacke. Anhaltende Herzrhythmusstörungen von CTCAE-Grad 2 oder höher, unkontrolliertes Vorhofflimmern oder QTc-Intervall > 470 msek. Schwangerschaft oder Stillzeit. Einnahme von Medikation oder Essen, welche als CYP3A4-Inhibitoren bzw. –Induktoren
		Vorhofflimmern oder QTc-Intervall > 470 msek. 7. Schwangerschaft oder Stillzeit. 8. Einnahme von Medikation oder Essen, welche als CYP3A4-Inhibitoren bzw. –Induktoren bekannt sind. 9. Einnahme weiterer Antitumor-Medikation inkl. traditioneller chinesischer Medizin auf der SFDA
		(State Food and Drug Administration)-Liste. 10. Vorliegen einer aktiven malignen Erkrankung innerhalb der letzten 3 Jahre.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	37 Studienzentren in Südasien (China, Japan, Südkorea und Taiwan)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Critzotinib wurde oral in der Dosierung 250 mg BID verabreicht. Maximal zwei toxizitätsbedingte Dosisreduktionen waren erlaubt: zu 200 mg BID bzw. 250 mg einmal täglich.
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	Wirksamkeitsendpunkte: ORR (Overall Response Rate) DCR (Disease Control Rate) DR (Duration of Response) TTR (Time to Tumor Response) PFS (Progression Free Survival) OS (Overall Survival)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 und nach 12 Monaten
		Sicherheitsendpunkte:
		Unerwünschte Ereignisse
		Laborparameter
		Die Beurteilung des Tumors erfolgte mittels CT oder MRT. Diese wurde zu Studienbeginn sowie alle 8 bzw. 12 (nach 8 Zyklen) Wochen und nach Behandlungsende durchgeführt oder bei Verdacht auf Tumorprogression bzw. zur Bestätigung von CR oder PR. Jedes Bildmaterial wurde nach RECIST bewertet und an ein unabhängiges Gremium zur Beurteilung geschickt.
		Follow-Up Daten zum Gesamtüberleben wurden mind. 18 Monate nach Einschluss des letzten Patienten erhoben.
		Unerwünschte Ereignisse wurden auf einem eigenen Fragebogen dokumentiert, falls das Auftreten des Ereignisses zwischen Einnahme der ersten Dosis und 28 Tage nach der letzten Dosis erfolgte.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es erfolgten keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es war geplant, 110 Patienten in die Studie einzuschließen. Nähere Angaben zur Bestimmung der Fallzahl liegen nicht vor.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren a priori keine Zwischenanalysen geplant. Die Studie konnte in folgenden Fällen abgebrochen werden: behördliche Entscheidung, ethische Aspekte, Sicherheitsbedenken oder Entwicklungsstopp von Crizotinib. Es kam jedoch bis dato zu keinem Studienabbruch.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Studie war einarmig, es wurde daher keine Randomisierung durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	nicht zutreffend (s. 8a)
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	nicht zutreffend (s. 8a)
10	Randomisierung, Durchführung	nicht zutreffend (s. 8a)

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde offen durchgeführt, es handelt sich um eine sog. Open-Label-Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht zutreffend, da einarmige Studie
12	Statistische Methoden	
12a 12b Resulta	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	 binäre Zielgrößen: Prozentwerte ggf. inkl. exakten zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen kategoriale Zielgrößen: Anzahl und Prozentwerte für jede Kategorie kontinuierliche Zielgrößen: deskriptive Maßzahlen (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum) Time-to-Event Analysen: mediane Ereigniszeiten inkl. zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen anhand der Kaplan-Meier Methode; graphische Darstellung mittels Kaplan-Meier Kurven Es wurden keine Hypothesentests anhand dieser einarmigen, explorativen Studien durchgeführt. Es sind keine Angaben zu geplanten Subgruppenanalysen gegeben.
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	Crizotinib 250 mg BID a) nicht zutreffend b) 127 (eingeschlossen: n=129) c) 127
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	$\begin{tabular}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
		Schwangerschaft	n = 1
		Tumorprogression (nach RECIST)	n = 30
		Tumorprogression (ohne RECIST)	n = 1
		Patientenwunsch	n = 5
		sonstige	n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung		
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (Einschluss des ers September 2013 Zeitpunkt des aktuellen Datensch 30.07.2015	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.	
a: nacl	a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 18: Flussdiagramm der Studie Goto 2016

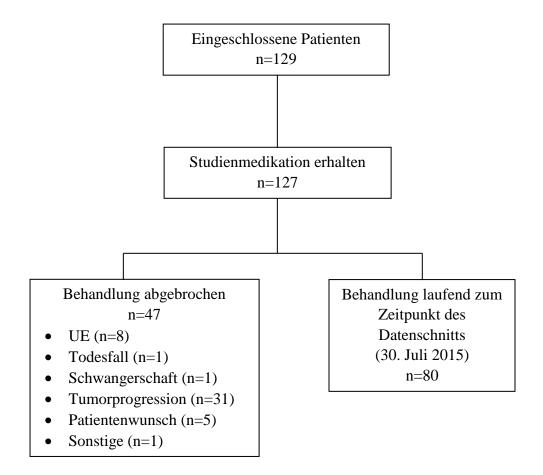


Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Mazières 2015

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	
Studier	Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Charakterisierung von Ergebnissen einer Crizotinib-Behandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem Adenokarzinom der Lunge	
Metho	den		
3	Studiendesign		
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Retrospektive Datenerhebung/Kohortenstudie.	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine bekannt	
4	Probanden / Patienten		
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	 Einschlusskriterien der Gesamtstudie: ROS1-positives Adenokarzinom der Lunge Mindestens eine systemische Vorbehandlung Ausschlusskriterien der Gesamtstudie: Keine Angaben 	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	16 Studienzentren in Frankreich, Schweiz, Italien, Deutschland und Polen	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Critzotinib wurde zwei Mal täglich oral in der Dosierung 250 mg für mindestens zwei Wochen verabreicht.	
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	Berichtet wurden: ORR (Overall Response Rate): Definiert als Complete Response (CR) oder Partial Response (PR) gemäß den RECIST 1.1 Kriterien; gemessen nach 8 Wochen (2 Zyklen). PFS (Progression Free Survival): Zeitintervall zwischen Registrierung und Progress (gemessen anhand der RECIST-Kriterien) oder Tod. Status (lebend/verstorben) Grad 4 Toxizitäten	
		Keine weiteren Angaben.	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt	
7	Fallzahl		
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	keine Angaben zur Bestimmung der Fallzahl.	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Studie war einarmig, es wurde daher keine Randomisierung durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	nicht zutreffend (s. 8a)
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	nicht zutreffend (s. 8a)
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?	nicht zutreffend (s. 8a)
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine retrospektive Datenerhebung, die klinischen Daten wurden in der medizinischen Routineversorgung erhoben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht zutreffend, da einarmige Studie
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	 Keine Angaben zur Planung, berichtet wurde wie folgt: binäre Zielgrößen: Prozentwerte ggf. inkl. exakten zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen kategoriale Zielgrößen: Anzahl und Prozentwerte für jede Kategorie kontinuierliche Zielgrößen: deskriptive Maßzahlen (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum) Time-to-Event Analysen: mediane Ereigniszeiten
		inkl. zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen Es wurden keine Hypothesentests für diese einarmige, explorative Studie durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es sind keine Angaben zu geplanten Subgruppenanalysen gegeben.

Itema	Charakteristikum	Studi	eninformation		
Resulta	ate	•			
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)				
13a 13b	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 Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach	a) b) c) Beha	Crizotinib 250 mg BID nicht zutreffend 31 29 (ORR) bzw. 30 (PFS) andlung abgebrochen	n = 13	
	Randomisierung mit Angabe von Gründen	Fort Tod	schreiten der Erkrankung	n = 5 n = 8	
14	Aufnahme / Rekrutierung	•			
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (Einschluss des ersten Patienten): unbekannt Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts: Unbekannt, vor März 2015 (Publikationsdatum)			
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Retrospektive Analyse, daher vermutlich abgeschlossen			
a: nach	CONSORT 2010.	•			

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 19: Flussdiagramm der Studie Mazières 2015

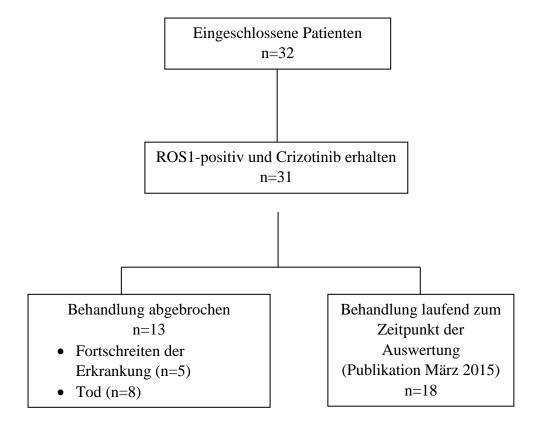


Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Moro-Sibilot 2015

Studie. sich aus 20 u.a. ROS1- len. schließlich die
Studie. sich aus 20 u.a. ROS1- ien. schließlich die
sich aus 20 u.a. ROS1- ien. schließlich die
sich aus 20 u.a. ROS1- ien. schließlich die
sich aus 20 u.a. ROS1- ien. schließlich die
die: hr chrittener oder listologie der auf keine anspricht r te spezifische RON und ≥ 1.0x109/L, t 50x109/L bei mark; ren oder Hb ≥ 8g/L), mL/min tunktion ßer aufgrund dd ALAT ≤ 5x t 3x ULN bei tener Fibrose ohne agnesium- und chalten von
anspromere specification of the specification of t

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Einschränkungen aufgrund der Erkrankung selbst)
		• Lebenserwartung ≥ 3 Monate
		Ausschlusskriterien der Gesamtstudie:
		NSCLC-Patienten mit einer ALK- Translokation
		Geeignete Patienten für den Einschluss in eine offene Studie in Frankreich mit einem Antikrebs-Medikament (inklusive Crizotinib), das bei der gleichen molekularen Mutation wirkt
		Nur Mutationen mit einer Überexpression von ALK, MET, RON, ROS1 oder jedwedes andere Crizotinib-Ziel. Patienten sind nicht geeignet, falls ALK positiv ist
		Patienten mit primärer oder sekundärer ZNS- Erkrankung
		Vorherige Behandlung mit Crizotinib
		Größere Operation oder Tumor-Embolisierung innerhalb von 4 Wochen und kleinere Operation innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament. Gehirnoperationen sind bis 4 Wochen vor dem Start mit Crizotinib bei primären und sekundären zerebralen Tumoren ausgeschlossen
		Patienten mit anderen vorliegenden schweren und/oder unkontrollierten Erkrankungen, die die Teilnahme an der Studie gefährden können, wie zum Beispiel, aber nicht limitiert auf:
		 Innerhalb von 3 Monaten vor Beginn der Studienbehandlung: Myokardinfarkt, schwere/nicht stabile Angina, Koronararterien-/peripherer Bypass oder Schlaganfall inklusive transitorische ischämische Attacke
		 Andauernde Stauungsinsuffizienz
		Angeborenes Long QT Syndrom
		 Puls von ≤ 45 Schlägen/Minute Andauernde Herzrhythmusstörungen von NCI CTCAE ≥ 2, unkontrolliertes Vorhofflimmern jeden Grades oder mit QTcF-Intervall > 470 msec
		 Für Patienten mit einer zerebralen Erkrankung (primär oder sekundär): unkontrollierter Bluthochdruck [definiert als SBP von ≥ 140 mmHg oder DBP von ≥ 90 mmHg]
		Weit ausgebreitete/bilaterale oder bekanntes Vorhandensein einer Grad 3 oder

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		4 interstitiellen Fibrose oder interstitiellen Lungenerkrankung inklusive Pneumonitis, hypersensitive Pneumonitis, interstitielle Pneumonie, interstitielle Lungenerkrankung, oblioterierende Bronchiolitis und Lungenfibrose, aber nicht vorherige bestrahlte Pneumonitis
		 Rückenmarkkompression, außer sie wird behandelt und der Patient erreicht eine gute Schmerzkontrolle und eine stabile oder wiederhergestellte neurologische Funktion
		 Karzinomatöse Meningitis oder leptomeningeale Erkrankung
		 HIV-positiv, aktive Hepatitis A,B oder C oder jegliche andere unkontrollierte Entzündung
		 Andere schwere akute oder chronische psychiatrische Erkrankung oder Nierenerkrankung im Endstadium mit Hämodialyse oder Abnormalitäten bei Laborparametern
		o Bei Patienten mit einer zerebralen Erkrankung: Nachweis mittels MRI oder CT einer realen arteriovenösen Fehlbildung oder ein nicht behandeltes intrakranielles Aneurysma oder kavernöses Angiom oder eine amyloide Angiopahtie oder jegliche neue oder signifikante (≥ Grad 2) intratumorale Blutung, außer Mikroblutungen im T2 gewichteten MRI innerhalb der 14 Tage vor Behandlungsbeginn oder ein kürzlicher und unbehandelter Subduralerguss.
		Patienten, die nicht substituierbare Medikamente einnehmen, die entweder potente CYP3A Inhibitoren oder potente CYP3A Induzierer sind
		Patienten, die nicht substituierbare Medikamente einnehmen, die CYP3A Substrate mit enger therapeutischer Breite
		Patienten mit zerebralen Erkrankungen, die Antithrombozyten Medikamente oder Antikoagulanzien einnehmen, sind nicht geeinget wenn diese Behandlungen nicht 7 Tage vor Tag 1 gestoppt werden können
		Patienten mit verändertem geistigem Status oder mit psychischen, familiären, soziologischen oder geographischen Problemen, die die Compliance potentiell gefährden können
		Individuen unter Freiheitsentzug oder die unter Vormundschaft stehen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	28 Studienzentren in Frankreich
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Critzotinib wurde zwei Mal täglich oral in der Dosierung 250 mg bei Patienten älter als 18 Jahren verabreicht.
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	 ORR (Overall Response Rate): Definiert als Complete Response (CR) oder Partial Response (PR) gemäß den RECIST 1.1 Kriterien; gemessen nach 8 Wochen (2 Zyklen). Sicherheitsprofil: Nebenwirkungen werden bei jedem geplanten Besuch während der gesamten Behandlungs- und Nachbeobachtungsperiode erhoben (ungefähr 2,5 Jahre); für das Berichten von Nebenwirkungen wird die CTCAE (Version 4.4) angewendet. DCR (Disease Control Rate):Prozentsatz der Patienten mit CR, PR und Stable Disease (SD) gemäß RECIST am Ende des 2. (8 Wochen) und 4. (16 Wochen) Zyklus. DR (Duration of Response): Zeitintervall zwischen CR oder PR und Progress, Wiederauftreten oder Tod. PFS (Progression Free Survival): Zeitintervall zwischen Registrierung und Progress (gemessen anhand der RECIST-Kriterien) oder Tod.
		OS (Overall Survival): Zeitintervall zwischen Registrierung und Tod; Patienten, die während der Nachbeobachtung noch leben, werden nach dem letzten Follow-Up-Besuch zensiert.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es erfolgten keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurden 37 Patienten für den Einschluss in die Studie erwartet. Nähere Angaben zur Bestimmung der Fallzahl liegen nicht vor.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Studie war einarmig, es wurde daher keine Randomisierung durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	nicht zutreffend (s. 8a)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	nicht zutreffend (s. 8a)

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte	
	Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer	nicht zutreffend (s. 8a)
	nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde offen durchgeführt, es handelt sich um eine sog. Open-Label-Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht zutreffend, da einarmige Studie
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	 Keine Angaben zur Planung, berichtet wurde wie folgt: binäre Zielgrößen: Prozentwerte ggf. inkl. exakten zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen kategoriale Zielgrößen: Anzahl und Prozentwerte
		für jede Kategorie • kontinuierliche Zielgrößen: deskriptive
		Maßzahlen (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum)
		Es wurden keine Hypothesentests für diese einarmige, explorative Studie durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es sind keine Angaben zu geplanten Subgruppenanalysen gegeben.
Resulta	nte	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	Crizotinib 250 mg BID
	a) randomisiert wurden,	a) nicht zutreffend
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	b) 37 (eingeschlossen: n=39)
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	c) 27

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen	Behandlung abgebrochen n = 13	
	und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Fortschreiten der Erkrankung n = 8	
		UE	
		Tod n = 2	
14	Aufnahme / Rekrutierung		
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (Einschluss des ersten Patienten): August 2013 Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts: 01.03.2015	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.	
a: nach	a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 20: Flussdiagramm der Studie Moro-Sibilot 2015

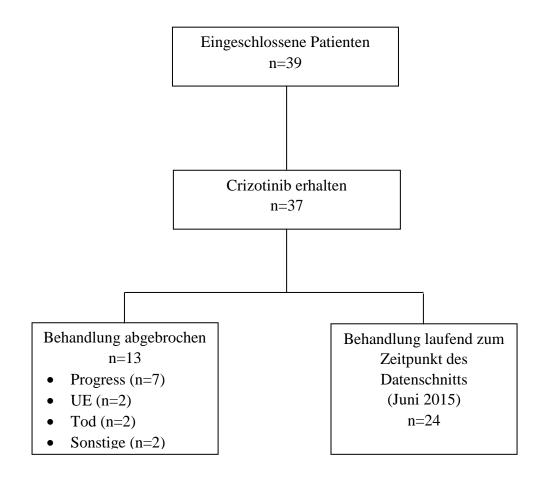


Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Scheffler 2015

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
Studie	Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von Crizotinib bei Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positiven NSCLC	
Metho	den		
3	Studiendesign		
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Einarmige Phase II Studie.	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine bekannt	
4	Probanden / Patienten		
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden /	Einschlusskriterien:	
	Patienten	Adenokarzinom der Lunge vom Stadium IIIB oder IV, lokal fortgeschritten oder metastasiert, vorbehandelt oder nicht vorbehandelt.	
		2. Positiv bzgl. des ROS1-Gens (Zentrallabor, FISH).	
		3. Fähigkeit der oralen Medikationseinnahme.	
		4. Alter > 18 Jahre.	
		$5. \text{ECOG-PS} \leq 2.$	
		6. Lebenserwartung von mind. 12 Wochen.	
		7. Nach RECIST 1.1 messbare Tumorläsion.	
		8. Jedwede Vortherapie sollte mind. 2 Wochen vor Einnahme der Studienmedikation abgeschlossen sein.	
		9. Adäquate Funktion von Knochenmark, Leber und Niere, gemessen innerhalb von 14 Tagen vor Screening.	
		10. Hämoglobin ≥ 8,0 g/dL.	
		11. Absolute Neutrophilen-Zahl ≥ 1.000/mm ³ .	
		12. Thrombozyten-Zahl \geq 50.000 μ L.	
		13. Gesamt-Bilirubin $\leq 2 \times$ über Normalwert.	
		14. ALT, AST und AP ≤ 2,5 × über Normalwert bzw. ≤ 5 × über Normalwert im Fall von Leberbeteiligung.	
		15. PT-INR/PTT $\leq 1.5 \times$ über Normalwert.	
		16. Serum-Kreatinin ≤ 2 × über Normalwert.	
		17. Kreatinin-Clearance ≥ 40 ml/min (Cockcroft-Gault Formel).	
		18. Unterschriebene Einverständniserklärung.	
		19. Negativer Schwangerschaftstest innerhalb von 3 Tagen vor der ersten Dosisgabe für Patientinnen im gebärfähigen Alter.	

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
Itema	Charakteristikum	 Ausschlusskriterien: Vorherige Therapie mit ALK- bzw. ROS1-Inhibitoren. Laufende Teilnahme an einer anderen klinischen Studie. Maligne Begleiterkrankung, die potentielle Auswirkungen auf die Beurteilung der Wirksamkeit hat. Schwangerschaft oder Stillzeit. Einnahme von Medikation oder Essen, welche als CYP3A4-Inhibitoren bzw. –Induktoren bekannt sind. Einnahme von CYP3A4-Substrat mit engem therapeutischem Anwendungsbereich. Aktive Metastasen im ZNS-Bereich. Patienten mit Hirnmetastasen durften eingeschlossen werden, falls sie asymptomatisch für mind. 14 Tage nach der ersten Dosisgabe waren und aktuell keine Steroide einnahmen. Borliegen von karzinomatöser Meningitis oder
		 leptomeningealer Erkrankung. 9. Bekannte Diagnose von HIV oder Hepatitis B und/oder C. 10. Bestehende Abhängigkeiten des Patienten von der jeweiligen Institution gegen seinen Willen. 11. Jedweder medizinischer, mentaler oder psychologischer Grund, der den Prüfarzt dazu veranlasst davon auszugehen, dass der Patient nicht in der Lage ist die Studie abzuschließen bzw. die Patienteninformation zu verstehen. 12. Anhaltende kardiale Rhythmusstörungen von Grad ≥ 2 oder unkontrolliertes Vorhofflimmern oder QTdF Intervall > 470 ms. 13. Bekannte interstitielle Fibrose oder interstitielle Lungenerkrankung. 14. Vorliegen von mind. einem der folgenden innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn: Myokardinfarkt,
		schwere/instabile Angina Pectoris, kongestives Herzversagen oder zerebrovaskuläres Ereignis oder transienter ischämischer Attacke.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Durchführung in Deutschland, Spanien, Schweiz
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Critzotinib wurde oral in der Dosierung 250 mg BID verabreicht.
6	Zielkriterien	

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
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	Wirksamkeitsendpunkte: ORR (Overall Response Rate) DCR (Disease Control Rate) TTR (Time to Tumor Response) PFS (Progression Free Survival) OS (Overall Survival) Sicherheitsendpunkte: Unerwünschte Ereignisse Laborparameter Die Beurteilung des Tumors erfolgte mittels CT oder MRT alle 6 Wochen. Follow-Up Daten zum Gesamtüberleben wurden alle 3 Monate nach Studienende durch telefonische Befragung erhoben. Unerwünschte Ereignisse wurden auf einem eigenen Fragebogen dokumentiert, falls das Auftreten des Ereignisses zwischen Einnahme der ersten Dosis und 28 Tage nach der letzten Dosis erfolgte.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es erfolgten keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es war geplant, 30 Patienten in die Studie einzuschließen. Nähere Angaben zur Bestimmung der Fallzahl liegen nicht vor.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren a priori keine Zwischenanalysen geplant. Die Studie konnte in folgenden Fällen abgebrochen werden: behördliche Entscheidung, ethische Aspekt, Sicherheitsbedenken oder Entwicklungsstop von Crizotinib. Es kam jedoch bis dato zu keinem Studienabbruch.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Studie war einarmig, es wurde daher keine Randomisierung durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	nicht zutreffend (s. 8a)
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	nicht zutreffend (s. 8a)

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
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?	nicht zutreffend (s. 8a)
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde offen durchgeführt, es handelt sich um eine sog. Open-Label-Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht zutreffend, da einarmige Studie
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	 binäre Zielgrößen: Prozentwerte ggf. inkl. exakten zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen kategoriale Zielgrößen: Anzahl und Prozentwerte für jede Kategorie kontinuierliche Zielgrößen: deskriptive Maßzahlen (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum) Time-to-Event Analysen: mediane Ereigniszeiten inkl. zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen anhand der Kaplan-Meier Methode; graphische Darstellung mittels Kaplan-Meier Kurven Es wurden keine Hypothesentests anhand dieser einarmigen, explorativen Studien durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es sind keine Angaben zu geplanten Subgruppenanalysen gegeben.
Resulta	ate	
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	Crizotinib 250 mg BID a) nicht zutreffend b) 5 c) 5
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	
14	Aufnahme / Rekrutierung		
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (Einschluss des ersten Patienten): August 2012 Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts: April 2014	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.	
a: nach	a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 21: Flussdiagramm der Studie Scheffler 2015

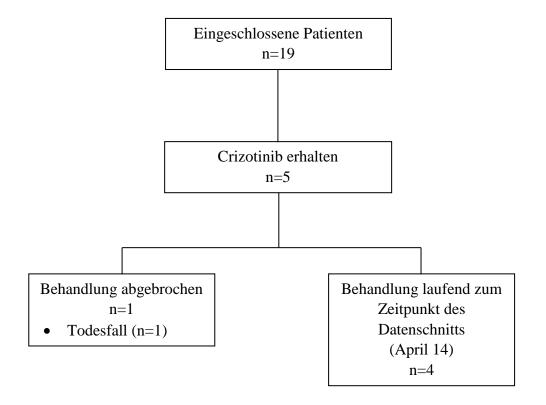


Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Chiari 2014

Itema	Charakteristikum	Studieninformation			
Studie	Studienziel				
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Übereinstimmung zwischen FISH und ICH- Analysemethode zur ROS1-Bestimmung sowie Response auf Crizotinib-Behandlung			
Metho	den				
3	Studiendesign				
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Fallserie			
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine bekannt			
4	Probanden / Patienten				
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Adenokarzinom der Lunge im Stadium IV. 2. Positiv bzgl. des ROS1-Gens (Zentrallabor; ICH und nachfolgend, falls positiv, FISH-Testung). Ausschlusskriterien: Keine bekannt			
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Durchführung in Perugia, Parma, Livorno und Firenze, Italien Zentrallabor in Chieti, Italien und Colorado, USA			
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Critzotinib wurde oral in der Dosierung 250 mg BID verabreicht.			
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	Wirksamkeitsendpunkte: ORR (Overall Response Rate) Überlebensstatus: Tod/Leben Keine weiteren Angaben			
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben			
7	Fallzahl				
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	unbekannt			
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben			
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge				

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es handelt sich um eine Fallserie	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	nicht zutreffend (s. 8a)	
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	nicht zutreffend (s. 8a)	
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?	nicht zutreffend (s. 8a)	
11	Verblindung		
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde offen durchgeführt, es handelt sich um eine Fallserie.	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht zutreffend.	
12	Statistische Methoden		
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	 binäre Zielgrößen: Prozentwerte ggf. inkl. exakten zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen Es wurden keine Hypothesentests anhand dieser einarmigen, explorativen Studien durchgeführt. 	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine bekannt	
Resulta	ate		
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	Crizotinib 250 mg BID a) nicht zutreffend b) 8 c) 8	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
	Randomisierung mit Angabe von Gründen	Behandlung abgebrochen	n = 2
		Todesfall	n = 2
14	Aufnahme / Rekrutierung		
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (Einschluss des ersten Patienten): unbekannt Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts: Unbekannt (sicher vor November 2014, dem Publikationsdatum)	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Unbekannt ob die Fallserie bzw. die Beobachtung der Patienten fortgesetzt wird.	
a: nach CONSORT 2010.			

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 22: Flussdiagramm der Studie Chiari 2014

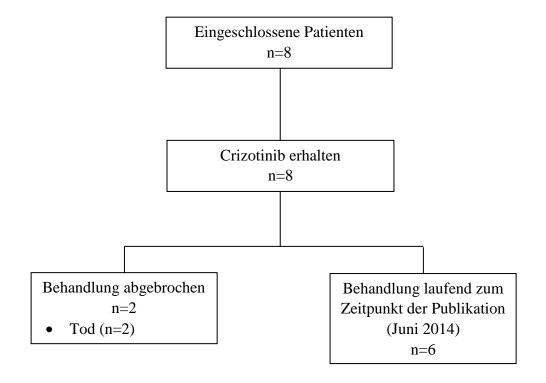


Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bennati 2015

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
Studie	Studienziel				
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beschreibung der klinischen und pathologischen Charakteristika von Patienten mit ROS1-positivem NSCLC und Vergleich von ROS1-positiven Patienten im Stadium IV mit anderen genetisch definierten NSCLC-Subgruppen (EGFR, EML4- ALK) im Stadium IV bezüglich des Überlebens			
Metho	den				
3	Studiendesign				
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Retrospektive Kohortenstudie			
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine bekannt			
4	Probanden / Patienten				
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Vorbehandelte Patienten mit NSCLC. 2. ROS1-positves NSCLC (ICH und FISH). Keine weiteren Angaben.			
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Perugia, Italien			
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Critzotinib Keine weiteren Detailangaben.			
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	Berichtete Endpunkte: ORR (Overall Response Rate) PFS (Progression Free Survival) OS (Overall Survival) Keine anderen Endpunkte berichtet.			
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben			
7	Fallzahl				
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	unbekannt			
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	unbekannt			
8	Randomisierung, Erzeugung der	keine			

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	
	Behandlungsfolge		
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	nicht zutreffend (s. 8a)	
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	nicht zutreffend (s. 8a)	
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?	nicht zutreffend (s. 8a)	
11	Verblindung		
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Diese nicht-vergleichende Studie wurde offen durchgeführt.	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht zutreffend, da einarmige Studie	
12	Statistische Methoden		
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	 Time-to-Event Analysen: mediane Ereigniszeiten inkl. zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen. Es wurden keine Hypothesentests anhand dieser einarmigen, explorativen Studien berichtet. 	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es sind keine Angaben zu geplanten Subgruppenanalysen gegeben.	
Resulta	ate		
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	Crizotinib 250 mg BID a) nicht zutreffend b) 11 c) 11	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach		

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	
	Randomisierung mit Angabe von Gründen	Behandlung abgebrochen n = 1	
		Todesfall n = 1	
14	Aufnahme / Rekrutierung		
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (Einschluss des ersten Patienten): unbekannt Zeitpunkt der Auswertung: unbekannt	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Unbekannt, ob die Studie noch läuft oder nicht.	
a: nach CONSORT 2010.			

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 23: Flussdiagramm der Studie Bennati 2015

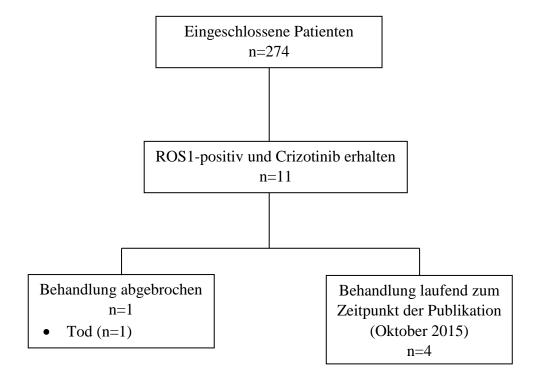


Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Oz 2015

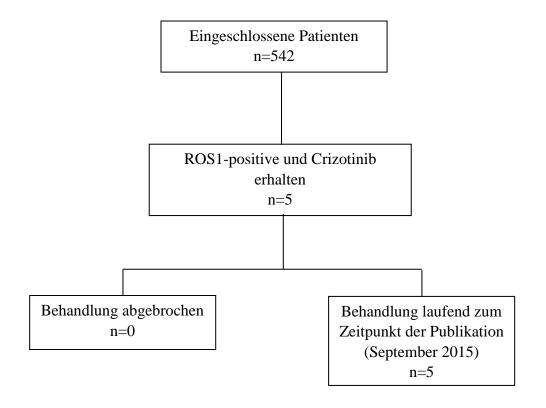
Itema	Charakteristikum	Studieninformation			
Studier	Studienziel				
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Klinisches Ansprechen auf Crizotinib bei Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC, die EGFR- und ALK-negative Tumoren aufweisen.			
Metho	den				
3	Studiendesign				
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektive Kohortenstudie			
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine bekannt			
4	Probanden / Patienten				
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. 2. ROS1-positves NSCLC (ICH und FISH).			
		Ausschlusskriterien: 1. EGFR- und ALK-negativ.			
		Keine weiteren Angaben.			
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Istanbul und Izmir, Turkey			
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Critzotinib, 250 mg oral, zweimal täglich für 28 Tage (pro Zyklus, fortlaufend) Keine weiteren Angaben.			
6	Zielkriterien				
6a	Klar definierte primäre und sekundäre	Berichtete Endpunkte:			
	Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	ORR (Overall Response Rate) Keine anderen Endpunkte berichtet.			
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben			
7	Fallzahl				
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	unbekannt			
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	unbekannt			

Itema	Charakteristikum	Studieninformation	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	keine	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	nicht zutreffend (s. 8a)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	nicht zutreffend (s. 8a)	
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war		
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?	nicht zutreffend (s. 8a)	
11	Verblindung		
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Diese nicht-vergleichende Studie wurde offen durchgeführt.	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht zutreffend, da einarmige Studie	
12	Statistische Methoden		
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	 Anzahl (und Rate) der Patienten mit vollständigem und partiellem Ansprechen wurden berichtet Es wurden keine Hypothesentests anhand dieser einarmigen, explorativen Studien berichtet. 	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es sind keine Angaben zu geplanten Subgruppenanalysen gegeben.	
Resulta	ate		
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	Crizotinib 250 mg BID a) nicht zutreffend b) 5 c) 5	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Behandlung abgebrochen Todesfall	n = 0 $n = 0$	
14	Aufnahme / Rekrutierung			
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (Einschluss des ersten Patienten): Januar 2014 Zeitpunkt der Auswertung: Unbekannt, zwischen März und August 2015 (aus vorhandenen Angaben abgeleitet)		
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch.		
a: nacl	a: nach CONSORT 2010.			

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 24: Flussdiagramm der Studie Oz 2015



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 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie A8081001

Studie: A8081001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel		
Studienbericht der Studie A8081001	A		
A Verzerrungsaspekte auf Studienebene: Einstufung als randomisierte Studie			
☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für rando	misierte Studien		
	randomisierte Studien		
Verzerrungspotenzial ist dal	armige nicht kontrollierte Studie. Das ner auf Studienebene prinzipiell als hoch einzustufen		
1. <u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeug	gung der Randomisierungssequenz		
☐ ja ☐ unklar ☐ nein Angaben zum Kriterium; falls unklar ode	er nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:		
Nicht relevant, da es sich un	er nein, obligate Begründung für die Einstufung: n ein einarmiges Studiendesign handelt.		
2. <u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der	Gruppenzuteilung ("allocation concealment")		
☐ ja ☐ unklar ☐ nein			
Angaben zum Kriterium; falls unklar ode	er nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:		

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung

von prognostisch relevanten Faktoren

ssier zur N	lutzenb	ewertung – M	odul 4A und 4B	Stand: 16.09.2016
lizinischer N	Jutzen, m	nedizinischer Zus	atznutzen, Patientengruppen mit therap. be	edeutsamem Zusatznutzen
	ja	unklar	nein nein	
1	Angaben	zum Kriterium;	falls unklar oder nein, obligate Begründun	g für die Einstufung:
		Nicht	relevant, da es sich um ein einarmiges Stud	liendesign handelt.
3. Verblin	ndung v	on Patienten un	d behandelnden Personen	
Patient	t:			
	ja	unklar	⊠ nein	
Angal	ben zum	Kriterium; obliga	ate Begründung für die Einstufung:	
	Die S	tudie war nicht v	erblindet, da es sich um ein einarmiges Stu	ıdiendesign handelt.
behand	delnde b	zw. weiterbehan	ndelnde Personen:	
	ja	unklar	⊠ nein	
Angal	ben zum	Kriterium; obliga	ate Begründung für die Einstufung:	
	Die S	tudie war nicht v	rerblindet, da es sich um ein einarmiges Stu	ıdiendesign handelt.
4. Ergebr	nisunabl	nängige Berichte	erstattung aller relevanten Endpunkte	
	ja	unklar	nein nein	
Anga	aben zum	Kriterium; falls	unklar oder nein, obligate Begründung für	die Einstufung:
5. Keine s	sonstige	n (endpunktübe	rgreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung	en führen können
	ja	nein	, , ,	,
	-	_	nein, obligate Begründung für die Einstufu	ıng:
			nom, <u>vongate</u> Degrandung für die Emstard	
		zerrungspotenz lien durchzufüh	ials der Ergebnisse auf Studienebene (au ren):	ısschließlich für
niedrig		hoch		
Begrundu	ing fur di	ie Einstufung:		
			-	

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpur	nkt: alle in Moo	dul 4 dargestellte	en Endpunkte		
1.	. Verblindung der Endpunkterheber				
	☐ ja	unklar	⊠ nein		
	Angaben zun	n Kriterium; <u>oblig</u>	gate Begründung für die Einstufung:		
	Die	Studie war nicht v	verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt.		
2.	Adäquate Um	setzung des ITT	-Prinzips		
	☐ ja	unklar	nein nein		
	Angaben zur	m Kriterium; falls	s unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:		
	Nich	nt relevant, da es s	sich um ein einarmiges Studiendesign handelt.		
2	E l i l	1.2 D	and the same Production II the		
3.	Ergeonisunan	onangige Bericht	erstattung dieses Endpunkts alleine		
	⊠ ja	unklar	nein nein		
	Angaben zur	m Kriterium; falls	s unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:		
4.	Keine sonstige	en (endpunktspe	zifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können		
	⊠ ja	☐ nein			
	Angaben zur	m Kriterium; falls	s nein, obligate Begründung für die Einstufung:		
Ei	nstufung des V	erzerrungspoten	zials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für		
ra	ndomisierte St	udien durchzufü	hren):		
	niedrig	☐ h	och		
В	Begründung für d	die Einstufung:			

Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Goto 2016

Studie: Goto 2016

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel			
Studienbericht der Studie Goto 2016	A			
A Verzerrungsaspekte auf Studienebene: Einstufung als randomisierte Studie				
☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für rando	omisierte Studien			
\boxtimes nein \rightarrow Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht	randomisierte Studien			
	armige nicht kontrollierte Studie. Das ner auf Studienebene prinzipiell als hoch einzustufen			
1. <u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeug	gung der Randomisierungssequenz			
🗌 ja 🔲 unklar 🔲 nein				
Angaben zum Kriterium; falls unklar ode	er nein, obligate Begründung für die Einstufung:			
für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Pa ☐ ja ☐ unklar ☐ nein	arallelität der Gruppen			
Angaben zum Kriterium; falls unklar ode	er nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:			
Nicht relevant, da es sich un	n ein einarmiges Studiendesign handelt.			
2. <u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der	Gruppenzuteilung ("allocation concealment")			
🗌 ja 🔲 unklar 🔲 nein				
Angaben zum Kriterium; falls unklar ode	er nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:			

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung

Crizotinib (XALKORI®)

von prognostisch relevanten Faktoren

ssie	r zur Nutzen	ibewertung – N	10dul 4A und 4B Stand: 16.09.2016
dizin	nischer Nutzen,	medizinischer Zu	satznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
	☐ ja	unklar	nein nein
	Angabe	en zum Kriterium;	falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
		Nicht	relevant, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt.
3.	Verblindung	von Patienten ur	d behandelnden Personen
	Patient:		
	☐ ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zur	m Kriterium; <u>obli</u> g	gate Begründung für die Einstufung:
	Die	Studie war nicht	verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt.
	behandelnde	bzw. weiterbeha	ndelnde Personen:
	☐ ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zur	m Kriterium; <u>obli</u> g	gate Begründung für die Einstufung:
	Die	Studie war nicht	verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt.
4.	Ergebnisunal	bhängige Bericht	erstattung aller relevanten Endpunkte
	⊠ ja	unklar unklar	nein nein
	Angaben zu	ım Kriterium; falls	s unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
5.	Keine sonstig	sen (endnunktiihe	ergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
٥.	∑ ja	nein	Agrenenden) Aspekte, die zu verzerrungen funten kommen
		_	s nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Aligabeli zu	ini Kinerium, iam	nem, obligate begrunding for the Emstarding.
		erzerrungspoten: ıdien durchzufül	zials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für nren):
	niedrig	hoch	
В	Begründung für	die Einstufung:	
_			

Endpur	nkt: alle in Mod	lul 4 dargestellter	n Endpunkte		
1.	. Verblindung der Endpunkterheber				
	☐ ja	unklar	⊠ nein		
	Angaben zum	Kriterium; obliga	<u>tte</u> Begründung für die Einstufung:		
	Die S	Studie war nicht vo	erblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt.		
2.	Adäquate Um	setzung des ITT-	Prinzips		
	☐ ja	unklar	□ nein		
	Angaben zur	m Kriterium; falls	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:		
	Nich	t relevant, da es si	ch um ein einarmiges Studiendesign handelt.		
2	T 1 . 1	1 t D 114			
3.	Ergebnisunab	hangige Berichte	rstattung dieses Endpunkts alleine		
	⊠ ja	unklar	□ nein		
	Angaben zur	m Kriterium; falls	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:		
4.	Keine sonstige	en (endpunktspez	ifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können		
	⊠ ja	☐ nein			
	Angaben zur	m Kriterium; falls	nein, obligate Begründung für die Einstufung:		
Ei	nstufung des Vo	erzerrungspotenz	rials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für		
ra	ndomisierte Stu	ıdien durchzufüh	ren):		
	niedrig	☐ ho	ch		
В	Begründung für d	lie Einstufung:			

Tabelle 4-105 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Mazières 2015

Studie: Mazières 2015

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quene	Kurzei			
Studienbericht der Studie Mazières 2015	A			
A Verzerrungsaspekte auf Studienebene: Einstufung als randomisierte Studie				
☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für rando	omisierte Studien			
	randomisierte Studien			
	armige nicht kontrollierte Studie. Das her auf Studienebene prinzipiell als hoch einzustufen			
1. <u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeug	gung der Randomisierungssequenz			
☐ ja ☐ unklar ☐ nein				
Angaben zum Kriterium; falls unklar od	er nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:			
für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Pa	arallelität der Gruppen			
Angaben zum Kriterium; falls unklar ode	er nein, obligate Begründung für die Einstufung:			
Nicht relevant, da es sich ur	m ein einarmiges Studiendesign handelt.			
☐ ja ☐ unklar ☐ nein	Gruppenzuteilung ("allocation concealment") er nein, obligate Begründung für die Einstufung:			

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung

Crizotinib (XALKORI®)

von prognostisch relevanten Faktoren

edizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznut ja
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung: Nicht relevant, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt. 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen Patient: ja
Nicht relevant, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt. 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen Patient: ja
3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen Patient:
Patient: ja
□ ja □ unklar ☑ nein Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Die Studie war nicht verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt. behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: □ ja □ unklar ☑ nein Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Die Studie war nicht verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt. 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte □ ja □ unklar □ nein
Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Die Studie war nicht verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt. behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar in nein Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Die Studie war nicht verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt. 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar nein
Die Studie war nicht verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt. behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: □ ja □ unklar □ nein Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: □ Die Studie war nicht verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt. 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte □ ja □ unklar □ nein
behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: □ ja □ unklar □ nein Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Die Studie war nicht verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt. 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte □ ja □ unklar □ nein
 ja □ unklar ⋈ nein Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Die Studie war nicht verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt. 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ⋈ ja □ unklar □ nein
Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Die Studie war nicht verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt. 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ig ja unklar nein
Die Studie war nicht verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt. 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja
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:

Endpur	ndpunkt: alle in Modul 4 dargestellten Endpunkte				
1.	1. Verblindung der Endpunkterheber				
	☐ ja	unklar	⊠ nein		
	Angaben zum	Kriterium; obligat	ee Begründung für die Einstufung:		
	Die S	tudie war nicht ve	rblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt.		
2.	Adäquate Ums	etzung des ITT-F	Prinzips		
	☐ ja	unklar	nein nein		
	Angaben zum	Kriterium; falls u	ınklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:		
	Nicht	relevant, da es sic	ch um ein einarmiges Studiendesign handelt.		
3.	Ergebnisunabl	nängige Berichter	estattung dieses Endpunkts alleine		
	∑ ja	unklar	nein		
	-	_	ınklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:		
4.	Keine sonstige	n (endpunktspezi	fischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können		
	⊠ ja	nein			
	-		nein, obligate Begründung für die Einstufung:		
		rzerrungspotenzi dien durchzufühi	ials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für ren):		
	☐ niedrig	☐ hoo	ch		
В	Begründung für di	e Einstufung:			

Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Moro-Sibilot 2015

Kürzel

Studie: Moro-Sibilot 2015

Genaue Benennung der Quelle

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Studienbericht der Studie Moro-Sibilot 2015	A
A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:	
Einstufung als randomisierte Studie	
\square ja \rightarrow Bewertung der Punkte 1 und 2 für rando	omisierte Studien
	t randomisierte Studien
Verzerrungspotenzial ist da	armige nicht kontrollierte Studie. Das her auf Studienebene prinzipiell als hoch einzustufen
1. <u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeu	gung der Randomisierungssequenz
🗌 ja 🔲 unklar 🔲 nein	
Angaben zum Kriterium; falls unklar od	er nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
für nicht randomisierte Studien: Zeitliche P	arallelität der Gruppen
☐ ja ☐ unklar ☐ nein	
Angaben zum Kriterium; falls unklar od	er nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Nicht relevant, da es sich un	m ein einarmiges Studiendesign handelt.
2. <u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der	Gruppenzuteilung ("allocation concealment")
☐ ja ☐ unklar ☐ nein	
Angaben zum Kriterium; falls unklar od	er nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung

von prognostisch relevanten Faktoren

ssie	r zur Nutzen	ibewertung – N	10dul 4A und 4B Stand: 16.09.2016
dizin	nischer Nutzen,	medizinischer Zu	satznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
	☐ ja	unklar	nein nein
	Angabe	en zum Kriterium;	falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
		Nicht	relevant, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt.
3.	Verblindung	von Patienten ur	d behandelnden Personen
	Patient:		
	☐ ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zur	m Kriterium; <u>obli</u> g	gate Begründung für die Einstufung:
	Die	Studie war nicht	verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt.
	behandelnde	bzw. weiterbeha	ndelnde Personen:
	☐ ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zur	m Kriterium; <u>obli</u> g	gate Begründung für die Einstufung:
	Die	Studie war nicht	verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt.
4.	Ergebnisunal	bhängige Bericht	erstattung aller relevanten Endpunkte
	⊠ ja	unklar unklar	nein nein
	Angaben zu	ım Kriterium; falls	s unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
5.	Keine sonstig	sen (endnunktiihe	ergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
٠.	∑ ja	nein	Agrenenden) Aspekte, die zu verzerrungen runten kommen
		_	s nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Aligabeli zu	ini Kinerium, iam	nem, obligate begrunding for the Emstarding.
		erzerrungspoten ıdien durchzufül	zials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für nren):
	niedrig	hoch	
В	Begründung für	die Einstufung:	
_			

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpur	nkt: alle in Mod	lul 4 dargestellter	n Endpunkte		
1.	. Verblindung der Endpunkterheber				
	☐ ja	unklar	⊠ nein		
	Angaben zum	Kriterium; obliga	<u>tte</u> Begründung für die Einstufung:		
	Die S	Studie war nicht vo	erblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt.		
2.	Adäquate Um	setzung des ITT-	Prinzips		
	☐ ja	unklar	□ nein		
	Angaben zur	m Kriterium; falls	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:		
	Nich	t relevant, da es si	ch um ein einarmiges Studiendesign handelt.		
2	T 1 . 1	1 t D 114			
3.	Ergebnisunab	hangige Berichte	rstattung dieses Endpunkts alleine		
	⊠ ja	unklar	□ nein		
	Angaben zur	m Kriterium; falls	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:		
4.	Keine sonstige	en (endpunktspez	ifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können		
	⊠ ja	☐ nein			
	Angaben zur	m Kriterium; falls	nein, obligate Begründung für die Einstufung:		
Ei	nstufung des Vo	erzerrungspotenz	rials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für		
ra	ndomisierte Stu	ıdien durchzufüh	ren):		
	niedrig	☐ ho	ch		
В	Begründung für d	lie Einstufung:			

Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Scheffler 2015

Studie: Scheffler 2015

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie Scheffler 2015	A
A Verzerrungsaspekte auf Studienebene: Einstufung als randomisierte Studie	
Emistaring and randomisteric Statute	
☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für rando	omisierte Studien
	t randomisierte Studien
	armige nicht kontrollierte Studie. Das her auf Studienebene prinzipiell als hoch einzustufen
1. <u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeu	gung der Randomisierungssequenz
☐ ja ☐ unklar ☐ nein	
Angaben zum Kriterium; falls unklar od	er nein, obligate Begründung für die Einstufung:
für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Pa	arallelität der Gruppen
☐ ja ☐ unklar ☐ nein	
Angaben zum Kriterium; falls unklar od	er nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Nicht relevant, da es sich ur	m ein einarmiges Studiendesign handelt.
2. <u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der	Gruppenzuteilung ("allocation concealment")
☐ ja ☐ unklar ☐ nein	
Angaben zum Kriterium; falls unklar od	er nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung

Crizotinib (XALKORI®)

von prognostisch relevanten Faktoren

r zur Nutzen	bewertung – N	lodul 4A und 4B	Stand: 16.09.2010
ischer Nutzen,	medizinischer Zu	satznutzen, Patientengruppen mit therap.	bedeutsamem Zusatznutzen
☐ ja	unklar	nein nein	
Angabe	en zum Kriterium;	falls unklar oder nein, obligate Begründu	ing für die Einstufung:
	Nicht	relevant, da es sich um ein einarmiges St	udiendesign handelt.
Verblindung	von Patienten un	nd behandelnden Personen	
Patient:			
☐ ja	unklar	⊠ nein	
Angaben zur	m Kriterium; <u>obli</u> g	gate Begründung für die Einstufung:	
Die	Studie war nicht	verblindet, da es sich um ein einarmiges S	Studiendesign handelt.
behandelnde	bzw. weiterbeha	ndelnde Personen:	
☐ ja	unklar	⊠ nein	
Angaben zur	n Kriterium; <u>obli</u> g	gate Begründung für die Einstufung:	
Die	Studie war nicht	verblindet, da es sich um ein einarmiges S	Studiendesign handelt.
	_	_	
⊠ ja	unklar	nein	
Angaben zu	m Kriterium; falls	s unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung f	ür die Einstufung:
Keine sonstig	en (endpunktübe	ergreifenden) Aspekte, die zu Verzerru	ngen führen können
⊠ ja	nein		
Angaben zu	m Kriterium; falls	s nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstu	ıfung:
-			
	erzerrungspoten: ıdien durchzufül	zials der Ergebnisse auf Studienebene (nren):	ausschließlich für
			ausschließlich für
domisierte Stu	ıdien durchzufül		ausschließlich für
	ischer Nutzen, ja Angabe Verblindung Patient: ja Angaben zur Die behandelnde ja Angaben zur Die Ergebnisunal iga Angaben zur Keine sonstig ja	ischer Nutzen, medizinischer Zu ja	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründun Nicht relevant, da es sich um ein einarmiges St. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen Patient: ja

Endpur	ndpunkt: alle in Modul 4 dargestellten Endpunkte			
1.	Verblindung d	ler Endpunkterh	eber	
	☐ ja	unklar	⊠ nein	
	Angaben zum	Kriterium; obliga	<u>tte</u> Begründung für die Einstufung:	
	Die S	Studie war nicht vo	erblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt.	
2.	Adäquate Um	setzung des ITT-	Prinzips	
	☐ ja	unklar	□ nein	
	Angaben zur	m Kriterium; falls	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:	
	Nich	t relevant, da es si	ch um ein einarmiges Studiendesign handelt.	
2	T 1 . 1	1 t D 114		
3.	Ergebnisunab	hangige Berichte	rstattung dieses Endpunkts alleine	
	⊠ ja	unklar	□ nein	
	Angaben zur	m Kriterium; falls	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:	
4.	Keine sonstige	en (endpunktspez	ifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können	
	⊠ ja	☐ nein		
	Angaben zur	m Kriterium; falls	nein, obligate Begründung für die Einstufung:	
Ei	nstufung des Vo	erzerrungspotenz	rials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für	
ra	ndomisierte Stu	ıdien durchzufüh	ren):	
	niedrig	☐ ho	ch	
В	Begründung für d	lie Einstufung:		

Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Chiari 2014

Studie: Chiari 2014

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Kurzei
A
omisierte Studien
t randomisierte Studien
armige nicht kontrollierte Studie. Das her auf Studienebene prinzipiell als hoch einzustufen
gung der Randomisierungssequenz
er nein, obligate Begründung für die Einstufung:
arallelität der Gruppen
landing this da Bara in the activities First Const
er nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
m ein einarmiges Studiendesign handelt.
Gruppenzuteilung ("allocation concealment")
er nein, obligate Begründung für die Einstufung:
or nom, oungate Degranding for the Ellistural

von prognostisch relevanten Faktoren

r zur Nutzen	bewertung – N	lodul 4A und 4B	Stand: 16.09.2010
ischer Nutzen,	medizinischer Zu	satznutzen, Patientengruppen mit therap.	bedeutsamem Zusatznutzen
☐ ja	unklar	nein nein	
Angabe	en zum Kriterium;	falls unklar oder nein, obligate Begründu	ing für die Einstufung:
	Nicht	relevant, da es sich um ein einarmiges St	udiendesign handelt.
Verblindung	von Patienten un	nd behandelnden Personen	
Patient:			
☐ ja	unklar	⊠ nein	
Angaben zur	m Kriterium; <u>obli</u> g	gate Begründung für die Einstufung:	
Die	Studie war nicht	verblindet, da es sich um ein einarmiges S	Studiendesign handelt.
behandelnde	bzw. weiterbeha	ndelnde Personen:	
☐ ja	unklar	⊠ nein	
Angaben zur	n Kriterium; <u>obli</u> g	gate Begründung für die Einstufung:	
Die	Studie war nicht	verblindet, da es sich um ein einarmiges S	Studiendesign handelt.
	_	_	
⊠ ja	unklar	nein	
Angaben zu	m Kriterium; falls	s unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung f	ür die Einstufung:
Keine sonstig	en (endpunktübe	ergreifenden) Aspekte, die zu Verzerru	ngen führen können
⊠ ja	nein		
Angaben zu	m Kriterium; falls	s nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstu	ıfung:
-			
	erzerrungspoten: ıdien durchzufül	zials der Ergebnisse auf Studienebene (nren):	ausschließlich für
			ausschließlich für
domisierte Stu	ıdien durchzufül		ausschließlich für
	ischer Nutzen, ja Angabe Verblindung Patient: ja Angaben zur Die behandelnde ja Angaben zur Die Ergebnisunal iga Angaben zur Keine sonstig ja	ischer Nutzen, medizinischer Zu ja	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründun Nicht relevant, da es sich um ein einarmiges St. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen Patient: ja

Endpur	ndpunkt: alle in Modul 4 dargestellten Endpunkte			
1.	Verblindung d	ler Endpunkterh	eber	
	☐ ja	unklar	⊠ nein	
	Angaben zum	Kriterium; obliga	<u>tte</u> Begründung für die Einstufung:	
	Die S	Studie war nicht vo	erblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt.	
2.	Adäquate Um	setzung des ITT-	Prinzips	
	☐ ja	unklar	□ nein	
	Angaben zur	m Kriterium; falls	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:	
	Nich	t relevant, da es si	ch um ein einarmiges Studiendesign handelt.	
2	T 1 . 1	1 t D 114		
3.	Ergebnisunab	hangige Berichte	rstattung dieses Endpunkts alleine	
	⊠ ja	unklar	□ nein	
	Angaben zur	m Kriterium; falls	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:	
4.	Keine sonstige	en (endpunktspez	ifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können	
	⊠ ja	☐ nein		
	Angaben zur	m Kriterium; falls	nein, obligate Begründung für die Einstufung:	
Ei	nstufung des Vo	erzerrungspotenz	rials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für	
ra	ndomisierte Stu	ıdien durchzufüh	ren):	
	niedrig	☐ ho	ch	
В	Begründung für d	lie Einstufung:		

Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Bennati 2015

Studie: Bennati 2015

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel		
Studienbericht der Studie Bennati 2015	A		
A Verzerrungsaspekte auf Studienebene: Einstufung als randomisierte Studie			
☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für rando	omisierte Studien		
	randomisierte Studien		
	armige nicht kontrollierte Studie. Das ner auf Studienebene prinzipiell als hoch einzustufen		
1. <u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz			
☐ ja ☐ unklar ☐ nein			
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:			
für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Pa	arallelität der Gruppen		
☐ ja ☐ unklar ☐ nein			
Angaben zum Kriterium; falls unklar ode	er nein, obligate Begründung für die Einstufung:		
Nicht relevant, da es sich un	n ein einarmiges Studiendesign handelt.		
2. <u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der	Gruppenzuteilung ("allocation concealment")		
☐ ja ☐ unklar ☐ nein			
Angaben zum Kriterium; falls unklar ode	er nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:		

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung

von prognostisch relevanten Faktoren

ssie	r zur Nutzen	ibewertung – N	10dul 4A und 4B Stand: 16.09.2016
dizin	nischer Nutzen,	medizinischer Zu	satznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
	☐ ja	unklar	nein nein
	Angabe	en zum Kriterium;	falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
		Nicht	relevant, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt.
3.	Verblindung	von Patienten ur	d behandelnden Personen
	Patient:		
	☐ ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zur	m Kriterium; <u>obli</u> g	gate Begründung für die Einstufung:
	Die	Studie war nicht	verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt.
	behandelnde	bzw. weiterbeha	ndelnde Personen:
	☐ ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zur	m Kriterium; <u>obli</u> g	gate Begründung für die Einstufung:
	Die	Studie war nicht	verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt.
4.	Ergebnisunal	bhängige Bericht	erstattung aller relevanten Endpunkte
	⊠ ja	unklar unklar	nein nein
	Angaben zu	ım Kriterium; falls	s unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
5.	Keine sonstig	sen (endnunktiihe	ergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
٠.	∑ ja	nein	Agrenenden) Aspekte, die zu verzerrungen runten kommen
		_	s nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Aligabeli zu	ini Kinerium, iam	nem, obligate begrunding for the Emstarding.
		erzerrungspoten ıdien durchzufül	zials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für nren):
	niedrig	hoch	
В	Begründung für	die Einstufung:	
_			

Endpur	ndpunkt: alle in Modul 4 dargestellten Endpunkte			
1.	Verblindung d	ler Endpunkterh	eber	
	☐ ja	unklar	⊠ nein	
	Angaben zum	Kriterium; obliga	<u>tte</u> Begründung für die Einstufung:	
	Die S	Studie war nicht vo	erblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt.	
2.	Adäquate Um	setzung des ITT-	Prinzips	
	☐ ja	unklar	□ nein	
	Angaben zur	m Kriterium; falls	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:	
	Nich	t relevant, da es si	ch um ein einarmiges Studiendesign handelt.	
2	T 1 . 1	1 t D 114		
3.	Ergebnisunab	hangige Berichte	rstattung dieses Endpunkts alleine	
	⊠ ja	unklar	□ nein	
	Angaben zur	m Kriterium; falls	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:	
4.	Keine sonstige	en (endpunktspez	ifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können	
	⊠ ja	☐ nein		
	Angaben zur	m Kriterium; falls	nein, obligate Begründung für die Einstufung:	
Ei	nstufung des Vo	erzerrungspotenz	rials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für	
ra	ndomisierte Stu	ıdien durchzufüh	ren):	
	niedrig	☐ ho	ch	
В	Begründung für d	lie Einstufung:		

Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Oz 2015

Studie: Oz 2015

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel			
Studienbericht der Studie Oz 2015	A			
A Verzerrungsaspekte auf Studienebene: Einstufung als randomisierte Studie				
☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien				
	randomisierte Studien			
	armige nicht kontrollierte Studie. Das ner auf Studienebene prinzipiell als hoch einzustufen			
1. <u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeug	gung der Randomisierungssequenz			
☐ ja ☐ unklar ☐ nein				
Angaben zum Kriterium; falls unklar ode	er nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:			
-	-			
für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Pa	rallelität der Gruppen			
☐ ja ☐ unklar ☐ nein				
Angaben zum Kriterium; falls unklar ode	er nein, obligate Begründung für die Einstufung:			
Nicht relevant, da es sich un	n ein einarmiges Studiendesign handelt.			
2. <u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung ("allocation concealment")				
☐ ja ☐ unklar ☐ nein				
Angaben zum Kriterium; falls unklar ode	er nein, obligate Begründung für die Einstufung:			

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung

von prognostisch relevanten Faktoren

sier zur Nutz	zenbewertung – N	Iodul 4A und 4B	Stand: 16.09.2016
izinischer Nutze	en, medizinischer Zu	satznutzen, Patientengruppen mit ther	rap. bedeutsamem Zusatznutzen
☐ ja	unklar	☐ nein	
Ang	aben zum Kriterium;	falls unklar oder nein, obligate Begri	indung für die Einstufung:
	Nicht	relevant, da es sich um ein einarmige	es Studiendesign handelt.
3. Verblindu	ng von Patienten u	nd behandelnden Personen	
Patient:			
☐ ja	unklar	□ nein	
Angaben	zum Kriterium; <u>obli</u> g	gate Begründung für die Einstufung:	
I	Die Studie war nicht	verblindet, da es sich um ein einarmig	ges Studiendesign handelt.
behandeln	de bzw. weiterbeha	ndelnde Personen:	
☐ ja	unklar	⊠ nein	
Angaben	zum Kriterium; oblig	gate Begründung für die Einstufung:	
I	Die Studie war nicht	verblindet, da es sich um ein einarmig	ges Studiendesign handelt.
4. Ergebnisu	nabhängige Bericht	erstattung aller relevanten Endpun	kte
⊠ ja	unklar unklar	☐ nein	
Angaben	zum Kriterium; fall	s unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründu	ng für die Einstufung:
5. Keine sons	stigen (endpunktübe	ergreifenden) Aspekte, die zu Verze	errungen führen können
∑ ja	_		
-		s nein, <u>obligate</u> Begründung für die E	instufung:
	Zum Knerum, rum	s nom, <u>obligate</u> Degranding for the Es	misturung.
Einstufung des	s Verzerrungspoten	zials der Ergebnisse auf Studienebe	ne (ausschließlich für
randomisierte	Studien durchzufül	nren):	
niedrig	hoch		
Begründung	für die Einstufung:		

Endpur	ndpunkt: alle in Modul 4 dargestellten Endpunkte				
1.	Verblindung der Endpunkterheber				
	☐ ja	unklar	⊠ nein		
	Angaben zum	Kriterium; obligat	ee Begründung für die Einstufung:		
	Die S	tudie war nicht ve	rblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt.		
2.	Adäquate Ums	etzung des ITT-F	Prinzips		
	☐ ja	unklar	nein nein		
	Angaben zum	Kriterium; falls u	ınklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:		
	Nicht	relevant, da es sic	ch um ein einarmiges Studiendesign handelt.		
3.	Ergebnisunabl	nängige Berichter	estattung dieses Endpunkts alleine		
	∑ ja	unklar	nein		
	-	_	ınklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:		
4.	Keine sonstige	n (endpunktspezi	fischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können		
	⊠ ja	nein			
	-		nein, obligate Begründung für die Einstufung:		
		rzerrungspotenzi dien durchzufühi	ials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für ren):		
	☐ niedrig	☐ hoo	ch		
В	Begründung für di	e Einstufung:			

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 randomisier	Einstufung als randomisierte Studie			
☐ ja → Bewertung der Pu	☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien			
 nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, <u>oder</u> 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 Kri	terium:			
1. <u>für randomisierte Stud</u>	ien:			
Adäquate Erzeugu	ng der Randomisierungssequenz			
	nzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist eignet (z. B. computergenerierte Liste).			
	die ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der ehlen jedoch oder sind ungenügend genau.			
nein: Die Erzeu	gung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.			
Angaben zum Kri	terium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:			
<u>für nicht randomisierte</u>	Studien:			
Zeitliche Parallelitä	it der Gruppen			
ja : Die Gruppen	ı wurden zeitlich parallel verfolgt.			
unklar: Es finde	en sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.			
nein: Die Grupp	pen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.			
Angaben zum Kri	terium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:			

2.	<u>für randomisierte Studien:</u>
	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 selektiver
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 nich
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.

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:
Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

5.

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 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.

- 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