Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ceritinib (Zykadia®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 18.07.2017

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **10**
Abkürzungsverzeichnis **15**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 20
4.2 Methodik 35
4.2.1 Fragestellung 35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 36
4.2.3 Informationsbeschaffung 40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 42
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 43
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 45
4.2.5.3 Meta-Analysen 59
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 60
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 62
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 67
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 69
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 69
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 71
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 72
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 74
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 85
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 86
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 87
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT 87
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT 92
4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – RCT 98
4.3.1.3.1.4 Intrakranielles Tumoransprechen – RCT 108
4.3.1.3.1.5 Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) – RCT 116
4.3.1.3.1.6 Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13) – RCT 126

4.3.1.3.1.7 Krankheitssymptomatik (LCSS) – RCT ... 138
4.3.1.3.1.8 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT ... 152
4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – RCT ... 157
4.3.1.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS) – RCT ... 166
4.3.1.3.1.11 Verträglichkeit – RCT ... 175
4.3.1.3.2 Sensitivitätsanalysen zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie – RCT ... 193
4.3.1.3.3 Subgruppenanalysen – RCT ... 223
4.3.1.3.3.1 Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben – RCT ... 225
4.3.1.3.3.2 Subgruppenanalysen zum progressionsfreien Überleben – RCT ... 226
4.3.1.3.3.3 Subgruppenanalysen zum Tumoransprechen – RCT ... 228
4.3.1.3.3.4 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik – RCT ... 230
4.3.1.3.3.5 Subgruppenanalysen zum Gesundheitszustand – RCT ... 234
4.3.1.3.3.6 Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT ... 235
4.3.1.3.3.7 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – RCT ... 236
4.3.1.3.3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – RCT ... 241
4.3.1.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 247
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 252
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 252
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 253
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 254
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 255
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 257
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: Studien für indirekte Vergleiche ... 258
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 260
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 260
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 275
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 276
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 276
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 278
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 279
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 279
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 279
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 280
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 280
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 281
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 282
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 282
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 282
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 282
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 282

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 283
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 284
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... 285
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 285
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... 288
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 301
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 301
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... 301
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... 301
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 302
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 302
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien..... 304
4.7 Referenzliste..... 306
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 324
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern..... 331
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 335
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 336
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 371
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 406

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung .. 21
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens: Ceritinib vs. Chemotherapie 29
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung .. 39
Tabelle 4-4: Übersicht über die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse 57
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ 88
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ 93
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Tumoransprechen“ 99
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Tumoransprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-23: Operationalisierung von „Intrakranielles Tumoransprechen“ 109

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Intrakranielles Tumoransprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Intrakranielles Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111

Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ 117

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118

Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ ... 127

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129

Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ 139

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140

Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ 153

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155

Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ 158

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159

Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)" 167

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168

Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Verträglichkeit“ 176

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads 178

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse 179

Tabelle 4-48: Charakterisierung der Teilpopulationen der mit Cisplatin bzw. Carboplatin behandelten Patienten in der Studie ASCEND-4 194

Tabelle 4-49: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie ASCEND-4 – Gesamtüberleben 196

Tabelle 4-50: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie ASCEND-4 – Progressionsfreies Überleben 197

Tabelle 4-51: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie ASCEND-4 – Tumoransprechen 198

Tabelle 4-52: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie ASCEND-4 – Intrakranielles Tumoransprechen 201

Tabelle 4-53: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie ASCEND-4 – Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) 203

Tabelle 4-54: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie ASCEND-4 – Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13) 206

Tabelle 4-55: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie ASCEND-4 – Krankheitssymptomatik (LCSS) 209

Tabelle 4-56: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie ASCEND-4 – Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) 213

Tabelle 4-57: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie ASCEND-4 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) 213

Tabelle 4-58: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie ASCEND-4 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS) 215

Tabelle 4-59: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie ASCEND-4 – Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads 217

Tabelle 4-60: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie ASCEND-4 – Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse 219

Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für „Gesamtüberleben“ aus der Studie ASCEND-4: Interaktionstests 225

Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen für „Progressionsfreies Überleben“ aus der Studie ASCEND-4: Interaktionstests 226

Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen für „Progressionsfreies Überleben“ aus der Studie ASCEND-4: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen 227

Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen für „Tumoransprechen“ aus der Studie ASCEND-4: Interaktionstests ... 228
Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für „Tumoransprechen“ aus der Studie ASCEND-4: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen ... 229
Tabelle 4-66: Subgruppenanalysen für „Krankheitssymptomatik“ aus der Studie ASCEND-4: Interaktionstests ... 230
Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen für „Krankheitssymptomatik“ aus der Studie ASCEND-4: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen ... 232
Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen für „Gesundheitszustand“ aus der Studie ASCEND-4: Interaktionstests ... 234
Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus der Studie ASCEND-4: Interaktionstests ... 235
Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen für „Verträglichkeit“ aus der Studie ASCEND-4: Interaktionstests ... 236
Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen für „Verträglichkeit“ aus der Studie ASCEND-4: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen ... 237
Tabelle 4-72: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien zu Crizotinib für einen indirekten Vergleich ... 253
Tabelle 4-73: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 254
Tabelle 4-74: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 255
Tabelle 4-75: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT zu Crizotinib für einen indirekten Vergleich ... 257
Tabelle 4-76: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche ... 259
Tabelle 4-77: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für indirekte Vergleiche ... 261
Tabelle 4-78: Charakterisierung der Interventionen – Studien für indirekte Vergleiche ... 264
Tabelle 4-79: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für indirekte Vergleiche ... 266
Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den RCTs für einen möglichen indirekten Vergleich ... 271
Tabelle 4-81: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für indirekte Vergleiche ... 275
Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 276
Tabelle 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 276
Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 277
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 277

Tabelle 4-86: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 278
Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 280
Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 280
Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 281
Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 283
Tabelle 4-91: Ausmaß des Zusatznutzens: Ceritinib vs. Chemotherapie 295
Tabelle 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 301
Tabelle 4-93: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE zu Ceritinib 325
Tabelle 4-94: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE zu Ceritinib 326
Tabelle 4-95: Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library zu Ceritinib: Cochrane Database of Systematic Reviews 327
Tabelle 4-96: Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library zu Ceritinib: Cochrane Central Register of Controlled Trials 327
Tabelle 4-97: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE zu Crizotinib 328
Tabelle 4-98: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE zu Crizotinib 329
Tabelle 4-99: Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library zu Crizotinib: Cochrane Database of Systematic Reviews 330
Tabelle 4-100: Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library zu Crizotinib: Cochrane Central Register of Controlled Trials 330
Tabelle 4-101: Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov zu Ceritinib 331
Tabelle 4-102: Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund zu Ceritinib 331
Tabelle 4-103: Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register zu Ceritinib 332
Tabelle 4-104: Suche im ICTRP Search Portal zu Ceritinib 332
Tabelle 4-105: Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov zu Crizotinib 333
Tabelle 4-106: Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund zu Crizotinib 333
Tabelle 4-107: Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register zu Crizotinib 333
Tabelle 4-108: Suche im ICTRP Search Portal zu Crizotinib 334
Tabelle 4-109 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister ClinicalTrials.gov – Suche zu Ceritinib 336
Tabelle 4-110 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund – Suche zu Ceritinib 339
Tabelle 4-111 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister EU Clinical Trials Register – Suche zu Ceritinib 340

Tabelle 4-112 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem ICTRP Search Portal – Suche zu Ceritinib 343
Tabelle 4-113 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister ClinicalTrials.gov – Suche zu Crizotinib 346
Tabelle 4-114 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund – Suche zu Crizotinib 353
Tabelle 4-115 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister EU Clinical Trials Register – Suche zu Crizotinib 354
Tabelle 4-116 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem ICTRP Search Portal – Suche zu Crizotinib 363
Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ASCEND-4 (CLDK378A2301) 372
Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROFILE 1014 (A8081014) 387
Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROFILE 1029 (A8081029) 398
Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASCEND-4 (CLDK378A2301) 407

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71

Abbildung 4-2: Design der Phase-III-Studie ASCEND-4 79

Abbildung 4-3: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kaplan-Meier-Kurven 90

Abbildung 4-4: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Tumorevaluation durch das BIRC – Kaplan-Meier-Kurven 95

Abbildung 4-5: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Tumorevaluation durch den Prüfarzt – Kaplan-Meier-Kurven 96

Abbildung 4-6: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zum ersten Ansprechen, Tumorevaluation durch das BIRC – Kaplan-Meier-Kurven 104

Abbildung 4-7: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dauer des Ansprechens, Tumorevaluation durch das BIRC – Kaplan-Meier-Kurven 104

Abbildung 4-8: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zum ersten Ansprechen, Tumorevaluation durch den Prüfarzt – Kaplan-Meier-Kurven 105

Abbildung 4-9: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dauer des Ansprechens, Tumorevaluation durch den Prüfarzt – Kaplan-Meier-Kurven 105

Abbildung 4-10: Ergebnisse für den Endpunkt „Intrakranielles Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dauer des intrakraniellen Ansprechens, Tumorevaluation durch das BIRC – Kaplan-Meier-Kurven 113

Abbildung 4-11: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Fatigue – Kaplan-Meier-Kurven ... 120

Abbildung 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dyspnoe – Kaplan-Meier-Kurven . 121

Abbildung 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen – Kaplan-Meier-Kurven 121

Abbildung 4-14: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schlaflosigkeit – Kaplan-Meier-Kurven 122

Abbildung 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Appetitverlust – Kaplan-Meier-Kurven 122

Abbildung 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übelkeit/Erbrechen – Kaplan-Meier-Kurven ... 123

Abbildung 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Obstipation – Kaplan-Meier-Kurven ... 123

Abbildung 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Diarrhö – Kaplan-Meier-Kurven ... 124

Abbildung 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dyspnoe – Kaplan-Meier-Kurven ... 131

Abbildung 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Husten – Kaplan-Meier-Kurven ... 131

Abbildung 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Bluthusten – Kaplan-Meier-Kurven ... 132

Abbildung 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen (Brust) – Kaplan-Meier-Kurven ... 132

Abbildung 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen (Arm/Schulter) – Kaplan-Meier-Kurven ... 133

Abbildung 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen (andere) – Kaplan-Meier-Kurven ... 133

Abbildung 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Haarausfall – Kaplan-Meier-Kurven ... 134

Abbildung 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mundschmerzen – Kaplan-Meier-Kurven ... 134

Abbildung 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Periphere Neuropathie – Kaplan-Meier-Kurven ... 135

Abbildung 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schluckbeschwerden – Kaplan-Meier-Kurven ... 135

Abbildung 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Fatigue – Kaplan-Meier-Kurven ... 143

Abbildung 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dyspnoe – Kaplan-Meier-Kurven ... 144

Abbildung 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Husten – Kaplan-Meier-Kurven ... 144

Abbildung 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Bluthusten – Kaplan-Meier-Kurven 145

Abbildung 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen – Kaplan-Meier-Kurven 145

Abbildung 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Appetitverlust – Kaplan-Meier-Kurven 146

Abbildung 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ASBI – Kaplan-Meier-Kurven 146

Abbildung 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Fatigue (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven 147

Abbildung 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dyspnoe (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven 147

Abbildung 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Husten (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven 148

Abbildung 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Bluthusten (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven 148

Abbildung 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven 149

Abbildung 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Appetitverlust (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven 149

Abbildung 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ASBI (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven 150

Abbildung 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Kaplan-Meier-Kurven 155

Abbildung 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität – Kaplan-Meier-Kurven 161

Abbildung 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Körperliche Funktion – Kaplan-Meier-Kurven 161

Abbildung 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Rollenfunktion – Kaplan-Meier-Kurven 162

Abbildung 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Emotionale Funktion – Kaplan-Meier-Kurven 162

Abbildung 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Kognitive Funktion – Kaplan-Meier-Kurven 163

Abbildung 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Soziale Funktion – Kaplan-Meier-Kurven 163

Abbildung 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Symptombedingtes Leiden – Kaplan-Meier-Kurven 170

Abbildung 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Aktivitätsbeeinträchtigung – Kaplan-Meier-Kurven 170

Abbildung 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Allgemeine Lebensqualität – Kaplan-Meier-Kurven 171

Abbildung 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Symptombedingtes Leiden (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven 171

Abbildung 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Aktivitätsbeeinträchtigung (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven 172

Abbildung 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Allgemeine Lebensqualität (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven 172

Abbildung 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse – Kaplan-Meier-Kurven 182

Abbildung 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) – Kaplan-Meier-Kurven 182

Abbildung 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Kaplan-Meier-Kurven 183

Abbildung 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten – Kaplan-Meier-Kurven 183

Abbildung 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Kaplan-Meier-Kurven 184

Abbildung 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Herzerkrankungen – Kaplan-Meier-Kurven 184

Abbildung 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Leber- und Gallenerkrankungen – Kaplan-Meier-Kurven 185

Abbildung 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen des Nervensystems – Kaplan-Meier-Kurven 185

Abbildung 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Augenerkrankungen – Kaplan-Meier-Kurven 186

Abbildung 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – Kaplan-Meier-Kurven 186

Abbildung 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen der Nieren und der Harnwege – Kaplan-Meier-Kurven 187

Abbildung 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes – Kaplan-Meier-Kurven 187

Abbildung 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Kaplan-Meier-Kurven 188

Abbildung 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Gefäßerkrankungen – Kaplan-Meier-Kurven 188

Abbildung 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Kaplan-Meier-Kurven 189

Abbildung 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4) – Kaplan-Meier-Kurven 189

Abbildung 4-72: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien zu Crizotinib für einen indirekten Vergleich 256

Abbildung 4-73: Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie ASCEND-4 (Primäranalyse vom 24. Juni 2016) 386

Abbildung 4-74: Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie PROFILE 1014 (Primäranalyse vom 30. November 2013) 397

Abbildung 4-75: Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie PROFILE 1029 (Datenschnitt vom 30. Juni 2015) 405

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASBI	Average Symptom Burden Index
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area under the curve
bid	bis in die (lat., zweimal täglich)
BIRC	Blinded Independent Review Committee
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete response
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Disease control rate
DFS	Disease-free survival
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOIR	Duration of intracranial response
DOR	Duration of response
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EORTC-QLQ-LC13	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FRAME	First-line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer under Routine Conditions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus

HR	Hazard Ratio
IA-Test	Interaktionstest
ICBR	Intracranial clinical benefit rate
ICTRP	International Clinical Trials Registry
IC-TTP	Intracranial time to tumor progression
IDCR	Intracranial disease control rate
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to treat
i. v.	intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal important difference
MMRM	Mixed-Model Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCI	National Cancer Institute
n. e.	nicht erreicht
NSCLC	Non-small cell lung cancer
NYHA	New York Heart Association
OIRR	Overall intracranial response rate
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
PPS	Per-Protocol Set
PR	Partial response
PT	Preferred Term
qd	quaque die (lat., einmal täglich)
QTcF	QT-Intervall korrigiert nach der Methode von Fridericia
RCT	Randomized Controlled Trial

RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RPSFT	Rank-preserving structural failure time
RR	Risk Ratio
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
SOD	Sum of diameters
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TLK	Tumorregister Lungenkarzinom
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Time to response
ULN	Upper limit of normal
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
VSAQ-ALK	Visual Symptom Assessment Questionnaire
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

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

In einem Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 9. Februar 2017 sowie in der dazugehörigen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 20. März 2017 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Ceritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet wie folgt festgelegt (Beratungsanforderung 2016-B-183) (1):

- Crizotinib

  oder

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

  oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie)

  oder

- Carboplatin in Kombination mit Nab-Paclitaxel

  oder

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit einem ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung).

Nach der Einreichung des Dossiers am 20. Juni 2017 zur formalen Vorprüfung auf Vollständigkeit gemäß 5. Kapitel § 11 Abs. 2 VerfO hat der G-BA Novartis in einem Schreiben vom 21. Juni 2017 über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse informiert. Als neue zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Crizotinib bestimmt (2).

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die am 20. März 2017 festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, beinhaltet jedoch auch die Prüfung eines indirekten Vergleichs mit der neuen zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib und ist daher auch zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber Crizotinib geeignet.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ceritinib (Zykadia®) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zu ermitteln.

Gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird die zweckmäßige Vergleichstherapie dabei wie folgt definiert:

- Crizotinib *oder*
- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) *oder*
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie) *oder*
- Carboplatin in Kombination mit Nab-Paclitaxel *oder*
- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit einem ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung).

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

Datenquellen

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter klinischer Studien vorgenommen. Hierzu wurden alle Studien zu Ceritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet gelistet, die an die Zulassungsbehörden übermittelt wurden bzw. an denen Novartis finanziell beteiligt ist oder war. Um einen möglichst vollständigen Studienpool für die Nutzenbewertung zu generieren, wurde außerdem eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library durchgeführt. Zusätzlich wurde in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Klinische Prüfungen Pharm-

Net.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal nach laufenden, abgeschlossenen und abgebrochenen Studien mit Ceritinib im Indikationsgebiet „Lunge“ gesucht. Die Auswahl der relevanten Studien wurde anhand von prädefinierten Selektionskriterien durch zwei Reviewer unabhängig voneinander vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Selektion von Studien für die Nutzenbewertung von Ceritinib basierte auf vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien, die in Tabelle 4-1 dargestellt sind.

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

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die noch keine systemische Therapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben
E2	Intervention	Ceritinib (Zykadia®)
E3	Vergleichstherapie	Eine oder mehrere der folgenden Therapieoptionen: • Crizotinib • Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) • Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum • Carboplatin in Kombination mit Nab-Paclitaxel • Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (als Alternative für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2)
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte: • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Tumoransprechen • Intrakranielles Tumoransprechen • Krankheitssymptomatik • Gesundheitszustand • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie
Ausschlusskriterien		
A1	Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen	
A2	Sekundärpublikation ohne neue Daten, Review, Übersichtsartikel, Kommentar, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum, News	
A3	Tierexperimentelle Studien, *In-vitro*-Untersuchungen, gesundheitsökonomische oder andere biomathematische Modellrechnungen	
Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC, Non-small cell lung cancer		

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie ASCEND-4, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib bei der Erstlinienbehandlung von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC untersucht wurden. Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erhielten Patienten im Kontrollarm eine Kombinationschemotherapie aus Cisplatin bzw. Carboplatin und Pemetrexed.

Carboplatin ist zwar nicht zur Behandlung des NSCLC zugelassen, aufgrund Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen aber im Sinne eines „Off-Label-Use“ verordnungsfähig. Eine Dokumentation der Kriterien, die der Entscheidung der Prüfärzte für die Wahl von Carboplatin im Kontrollarm der Studie zugrunde lagen, war nicht vorgesehen. Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen entsprechend den in der Arzneimittel-Richtlinie exemplarisch genannten Komorbiditäten waren aber nicht grundsätzlich aus der Studie ausgeschlossen. Tatsächlich waren mit Carboplatin behandelte Patienten tendenziell älter und wiesen einen höheren ECOG-Status auf als mit Cisplatin behandelte Patienten, was auf eine vermehrte Präsenz von Komorbiditäten in dieser Gruppe hinweist. Darüber hinaus entspricht der Anteil der Carboplatin-Patienten in ASCEND-4 der Häufigkeit des Carboplatin-Einsatzes bei der Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC in Deutschland und spiegelt somit in vollem Umfang die klinische Versorgungsrealität wider. Im deutschen Versorgungsalltag ist der Einsatz von Carboplatin außerdem heute nicht mehr nur auf Patienten beschränkt, die aufgrund bestimmter Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit Cisplatin in Frage kommen. Ursache hierfür ist der veränderte Stand der medizinischen Erkenntnisse gegenüber dem Zeitpunkt des Beschlusses über den Off-Label-Einsatz von Carboplatin. Während ältere Untersuchungen auf eine etwas höhere Wirksamkeit von Cisplatin hinwiesen, belegen neuere Daten für die Kombination mit den inzwischen verfügbaren Drittgenerationszytostatika eine vergleichbare Wirksamkeit von Cisplatin und Carboplatin. Die Ergebnisse der ASCEND-4-Stu-

die bestätigen ebenfalls die Äquieffektivität der beiden Chemotherapeutika in der vorliegenden Therapiesituation. So ergaben umfangreiche Sensitivitätsanalysen, dass die Effektschätzer der patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch die Wahl des Platin-Derivats beeinflusst werden und somit die Ergebnisse der Gesamtpopulation uneingeschränkt für die Bewertung herangezogen werden können.

Für die patientenrelevanten Endpunkte lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen (Tabelle 4-2):

Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben zeigte sich bislang kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, allerdings zeichnete sich ein deutlicher Trend zu einem verlängerten Gesamtüberleben unter Ceritinib ab (HR = 0,73 [0,50-1,08]; p = 0,056). Dieses Ergebnis ist insbesondere deshalb bemerkenswert, da bereits zum Zeitpunkt der Primäranalyse 42,8% der Patienten von der Kontrolle auf die Therapie mit Ceritinib gewechselt waren, weshalb von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Ceritinib auszugehen ist.

Progressionsfreies Überleben

In Bezug auf den primären Studienendpunkt, das progressionsfreie Überleben, ergab sich ein deutlicher Vorteil für die Ceritinib-Therapie. So verlängerte sich das mediane progressionsfreie Überleben von 8,1 Monaten im Chemotherapie-Arm auf 16,6 Monate im Ceritinib-Arm, was einer statistisch signifikanten Senkung des Progressions- bzw. Mortalitätsrisikos um 45% entspricht (HR = 0,55 [0,42-0,73]; p < 0,001).

Tumoransprechen

Sowohl die Gesamtansprechrate als auch die Krankheitskontrollrate waren mit 72,5% (vs. 26,7%) und 84,7% (vs. 73,8%) in der Ceritinib-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Vergleichsgruppe (p < 0,0001 bzw. p = 0,0094) und bestätigen damit die Überlegenheit der Ceritinib-Therapie. Die mediane Dauer des Ansprechens konnte von 11,1 Monaten im Vergleichsarm auf 23,9 Monate im Ceritinib-Arm verlängert werden.

Intrakranielles Tumoransprechen

Die intrakranielle Krankheitskontrollrate war unter Ceritinib ebenfalls signifikant höher als unter der Chemotherapie (41,0% vs. 18,3%; p = 0,0064). Die intrakranielle Krankheitskontrollrate war zwischen den beiden Gruppen vergleichbar (78,7% vs. 80,0%; p = 0,8586). Unter Ceritinib konnte zudem eine längere Krankheitsstabilisierung im Gehirn erreicht werden. So blieb die intrakranielle klinische Benefitrate nach 12, 18 und 24 Wochen unter Ceritinib nahezu vollständig stabil (70,5% bzw. 67,2% bzw. 62,3%), während unter der Chemotherapie eine deutliche Abnahme zu beobachten war (65,0% bzw. 56,7% bzw. 48,3%).

Krankheitssymptomatik

Die krankheitsbedingten Symptome wurden in ASCEND-4 mittels der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 sowie über die indikationsspezifischen Instrumente EORTC-QLQ-LC13 und LCSS erfasst. Aufgrund der variablen Beobachtungszeiten in den Studienarmen erfolgte die Auswertung auf Basis von Time-to-Event-Analysen. Wie die Ergebnisse dieser Analysen zeigen, war die Zeit bis zum Eintritt einer klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik für nahezu alle untersuchten Symptome unter Ceritinib länger als unter der Chemotherapie. Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ceritinib zeigte sich für die Symptome Fatigue, Schlaflosigkeit und Appetitverlust sowie für Dyspnoe, Husten, Bluthusten und Schmerzen. Für Haarausfall, Mundschmerzen, periphere Neuropathie und Schluckbeschwerden war der Vorteil der Ceritinib-Therapie ebenfalls statistisch signifikant. Das Risiko einer Verschlechterung war dabei im Ceritinib-Arm für die einzelnen Symptome um 40%-76% reduziert. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceritinib war dagegen lediglich für Diarrhö zu beobachten.

Gesundheitszustand

Die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemessen mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Allerdings trat eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes unter Ceritinib später ein als unter der Chemotherapie (HR = 0,74 [0,48-1,14]; p = 0,164).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Lebensqualitätsskalen des EORTC-QLQ-C30 sowie des LCSS erhoben. Analog zur Operationalisierung der Krankheitssymptomatik erfolgte die Auswertung der Ergebnisse auf Basis von Überlebenszeitanalysen. Dabei zeigte sich, dass eine Verschlechterung der Lebensqualität unter Ceritinib über alle Bereiche hinweg später eintrat als unter der Platin-basierten Kombinationschemotherapie. Ein statistisch signifikanter Vorteil von Ceritinib ergab sich für drei der fünf Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 (körperliche Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion) sowie für die LCSS-Skalen „Aktivitätsbeeinträchtigung“ und „allgemeine Lebensqualität“. Das Risiko einer Verschlechterung der Lebensqualität war unter Ceritinib dabei um 34%-55% reduziert. Signifikante Unterschiede zuungunsten von Ceritinib wurden dagegen nicht beobachtet.

Verträglichkeit

Da die mittlere Behandlungsdauer im Ceritinib-Arm deutlich länger war als im Komparator-Arm (61,3 Wochen vs. 36,7 Wochen), wurde für alle Operationalisierungen eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Wie die Ergebnisse dieser Analysen belegen, konnte sowohl für

unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, als auch für die Systemorganklassen „Augenerkrankungen“, „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“, „Gefäßerkrankungen“ und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Ceritinib nachgewiesen werden. Dagegen zeigte sich lediglich für „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceritinib. Insgesamt belegen die vorgelegten Daten damit einen geringeren Schaden von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassung

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ist nach wie vor außerordentlich schlecht. Unter der Standardchemotherapie liegt das mediane Gesamtüberleben bei nur 8 bis 12 Monaten. Auch eine Kontrolle tumorbedingter Beschwerden wird unter der Chemotherapie nur in sehr begrenztem Umfang erreicht, meist kommt es innerhalb weniger Monate zu einer weiteren Verschlechterung der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Durch die Einführung von Crizotinib hat die Therapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC zwar eine deutliche Verbesserung erfahren, allerdings erleiden die meisten Patienten innerhalb von 12 Monaten nach Therapiebeginn erneut einen Progress. Eine große Herausforderung ist zudem die Therapie von Hirnmetastasen, die insbesondere nach Progress unter Crizotinib bei vielen Patienten diagnostiziert werden und wohl einen der wichtigsten limitierenden Faktoren für einen dauerhaften Therapieerfolg unter der ALK-Inhibition darstellen. Nach der Zulassung für Crizotinib-vorbehandelte Patienten steht mit Ceritinib nun auch für die Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung, die sowohl bei Crizotinib-vorbehandelten als auch bei Crizotinib-naiven Patienten hohe Remissionsraten bewirkt, die Krankheitsprogression verzögert, zu einer lang anhaltenden Kontrolle der Krankheitssymptome sowie einer Stabilisierung der Lebensqualität führt und eine gute Wirksamkeit gegen Hirnmetastasen besitzt.

Die Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie ASCEND-4, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Chemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed bzw. Carboplatin und Pemetrexed, bei der Erstlinienbehandlung von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC evaluiert wurden. Aufgrund der hohen Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch" einzustufen. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Aufgrund der erbrachten Nachweise begründet sich der Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber der Chemotherapie im Hinblick auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dabei wie folgt (Tabelle 4-2):

Mortalität

Für das Gesamtüberleben zeigte sich bislang kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, allerdings zeichnete sich ein deutlicher Trend zu einem verlängerten Gesamtüberleben unter der Therapie mit Ceritinib ab (HR = 0,73 [0,50-1,08]; p = 0,056). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach zwei Jahren betrug 70,6% im Ceritinib-Arm im Vergleich zu 58,2% im Kontrollarm. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei der Primäranalyse bereits 42,8% der Patienten von der Kontrolle auf die Therapie mit Ceritinib gewechselt waren, weshalb die Ergebnisse potenziell stark zuungunsten von Ceritinib verzerrt sind. Umso bemerkenswerter ist das Ergebnis, das trotz der möglicherweise deutlichen Unterschätzung des mortalitätssenkenden Effekts von Ceritinib eine klare Tendenz zu einem verringerten Mortalitätsrisiko unter Ceritinib zeigt. Auch wenn der Zusatznutzen in der Kategorie „Mortalität" **formell als nicht belegt** eingestuft werden muss, lassen die vorliegenden Ergebnisse damit auf eine im vorliegenden Anwendungsgebiet **bislang nicht erreichte deutliche Verlängerung der Überlebenszeit** unter Ceritinib gegenüber der Chemotherapie schließen.

Morbidität

Wie die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten zeigen, wird unter der Ceritinib-Therapie eine langfristige Stabilisierung des Krankheitsgeschehens sowie eine lang andauernde Kontrolle der belastenden Krankheitssymptome erreicht. Die vielfältigen Symptome der Erkrankung und insbesondere die mit der Progression verbundene Verschlechterung der Symptomatik und des Gesundheitszustandes stellen eine für die Patienten bedeutende Krankheitslast dar, die zu einer gravierenden Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt. Wie auch der G-BA in früheren Verfahren festgestellt hat, handelt es sich insbesondere bei den für das fortgeschrittene Lungenkarzinom charakteristischen Symptomen Husten, Atemnot und Schmerz um für die Patienten bedeutsame Symptome. Mit der Verzögerung der Progression sowie der Verbesserung der Krankheitssymptomatik kommt es somit zu einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung. Darüber hinaus sind die anhaltende Reduktion der

Tumorlast und die verzögerte Progression auch durch die Wahrnehmung einer längerfristigen Krankheitskontrolle sowie den Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation für die Patienten als spürbare Verbesserung der Erkrankung erfahrbar. Von hohem klinischen Nutzen für die Patienten ist außerdem die gute intrakranielle Wirksamkeit von Ceritinib, da so nicht nur durch die intrakranielle Raumforderung bedingte Symptome gelindert, sondern auch die Notwendigkeit zur Durchführung einer Ganzhirnbestrahlung vermieden werden kann, die häufig mit gravierenden Nebenwirkungen assoziiert ist und die Lebensqualität spürbar beeinträchtigt. Nach den Kriterien der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich somit in der Nutzenkategorie „Morbidität“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Ceritinib gegenüber der Chemotherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Verträglichkeit

Wie die Ergebnisse der ASCEND-4-Studie zeigen, ist die Ceritinib-Therapie im Vergleich zur Platin-basierten Chemotherapie zudem mit einer relevanten Vermeidung von teilweise schweren Nebenwirkungen assoziiert. Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ceritinib zeigte sich sowohl für die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, als auch für die SOCs „Augenerkrankungen“, „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“, „Gefäßerkrankungen“ und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)“, während sich nur für „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ein Nachteil von Ceritinib ergab. Für die vorliegende Bewertung sind dabei Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse gemäß der Vorgehensweise des IQWiG als schwere unerwünschte Ereignisse einzuordnen, da insgesamt 56% der Ereignisse, die zum Abbruch führten, Ereignisse der CTCAE-Grade 3 oder 4 waren. Von besonderer Bedeutung ist außerdem die nahezu vollständige Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen des SOC-Begriffs „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ unter Ceritinib. Für die Gesamteinschätzung ist neben der größeren Zahl der signifikanten Unterschiede zugunsten von Ceritinib

insbesondere die höhere Ergebnissicherheit für diese Operationalisierungen (vgl. Abschnitt 4.4.1) und – für Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – der höhere Schweregrad der Ereignisse sowie die Größe des beobachteten Effekts maßgeblich. Zusammenfassend wird unter Ceritinib im Vergleich zur Chemotherapie somit eine bedeutsame Vermeidung schwerer sowie anderer Nebenwirkungen erreicht. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV ist daher in der Kategorie „Verträglichkeit" ebenfalls die Ableitung eines **beträchtlichen Zusatznutzens** von Ceritinib gerechtfertigt.

Fazit

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

Indirekter Vergleich mit Crizotinib

Gemäß der Vorgabe des G-BA wurde zudem die Option eines indirekten Vergleichs mit Crizotinib untersucht. Die in der systematischen Recherche identifizierten Studien ASCEND-4 (Ceritinib-Seite) sowie PROFILE 1014 und PROFILE 1029 (Crizotinib-Seite) erlauben potenziell die Durchführung eines indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator der Platin-basierten Chemotherapie. Die Prüfung des Studiendesigns ergab jedoch, dass die Studien nicht als hinreichend ähnlich für die einem indirekten Vergleich zugrundeliegende Ähnlichkeitsannahme angesehen werden können. Ausschlaggebend für diese Einschätzung ist die fehlende Vergleichbarkeit des Brückenkomparators. Daneben sind Unsicherheiten in Bezug auf die Ähnlichkeit der Studienpopulationen sowie Unterschiede bei der Erhebung bzw. Operationalisierung der Endpunkte zu nennen, die die Aussagekraft eines indirekten Vergleichs ebenfalls einschränken. Aufgrund der genannten methodischen Bedenken wurde von der Durchführung eines indirekten Vergleichs abgesehen. Somit sind keine Aussagen zum Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber Crizotinib auf Basis eines indirekten Vergleichs möglich.

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

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median (Monate): n. e. vs. 26,2 HR: 0,73 [0,50 – 1,08] p = 0,056	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben†	Median (Monate): 16,6 vs. 8,1 HR: 0,55 [0,42 – 0,73] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Tumoransprechen† Gesamtansprechrate Krankheitskontrollrate Zeit bis zum ersten Ansprechen Dauer des Ansprechens	 72,5% vs. 26,7% RR: 2,7 [2,1 – 3,5] p < 0,0001 84,7% vs. 73,8% RR: 1,1 [1,0 – 1,3] p = 0,0094 Median (Wochen): 6,1 vs. 13,4 Median (Monate): 23,9 vs. 11,1 Wahrscheinlichkeit: hoch	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Intrakranielles Tumoransprechen Intrakranielle Gesamtansprechrate Intrakranielle Krankheitskontrollrate Dauer des intrakraniellen Ansprechens	 41,0% vs. 18,3% RR: 2,2 [1,2 – 4,1] p = 0,0064 78,7% vs. 80,0% RR: 1,0 [0,8 – 1,2] p = 0,8586 Median (Monate): 16,6 vs. 18,4 Wahrscheinlichkeit: hoch	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung‡		
Fatigue	Median: 24,9 vs. 13,9 Monate HR: 0,52 [0,36 – 0,76] p < 0,001	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Dyspnoe	Median: 32,2 vs. 21,7 Monate HR: 0,60 [0,35 – 1,01] p = 0,053	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Schmerzen	Median: n. e. vs. 17,0 Monate HR: 0,41 [0,27 – 0,64] p < 0,001	
Schlaflosigkeit	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,56 [0,31 – 1,00] p = 0,047	
Appetitverlust	Median: n. e. vs. 20,8 Monate HR: 0,46 [0,30 – 0,72] p < 0,001	
Übelkeit/Erbrechen	Median: 27,4 vs. n. e. Monate HR: 0,68 [0,46 – 1,03] p = 0,063	
Obstipation	Median: 27,4 vs. n. e. Monate HR: 0,72 [0,40 – 1,29] p = 0,273	
Diarrhö	Median: 19,5 vs. n. e. Monate HR: 3,36 [1,95 – 5,80] p < 0,001	
	Wahrscheinlichkeit: hoch**	
Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung‡		
Dyspnoe	Median: 26,0 vs. 23,0 Monate HR: 0,59 [0,39 – 0,90] p = 0,013	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Husten	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,32 [0,17 – 0,62] p < 0,001	
Bluthusten	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,45 [0,10 – 2,05] p = 0,292	
Schmerzen (Brust)	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,35 [0,19 – 0,65] p < 0,001	
Schmerzen (Arm/Schulter)	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,71 [0,40 – 1,26] p = 0,243	
Schmerzen (andere)	Median: 27,4 vs. 26,1 Monate HR: 0,45 [0,27 – 0,76] p = 0,002	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Haarausfall	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,30 [0,18 – 0,52] p < 0,001	
Mundschmerzen	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,28 [0,13 – 0,59] p < 0,001	
Periphere Neuropathie	Median: 26,5 vs. 17,9 Monate HR: 0,32 [0,20 – 0,51] p < 0,001	
Schluckbeschwerden	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,24 [0,11 – 0,52] p < 0,001	
	Wahrscheinlichkeit: hoch**	
Krankheitssymptomatik (LCSS) – Zeit bis zur Verschlechterung‡		
Fatigue	Median: n. e. vs. 16,6 Monate HR: 0,51 [0,34 – 0,76] p < 0,001	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Dyspnoe	Median: n. e. vs. 21,9 Monate HR: 0,56 [0,35 – 0,89] p = 0,013	
Husten	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,37 [0,20 – 0,67] p < 0,001	
Bluthusten	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,24 [0,06 – 0,96] p = 0,030	
Schmerzen	Median: n. e. vs. 21,7 Monate HR: 0,45 [0,27 – 0,75] p = 0,002	
Appetitverlust	Median: n. e. vs. 20,8 Monate HR: 0,60 [0,40 – 0,90] p = 0,012	
ASBI	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,60 [0,35 – 1,02] p = 0,058	
	Wahrscheinlichkeit: hoch**	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung§		
VAS Score	Median: n. e. vs. 19,4 Monate HR: 0,74 [0,48 – 1,14] p = 0,164 Wahrscheinlichkeit: hoch**	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung§		
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Median: 24,0 vs. 19,1 Monate HR: 0,83 [0,55 – 1,28] p = 0,405	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Körperliche Funktion	Median: 26,5 vs. 19,1 Monate HR: 0,48 [0,31 – 0,74] p < 0,001	
Rollenfunktion	Median: 26,0 vs. 15,2 Monate HR: 0,45 [0,31 – 0,66] p < 0,001	
Emotionale Funktion	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,76 [0,46 – 1,25] p = 0,276	
Kognitive Funktion	Median: 25,2 vs. 19,4 Monate HR: 0,66 [0,45 – 0,99] p = 0,041	
Soziale Funktion	Median: 23,6 vs. 22,1 Monate HR: 0,78 [0,53 – 1,16] p = 0,221 Wahrscheinlichkeit: hoch**	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS) – Zeit bis zur Verschlechterung‡		
Symptombedingtes Leiden	Median: 26,5 vs. 19,4 Monate HR: 0,66 [0,43 – 1,01] p = 0,055	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Aktivitätsbeeinträchtigung	Median: n. e. vs. 16,6 Monate HR: 0,47 [0,31 – 0,71] p < 0,001	
Allgemeine Lebensqualität	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,59 [0,40 – 0,89] p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: hoch**	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 1,6 vs. 3,0 HR: 1,24 [0,96 – 1,60] p = 0,092	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Median (Monate): 27,7 vs. n. e. HR: 0,86 [0,61 – 1,22] p = 0,413	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,47 [0,26 – 0,84] p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: hoch$	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SOCs) – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Median (Monate): 2,8 vs. 1,4 HR: 0,78 [0,61 – 1,01] p = 0,054	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Herzerkrankungen	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,10 [0,60 – 2,02] p = 0,746	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Leber- und Gallenerkrankungen	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 2,21 [0,71 – 6,89] p = 0,160	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems	Median (Monate): 20,5 vs. 13,8 HR: 0,88 [0,63 – 1,23] p = 0,451	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Augenerkrankungen	Median (Monate): 33,2 vs. n. e. HR: 0,41 [0,23 – 0,74] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: hoch$	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,32 [0,14 – 0,71] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: hoch$	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,93 [0,45 – 1,93] p = 0,856	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Median (Monate): 20,4 vs. n. e. HR: 1,06 [0,74 – 1,52] p = 0,765	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Median (Monate): 10,3 vs. 5,8 HR: 0,75 [0,57 – 1,00] p = 0,052	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Gefäßerkrankungen	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,37 [0,20 – 0,68] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch$	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Median (Monate): 0,1 vs. 0,5 HR: 2,13 [1,68 – 2,69] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,13 [0,05 – 0,31] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch$	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**

* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen

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

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

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

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

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

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

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ceritinib (Zykadia®) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zu ermitteln.

Gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird die zweckmäßige Vergleichstherapie dabei wie folgt definiert:

- Crizotinib

  oder

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

  oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie)

  oder

- Carboplatin in Kombination mit Nab-Paclitaxel

  oder

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit einem ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung).

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

Patientenpopulation:

Die Patientenpopulation soll erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC einschließen, die bislang noch keine systemische Therapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben. Da Studien, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, für

die gemäß Zulassung in Frage kommenden Patienten aussagekräftig sein müssen, entspricht die Patientenpopulation der in Deutschland geltenden Zulassungsindikation (3). Wie der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch sowie im Rahmen der Nutzenbewertung von Crizotinib bei der Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC festhält, wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten in einem fortgeschrittenen, nicht mehr mit kurativer Intention behandelbaren Stadium IIIB oder IV befinden (1;4).

Intervention

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

Vergleichsintervention

Als Vergleichstherapie werden entsprechend der Definition des G-BA im Rahmen der Beratung gemäß §8 AM-NutzenV die folgenden alternativen Therapieoptionen definiert (1):

- Crizotinib
- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed)
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed)
- Carboplatin in Kombination mit Nab-Paclitaxel
- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (als Alternative für Patienten mit ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group]-Performance-Status 2).

Endpunkte

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

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben
- Tumoransprechen
- Intrakranielles Tumoransprechen
- Krankheitssymptomatik
- Gesundheitszustand

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)

- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

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

Studientypen:

Für die Beantwortung der oben formulierten Fragestellung ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCTs) möglich und praktisch durchführbar. Da sie die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, sollen bevorzugt RCTs in die Nutzenbewertung einbezogen werden (5). Bei Verfügbarkeit mindestens einer geeigneten RCT werden deshalb Studien geringerer Evidenzstufe (nicht randomisierte vergleichende Studien, nicht vergleichende Studien, Fallserien oder Fallberichte) aus der Bewertung ausgeschlossen. Tierexperimentelle Studien, *In-vitro*-Untersuchungen sowie gesundheitsökonomische oder andere biomathematische Modellrechnungen bleiben ebenfalls unberücksichtigt.

Datenquellen

Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar sind, werden aus der Bewertung ausgeschlossen, da bei Fehlen umfassender Informationen Verzerrungspotenzial und Ergebnissicherheit der Studie nicht bewertet werden können. Ausgeschlossen werden außerdem Sekundärpublikationen, die über die in den Studienberichten/Originalpublikationen dargestellten Daten hinaus keine neuen Informationen enthalten, sowie Übersichtsarbeiten und andere Publikationen, die unsystematisch Ergebnisse anderer Studien berichten, kommentieren oder zusammenfassen.

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

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

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die noch keine systemische Therapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben
E2	Intervention	Ceritinib (Zykadia®)
E3	Vergleichstherapie	Eine oder mehrere der folgenden Therapieoptionen: • Crizotinib • Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) • Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) • Carboplatin in Kombination mit Nab-Paclitaxel • Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (als Alternative für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2)
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte: • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Tumoransprechen • Intrakranielles Tumoransprechen • Krankheitssymptomatik • Gesundheitszustand • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie
Ausschlusskriterien		
A1	Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen	
A2	Sekundärpublikation ohne neue Daten, Review, Übersichtsartikel, Kommentar, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum, News	
A3	Tierexperimentelle Studien, *In-vitro*-Untersuchungen, gesundheitsökonomische oder andere biomathematische Modellrechnungen	
Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC, Non-small cell lung cancer		

Wie in Abschnitt 4.3.1.1 beschrieben, wurde im Rahmen der durchgeführten systematischen Literatur- und Registerrecherche die randomisierte kontrollierte Studie ASCEND-4 identifiziert, in der Ceritinib mit der Kombinationschemotherapie bestehend aus Cisplatin und Pemetrexed bzw. Carboplatin und Pemetrexed verglichen wird. Die Studie entspricht den in Tabelle 4-3 definierten Ein- und Ausschlusskriterien und dient folglich als Basis für die Nutzenbewertung von Ceritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet. Weitere direkte Vergleichsstudien mit einer anderen vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten

Therapieoption wurden nicht identifiziert. Gemäß der Empfehlung des G-BA wurde außerdem die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs gegenüber Crizotinib untersucht. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der Studien aus der hierzu durchgeführten Literatur- und Registerrecherche wurden der besseren Übersichtlichkeit wegen in Abschnitt 4.3.2.1 „Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien“ dargestellt.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials

(Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE, der Cochrane Database of Systematic Reviews und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Die bibliografische Literaturrecherche zielte primär darauf ab, alle Publikationen zu Ceritinib im Indikationsbereich „Lungenkarzinom“ zu erfassen. Für jede Datenbank wurde eine eigene adaptierte Suchstrategie verwendet. Die vollständigen Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert. Die Suche wurde dabei so sensitiv wie möglich gehalten. So wurden keinerlei Einschränkungen bezüglich des Zeitpunktes der Veröffentlichung und der Sprache getroffen. Allerdings wurde der Studientyp in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE mit Hilfe des Filters nach Wong et al. auf „randomisierte kontrollierte Studie“ beschränkt (6), um nur Studien mit möglichst niedrigem Verzerrungspotenzial einzuschließen. Die Suche wurde am 2. September 2016 durchgeführt. Eine Aktualisierung fand am 28. März 2017 sowie am 29. Mai 2017 statt.

Aufgrund des Fehlens einer direkten Vergleichsstudie mit Crizotinib wurde entsprechend der Empfehlung des G-BA außerdem die Möglichkeit zur Durchführung eines indirekten Vergleichs mit Crizotinib untersucht. Analog zu der oben beschriebenen Recherche wurde deshalb eine weitere bibliographische Literaturrecherche zu Crizotinib im Indikationsbereich „Lungenkarzinom“ durchgeführt. Eine ausführliche Dokumentation der verwendeten Suchstrategien findet sich in Anhang 4-A. Die Suche wurde am 3. April 2017 durchgeführt, eine Aktualisierung erfolgte am 29. Mai 2017.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Die Recherche erfolgte in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. Um die Sensitivität der Suche so hoch wie möglich zu halten, wurden die Schlagwörter auf “ceritinib” sowie „lung“ bzw. entsprechende Alternativbegriffe beschränkt. Die jeweiligen Suchstrategien und die Rechercheergebnisse

sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Suche in den Studienregistern erfolgte am 2. September 2016. Eine Aktualisierung fand am 29. März 2017 sowie am 29. Mai 2017 statt.

Um die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs gegenüber Crizotinib zu untersuchen, wurde außerdem eine Recherche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie ICTRP nach Studien zu Crizotinib bei Lungenkarzinom durchgeführt. Eine ausführliche Dokumentation der verwendeten Suchstrategien findet sich in Anhang 4-B. Die Suche wurde am 3. April 2017 durchgeführt, eine Aktualisierung erfolgte am 29. Mai 2017.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

---

[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.

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

Patientencharakteristika

Die Beschreibung der Patientencharakteristika in den für die Bewertung relevanten Studien umfasst demographische Charakteristika wie Alter, Geschlecht und Abstammung der Patienten sowie krankheitsspezifische Daten zur Erfassung der Krankheitsschwere. Dazu wurde der physische Zustand der Patienten und ihre Möglichkeit zur Teilnahme am alltäglichen Leben mit Hilfe des ECOG-Performance-Status erfasst und das Tumorstadium entsprechend der TNM (Tumor-Node-Metastasis)-Klassifikation sowie das Ausmaß der Tumorlast und die Lokalisation von Metastasen angegeben. Zudem wurden der Raucherstatus, die Zeit seit Diagnose der Erkrankung und eventuelle Vorbehandlungen dokumentiert.

Endpunkte

Als Zielgröße zum Nachweis des Zusatznutzens sollen patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, die die Verfahrensordnung des G-BA mit Mortalität, Morbidität und Lebensqualität angibt (7). Dabei wurden die folgenden in der für die Bewertung relevanten Studie ASCEND-4[4] erhobenen Endpunkte als unmittelbar patientenrelevant eingestuft und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben
- Tumoransprechen
- Intrakranielles Tumoransprechen

[4] Die Patientenrelevanz der Endpunkte, die in den für einen indirekten Vergleich mit Crizotinib in Erwägung gezogenen Studien PROFILE 1014 und PROFILE 1029 erhoben wurden, wurde nicht diskutiert, da aufgrund methodischer Bedenken letztendlich auf die Durchführung eines solchen Vergleichs verzichtet wurde (siehe Abschnitt 4.3.2.1).

- Krankheitssymptomatik
  - Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30)
  - European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 (EORTC-QLQ-LC13)
  - Symptomfragen der Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)
- Gesundheitszustand
  - Visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)

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

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

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) ist definiert als der Zeitraum von Studienbeginn bis zum Tod des Patienten ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache und gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (5). Auch in einem Rapid Report des IQWiG zur Bewertung von Surrogatendpunkten in der Onkologie wird das Gesamtüberleben

als herausragendes Therapieziel beschrieben (8). Aufgrund der unbeeinflussbaren Definition des gemessenen Ereignisses wird das Gesamtüberleben häufig als der zuverlässigste Endpunkt in der Onkologie betrachtet.

Allerdings ist eine valide Abbildung des Gesamtüberlebens in Studien zu onkologischen Interventionen häufig schwierig, da bei Einsetzen einer Progression in der Regel weitere Therapielinien zum Einsatz kommen und so der individuelle Einfluss der Studienmedikation als einzelne Komponente der Therapiesequenz kaum noch evaluiert werden kann (9). Insbesondere, wenn Therapiealternativen im Anschluss an die Studienmedikation fehlen, wird – wie im vorliegenden Fall – aus ethischen Gründen außerdem oft bereits beim Studiendesign die Möglichkeit zu einem sogenannten Cross-over festgelegt, das den Patienten erlaubt, bei Progression der Erkrankung oder nachgewiesenem Vorteil der neuen Intervention von der Vergleichsgruppe in die Verumgruppe zu wechseln (10). In die statistische Auswertung gehen dann bei der im Allgemeinen geforderten Auswertung nach dem Intention-to-treat-Prinzip im Vergleichsarm auch die Effekte der medizinischen Intervention nach dem Wechsel der Therapie ein. Die Vergleichsgruppe zeigt somit höhere Effekte – eben die Effekte, die durch den Therapiewechsel zusätzlich erzielt wurden – als ohne Cross-over sichtbar wären, während der inkrementelle Effekt sinkt (10). Aus diesem Grund kann es zu einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten der neuen Intervention kommen und in der Folge dessen ein vorhandener Überlebensvorteil möglicherweise nicht mehr nachgewiesen werden (9;11;12). Zusammenfassend ist die Bestimmung des Gesamtüberlebens somit zwar patientenrelevant, im vorliegenden Indikationsgebiet aufgrund der genannten Limitationen jedoch nur bedingt für die Beurteilung des Zusatznutzens von Ceritinib geeignet.

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod durch jedwede Ursache. Die Bewertung der Progression erfolgt dabei anhand der standardisierten und etablierten RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien (13). Im Gegensatz zum Gesamtüberleben ermöglicht das progressionsfreie Überleben die Beurteilung des therapiespezifischen Nutzens ohne Beeinflussung durch Effekte eventueller Folgetherapien, da ein Therapiewechsel in den meisten Studien – wie auch in der für die Bewertung relevanten Studie ASCEND-4 – erst nach der Progression vorgesehen ist (9;10).

Für Patienten im zu untersuchenden Indikationsgebiet, bei denen eine Heilung nicht mehr zu erwarten ist und bei denen deshalb die Palliation im Vordergrund steht, stellt die Verzögerung der Krankheitsprogression ein zentrales Therapieziel dar (14). So geht dem Tod im Allgemeinen eine Progression der Erkrankung voraus (15;16). Durch das Fortschreiten der Erkrankung

kommt es außerdem zur Zunahme von krankheitsbedingten Symptomen wie Bluthusten, Atemnot, Schmerzen, Fatigue und Appetitlosigkeit, die mit einem allgemeinen Verlust an Lebensqualität sowie Einschränkungen in Bezug auf die Teilnahme am beruflichen und sozialen Leben assoziiert sind (17;18). Auch die zunehmende Metastasierung führt zu einer steigenden Krankheitslast für den Patienten, beispielsweise bedingt durch die häufig sehr schmerzhaften, teilweise frakturgefährdeten Knochenmetastasen bzw. Hirnmetastasen, die eine oft ausgeprägte zentralnervöse Symptomatik hervorrufen (19-22). Daneben können alleine aufgrund des Wissens um die drohende Krankheitsprogression Ängste und Depressionen auftreten (23;24). Umgekehrt kann durch den Einsatz von Therapien, die die Tumorprogression hemmen, oftmals eine Stabilisierung der Tumorsymptomatik erreicht werden (17). Da eine Verlängerung der krankheitsfreien Zeit für den Patienten wertvoll ist, weist ein zusätzliches Intervall ohne Progression der Erkrankung somit einen hohen patientenrelevanten Nutzen auf. Des Weiteren können Folgetherapien, die mit dem Tumorprogress eingeleitet werden müssen und möglicherweise mit schweren Nebenwirkungen assoziiert sind, hinausgezögert werden, was für die Patientinnen und Patienten ebenfalls als direkter Nutzen der Therapie erfahrbar ist. Nicht zuletzt ist für die Betroffenen auch die Wahrnehmung, dass die aktuelle Therapie wirkt und die Erkrankung stabil bleibt, ein nicht zu unterschätzender Faktor für die psychische Stabilität (25). Die Zeit, die der Patient ohne Tumorprogression und damit ohne unmittelbare Todesängste verbringen kann, sowie der Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation sind deshalb ebenfalls als unmittelbar patientenrelevant zu werten (23).

Tatsächlich zeigen Bridges und Kollegen in einer Patientenpräferenzstudie mit NSCLC-Patienten, dass eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens aus Patientensicht als direkter Vorteil wahrgenommen wird (26). Ähnliche Beobachtungen machen auch Mühlbacher und Bethge, die anhand eines Discrete Choice Experiments mit 211 NSCLC-Patienten im Stadium IV in Deutschland belegen, dass aus Patientensicht die zwei wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie die Zeit ohne Tumorprogress sowie die Behandlung von tumorassoziierten Symptomen sind (27)[5]. Dementsprechend gehört die Messung des progressionsfreien Überlebens inzwischen bei einer Vielzahl von onkologischen Indikationen zum Standard (28). Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) spricht dem progressionsfreien Überleben in ihrer Leitlinie „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“ per se eine direkte Patientenrelevanz zu: "Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient“ (29).

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

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen umfasst im vorliegenden Nutzendossier die Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR), die Krankheitskontrollrate (disease control rate, DCR), die Zeit bis zum ersten Ansprechen sowie die Dauer des Ansprechens. Die Gesamtansprechrate wird dabei als vollständiges (complete response, CR) oder partielles Ansprechen (partial response, PR) operationalisiert, während die Krankheitskontrollrate außerdem die Stabilisierung der Erkrankung über einen bestimmten Zeitraum erfasst. Wie das progressionsfreie Überleben werden auch die Endpunkte aus dem Komplex „Tumoransprechen" jeweils mit Hilfe bildgebender Verfahren auf Basis der RECIST-Kriterien bestimmt (13).

Bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen stellt das Tumoransprechen als direktes Maß für das Ansprechen auf die Therapie und die Verringerung der Tumorlast sowohl ein valides Messinstrument als auch ein bedeutsames Therapieziel dar (30). Durch die Reduktion der Tumorlast kann die tumorbedingte Symptomatik verringert, der Allgemeinzustand verbessert und die Progression der Erkrankung aufgehalten werden (14;17). Das Erreichen eines Ansprechens ist bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC außerdem mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens verbunden (31). Als Parameter für die Morbidität des Patienten ist das Tumoransprechen damit in hohem Maße patientenrelevant.

Intrakranielles Tumoransprechen

Das Therapieansprechen intrakranieller Läsionen wird über die intrakranielle Gesamtansprechrate (overall intracranial response rate, OIRR), die intrakranielle Krankheitskontrollrate (intracranial disease control rate, IDCR), die intrakranielle klinische Benefitrate (intracranial clinical benefit rate, ICBR) sowie die Dauer des intrakraniellen Ansprechens erhoben, die ebenfalls mit Hilfe bildgebender Verfahren auf Basis der RECIST-Kriterien bestimmt werden (13).

Das Lungenkarzinom ist durch eine hohe Inzidenz an Hirnmetastasen gekennzeichnet. Schätzungen gehen davon aus, dass circa 50% der Patienten im Verlauf der Erkrankung eine ZNS-Metastasierung entwickeln (32). Das Auftreten von Hirnmetastasen ist mit einer besonders schlechten Überlebensprognose verbunden. So liegt die mediane Überlebenszeit nach der Diagnosestellung nur noch bei wenigen Monaten (20;33;34). Aufgrund der lokalen Raumforderung und damit verbundenen Ödemen rufen Hirnmetastasen häufig schwerwiegende psychische, kognitive und neurologische Symptome wie Ausfallerscheinungen, epileptische Anfälle, Verwirrtheit, Persönlichkeits- und Stimmungsänderungen, Kopfschmerzen sowie Übelkeit und Erbrechen hervor (20-22). Durch die Reduktion oder Stabilisierung von Hirnmetastasen können durch die intrakranielle Raumforderung bedingte Symptome gelindert sowie

die Notwendigkeit zur radiologischen bzw. chirurgischen Behandlung beispielsweise mit Hilfe einer Ganzhirnbestrahlung vermieden werden, die mit gravierenden Nebenwirkungen assoziiert ist und die Lebensqualität spürbar beeinträchtigen kann (35;36). Ein intrakranielles Tumoransprechen ist somit von besonderem patientenrelevanten Nutzen.

Patientenberichtete Zielgrößen (Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Operationalisierung

In der für die Nutzenbewertung relevanten Studie ASCEND-4 wurden Daten zu patientenberichteten Zielgrößen regelmäßig bis zum Zeitpunkt der Progression erhoben. Da das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (16,6 Monate vs. 8,1 Monate), muss somit von einer erheblich längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm ausgegangen werden. Gemäß der vom IQWiG angewendeten Methodik wurde daher für die Bewertung die Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung herangezogen, da nur bei dieser Operationalisierung die variablen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen berücksichtigt werden und somit ein adäquates Verfahren für die Schätzung des zugehörigen Effektmaßes darstellen (37-39). Darüber hinaus wird aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung eher von einer Verschlechterung patientenberichteter Zielgrößen ausgegangen, weshalb der Endpunkt über die Zeit bis zur Verschlechterung als hinreichend abgebildet angesehen wird (38).

Entsprechend der a priori im Studienprotokoll geplanten Auswertung wurde bei den durchgeführten Analysen eine Verschlechterung nur dann als Ereignis gezählt, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder die Verschlechterung bei der letzten Messung im Beobachtungszeitraum auftrat (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung). In den tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Ceritinib bei Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC hat der G-BA festgestellt, dass derartige Analysen, die auch den zeitlichen Verlauf einer Verschlechterung bzw. Veränderung darstellen, grundsätzlich als adäquat und sinnvoll erachtet werden (40). Allerdings wird kritisiert, dass es bei vielen Krankheitssymptomen wie z. B. Schmerzen, die bei Auftreten sofort symptomatisch behandelt werden müssen, nicht sachgerecht sei, primär das Kriterium einer dauerhaften Verschlechterung anzulegen. Des Weiteren ließen sich die im Rahmen der damaligen Bewertung vorgelegten Analysen nicht sinnvoll interpretieren, da in der Chemotherapie-Gruppe bei einem deutlichen Anteil der Patienten gar keine dauerhafte Verschlechterung gemessen werden konnte, weil die Patienten dafür aufgrund der frühen Progression nicht lange genug beobachtet wurden (40).

Die genannten Kritikpunkte treffen jedoch auf die für die vorliegende Bewertung relevante Studie ASCEND-4 nicht zu. So konnten in der Studie alle Medikamente, die für eine bestmögliche unterstützende Behandlung der Patienten erforderlich waren, eingesetzt werden. Beispielsweise war auch eine Behandlung von Schmerzen mit Analgetika sowie einer palliativen Radiotherapie laut Studienprotokoll möglich (41). Dementsprechend erhielten Patienten beider Studienarme Nicht-Opioid-Analgetika (z. B. Ibuprofen, Paracetamol und Diclophenac), Opioid-Analgetika (z. B. Morphin, Codein und Fentanyl) sowie verschiedene als Koanalgetika eingesetzte Substanzen (z. B. Antidepressiva, Benzodiazepine und Corticosteroide) (42). Nichtsdestotrotz können Tumorschmerzen auch trotz intensiver Therapie beispielsweise aufgrund dosislimitierender, nicht behandelbarer Nebenwirkungen nicht in allen Fällen oder zumindest nicht zeitnah zufriedenstellend behandelt werden (43). Die Erfassung einer über einen längeren Zeitraum andauernden klinisch relevanten Verschlechterung ist deshalb in der betrachteten Therapiesituation als sachgerecht anzusehen.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass das mediane progressionsfreie Überleben trotz der früheren Progression auch im Vergleichsarm der Studie bei 8,1 Monaten lag und deshalb eine Erfassung patientenberichteter Zielgrößen über einen aussagekräftigen Zeitraum gewährleistet war. Tatsächlich lag für die Mehrzahl der Items des EORTC-QLQ-C30 sowie des EORTC-QLQ-LC13 für über 80% der Chemotherapie-Patienten nach der ersten Dokumentation einer klinisch relevanten Verschlechterung noch mindestens eine Folgeerhebung vor, für über 50% der Patienten der Chemotherapie-Gruppe waren für nahezu alle Items sogar drei oder mehr Folgeerhebungen verfügbar (44). Die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ist im vorliegenden Fall somit aussagekräftig und sinnvoll interpretierbar. Um dem G-BA dennoch auch eine Auswertung basierend auf der Zeit bis zur ersten Verschlechterung zu ermöglichen, wurden die Ergebnisse zu diesen Analysen zusätzlich in Modul 5 abgelegt (44).

Krankheitssymptomatik

Symptome sind die vom Patienten wahrgenommenen Krankheitszeichen. Die Symptome der Erkrankung stellen für die Patienten eine Krankheitslast dar und bedeuten sowohl eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes als auch eine Beeinträchtigung der Alltagsfunktion und der Lebensqualität. Im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen ist die Belastung der Patienten durch die Krankheitssymptome und die dadurch bedingte Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beim Lungenkarzinom besonders gravierend (45-47). Die Krankheitssymptomatik ist folglich ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Messung der Krankheitssymptomatik erfolgte im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers mit Hilfe der Fragebögen EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13 sowie LCSS.

EORTC-QLQ-C30

Der QLQ-C30-Fragebogen der EORTC ist spezifisch für die Erfassung patientenberichteter Zielgrößen von Krebspatienten entwickelt und validiert (48-50). Er besteht aus einer Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität) und fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), über die die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben werden, sowie einigen Symptomskalen bzw. Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome (Fatigue, Dyspnoe, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Diarrhö) und finanzielle Schwierigkeiten erfassen (48). Osoba und Kollegen beschreiben außerdem die Ableitung einer klinisch relevanten Differenz (minimal important difference, MID) durch den Fragebogen (51). Dementsprechend wird eine Veränderung von 5-10 Punkten von den Patienten als „gering“ empfunden, eine Veränderung um 10-20 Punkte als „moderat“ und eine Veränderung von mehr als 20 Punkten als „sehr groß“. Bei dem Fragebogen QLQ-C30 der EORTC handelt es sich somit um ein etabliertes und validiertes Messinstrument, das Krankheitssymptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität adäquat erfasst und klinisch relevante Änderungen darzustellen vermag. Auch das IQWiG bestätigt, dass es sich bei dem Fragebogen um ein validiertes Messinstrument handelt und zieht ihn zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln in der Indikation Lungenkrebs heran (38;39;52;53). Im Rahmen der vorliegenden Bewertung wurden – gemäß der Vorgehensweise des IQWiG sowie der Bewertungspraxis des G-BA – die Globalskala und die Funktionsskalen zur Erfassung der Lebensqualität herangezogen, während die Symptomskalen und die Einzelsymptome der Messung der Krankheitssymptome dienten (38;39;52-56). Eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf der jeweiligen Skala wurde dabei als klinisch relevant eingestuft (38;39;51-53).

EORTC-QLQ-LC13

Der EORTC-QLQ-LC13-Fragebogen ist ein lungenkrebsspezifisches Ergänzungsmodul des EORTC-QLQ-C30, das für die Erkrankung charakteristische Symptome sowie behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse erfasst. Dabei werden die Symptome Dyspnoe, Husten, Bluthusten, Schmerzen (Brust, Arm/Schulter, andere), Haarausfall, Mundschmerzen, periphere Neuropathie und Schluckbeschwerden abgebildet (57). Das Instrument wurde speziell für Patienten mit Lungenkrebs entwickelt und validiert und wird regelmäßig im Rahmen von Studien in der Indikation NSCLC eingesetzt (57;58). Dementsprechend sieht auch das IQWiG den Fragebogen als validiert an (38;39;52;53). Wie für den QLQ-C30 wurde – in Übereinstimmung mit der Methodik des IQWiG und der Bewertungspraxis des G-BA – auch für den QLQ-LC13 ein Schwellenwert von 10 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen (38;39;51-56;59;60).

LCSS

Zur Erhebung der Krankheitssymptomatik diente in der vorliegenden Nutzenbewertung außerdem der Fragebogen LCSS. Bei dem Fragebogen handelt es sich um ein indikationsspezifisches, validiertes Instrument zur Erhebung patientenberichteter Zielgrößen (61;62). Auch das IQWiG bekräftigt im Rahmen der Nutzenbewertung von Nivolumab die Validität des Fragebogens (63). Gemäß der Vorgehensweise des Instituts wurden dabei die Symptomfragen (Fragen 1 bis 6) der Morbidität zugeordnet, während die summativen Fragen (Fragen 7 bis 9) zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen wurden (63). Der zur Messung der Symptomatik vorgesehene Teil des Instruments umfasst 6 Items, über die die Symptome Fatigue, Dyspnoe, Husten, Bluthusten, Schmerzen und Appetitverlust abgefragt werden (61;62). Neben der Beschreibung der Ergebnisse für die Einzel-Items, die der Erfassung von Änderungen in bestimmten Bereichen dienen, kann zur Auswertung der Average Symptom Burden Index (ASBI), bestehend aus dem Mittelwert der 6 Symptomfragen, berechnet werden (64), wobei sich die Validierung des Fragebogens aber primär auf die Einzel-Items sowie den Gesamtscore, bestehend aus dem Mittelwert aller 9 Items, bezieht (61;62).

Eine klinisch relevante Differenz wurde von Hollen und Gralla mit Hilfe eines ankerbasierten Verfahrens bestimmt und mit 10 Punkten angegeben (65;66). Über einen verteilungsbasierten Ansatz lässt sich zudem ein Responsekriterium von 15 Punkten ableiten (17), das auch IQWiG und G-BA bereits im Rahmen verschiedener Nutzenbewertungen als Schwellenwert für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen haben (67-70). Da grundsätzlich ankerbasierte Verfahren zur Bestimmung eines Responsekriteriums im Sinne einer MID zu bevorzugen sind (71), wurde insbesondere die Validierung von Hollen und Gralla als relevant betrachtet und folglich ein Schwellenwert von 10 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen, der in verschiedenen Studien bei Patienten mit Lungenkarzinom zum Einsatz kam (72;73). Zusätzlich wurde im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers eine Sensitivitätsanalyse basierend auf dem Relevanzkriterium von 15 Punkten dargestellt.

<u>Gesundheitszustand</u>

Der aktuelle Gesundheitszustand ist für den Patienten direkt erfahrbar und deshalb ein Endpunkt unmittelbarer Patientenrelevanz. Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte mit Hilfe des EQ-5D-Fragebogens, einem indikationsübergreifenden Instrument, das fünf Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit zur Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) erfasst und zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustandes enthält (74). Die fünf Dimensionen weisen jeweils drei Antwortmöglichkeiten (keine, mäßige und extreme Probleme) auf, deren Kombination

243 mögliche Gesundheitszustände abbilden, die mit Hilfe einer von einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe nach dem Time-trade-off-Ansatz vorgenommenen präferenzbasierten Bewertung in einen Lebensqualitätsindex transformiert werden (75). Da die Bewertung des Gesundheitszustandes somit nicht durch den Patienten selbst, sondern durch Dritte vorgenommen wird (76), schließt das IQWiG den Indexwert im Allgemeinen nicht in die Nutzenbewertung ein (38;77), weshalb auch im vorliegenden Fall davon abgesehen wurde.

Die visuelle Analogskala erfasst den aktuellen durch den Patienten bewerteten Gesundheitszustand auf einer Thermometerskala von 0 bis 100 (75). Als validiertes Erhebungsinstrument wird sie regelmäßig zur Erfassung patientenberichteter Zielgrößen in onkologischen Studien eingesetzt (74;78). Folglich stellt auch das IQWiG fest, dass die EQ-5D VAS grundsätzlich valide ist und die Ergebnisse für die Nutzenbewertung relevant sind (38;79;80). Das Instrument wird dabei im Allgemeinen der Morbidität zugeordnet (63;81-83). Die Ableitung einer klinisch relevanten Differenz mittels eines ankerbasierten Verfahrens wird in einer Arbeit von Pickard und Kollegen beschrieben. Während die MID bei der Validierung mit Hilfe des ECOG-Performance-Status bei 8 bis 12 Punkten lag, resultierte aus der Verwendung von FACT-G-Quintilen als Anker eine Spanne von 7 bis 10 Punkten (84). Da die Beurteilung des ECOG-Status durch den behandelnden Arzt und nicht durch den Patienten selbst erfolgt, wurde insbesondere die Validierung mittels FACT-G als relevant erachtet und folglich ein Schwellenwert von 10 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen. Tatsächlich wurde dieser Schwellenwert auch bereits im Rahmen anderer Nutzenbewertungen akzeptiert (81;82;85;86).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist eine wichtige Zielgröße bei der medizinischen Versorgung krebskranker Patienten. Sie spiegelt direkt die Auswirkungen von Erkrankung und Therapie auf das Befinden des Patienten und seinen Alltag wider und ist damit unmittelbar patientenrelevant (8). Auch der Erhalt der Lebensqualität stellt gerade in der palliativen Situation, die auf Dauer fast immer mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einhergeht, einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung mit Hilfe der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 sowie LCSS.

EORTC-QLQ-C30

Wie bereits für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ beschrieben, enthält der EORTC-QLQ-C30-Fragebogen neben den Symptomskalen auch eine Globalbeurteilung zur Erfassung von Gesundheitszustand und Lebensqualität sowie fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), die im

Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen wurden. Analog zu den Symptomskalen wurde auch hier – entsprechend der Methodik des IQWiG – eine Verringerung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (38;39;51-53).

LCSS

Zur Erhebung der Lebensqualität wurde außerdem der LCSS-Fragebogen eingesetzt. Der zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgesehene Teil des Instruments (Fragen 7 bis 9) besteht aus Fragen zum symptombedingten Leiden, zur Aktivitätsbeeinträchtigung und zur allgemeinen Lebensqualität (61-63). Wie bei den Symptomskalen wurde dabei eine Verminderung um mindestens 10 Punkte basierend auf der Arbeit von Hollen und Gralla als klinisch relevant angesehen und im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse auch das über einen verteilungsbasierten Ansatz validierte Relevanzkriterium von 15 Punkten untersucht (17;65).

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse haben einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind damit als Endpunkt unmittelbar patientenrelevant. Sie reflektieren vor allem in Form der therapieassoziierten, unerwünschten Ereignisse die Verträglichkeit der Therapie (therapiebedingte Morbidität), wobei Klassifikation, Schwere und Häufigkeit der Ereignisse Kriterien zur Differenzierung darstellen. Ergänzend zu den Wirksamkeitsendpunkten dient die Dokumentation unerwünschter Arzneimittelwirkungen der Nutzen-Risiko-Bewertung. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse in der für die Bewertung relevanten Studie ASCEND-4 erfolgte gemäß internationalen Standards und ist somit validiert. Da die mittlere Behandlungsdauer im Interventionsarm deutlich länger war als im Komparator-Arm (61,3 Wochen vs. 36,7 Wochen), wurden gemäß der Vorgehensweise des IQWiG bei der Darstellung der Ergebnisse ausschließlich Auswertungen basierend auf Time-to-Event-Analysen berücksichtigt (37;38;82;87;88).

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden neben der Gesamtrate[6] unerwünschter Ereignisse sowie der Häufigkeit schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, Ereignisse von besonderem Interesse auf Basis einzelner Systemorganklassen (SOC)[7] gemäß MedDRA-Kodierung betrachtet. Entsprechend der Methodik des IQWiG bei früheren

[6] Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sondern wird lediglich ergänzend dargestellt, da in dieser Operationalisierung auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind.
[7] Überlebenszeitanalysen zu weiteren SOCs sowie zu allen SOCs nach Schweregraden sind in Modul 5 abgelegt (44).

Nutzenbewertungsverfahren (79;89-93) sowie der Vorgehensweise bei der Nutzenbewertung von Crizotinib in der Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC (59;94) erfolgte die Auswahl der relevanten Ereignisse dabei anhand der Fachinformationen von Ceritinib sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien aufgrund von Warnhinweisen bzw. besonders hervorgehobenen Risiken der jeweiligen Substanzen (3;95-97). Der Vergleich in der für die Bewertung relevanten Studie ASCEND-4 erfolgte gegenüber der Chemotherapie mit Cisplatin bzw. Carboplatin und Pemetrexed. Bei der Auswahl wurden deshalb ausschließlichen für Ceritinib sowie diese Substanzen relevante Ereignisse berücksichtigt. Unerwünschte Ereignisse mit möglicher Relevanz für andere vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte Therapieoptionen blieben dagegen unberücksichtigt.

Die detaillierte Darstellung der ausgewählten Ereignisse in Tabelle 4-4 zeigt, dass spezifische, in der Fachinformation hervorgehobene Nebenwirkungen von Ceritinib, Cisplatin, Carboplatin und Pemetrexed über die ausgewählten SOC-Begriffe gut abgebildet werden (3;95-97). Beispielsweise erfassen die SOCs „Leber- und Gallenerkrankungen“ und „Herzerkrankungen“ die insbesondere unter Ceritinib beobachtete Hepato- und Kardiotoxizität, während die mit Cisplatin und Carboplatin assoziierte Neuro- und Ototoxizität über die SOC-Begriffe „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ abgebildet wird. Gastrointestinale Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö sind Bestandteil des Nebenwirkungsprofils aller vier Wirkstoffe und werden über die Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ operationalisiert. Das Auftreten einer Knochenmarksuppression, das mit der Therapie mit Cisplatin, Carboplatin und Pemetrexed assoziiert ist, wird durch „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ dargestellt. Da die in dieser Operationalisierung enthaltenen Ereignisse Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie als Laborparameter nach Einschätzung des IQWiG jedoch nicht von unmittelbarer Patientenrelevanz sind (98;99), wurden in Übereinstimmung mit der Methodik des Instituts sowie der Bewertungspraxis des G-BA für die Erfassung des Endpunktes lediglich Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4 für die Nutzenbewertung herangezogen (63;100).

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

Systemorganklasse (SOC)* **Preferred Term (PT)**	**Ceritinib**	**Cisplatin**	**Carboplatin**	**Pemetrexed**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Fatigue	●			●
Fieber		●	●	
Ödeme		●		
Asthenie		●	●	
Reaktion an der Injektionsstelle		●	●	

Systemorganklasse (SOC)* **Preferred Term (PT)**	**Ceritinib**	**Cisplatin**	**Carboplatin**	**Pemetrexed**
Herzerkrankungen				
Bradykardie	●	●		
Tachykardie		●		
Perikarditis	●			
Arrhythmie		●		
Myokardinfarkt		●		
Herzstillstand		●		
Herzkreislauferkrankung			●	
Leber- und Gallenerkrankungen				
Hepatotoxizität	●			
Schwere Leberfunktionsstörung			●	
Erkrankungen des Nervensystems				
Periphere Neuropathie		●	●	
Parästhesie		●	●	
Leukoenzephalopathie		●		
Reversibles posteriores Leukoenzaphalopathie-Syndrom		●	●	
Krämpfe		●		
Augenerkrankungen				
Sehstörungen	●	●	●	
Verschwommenes Sehen		●		
Kortikale Blindheit		●		
Sehverlust			●	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
Ototoxizität		●	●	
Tinnitus		●		
Taubheit		●		
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege				
Nierenversagen	●			●
Eingeschränkte Nierenfunktion	●	●		
Akute Niereninsuffizienz		●		
Erkrankungen des Urogenitaltrakts			●	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Hautrötung/Abschuppung				●
Hautausschlag	●		●	

Systemorganklasse (SOC)* **Preferred Term (PT)**	**Ceritinib**	**Cisplatin**	**Carboplatin**	**Pemetrexed**
Pruritus			●	●
Alopezie		●	●	●
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Interstitielle Lungenerkrankung	●		●	
Pneumonitis	●			
Erkrankung der Atemwege			●	
Gefäßerkrankungen				
Phlebitis an der Injektionsstelle		●		
Embolie			●	
Hämolytisch-urämisches Syndrom			●	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Übelkeit	●	●	●	●
Erbrechen	●	●	●	●
Diarrhö	●	●	●	●
Bauchschmerzen	●	●	●	
Obstipation	●		●	●
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems†				
Neutropenie			●	●
Leukopenie		●	●	●
Anämie	●	●	●	●
Thrombozytopenie		●	●	●

* Angaben basierend auf den Fachinformationen von Ceritinib (3), Cisplatin (95), Carboplatin (96) und Pemetrexed (97)

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

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

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[8] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[10] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des

[8] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[9] *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.*
[10] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

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.

Da keine Meta-Analysen durchgeführt wurden, entfällt auch die Durchführung von Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung der Stabilität der Ergebnisse bezüglich methodischer Faktoren im Rahmen meta-analytischer Untersuchungen. Stattdessen wurden für die Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“, „Tumoransprechen“, „Intrakranielles Tumoransprechen“ sowie „Krankheitssymptomatik“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse auf der Ebene der Einzelstudie ASCEND-4 durchgeführt. Darüber hinaus wurden für alle Endpunkte Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung des Einflusses der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie vorgenommen. Weitere Sensitivitätsanalysen sind im Studienbericht der ASCEND-4-Studie dargestellt (siehe auch Anhang 4-E).

Progressionsfreies Überleben

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

Tumoransprechen

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

Intrakranielles Tumoransprechen

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

Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte „Krankheitssymptomatik“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ gemessen mittels LCSS wurde bei der Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der anstelle des Relevanzkriteriums von 10 Punkten ein Schwellenwert von 15 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung definiert wurde. Während der Schwellenwert von 10 Punkten auf einer von Hollen und Gralla publizierten ankerbasierten Validierung beruht (65;66), resultiert der Wert von 15 Punkten aus einem verteilungsbasierten Ansatz (siehe Abschnitt 4.2.5.2) (17).

Sensitivitätsanalysen zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erhielten Patienten im Vergleichsarm der ASCEND-4-Studie eine Kombinationschemotherapie bestehend entweder aus Cisplatin und Pemetrexed oder Carboplatin und Pemetrexed. Die Darstellung der Ergebnisse im Abschnitt 4.3.1.3.1 erfolgte dabei für den Vergleich von Ceritinib gegenüber der Kontrollgruppe, in der sowohl mit Cisplatin als auch mit Carboplatin behandelte Patienten zusammengefasst wurden. Um zusätzlich den Einfluss der Wahl der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie zu untersuchen, wurden außerdem für alle Endpunkte Sensitivitätsanalysen zum Vergleich von Ceritinib mit Patienten im Komparator-Arm der Studie durchgeführt, die entweder Cisplatin oder Carboplatin erhielten[11]. Dabei wurde in der Kontrollgruppe jeweils eine Teilpopulation der Patienten der Sicherheitspopulation berücksichtigt, die entweder ausschließlich mit Cisplatin oder ausschließlich mit Carboplatin behandelt wurden. Nicht berücksichtigt wurden die 12 Patienten im Chemotherapie-Arm, die während der Therapie von der Behandlung mit Cisplatin auf die Behandlung mit Carboplatin gewechselt waren. Insgesamt wurden 75 mit Cisplatin/Pemetrexed sowie 88 mit Carboplatin/Pemetrexed behandelte Patienten in die entsprechenden Teilpopulationen der Vergleichsgruppe eingeschlossen.

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 Effektmodi-

[11] Da die Wahl der Platin-Komponente erst nach der Randomisierung durch den Prüfarzt erfolgte, war eine nach Cisplatin bzw. Carboplatin stratifizierte Auswertung unter Einbeziehung der Patienten im Ceritinib-Arm, die bei einer Randomisierung in den Vergleicharm entweder Cisplatin oder Carboplatin erhalten hätten, nicht möglich.

fikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen

A priori geplante Subgruppenanalysen

Für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben wurden a priori geplante Subgruppenanalysen zu den folgenden Subgruppenmerkmalen dargestellt:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2)
- Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)
- Vorherige adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein)
- Geographische Region (Südamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik)
- Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. schwarz vs. andere)
- Raucherstatus (Nie-Raucher vs. Ex-Raucher vs. Raucher)

Für das progressionsfreie Überleben erhoben durch das BIRC wurde außerdem eine Analyse des Effekts in den folgenden präspezifizierten Subgruppen durchgeführt:

- Tumorlast, evaluiert durch das BIRC (SOD der Zielläsionen < Median vs. SOD der Zielläsionen ≥ Median)
- Hirnmetastasen zu Studienbeginn, evaluiert durch das BIRC gemäß den RECIST-Kriterien Version 1.1 (vorhanden vs. nicht vorhanden)

Darüber hinaus war im Studienprotokoll für sicherheitsrelevante Endpunkte eine Analyse des Effekts in den folgenden präspezifizierten Subgruppen vorgesehen:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2)
- Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)
- Vorherige adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein)
- Geographische Region (Südamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik)
- Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. schwarz vs. andere)

In Abschnitt 4.3.1.3.3 sind alle a priori geplanten Subgruppenanalysen zu den Endpunkten „Gesamtüberleben“ und „Progressionsfreies Überleben“ dargestellt. Außerdem wurden die im Studienprotokoll geplanten und im Studienbericht präsentierten Subgruppenanalysen zu den für die Bewertung relevanten Endpunkten aus dem Komplex „Verträglichkeit“ berichtet (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Auf die Darstellung von Subgruppenanalysen zu weiteren Sicherheitsendpunkten wie z. B. zu einzelnen Preferred Terms wurde dagegen verzichtet, da diese nicht in der in Abschnitt 4.2.5.2 definierten Auswahl der zu untersuchenden Sicherheitsendpunkte enthalten waren und folglich nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind.

In Bezug auf das Gesamtüberleben muss beachtet werden, dass Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils der Patienten, die von der Kontrollgruppe auf die Behandlung mit Ceritinib gewechselt waren, nur von eingeschränkter Aussagekraft sind. Demgemäß hat auch das IQWiG bei der Nutzenbewertung von Crizotinib mit dieser Begründung keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ betrachtet (59). Da die genannten Subgruppenanalysen a priori geplant waren, wurden sie der formalen Vollständigkeit wegen in Abschnitt 4.3.1.3.3 dennoch dargestellt.

Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen

Um die Vorgaben des G-BA bezüglich der Untersuchung möglicher Effektmodifikationen durch Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere bzw. –stadium sowie durch Zentrums- und

Ländereffekte zu erfüllen, wurden darüber hinaus für die Endpunkte aus den Komplexen „Tumoransprechen“, „Krankheitssymptomatik“, „Gesundheitszustand“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Verträglichkeit“ – sofern noch nicht a priori geplant – entsprechende Subgruppenanalysen post hoc durchgeführt.

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

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

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

Alter: Für das Merkmal „Alter“ wurde der im Studienprotokoll prädefinierte Trennpunkt von 65 Jahren zur Kategorisierung gewählt. Auch das IQWiG stellt fest, dass es sich hierbei um einen gängigen Trennwert zu Kategorisierung dieses quantitativen Merkmals handelt (101).

ECOG-Performance-Status/Hirnmetastasen: Die Subgruppenmerkmale „ECOG-Performance-Status“ und „Hirnmetastasen zu Studienbeginn“ wurden entsprechend der Vorgehensweise des IQWiG bei der Nutzenbewertung von Nintedanib in der Indikation „Lungenkarzinom“ als Ausprägung der Krankheitsschwere bzw. des Krankheitsstadiums dargestellt (38). Beide Merkmale waren außerdem Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.

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

In Bezug auf die dargestellten Auswertungen muss jedoch einschränkend darauf hingewiesen werden, dass Subgruppenanalysen aus verschiedenen methodischen Gründen als problematisch anzusehen sind (102;103). So sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen kritisch zu beurteilen, da die zufällige Verteilung durch die Randomisierung in Subgruppen bei fehlender Stratifizierung nach dem jeweiligen Subgruppenmerkmal oftmals nicht mehr gewährleistet ist

und die statistische Power aufgrund geringerer Patientenzahlen innerhalb der einzelnen Subgruppen häufig nicht ausreicht, um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen interferenzstatistisch aufzudecken. Umgekehrt können aufgrund der steigenden Zahl an statistischen Tests zufällig signifikante Ergebnisse entstehen (Problem des multiplen Testens) (5;103-106). Subgruppenanalysen sind daher nicht dazu geeignet, definitive Schlüsse über das Ausmaß des Behandlungseffekts in einer bestimmten Subgruppe zu ziehen, sondern dienen vielmehr der Hypothesengenerierung (106-108). Bei der Interpretation der Ergebnisse der dargestellten Subgruppenanalysen ist folglich zu beachten, dass diese rein explorativen Charakter aufweisen. Dies gilt insbesondere für die Post-hoc-Analyse von nicht präspezifizierten Subgruppen, die auch nach Auffassung des IQWiG nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet und interpretiert werden kann (5).

Methodik bei der Durchführung von Subgruppenanalysen

Im Rahmen der Subgruppenanalysen wurden mögliche Effektmodifikationen anhand von Interaktionstermen untersucht. Dazu wurden die den Analysen zugrundeliegenden Modelle im Rahmen der Subgruppenanalyse um die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable erweitert. Gemäß den Empfehlungen des IQWiG, das einen Interaktions-p-Wert von < 0,05 als Beleg für eine Effektmodifikation bzw. einen p-Wert zwischen 0,05 und < 0,2 als Hinweis auf eine Effektmodifikation wertet, wurden bei einem p-Wert von < 0,2 neben den Ergebnissen der Interaktionstests auch die Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen berichtet (5). Für die auf Überlebenszeitanalysen basierenden Endpunkte zu Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand, Lebensqualität und Verträglichkeit ist dabei zu beachten, dass die im Rahmen der Subgruppenanalysen durchgeführten Interaktionstests nur von eingeschränkter Aussagekraft sind. So kann es aufgrund einer möglichen Verzerrung dieser Endpunkte durch unterschiedliche Beobachtungszeiten in den Therapiearmen und dadurch bedingte Unterschiede in der Zensierung von Beobachtungen (siehe Abschnitt 4.4.1) zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung in den einzelnen Subgruppen kommen, aus der wiederum in Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren können (37-39;109). Um diese Unsicherheiten zu berücksichtigen, wurden entsprechend der Vorgehensweise des IQWiG bei den Nutzenbewertungen von Crizotinib, Eribulin und Pembrolizumab nur bei Vorliegen von Interaktions-p-Werten von < 0,05 auch die einzelnen Subgruppenergebnisse betrachtet (59;110;111). Dabei wurden für die auf Überlebenszeitanalysen basierenden Endpunkte jeweils die Zahl der Patienten mit einem Ereignis in den beiden Behandlungsgruppen, die mediane Zeit bis zum interessierenden Ereignis sowie das Hazard Ratio mit zugehörigem Konfidenzintervall berichtet. Bei binären Zielgrößen wurde neben den Anzahlen und Anteilen pro Behandlungsgruppe auch das relative Risiko angegeben und die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle berechnet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[12]. 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“[13], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[14] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[15], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[16].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[17].

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.*

---

[12] *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.*
[13] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[14] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[15] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[16] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[17] *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.*

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

Auf Empfehlung des G-BA hin wurde die Möglichkeit zur Durchführung eines indirekten Vergleichs mit Crizotinib untersucht. Da aufgrund methodischer Bedenken (siehe Abschnitt 4.3.2.1) letzendlich jedoch auf die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs verzichtet wurde, entfällt die Darstellung der verwendeten statistischen Methodik.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

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

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

Stand: 17. Juli 2017.

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

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

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
CLDK378A2303 (ASCEND-5)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (E1).
CLDK378A2112	Die Vergleichstherapie entspricht nicht den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (E3).

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

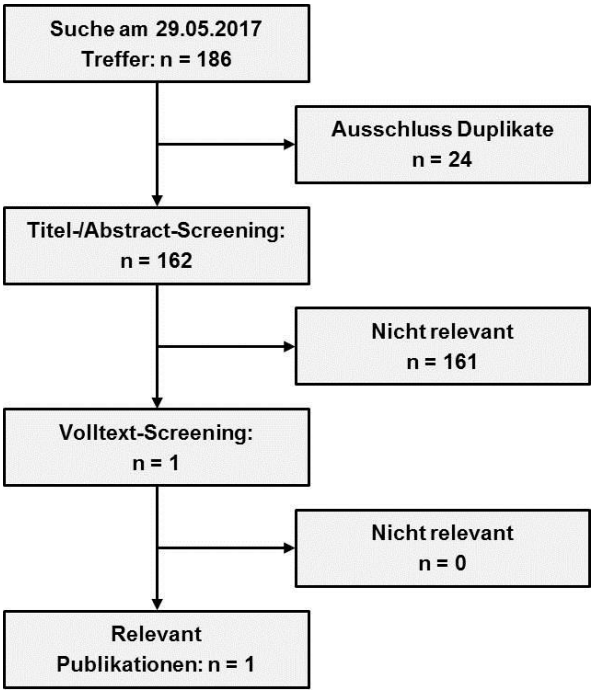

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche wurden folgende Datenbanken durchsucht: MEDLINE, EMBASE, die Cochrane Database of Systematic Reviews sowie das Coch-

rane Central Register of Clinical Trials. Die Suche wurde am 2. September 2016 durchgeführt. Eine Aktualisierung erfolgte am 28. März 2017 sowie am 29. Mai 2017. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt. Insgesamt wurden 186 Treffer identifiziert (MEDLINE: 15, EMBASE: 147, Cochrane Library: 24). Nach Ausschluss von Duplikaten blieben noch 162 Treffer übrig. Die Auswahl relevanter Studien aus diesem Pool erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien und führte zum Ausschluss von weiteren 161 Treffern. Der verbleibende Eintrag dokumentiert die Ergebnisse der Studie ASCEND-4, die bereits in Abschnitt 4.3.1.1.1 aufgelistet wurde und der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde liegt. Der Ablauf der Recherche ist im Flussdiagramm in Abbildung 4-1 dokumentiert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
CLDK378A2301 (ASCEND-4)	ClinicalTrials.gov: NCT01828099 (112) PharmNet.Bund: EudraCT 2013-000319-26 (113) EU-CTR: EudraCT 2013-000319-26 (114) ICTRP: NCT01828099 (115)	ja	ja	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend

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

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

Die Suche erfolgte in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das ICTRP Search Portal und wurde am 2. September 2016 durchgeführt. Eine Aktualisierung fand am 29. März 2017 sowie am 29. Mai 2017 statt. Die dabei verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt. Die Suche ergab insgesamt 71 Treffer (davon 25 Treffer im Register ClinicalTrials.gov, 17 Treffer im EU-CTR, 6 Treffer im Register Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und 23 Treffer im ICTRP Search Portal). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien blieb nur die Studie ASCEND-4 übrig, die bereits in Abschnitt 4.3.1.1.1 aufgelistet wurde und der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde liegt. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien findet sich in Anhang 4-D.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
ASCEND-4	ja	ja	nein	ja (42)	ja (112-115)	ja (116)

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
ASCEND-4	Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie offen parallel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, nicht-plattenepithelialem NSCLC im Stadium IIIB oder IV, die bislang noch keine systemische Behandlung in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben	Ceritinib (N = 189) Chemotherapie (N = 187)* davon: Cisplatin + Pemetrexed (n = 87) Carboplatin + Pemetrexed (n = 88)	Behandlungsdauer: Behandlung bis zur Tumorprogression†, inakzeptabler Toxizität, Schwangerschaft, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, Tod oder Therapieabbruch durch Prüfarzt oder Patient Im Chemotherapie-Arm 4 Zyklen à 21 Tage, bei Patienten ohne Progression gefolgt von einer Pemetrexed-Erhaltungstherapie Geplante Nachbeobachtung: bis zur finalen Auswertung des Gesamtüberlebens nach circa 253 erwarteten Todesfällen bzw. dem Nachweis eines signifikanten Unterschieds für das Gesamtüberleben	134 Zentren in 27 Ländern: Australien, Brasilien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Indien, Irland, Italien, Japan, Kolumbien, Korea, Libanon, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Singapur, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, UK Seit Juli 2013, voraussichtlich bis Juni 2018	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Weitere patientenrelevante Endpunkte: Gesamtüberleben Tumoransprechen (ORR, DCR, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens) Intrakranielles Tumoransprechen (OIRR, IDCR, ICBR, Dauer des intrakraniellen Ansprechens) Sicherheit Patientenberichtete Zielgrößen: EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13, LCSS, EQ-5D

* im Chemotherapie-Arm erhielten 12 Patienten keine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation

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

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

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

Studie	Intervention	Vergleichsintervention	Vor- und Begleitmedikation
ASCEND-4	Ceritinib (750 mg qd oral) Behandlung kontinuierlich (21-tägiger Zyklus) Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund von Unverträglichkeit erlaubt Dosisreduktion unter 300 mg qd nicht gestattet	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes: Cisplatin (75 mg/m^2) + Pemetrexed (500 mg/m^2) i. v. oder Carboplatin (AUC 5-6 mg * min/ml) + Pemetrexed (500 mg/m^2) i. v. Verabreichung jeweils am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus für 4 Zyklen, bei Patienten ohne Progress gefolgt von einer anschließenden Pemetrexed-Erhaltungstherapie (500 mg/m^2) jeweils am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus Applikation sowie eventuelle Dosisanpassungen und Therapieunterbrechungen gemäß den Vorgaben der Fachinformation Ein Wechsel zwischen Cisplatin und Carboplatin (sowie umgekehrt) bei Unverträglichkeit erlaubt	**Vorbehandlung** Erlaubte Vorbehandlung: - Adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie, wenn das Rezidiv mehr als 12 Monate nach Therapieende auftrat Nicht erlaubte Vorbehandlung: - systemische Therapie im fortgeschrittenen Stadium (Stadium IIIB oder IV) **Begleitbehandlung** Patienten im Vergleichsarm erhielten eine Pemetrexed-Begleitmedikation mit Folsäure, Vitamin B12 und Corticosteroiden gemäß den Vorgaben der Fachinformation Alle Patienten erhielten außerdem supportive Begleittherapien (z. B. Antiemetika, Antidiarrhoika) nach Bedarf sowie, wenn notwendig, eine palliative Radiotherapie
Abkürzungen: AUC, area under the curve; i. v., intravenös; qd, quaque die (lat., einmal täglich)			

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

Charakteristikum	ASCEND-4	
	Ceritinib (N = 189)	Chemotherapie (N = 187)
Alter (in Jahren)		
Mittelwert (± SD)	54,5 ± 12,76	53,3 ± 12,49
Median	55,0	54,0
Spannweite	22 – 81	22 – 80
Alter nach Kategorie (n, %)		
< 65 Jahre	143 (75,7)	152 (81,3)
≥ 65 Jahre	46 (24,3)	35 (18,7)
Geschlecht (n, %)		
weiblich	102 (54,0)	114 (61,0)
männlich	87 (46,0)	73 (39,0)

Charakteristikum	ASCEND-4	
	Ceritinib (N = 189)	Chemotherapie (N = 187)
Abstammung (n, %)		
kaukasisch	104 (55,0)	98 (52,4)
asiatisch	76 (40,2)	82 (43,9)
schwarz	3 (1,6)	3 (1,6)
andere	6 (3,2)	4 (2,1)
Raucherstatus (n, %)		
Nie-Raucher	108 (57,1)	122 (65,2)
Ex-Raucher	66 (34,9)	50 (26,7)
Raucher	15 (7,9)	15 (8,0)
ECOG-Performance-Status (n, %)		
0	69 (36,5)	70 (37,4)
1	107 (56,6)	105 (56,1)
2	13 (6,9)	11 (5,9)
fehlt	0 (0,0)	1 (0,5)
Krankheitsstadium (n, %)		
IIIB	9 (4,8)	5 (2,7)
IV	180 (95,2)	182 (97,3)
Histologie (n, %)		
Adenokarzinom	180 (95,2)	183 (97,9)
andere	9 (4,8)	4 (2,1)
Lokalisation von Metastasen (n, %)		
Gehirn	59 (31,2)	62 (33,2)
Leber	34 (18,0)	39 (20,9)
Lunge	175 (92,6)	160 (85,6)
Knochen	77 (40,7)	80 (42,8)
Pleura	67 (35,4)	77 (41,2)
Lymphknoten	151 (79,9)	146 (78,1)
Erkrankungsdauer (in Monaten)		
Mittelwert (± SD)	5,4 ± 14,97	7,6 ± 23,85
Median	1,6	1,8
Spannweite	0,5 – 129,1	0,4 – 258,6
Tumorlast (SOD der Zielläsionen in mm)		
n*	185	176
Mittelwert (± SD)	66,7 ± 41,46	73,3 ± 47,09
Median	58,0	66,0
Spannweite	11,0 – 266,0	12,0 – 269,0
Vorherige Therapie (n, %)		
nein	120 (63,5)	119 (63,6)
ja	69 (36,5)	68 (36,4)

Charakteristikum	ASCEND-4	
	Ceritinib (N = 189)	Chemotherapie (N = 187)
Vorherige Operation (n, %)		
nein	145 (76,7)	144 (77,0)
ja	44 (23,3)	43 (23,0)
Vorherige Radiotherapie (n, %)		
nein	152 (80,4)	147 (78,6)
ja	37 (19,6)	40 (21,4)
Vorherige Chemotherapie (n, %)		
adjuvant	10 (5,3)	7 (3,7)
neoadjuvant	0 (0,0)	2 (1,1)

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

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

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

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

Die Phase-III-Studie ASCEND-4 ist eine randomisierte, offene Multicenterstudie (42). In der Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Ceritinib im Vergleich zur Platin-basierten Chemotherapie bestehend aus Cisplatin und Pemetrexed bzw. Carboplatin und Pemetrexed bei Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem (Stadium IIIB oder IV) NSCLC untersucht. Mit Ausnahme einer adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie durften die eingeschlossenen Patienten bislang noch keine systemische antineoplastische Therapie zur Behandlung der Erkrankung erhalten haben. Insgesamt wurden 376 Patienten im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2), Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) und vorheriger adjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein) randomisiert und so der Ceritinib- bzw. Chemotherapie zugewiesen (Abbildung 4-2).

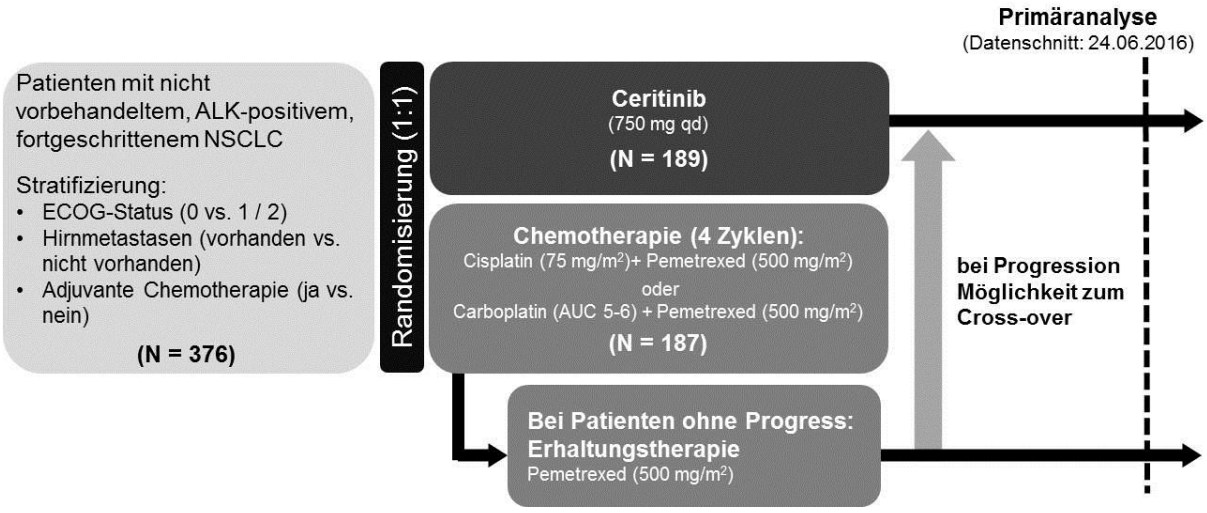

Abbildung 4-2: Design der Phase-III-Studie ASCEND-4

Details siehe Text. ALK, Anaplastische Lymphomkinase; AUC, area under the curve; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC, Non-small cell lung cancer; qd, quaque die (lat., einmal täglich).

Im Interventionsarm erhielten die Patienten Ceritinib in einer Dosierung von 750 mg qd (einmal täglich). Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund von Unverträglichkeit waren gemäß Studienprotokoll erlaubt, eine Dosisreduktion unter 300 mg qd Ceritinib war jedoch nicht gestattet (Tabelle 4-10). Im Vergleichsarm wurde eine Kombinationschemotherapie bestehend aus Cisplatin und Pemetrexed oder Carboplatin und Pemetrexed eingesetzt, wobei die Wahl der Platinkomponente patientenindividuell durch den Prüfarzt erfolgte. Alle drei Chemotherapeutika wurden jeweils intravenös am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus für insgesamt vier Zyklen verabreicht. Entsprechend den Vorgaben der Fachinformation betrug die Dosierung von Cisplatin und Pemetrexed jeweils 75 mg/m^2 bzw. 500 mg/m^2 Körperoberfläche, Carboplatin wurde mit Hilfe der Formel von Calvert zur Erlangung einer AUC von 5-6 mg * min/ml dosiert. Bei Unverträglichkeit war ein Wechsel zwischen Cisplatin und Carboplatin sowie umgekehrt erlaubt. Patienten ohne Progress erhielten im Anschluss an die initiale Kombinationschemotherapie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed ebenfalls in einer Dosierung von 500 mg/m^2 Körperoberfläche. Im Vergleichsarm wurde zusätzlich eine Pemetrexed-Begleitmedikation mit Dexamethason, Folsäure und Vitamin B12 verabreicht (siehe Tabelle 4-10). Darüber hinaus konnten die Patienten beider Behandlungsarme bei Bedarf weitere supportive Begleitmedikamente wie z. B. Antiemetika, Antidiarrhoika oder Schmerzmittel bekommen. Die Behandlung wurde in beiden Studienarmen bis zur Tumorprogression, inakzeptabler Toxizität, einer Schwangerschaft, dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, dem Tod oder der Therapiebeendigung durch den Prüfarzt oder den Patienten fortgesetzt. Auch nach der Progression konnten Patienten beider Studienarme die Therapie mit der jeweiligen Studienmedikation fortführen, wenn sie nach Einschätzung des

Prüfarztes weiterhin von einer Therapie profitierten. Für Patienten im Chemotherapie-Arm bestand nach dem Nachweis einer Progression die Option zu einem Behandlungswechsel mit Ceritinib (Cross-over).

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben, beurteilt durch das verblindete unabhängige Expertenkomitee (Blinded Independant Review Commitee, BIRC). Sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben, das Tumoransprechen (ORR, DCR, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens), das intrakranielle Tumoransprechen (OIRR, IDCR, ICBR, Dauer des intrakraniellen Ansprechens), das progressionsfreie Überleben gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt sowie die Sicherheit. Als sekundäre Endpunkte wurden außerdem Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Hilfe verschiedener standardisierter, validierter Erhebungsinstrumente zur Erfassung patientenberichteter Zielgrößen wie den Fragebögen EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13, LCSS und EQ-5D erhoben. Tumorevaluationen erfolgten beim Screening, zu Beginn des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 33 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression der Erkrankung mittels radiologischer und photographischer Evidenz. Die Fragebögen zur Erhebung der Krankheitssymptome und der Lebensqualität wurden bei den Visiten zur Tumorevaluation sowie zusätzlich zu Beginn des 2. Zyklus ausgefüllt. Auch bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung wurden für alle Patienten Daten in Bezug auf ihr Überleben sowie auf den Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie erhoben. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden außerdem weiterhin Tumorevaluationen sowie die Erhebung patientenberichteter Zielgrößen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft durchgeführt.

Insgesamt wurden 376 Patienten zwischen August 2013 und Mai 2015 auf die beiden Studienarme randomisiert: 189 Patienten wurden dem Ceritinib-Arm zugeteilt und 187 Patienten dem Chemotherapie-Arm („Full Analysis Set [FAS]-Population“). Bis auf 12 Patienten im Chemotherapie-Arm erhielten alle Patienten mindestens eine Dosis der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation: 189 Patienten erhielten Ceritinib und 175 Patienten erhielten eine Chemotherapie („Sicherheitspopulation“). Im Vergleichsarm entschied sich der Prüfarzt bei 87 Patienten für den Beginn einer Therapie mit Cisplatin und Pemetrexed, bei 88 Patienten für den Beginn einer Therapie mit Carboplatin und Pemetrexed, wobei im weiteren Studienverlauf 12 Patienten von der Behandlung mit Cisplatin auf eine Behandlung mit Carboplatin wechselten. Eine Pemetrexed-Erhaltungstherapie erhielten 127 der 187 Patienten (67,9%) im Chemotherapie-Arm. Der Patientenfluss ist in Anhang 4-E mittels CONSORT-Flow-Chart dargestellt (Abbildung 4-73).

Die Primäranalyse wurde am 24. Juni 2016 durchgeführt, nachdem 202 PFS-Ereignisse dokumentiert worden waren (42). Das mediane Follow-up betrug 19,7 Monate. Zum Zeitpunkt dieser Analyse wurden im Ceritinib-Arm noch 50,3% der Patienten mit der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation behandelt, während dies im Kontrollarm nur bei 16,0% der Patienten der Fall war. Die mediane Behandlungsdauer betrug 66,4 Wochen unter Ceritinib im Vergleich zu 26,9 Wochen unter der Vergleichstherapie (mittlere Behandlungsdauer: 61,3 Wochen vs. 36,7 Wochen). Ursache für den Abbruch der Therapie im Chemotherapie-Arm war in den meisten Fällen eine Progression der Erkrankung, nämlich bei 50,3% der Patienten im Vergleich zu 27,0% der Patienten in der Ceritinib-Gruppe (Abbildung 4-73). Insgesamt waren 42,8% der Patienten aus dem Chemotherapie-Arm zur Behandlung mit Ceritinib in die Extensionsphase der Studie gewechselt. Die Studie wird noch bis zur finalen Auswertung des Gesamtüberlebens nach circa 253 erwarteten Todesfällen bzw. dem Nachweis eines signifikanten Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen für das Gesamtüberleben fortgesetzt.

Die Basischarakteristika der Patienten in den beiden Studienarmen zu Studienbeginn waren gut ausgeglichen (Tabelle 4-11) (42). Lediglich der Anteil der männlichen Patienten war mit 46,0% im Ceritinib-Arm etwas höher als im Chemotherapie-Arm (39,0%). Außerdem war im Ceritinib-Arm zu Studienbeginn eine größere Zahl der Patienten bereits 65 Jahre alt oder älter (24,3% vs. 18,7%). Dagegen wurde bei Patienten der Chemotherapie-Gruppe zu Studienbeginn eine geringfügig höhere Tumorlast gemessen über den medianen Summendurchmesser der Zielläsionen dokumentiert (66,0 mm vs. 58,0 mm). In Bezug auf andere demographische Charakteristika sowie verschiedene Parameter zur Erfassung der Krankheitsschwere wie ECOG-Performance-Status, Krankheitsstadium gemäß TNM-Klassifikation, Erkrankungsdauer sowie Lokalisation von Metastasen zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Das mediane Alter der Patienten lag bei 54,0 Jahren. Im Mittel hatten 61,2% der Patienten in den beiden Gruppen nie geraucht. Das Patientenkollektiv der Studie spiegelt somit die typischen Charakteristika von Patienten mit ALK-positivem NSCLC wider, die tendenziell jünger und häufiger Nie-Raucher sind als Patienten im ALK-negativen Kollektiv (117-119). Über 95% der Patienten in beiden Studienarmen wiesen außerdem ein Adenokarzinom auf, was der typischen Histologie eines ALK-positiven NSCLC entspricht (117;118;120). Insgesamt sind die Krankheitscharakteristika repräsentativ für Patienten in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms. So lag die mediane Zeit seit der Diagnosestellung bei 1,7 Monaten. Beim überwiegenden Teil der Patienten war die Erkrankung bereits ins fernmetastasierte Stadium IV fortgeschritten, wobei bei 32,2% der Patienten Hirnmetastasen vorlagen. Eine vorherige adjuvante bzw. neoadjuvante Chemotherapie hatten 4,5% bzw. 0,5% der Patienten erhalten.

Relevanz der ASCEND-4-Studie für die vorliegende Nutzenbewertung

Die Studie ASCEND-4 entspricht den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien, die für die Auswahl von Studien für die Nutzenbewertung herangezogen werden sollen. In Übereinstimmung mit diesen Kriterien wurden in der Studie Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib im Vergleich zu einer Kombinationschemotherapie entweder mit Cisplatin und Pemetrexed oder mit Carboplatin und Pemetrexed bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC untersucht, die bislang noch keine systemische Therapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten hatten. Bei der Studie handelt es sich um eine internationale Multicenterstudie, insgesamt stammten jedoch 55,9% der Patienten aus Ländern (Europa, Australien), deren medizinische Versorgungsstandards mit denen in Deutschland vergleichbar sind, und 53,7% der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung. Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigte sich zudem keine Effektmodifikationen durch das Merkmal „Abstammung“ und auch für die Subgruppe der in Europa behandelten Patienten ergaben sich keine von der Gesamtpopulation abweichenden Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.3). Somit ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erhielten Patienten im Vergleichsarm der ASCEND-4-Studie eine Kombinationschemotherapie bestehend entweder aus Cisplatin und Pemetrexed oder Carboplatin und Pemetrexed. Mit Ausnahme der Kombination mit Nab-Paclitaxel ist Carboplatin in Deutschland zwar im Gegensatz zu Cisplatin und Pemetrexed nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, aufgrund Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen (z. B. vorbestehende Neuropathie, relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) aber im Rahmen einer Kombinationstherapie im Sinne eines „Off-Label-Use“ verordnungsfähig (121).

Eine Dokumentation der Kriterien, die der Entscheidung der Ärzte für die Wahl von Carboplatin als Platin-Komponente der Kombinationschemotherapie zugrunde lagen, war in der Studie ASCEND-4 nicht vorgesehen. Aus diesem Grund kann nicht überprüft werden, inwieweit der Einsatz von Carboplatin im Vergleichsarm der Studie tatsächlich nach den Maßgaben der Arzneimittel-Richtlinie erfolgte. Eine Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ergab, dass Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen entsprechend den in der Arzneimittel-Richtlinie exemplarisch genannten Kriterien aber nicht grundsätzlich aus der Studie ausgeschlossen waren. So umfassten die Ausschlusskriterien keine Patienten mit vorbestehender Neuropathie, relevanter Hörschädigung oder besonderer

Neigung zur Übelkeit. Auch Patienten mit einer leichten bis moderaten Einschränkung der Nierenfunktion konnten an der Studie teilnehmen, ebenso Patienten mit einer Herzinsuffizienz der Klasse I-II entsprechend der Einteilung der New York Heart Association (NYHA) (41). Tatsächlich waren Patienten im Kontrollarm der ASCEND-4-Studie, die Carboplatin erhielten, tendenziell etwas älter und wiesen einen höheren ECOG-Performance-Status auf als die mit Cisplatin behandelten Patienten (siehe Tabelle 4-48) (44), was auf eine vermehrte Präsenz von Komorbiditäten in dieser Gruppe hinweist.

Wie die Ergebnisse der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie FRAME (First-line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer under Routine Conditions) zeigen (122), in die Daten von 1.564 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC eingingen, entspricht die Häufigkeit des Carboplatin-Einsatzes in der ASCEND-4-Studie mit 51% der klinischen Praxis in der Erstlinientherapie in Europa. So wird Carboplatin im europäischen Raum bei etwa 46% der Patienten im Indikationsgebiet eingesetzt, in Deutschland ist das Medikament sogar bei 55% der Fälle Bestandteil Platin-basierter Kombinationschemotherapien. Auch in einer Auswertung des klinischen Tumorregisters Lungenkarzinom (TLK) auf Basis von 879 Patienten, die im Rahmen einer Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei niedergelassenen Onkologen in Deutschland eine Platin-basierte Chemotherapie erhielten, betrug der Anteil der Patienten mit Carboplatin-haltigen Kombinationstherapien 52% (123). Dabei zeigte sich außerdem, dass die relative Häufigkeit des Carboplatin-Einsatzes – wie auch in ASCEND-4 – mit steigendem ECOG-Performance-Status sowie einem höheren Alter der Patienten zunimmt (122;123). Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie ASCEND-4 entspricht somit in vollem Umfang der klinischen Versorgungsrealität in Deutschland.

In diesem Zusammenhang ist auch darauf hinzuweisen, dass die Entscheidung für den Einsatz von Carboplatin im deutschen Versorgungsalltag offensichtlich nicht mehr alleine aufgrund der Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie getroffen wird. So ergaben Auswertungen des Tumorregisters Lungenkarzinom sowie von IMS Health auf Basis von 889 bzw. 847 Patienten, die eine Platin-basierte Kombinationstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC erhielten, kein vermehrtes Auftreten der in der Arzneimittel-Richtlinie genannten Komorbiditäten bei mit Carboplatin behandelten Patienten (123). Auch von den Teilnehmern der mündlichen Anhörung im Rahmen der Nutzenbewertung von Crizotinib in der Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC wird bestätigt, dass der Einsatz von Carboplatin mittlerweile nicht mehr nur auf Patienten beschränkt ist, die aufgrund bestimmter Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit Cisplatin in Frage kommen. Vielmehr werden Cisplatin und Carboplatin heute als gleichwertige Präparate eingesetzt, die Therapieentscheidung erfolgt basierend auf dem zu erwartenden Nebenwirkungsspektrum sowie der Patientenpräferenz (124). Ursache hierfür ist der veränderte Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse

gegenüber dem Zeitpunkt des Beschlusses über den Off-Label-Einsatz von Carboplatin bei NSCLC (125). Nach dem damaligen Stand des medizinischen Wissens war von einer etwas höheren Wirksamkeit von Cisplatin mit einer leichten Verbesserung der Remissionsrate gegenüber Carboplatin auszugehen (30% vs. 24%) (126). Die Beschränkung des Carboplatin-Einsatzes auf Patienten, die nicht für eine Therapie mit Cisplatin geeignet sind, war deshalb als sachgerecht anzusehen. Neuere Erkenntnisse belegen jedoch eine vergleichbare Wirksamkeit von Cisplatin und Carboplatin bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. So ergab eine systematische Übersichtsarbeit der Cochrane-Collaboration aus dem Jahr 2013, in die im Gegensatz zu früheren Arbeiten ausschließlich Studien zur Kombination mit den inzwischen verfügbaren Drittgenerationszytostatika eingeschlossen wurden, keine statistisch signifikanten Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Chemotherapeutika in Bezug auf Gesamtüberleben und Tumoransprechen (127).

Tatsächlich bestätigen auch die Ergebnisse der ASCEND-4-Studie die Äquieffektivität von Carboplatin und Cisplatin in der vorliegenden Therapiesituation. Umfangreiche Sensitivitätsanalysen, im Rahmen derer für alle Endpunkte eine Auswertung der Effekte von Ceritinib gegenüber Patienten im Vergleichsarm der Studie erfolgte, die entweder Cisplatin oder Carboplatin erhielten, zeigten keine relevanten Unterschiede in Bezug auf die Wirksamkeit der beiden Chemotherapeutika. Wie ausführlich in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt wird, sind sowohl Richtung als auch Lage der Effektschätzer für die Cisplatin-Teilpopulation bei nahezu allen untersuchten Endpunkten mit denen der Carboplatin-Teilpopulation sowie der Gesamtpopulation vergleichbar. Zusammenfassend kann deshalb davon ausgegangen werden, dass die Effektschätzer der patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch die Wahl des Platinderivats (Cisplatin oder Carboplatin) im Vergleichsarm der Studie beeinflusst werden und somit die Ergebnisse der Gesamtpopulation uneingeschränkt für die Nutzenbewertung von Ceritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden können.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ASCEND-4	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gab. Da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Neuro- und Nephrotoxizität unter Cisplatin und Carboplatin) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde, wurde ein offenes Studiendesign gewählt, allerdings führt eine fehlende Verblindung – insofern die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung wie im vorliegenden Fall gewährleistet ist – nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen (5;128-130). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie ASCEND-4 daher als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-120 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	**Gesamtüberleben**	**Progressionsfreies Überleben**	**Tumoransprechen**	**Intrakranielles Tumoransprechen**	**Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)***	**Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)**	**Krankheitssymptomatik (LCSS)†**	**Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)‡**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)****	**Verträglichkeit**
ASCEND-4	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
ASCEND-4	Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum letzten Zeitpunkt, an dem der Patient nachweislich am Leben war (Zeitpunkt des letzten Kontakts). Auch bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung wurden die Patienten zur weiteren Nachbeobachtung hinsichtlich des Gesamtüberlebens alle 12 Wochen kontaktiert.
Abkürzungen: OS, overall survival	

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEND-4	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da die Erhebung des Gesamtüberlebens unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist. Allerdings muss von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden, da ein hoher Anteil der Patienten (42,8%) aufgrund der im Studienprotokoll festgelegten Möglichkeit zum Cross-over nach der Krankheitsprogression von der Kontrollbehandlung auf die Therapie mit Ceritinib wechselte und die Auswirkungen der Ceritinib-Therapie in der ITT-Analyse somit

auch in den Vergleichsarm der Studie eingehen. Die beschriebene Verzerrung führt dabei zu einer Überschätzung der Überlebenszeit im Chemotherapie-Arm, wirkt sich also zuungunsten von Ceritinib aus. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-120 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtüberleben **Datenschnitt: 24. Juni 2016**	**ASCEND-4**	
	Ceritinib (N= 189)	**Chemotherapie (N = 187)**
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	48 (25,4)	59 (31,6)
Schätzer für Überlebenszeit (Monate)*		
Median [95%-KI]	n. e. [29,3 – n. e.]	26,2 [22,8 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,73 [0,50 – 1,08]	
p-Wert‡	0,056	
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Nach 6 Monaten	94,1 [89,5 – 96,7]	86,8 [80,9 – 91,1]
Nach 12 Monaten	83,6 [77,4 – 88,2]	78,7 [71,9 – 84,1]
Nach 18 Monaten	75,2 [67,8 – 81,2]	68,0 [59,9 – 74,8]
Nach 24 Monaten	70,6 [62,2 – 77,5]	58,2 [47,6 – 67,5]
Nach 30 Monaten	56,5 [32,8 – 74,7]	48,9 [33,2 – 62,8]

* Schätzung mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode

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

‡ einseitiger p-Wert basierend auf einem Logrank-Test stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2), Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) und vorheriger adjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein)

Abkürzungen: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht

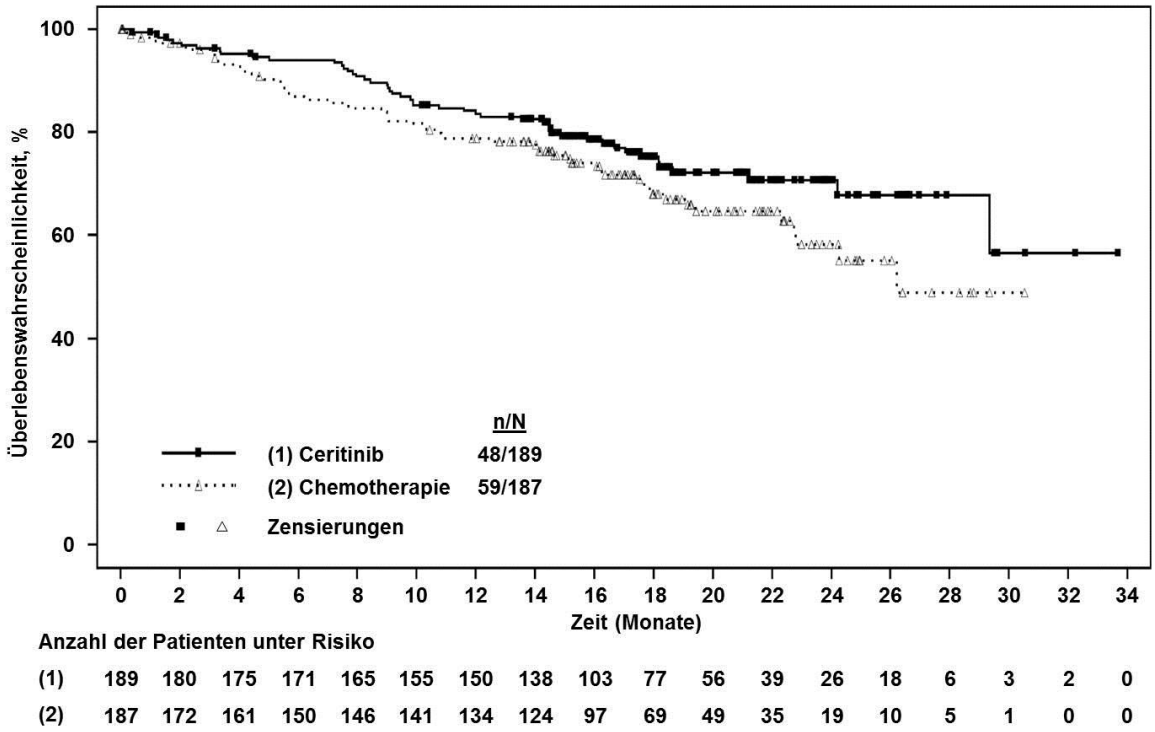

Abbildung 4-3: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kaplan-Meier-Kurven

Das Gesamtüberleben war der wichtigste sekundäre Endpunkt der ASCEND-4-Studie (42). Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass das Design der ASCEND-4-Studie nicht primär auf den langfristigen Vergleich von Überlebensparametern zwischen dem Ceritinib-Arm und dem Chemotherapie-Arm ausgerichtet war. So war es den Patienten im Kontrollarm der Studie aus ethischen Gründen erlaubt, bei Nachweis einer Krankheitsprogression auf die Behandlung mit Ceritinib umzustellen. Dementsprechend betrug der Anteil der Therapiewechsler bereits zum Zeitpunkt der Primäranalyse 42,8%. Bei der Auswertung wurde die Überlebenszeit der Patienten jedoch unabhängig von einem Wechsel in die andere Behandlungsgruppe erfasst und gemäß ihrer randomisierten Zuteilung analysiert. Da die Auswirkungen der Ceritinib-Therapie somit auch in den Vergleichsarm der Studie eingehen, zeigen Patienten unter der Chemotherapie voraussichtlich ein besseres Gesamtüberleben als ohne den Therapiewechsel zu erwarten gewesen wäre (10). Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse stark zuungunsten von Ceritinib verzerrt sind, was wiederum zur Folge haben kann, dass der mortalitätssenkende Effekt von Ceritinib unterschätzt wird bzw. ein eventueller Überlebensvorteil durch Ceritinib nicht mehr nachweisbar ist.

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse waren circa 42% der Todesfälle, die für die finale Auswertung des Gesamtüberlebens geplant sind, eingetreten. Auf Basis dieser noch vorläufigen Ergebnisse war bislang kein statistisch signifikanter Vorteil für eine der beiden Behandlungsgruppen ersichtlich. Trotz der beschriebenen Verzerrung zuungunsten von Ceritinib zeichnete sich jedoch ein deutlicher Trend zu einem verlängerten Gesamtüberleben unter der Therapie mit Ceritinib ab (HR = 0,73 [0,50-1,08]; p = 0,056) (Tabelle 4-16). Während in der Chemotherapie-Kontrollgruppe bereits 31,6% der Patienten verstorben waren, lag der Anteil der Todesfälle in der Ceritinib-Gruppe nur bei 25,4%. Bereits nach 4 Monaten konnte eine klare Separierung der Kaplan-Meier-Kurven beobachtet werden, die über den gesamten Beobachtungszeitraum beibehalten wurde (Abbildung 4-3). Dementsprechend betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit nach zwei Jahren 70,6% in der Ceritinib-Gruppe im Vergleich zu 58,2% in der Chemotherapie-Gruppe. Das mediane Gesamtüberleben unter der Chemotherapie lag bei 26,2 Monaten, im Ceritinib-Arm konnte wegen der geringen Zahl der Ereignisse bislang noch keine Schätzung vorgenommen werden.

Die Studie ASCEND-4 zeigt damit eine klare Tendenz zu einem verringerten Mortalitätsrisiko unter der Therapie mit Ceritinib bei Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC. Dieses Ergebnis ist insbesondere deshalb bemerkenswert, da der mortalitätssenkende Therapieeffekt von Ceritinib aufgrund des in der Studie erlaubten Cross-overs vermutlich deutlich unterschätzt wird.

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

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

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

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
ASCEND-4	Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Bei Patienten, die eine neue antineoplastische Therapie begannen, wurde die Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor dem Beginn der neuen Therapie zensiert. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt. Die Evaluation der Daten wurde dabei durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC) sowie durch den Prüfarzt vorgenommen. Tumorevaluationen erfolgten beim Screening, zu Beginn des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 33 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin entsprechende Untersuchungen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft durchgeführt.
Abkürzungen: BIRC, Blinded Independent Review Committee; PFS, progression-free survival; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEND-4	niedrig	ja*	ja	ja	ja	niedrig
* Die Beurteilung der radiologischen und photographischen Evidenz erfolgte nicht nur durch den Prüfarzt, sondern auch durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), dem die Behandlungszuteilung nicht bekannt war. Abkürzungen: BIRC, Blinded Independent Review Committee						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Zudem erfolgte die Evaluation der radiologischen und photographischen Evidenz nicht nur durch den Prüfarzt, sondern auch durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), so dass bei der Analyse der entsprechenden Zielgrößen von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden kann. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ daher als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-120 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

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

Progressionsfreies Überleben **Datenschnitt: 24. Juni 2016**	**ASCEND-4**	
	Ceritinib (N= 189)	**Chemotherapie (N = 187)**
Tumorevaluation durch das BIRC		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	89 (47,1)	113 (60,4)
Schätzer für PFS (Monate)*		
Median [95%-KI]	16,6 [12,6 – 27,2]	8,1 [5,8 – 11,1]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,55 [0,42 – 0,73]	
p-Wert‡	< 0,001	
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Nach 6 Monaten	75,0 [67,9 – 80,8]	56,8 [48,6 – 64,1]
Nach 12 Monaten	59,9 [52,1 – 66,8]	40,4 [32,5 – 48,2]
Nach 18 Monaten	48,7 [40,6 – 56,4]	23,3 [16,3 – 31,2]
Nach 24 Monaten	47,6 [39,3 – 55,4]	18,6 [10,9 – 27,9]

Progressionsfreies Überleben **Datenschnitt: 24. Juni 2016**	**ASCEND-4**	
	Ceritinib (N= 189)	**Chemotherapie (N = 187)**
Tumorevaluation durch den Prüfarzt		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	92 (48,7)	126 (67,4)
Schätzer für PFS (Monate)*		
Median [95%-KI]	16,8 [13,5 – 25,2]	7,2 [5,8 – 9,7]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,49 [0,37 – 0,64]	
p-Wert‡	< 0,001	
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Nach 6 Monaten	75,3 [68,3 – 81,0]	56,9 [48,9 – 64,2]
Nach 12 Monaten	61,2 [53,5 – 68,0]	36,6 [29,1 – 44,1]
Nach 18 Monaten	49,1 [41,1 – 56,7]	20,2 [13,9 – 27,3]
Nach 24 Monaten	44,5 [35,6 – 53,0]	12,3 [5,3 – 22,3]

* Schätzung mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode (131)

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

‡ einseitiger p-Wert basierend auf einem Logrank-Test stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2), Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) und vorheriger adjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein)

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

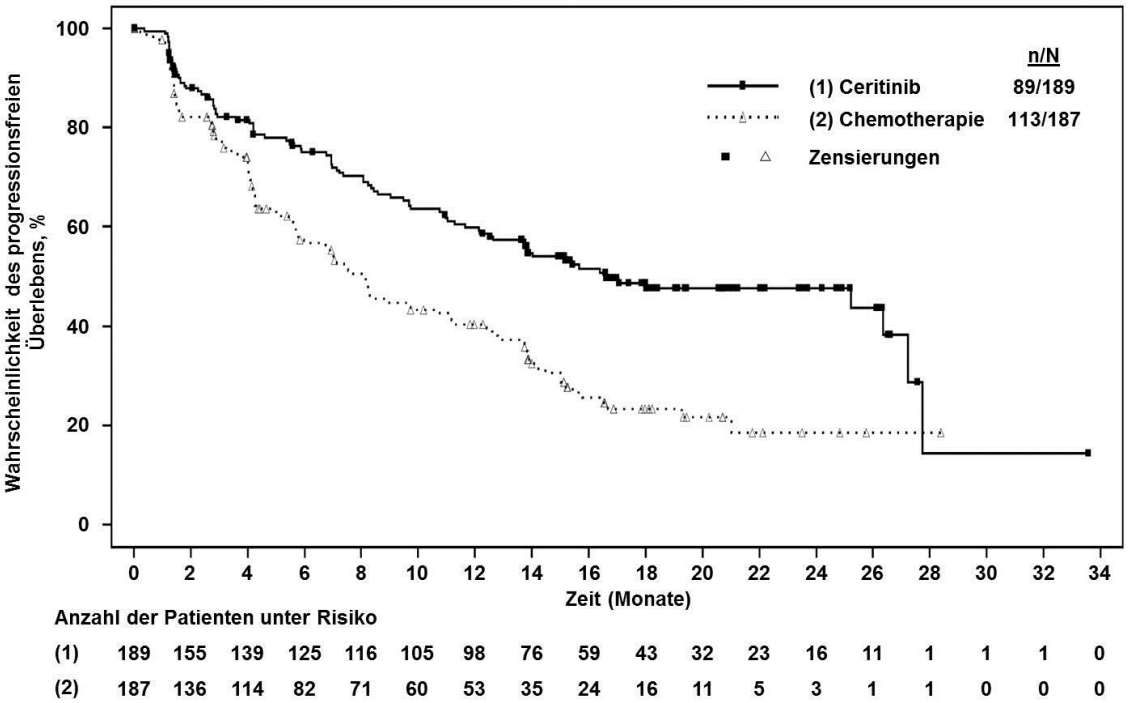

Abbildung 4-4: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Tumorevaluation durch das BIRC – Kaplan-Meier-Kurven

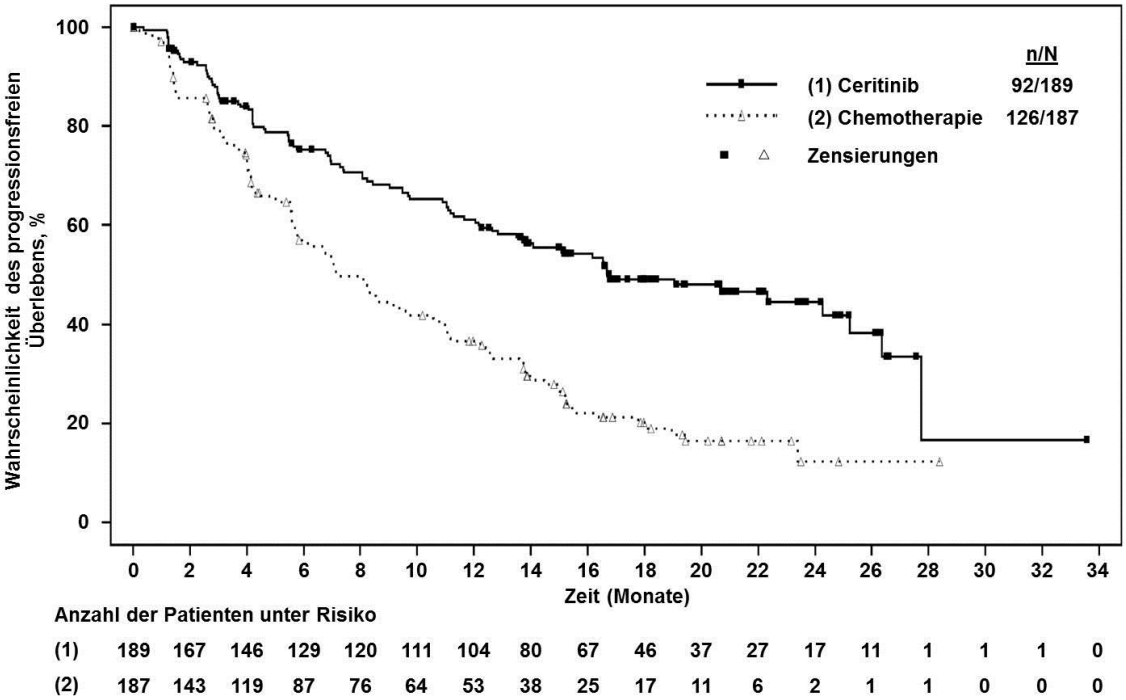

Abbildung 4-5: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Tumorevaluation durch den Prüfarzt – Kaplan-Meier-Kurven

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der ASCEND-4-Studie (42;116). Beim Datenschnitt für die Primäranalyse im Juni 2016 zeigte sich bereits ein signifikanter Vorteil für die Ceritinib-Therapie. Nach Beurteilung durch das BIRC verlängerte sich das mediane progressionsfreie Überleben von 8,1 Monaten im Chemotherapie-Arm auf 16,6 Monate im Ceritinib-Arm (Tabelle 4-19). Dies entspricht einer klinisch relevanten Differenz von 8,5 Monaten. Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, konnte unter der Behandlung mit Ceritinib somit um 45% gesenkt werden (HR = 0,55 [0,42-0,73]; p < 0,001). Die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Therapien zeigten sich dabei in einer frühen und lang anhaltenden Separierung der Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-4). Dementsprechend lag die Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens nach 24 Monaten unter Ceritinib bei 47,6% im Vergleich zu 18,6% unter der Chemotherapie (42).

Der Vorteil der Ceritinib-Therapie wurde auch in der Auswertung durch die lokalen Prüfärzte bestätigt (42). Während das mediane progressionsfreie Überleben in der Chemotherapie-Kontrollgruppe nur bei 7,2 Monaten lag, stieg es in der Ceritinib-Gruppe auf 16,8 Monate an (Tabelle 4-19, Abbildung 4-5). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion des Progressions- bzw. Mortalitätsrisikos um 51% (HR = 0,49 [0,37-0,64]; p < 0,001).

Die ASCEND-4-Studie belegt damit eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC unter der Therapie mit Ceritinib auf das Doppelte. Dieser Vorteil war sowohl in der Bewertung durch das verblindete unabhängige Expertenkomitee als auch in der Auswertung durch den Prüfarzt konsistent. Die Robustheit der Ergebnisse wurde zudem in einer Reihe von Sensitivitätsanalysen bestätigt, in denen beispielsweise eine Krankheitsprogression nach zwei fehlenden Tumorevaluationen oder der Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie ebenfalls als Ereignis berücksichtigt wurden. Auch in einem Cox-Regressionsmodell mit Adjustierung für verschiedene Kovariaten wie Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium, Region und Abstammung bestätigte sich der Vorteil für die Ceritinib-Therapie (42).

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

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

4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Tumoransprechen“

Studie	Operationalisierung
ASCEND-4	Der Endpunkt „Tumoransprechen” wurde durch vier Operationalisierungen erfasst: 1. Gesamtansprechrate Die Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) war definiert als der Anteil der Patienten, die vom Beginn der Behandlung bis zur Tumorprogression oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie entweder ein bestätigtes partielles (partial response, PR) oder vollständiges Ansprechen (complete response, CR) als bestes Ansprechen gemäß den RECIST-Kriterien aufwiesen. 2. Krankheitskontrollrate Die Krankheitskontrollrate (disease control rate, DCR) war definiert als der Anteil der Patienten, die vom Beginn der Behandlung bis zur Tumorprogression oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie entweder ein bestätigtes partielles (PR) oder vollständiges Ansprechen (CR) oder eine stabile Erkrankung (bzw. weder CR noch Krankheitsprogression bei Patienten ohne messbare Läsionen zu Studienbeginn) als bestes Ansprechen gemäß den RECIST-Kriterien aufwiesen. 3. Zeit bis zum ersten Ansprechen Die Zeit bis zum Ansprechen war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR). Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation (bei Patienten ohne PFS-Ereignis) bzw. zum Zeitpunkt des maximalen Follow-ups (bei Patienten mit PFS-Ereignis). Zusätzlich wurde die Zeit bis zum ersten Ansprechen mittels deskriptiver Statistik dargestellt. 4. Dauer des Ansprechens Die Dauer des Ansprechens war definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR) bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod unabhängig von der zugrundeliegenden Todesursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Das Tumoransprechen und das Auftreten einer Krankheitsprogression wurden mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt. Tumorevaluationen erfolgten beim Screening, zu Beginn des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 33 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin entsprechende Untersuchungen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft durchgeführt.
Abkürzungen: CR, complete response; DCR, disease control rate; ORR, overall response rate; PFS, progression-free survival; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

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

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

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Operationalisierung: Gesamtansprechrate						
ASCEND-4	niedrig	ja*	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Krankheitskontrollrate						
ASCEND-4	niedrig	ja*	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Zeit bis zum ersten Ansprechen						
ASCEND-4	niedrig	ja*	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Dauer des Ansprechens						
ASCEND-4	niedrig	ja*	nein†	ja	ja	niedrig

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Zudem erfolgte die Evaluation der radiologischen und photographischen Evidenz nicht nur durch den Prüfarzt, sondern auch durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), so dass bei der Analyse der entsprechenden Zielgrößen von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden kann. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Tumoransprechen“ daher als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-120 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

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

Tumoransprechen **Datenschnitt: 24. Juni 2016**	**ASCEND-4**	
	Ceritinib (N= 189)	**Chemotherapie (N= 187)**
Tumorevaluation durch das BIRC		
Bestes Ansprechen[*] (n, %)		
Vollständiges Ansprechen (CR)	1 (0,5)	0 (0,0)
Partielles Ansprechen (PR)	136 (72,0)	50 (26,7)
Stabile Erkrankung	20 (10,6)	79 (42,2)
Krankheitsprogression	19 (10,1)	26 (13,9)
Keine CR oder Krankheitsprogression[†]	3 (1,6)	9 (4,8)
Unbekannt	10 (5,3)	23 (12,3)
Gesamtansprechrate (ORR)		
Zahl der Patienten (n, %)	137 (72,5)	50 (26,7)
RR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	2,7 [2,1 – 3,5]	
OR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	7,2 [4,6 – 11,4]	
Differenz: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	45,7 [36,8 – 54,7]	
p-Wert[‡]	< 0,0001	
Krankheitskontrollrate (DCR)		
Zahl der Patienten (n, %)	160 (84,7)	138 (73,8)
RR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	1,1 [1,0 – 1,3]	
OR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	2,0 [1,2 – 3,3]	
Differenz: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	10,9 [2,7 – 19,0]	
p-Wert[‡]	0,0094	
Zeit bis zum ersten Ansprechen		
N (gesamt)	137	50
Mittelwert (± SD)	7,51 ± 5,8	22,69 ± 20,9
Median	6,14	13,36
Spannweite	5,1 – 61,7	5,1 – 90,1
Kaplan-Meier-Analyse		
N (gesamt)	189	187
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	137 (72,5)	50 (26,7)
Schätzer für Zeit bis zum ersten Ansprechen (Wochen)[**]		
Median [95%-KI]	6,3 [6,3 – 6,7]	n. e. [n. e. – n. e.]

Tumoransprechen **Datenschnitt: 24. Juni 2016**	**ASCEND-4**	
	Ceritinib (N= 189)	**Chemotherapie (N= 187)**
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Nach 12 Wochen	69,5 [62,6 – 76,1]	10,8 [6,9 – 16,6]
Nach 24 Wochen	76,1 [69,5 – 82,2]	22,1 [16,4 – 29,3]
Nach 48 Wochen	76,7 [70,2 – 82,7]	26,6 [20,5 – 34,2]
Nach 96 Wochen	77,4 [70,9 – 83,3]	31,5 [24,9 – 39,4]
Nach 144 Wochen	77,4 [70,9 – 83,3]	31,5 [24,9 – 39,4]
Dauer des Ansprechens		
N (gesamt)	137	50
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	54 (39,4)	22 (44,0)
Schätzer für Dauer des Ansprechens (Monate)**		
Median [95%-KI]	23,9 [16,6 – n. e.]	11,1 [7,8 – 16,4]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Nach 6 Monaten	86,5 [79,5 – 91,3]	76,3 [59,3 – 86,9]
Nach 12 Monaten	69,8 [61,1 – 76,8]	44,2 [26,8 – 60,4]
Nach 18 Monaten	59,0 [49,3 – 67,4]	30,4 [14,1 – 48,6]
Nach 24 Monaten	48,2 [32,3 – 62,4]	n. e. [n. e. – n. e.]
Nach 30 Monaten	28,1 [7,6 – 53,6]	n. e. [n. e. – n. e.]
Tumorevaluation durch den Prüfarzt		
Bestes Ansprechen* (n, %)		
Vollständiges Ansprechen (CR)	5 (2,6)	0 (0,0)
Partielles Ansprechen (PR)	134 (70,9)	60 (32,1)
Stabile Erkrankung	30 (15,9)	82 (43,9)
Krankheitsprogression	11 (5,8)	21 (11,2)
Unbekannt	9 (4,8)	24 (12,8)
Gesamtansprechrate (ORR)		
Zahl der Patienten (n, %)	139 (73,5)	60 (32,1)
RR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	2,3 [1,8 – 2,9]	
OR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	5,9 [3,8 – 9,2]	
Differenz: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	41,5 [32,3 – 50,6]	
p-Wert‡	< 0,0001	
Krankheitskontrollrate (DCR)		
Zahl der Patienten (n, %)	169 (89,4)	142 (75,9)
RR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	1,2 [1,1 – 1,3]	
OR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	2,7 [1,5 – 4,7]	
Differenz: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	13,5 [5,9 – 21,0]	
p-Wert‡	0,0005	

Tumoransprechen **Datenschnitt: 24. Juni 2016**	**ASCEND-4**	
	Ceritinib (N= 189)	**Chemotherapie (N= 187)**
Zeit bis zum ersten Ansprechen		
N (gesamt)	139	60
Mittelwert (± SD)	8,60 ± 8,4	17,95 ± 15,4
Median	6,29	12,64
Spannweite	5,1 – 71,9	4,7 – 84,0
Kaplan-Meier-Analyse		
N (gesamt)	189	187
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	139 (73,5)	60 (32,1)
Schätzer für Zeit bis zum ersten Ansprechen (Wochen)**		
Median [95%-KI]	6,4 [6,3 – 7,1]	n. e. [n. e. – n. e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Nach 12 Wochen	65,1 [58,1 – 72,0]	14,3 [9,9 – 20,6]
Nach 24 Wochen	75,0 [68,5 – 81,2]	28,5 [22,2 – 36,0]
Nach 48 Wochen	76,2 [69,7 – 82,3]	34,7 [28,0 – 42,5]
Nach 96 Wochen	77,5 [71,1 – 83,4]	36,7 [29,8 – 44,6]
Nach 144 Wochen	77,5 [71,1 – 83,4]	36,7 [29,8 – 44,6]
Dauer des Ansprechens		
N (gesamt)	139	60
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	57 (41,0)	36 (60,0)
Schätzer für Dauer des Ansprechens (Monate)**		
Median [95%-KI]	23,3 [17,6 – n. e.]	8,0 [5,8 – 13,4]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Nach 6 Monaten	85,1 [77,9 – 90,1]	61,8 [47,2 – 73,4]
Nach 12 Monaten	68,2 [59,5 – 75,5]	39,3 [25,9 – 52,5]
Nach 18 Monaten	58,5 [48,8 – 66,9]	27,6 [15,0 – 41,8]
Nach 24 Monaten	41,5 [26,6 – 55,8]	n. e. [n. e. – n. e.]
Nach 30 Monaten	34,6 [18,0 – 51,8]	n. e. [n. e. – n. e.]

* Definition gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1)

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

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

** Schätzung mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode (131)

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

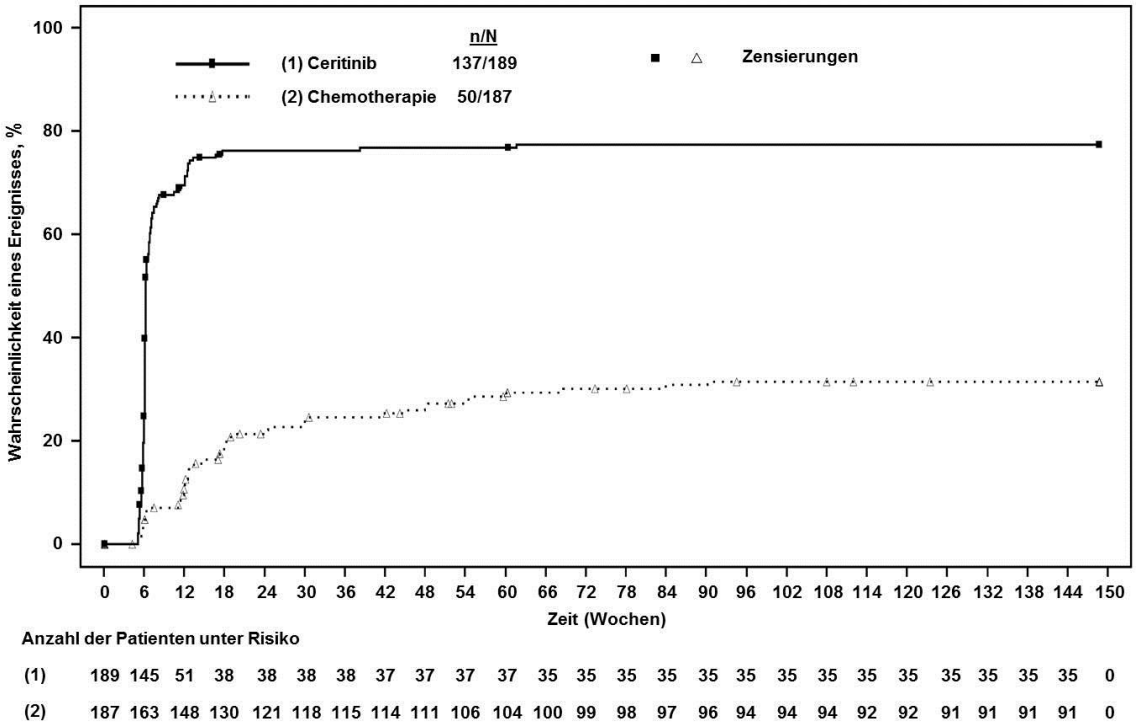

Abbildung 4-6: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zum ersten Ansprechen, Tumorevaluation durch das BIRC – Kaplan-Meier-Kurven

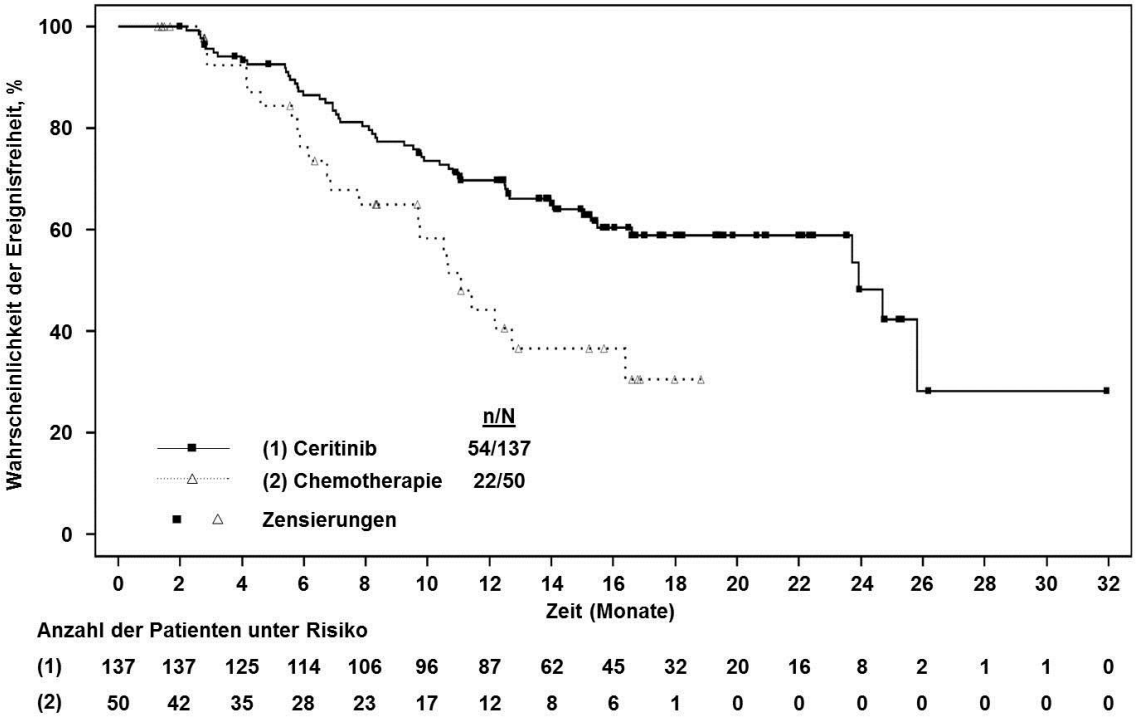

Abbildung 4-7: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dauer des Ansprechens, Tumorevaluation durch das BIRC – Kaplan-Meier-Kurven

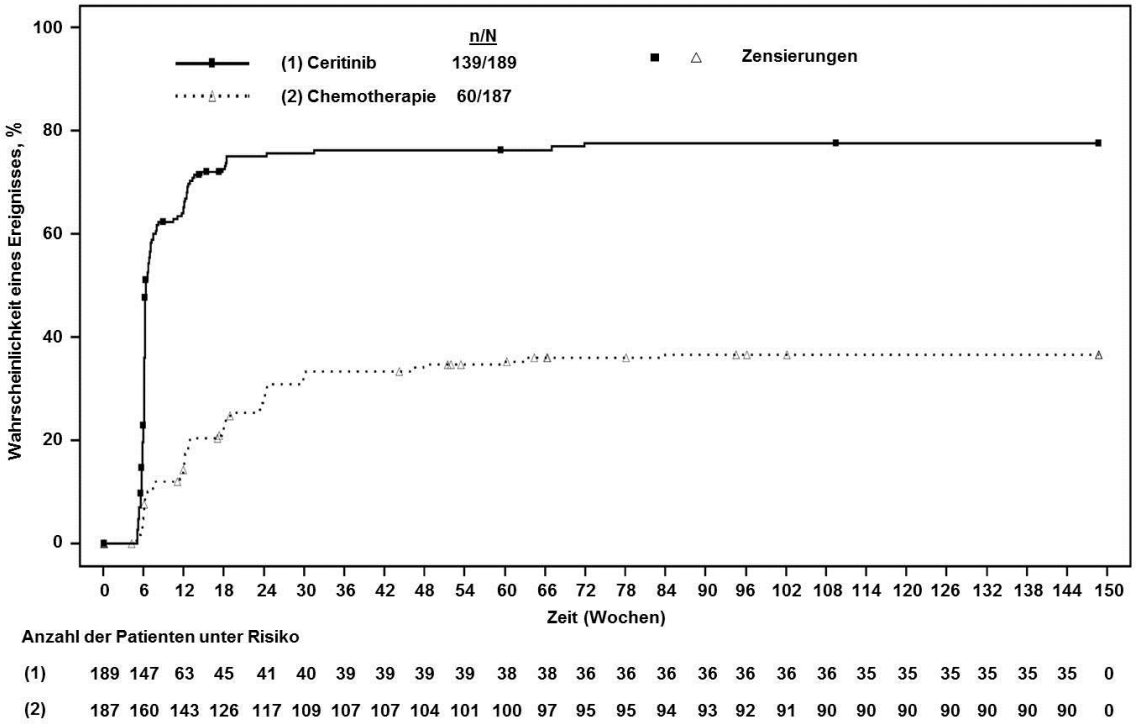

Abbildung 4-8: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zum ersten Ansprechen, Tumorevaluation durch den Prüfarzt – Kaplan-Meier-Kurven

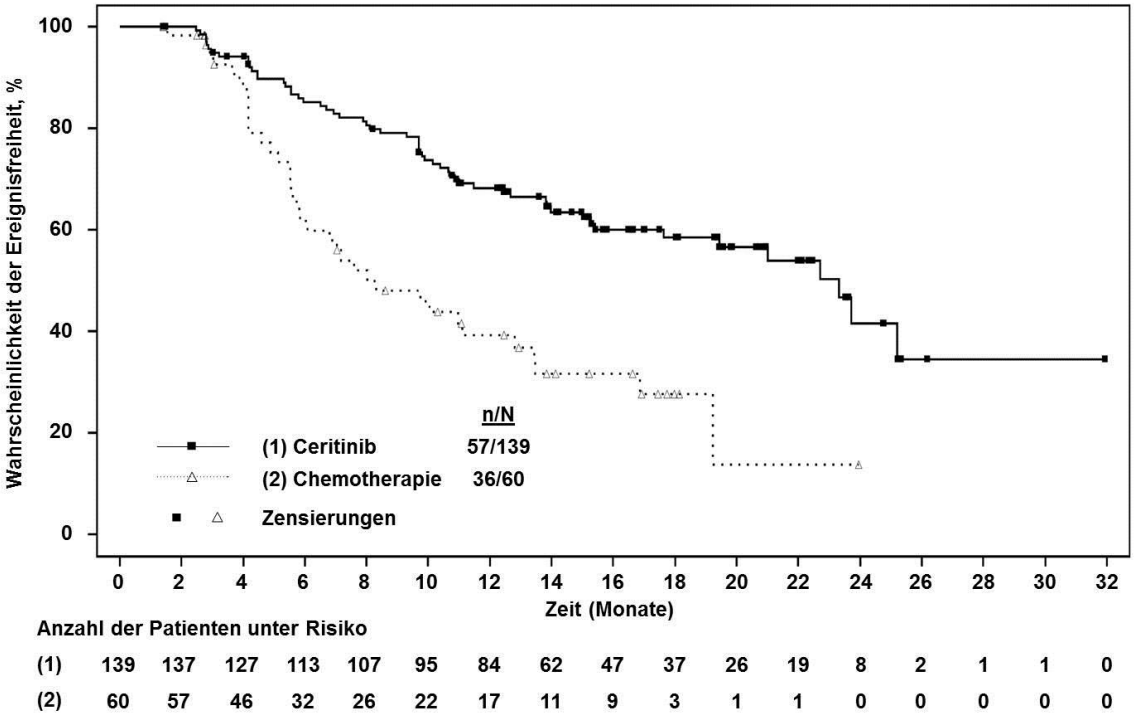

Abbildung 4-9: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dauer des Ansprechens, Tumorevaluation durch den Prüfarzt – Kaplan-Meier-Kurven

Das Tumoransprechen mit den Operationalisierungen Gesamtansprechrate (ORR), Krankheitskontrollrate (DCR), Zeit bis zum ersten Ansprechen sowie Dauer des Ansprechens zählte zu den sekundären Endpunkten der ASCEND-4-Studie (42). Die Gesamtansprechrate war dabei definiert als der Anteil der Patienten, die vom Beginn der Behandlung bis zur Tumorprogression oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie entweder ein bestätigtes partielles (PR) oder vollständiges Ansprechen (CR) als bestes Ansprechen aufwiesen. Die Krankheitskontrollrate erfasst zusätzlich den Anteil der Patienten, die bei mindestens einer Untersuchung, die mehr als 5 Wochen nach Studienbeginn stattfand, eine stabile Erkrankung hatten. Die Zeit bis zum ersten Ansprechen war als die Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen oder vollständigen Ansprechens definiert, während die Dauer des Ansprechens die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen oder vollständigen Ansprechens bis zur ersten dokumentierten Progression der Erkrankung oder bis zum Tod unabhängig von der zugrundeliegenden Todesursache umfasste (siehe Tabelle 4-20). Die Evaluation aller Parameter des Tumoransprechens erfolgte standardisiert anhand der RECIST-Kriterien jeweils durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC) sowie durch die lokalen Prüfärzte.

Die Auswertung des Tumoransprechens bestätigte den Vorteil der Ceritinib-Therapie (Tabelle 4-22) (42;44), der bereits für das progressionsfreie Überleben in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 nachgewiesen werden konnte. In der Auswertung durch das BIRC erreichte die Mehrzahl der Patienten im Ceritinib-Arm ein partielles oder vollständiges Ansprechen, die Gesamtansprechrate unter Ceritinib war nahezu dreimal so hoch wie unter der Chemotherapie (72,5% vs. 26,7%; $p < 0,0001$). Auch die Krankheitskontrollrate war im Ceritinib-Arm statistisch signifikant höher als im Komparator-Arm (84,7% vs. 73,8%; $p = 0,0094$). Im Ceritinib-Arm erreichten 90,5% der Responder ihr Ansprechen innerhalb der ersten 12 Wochen nach Studienbeginn, während dies nur bei 32% der Responder im Chemotherapie-Arm der Fall war. Dementsprechend lag die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen bei 6,1 Wochen unter Ceritinib bzw. 13,4 Wochen unter der Chemotherapie. Basierend auf der Kaplan-Meier-Analyse betrug die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens nach 12 Wochen 69,5% im Ceritinib-Arm, aber nur 10,8% im Komparator-Arm (Abbildung 4-6). Die Auswertung der Ansprechdauer belegt außerdem die Nachhaltigkeit der erzielten Remissionen. So betrug die mediane Ansprechdauer unter der Therapie mit Ceritinib 23,9 Monate und war damit mehr als doppelt so lange wie im Komparator-Arm, in dem sie lediglich bei 11,1 Monaten lag (Abbildung 4-7).

Die Überlegenheit der Ceritinib-Therapie war auch in der Auswertung durch die lokalen Prüfärzte konsistent (Tabelle 4-22) (42;44): sowohl die Gesamtansprechrate als auch die Krankheitskontrollrate waren mit 73,5% (vs. 32,1%) und 89,4% (vs. 75,9%) in der Ceritinib-Gruppe signifikant höher als in der Chemotherapie-Gruppe ($p < 0,0001$ bzw. $p = 0,0005$). Die

mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen lag bei 6,3 Wochen in der Ceritinib-Gruppe im Vergleich zu 12,6 Wochen in der Vergleichsgruppe. Nach 12 Wochen betrug die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens basierend auf den Ergebnissen der Kaplan-Meier-Analyse 65,1% unter Ceritinib, aber nur 14,3% unter der Chemotherapie (Abbildung 4-8). Die mediane Ansprechdauer lag bei 23,3 Monaten unter Ceritinib bzw. 8,0 Monaten unter der Chemotherapie (Abbildung 4-9). Zusammenfassend belegt somit auch die Analyse des Tumoransprechens den klaren Vorteil von Ceritinib gegenüber der Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed bzw. Carboplatin und Pemetrexed mit sowohl schnellen als auch dauerhaften Remissionen.

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

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

4.3.1.3.1.4 Intrakranielles Tumoransprechen – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von „Intrakranielles Tumoransprechen“

Studie	Operationalisierung
ASCEND-4	Der Endpunkt „Intrakranielles Tumoransprechen” wurde durch vier Operationalisierungen erfasst: 1. Intrakranielle Gesamtansprechrate Die intrakranielle Gesamtansprechrate (overall intracranial response rate, OIRR) war definiert als der Anteil der Patienten, die vom Beginn der Behandlung bis zur Tumorprogression oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie entweder ein bestätigtes partielles (PR) oder vollständiges Ansprechen (CR) von Hirnmetastasen als bestes Ansprechen gemäß den modifizierten RECIST-Kriterien aufwiesen. 2. Intrakranielle Krankheitskontrollrate Die intrakranielle Krankheitskontrollrate (intracranial disease control rate, IDCR) war definiert als der Anteil der Patienten, die vom Beginn der Behandlung bis zur Tumorprogression oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie entweder ein bestätigtes partielles (PR) oder vollständiges Ansprechen (CR) oder eine stabile Erkrankung (bzw. weder CR noch Krankheitsprogression bei Patienten ohne messbare Hirnläsionen zu Studienbeginn) von Hirnmetastasen als bestes Ansprechen gemäß den modifizierten RECIST-Kriterien aufwiesen. 3. Intrakranielle klinische Benefitrate Die intrakranielle klinische Benefitrate (intracranial clinical benefit rate, ICBR) war definiert als der Anteil der Patienten, die vom Beginn der Behandlung bis zur Tumorprogression oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie entweder ein bestätigtes partielles (PR) oder vollständiges Ansprechen (CR) oder für einen Zeitraum von jeweils mindestens 12 Wochen, 18 Wochen oder 24 Wochen eine stabile Erkrankung (bzw. weder CR noch Krankheitsprogression bei Patienten ohne messbare Hirnläsionen zu Studienbeginn) von Hirnmetastasen als bestes Ansprechen gemäß den modifizierten RECIST-Kriterien aufwiesen. 4. Dauer des intrakraniellen Ansprechens Die Dauer des Ansprechens war definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR) von Hirnmetastasen bis zur ersten dokumentierten intrakraniellen Progression oder zum Tod unabhängig von der zugrundeliegenden Todesursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Das intrakranielle Tumoransprechen und das Auftreten einer Krankheitsprogression wurden mittels radiologischer Evidenz bei Patienten, bei denen zu Studienbeginn Hirnmetastasen vorlagen, auf Basis der modifizierten RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt, die eine Auswahl von bis zu 5 Hirnläsionen als Zielläsionen zu Studienbeginn erlauben. Tumorevaluationen erfolgten beim Screening, zu Beginn des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin entsprechende Untersuchungen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft durchgeführt.
Abkürzungen: CR, complete response; ICBR, intracranial clinical benefit rate; IDCR, intracranial disease control rate; OIRR, overall intracranial response rate; PFS, progression-free survival; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

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

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

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Operationalisierung: Intrakranielle Gesamtansprechrate						
ASCEND-4	niedrig	ja*	nein†	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Intrakranielle Krankheitskontrollrate						
ASCEND-4	niedrig	ja*	nein†	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Intrakranielle klinische Benefitrate						
ASCEND-4	niedrig	ja*	nein†	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Dauer des intrakraniellen Ansprechens						
ASCEND-4	niedrig	ja*	nein†	ja	ja	niedrig

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

„Intrakranielles Tumoransprechen“ daher als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-120 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

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

Intrakranielles Tumoransprechen **Datenschnitt: 24. Juni 2016**	**ASCEND-4**	
	Ceritinib (N= 61)	**Chemotherapie (N= 60)**
Tumorevaluation durch das BIRC		
Bestes Ansprechen[*] (n, %)		
Vollständiges Ansprechen (CR)	11 (18,0)	7 (11,7)
Partielles Ansprechen (PR)	14 (23,0)	4 (6,7)
Stabile Erkrankung	3 (4,9)	14 (23,3)
Krankheitsprogression	3 (4,9)	3 (5,0)
Keine CR oder Krankheitsprogression[†]	20 (32,8)	23 (38,3)
Unbekannt	10 (16,4)	9 (15,0)
Intrakranielle Gesamtansprechrate (OIRR)		
Zahl der Patienten (n, %)	25 (41,0)	11 (18,3)
RR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	2,2 [1,2 – 4,1]	
OR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	3,1 [1,3 – 7,1]	
Differenz: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	22,7 [6,9 – 38,4]	
p-Wert[‡]	0,0064	
Intrakranielle Krankheitskontrollrate (IDCR)		
Zahl der Patienten (n, %)	48 (78,7)	48 (80,0)
RR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	1,0 [0,8 – 1,2]	
OR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	0,9 [0,4 – 2,2]	
Differenz: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	-1,3 [-15,7 – 13,1]	
p-Wert[‡]	0,8586	
Intrakranielle klinische Benefitrate (ICBR)		
Nach 12 Wochen		
Zahl der Patienten (n, %)	43 (70,5)	39 (65,0)
RR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	1,1 [0,8 – 1,4]	
OR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	1,3 [0,6 – 2,8]	
Differenz: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	5,5 [-11,1 – 22,1]	
p-Wert[‡]	0,5181	

Intrakranielles Tumoransprechen **Datenschnitt: 24. Juni 2016**	**ASCEND-4**	
	Ceritinib (N= 61)	**Chemotherapie (N= 60)**
Nach 18 Wochen		
Zahl der Patienten (n, %)	41 (67,2)	34 (56,7)
RR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	1,2 [0,9 – 1,6]	
OR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	1,6 [0,7 – 3,3]	
Differenz: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	10,5 [-6,7 – 27,8]	
p-Wert‡	0,2321	
Nach 24 Wochen		
Zahl der Patienten (n, %)	38 (62,3)	29 (48,3)
RR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	1,3 [0,9 – 1,8]	
OR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	1,8 [0,9 – 3,6]	
Differenz: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	14,0 [-3,6 – 31,5]	
p-Wert‡	0,1224	
Dauer des intrakraniellen Ansprechens		
N (gesamt)	25	11
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	13 (52,0)	5 (45,5)
Schätzer für Dauer des Ansprechens (Monate)**		
Median [95%-KI]	16,6 [8,1 – 21,3]	18,4 [1,5 – 18,4]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Nach 6 Monaten	87,1 [65,2 – 95,7]	80,0 [40,9 – 94,6]
Nach 12 Monaten	60,4 [37,6 – 77,1]	54,9 [18,7 – 80,6]
Nach 18 Monaten	45,3 [21,2 – 66,7]	54,9 [18,7 – 80,6]
Nach 24 Monaten	15,1 [1,0 – 46,1]	0

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

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

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

** Schätzung mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode (131)

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

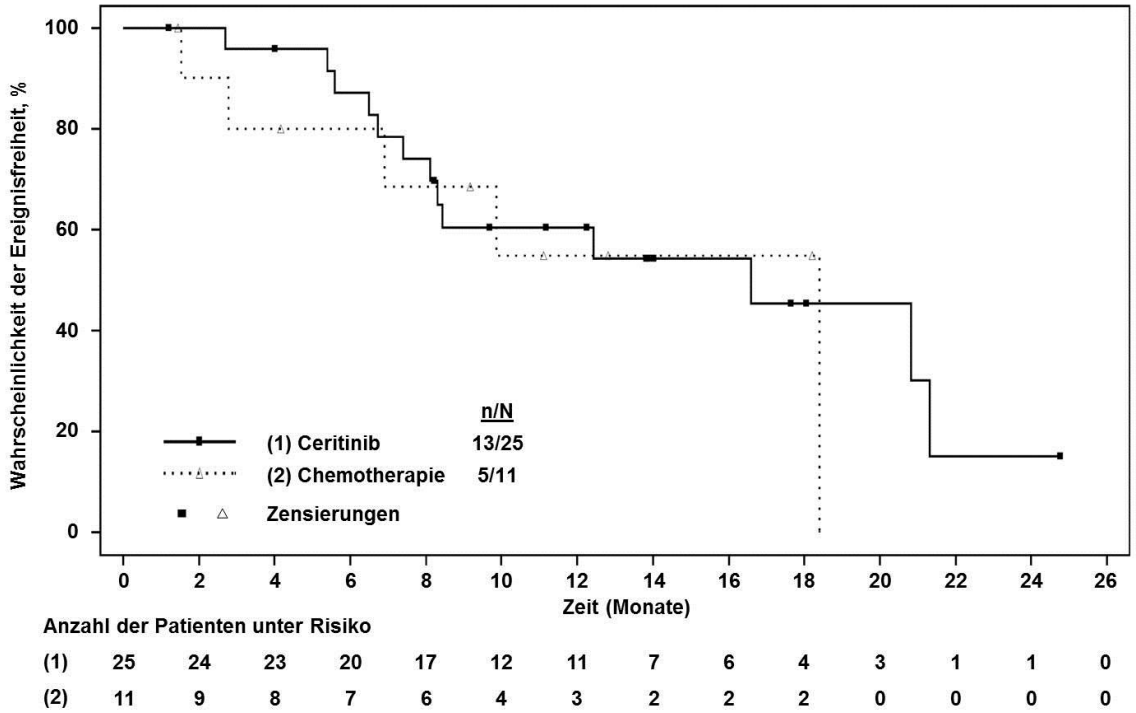

Abbildung 4-10: Ergebnisse für den Endpunkt „Intrakranielles Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dauer des intrakraniellen Ansprechens, Tumorevaluation durch das BIRC – Kaplan-Meier-Kurven

Um die Wirksamkeit von Ceritinib auf Hirnläsionen zu untersuchen, wurde als sekundärer Endpunkt der Studie ASCEND-4 außerdem das intrakranielle Tumoransprechen mit den Operationalisierungen intrakranielle Gesamtansprechrate (OIRR), intrakranielle Krankheitskontrollrate (IDCR) sowie Dauer des intrakraniellen Ansprechens erhoben (42). Die entsprechenden Parameter wurden dabei analog zu den in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 beschriebenen Operationalisierungen des Tumoransprechens bei Patienten mit Hirnmetastasen auf Basis der zu Studienbeginn vorhandenen intrakraniellen Läsionen bestimmt (siehe Tabelle 4-23). Außerdem wurde die intrakranielle klinische Benefitrate (ICBR) nach jeweils 12 Wochen, 18 Wochen und 24 Wochen im Rahmen einer Post-hoc-Analyse erfasst. Wie die IDCR erfasst auch die ICBR neben dem Anteil der Patienten mit einem vollständigen oder partiellen Ansprechen von Hirnmetastasen den Anteil der Patienten, die eine stabile Erkrankung (bzw. bei Patienten ohne messbare Hirnläsionen zu Studienbeginn weder eine CR noch eine Krankheitsprogression) für einen definierten Zeitraum aufwiesen. Im Gegensatz zur IDCR, bei der eine stabile Erkrankung zu einer Untersuchung mindestens 5 Wochen nach Studienbeginn nachzuweisen war, musste diese bei der ICBR aber jeweils für einen Zeitraum von mindestens 12 Wochen, 18 Wochen oder 24 Wochen andauern. Die Evaluation des intrakraniellen Ansprechens wurde ausschließlich durch das verblindete unabhängige Expertenkomitee vorgenommen.

Die Basischarakteristika von Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen gut ausgeglichen (42). Die intrakranielle Gesamtansprechrate konnte von 18,3% unter der Chemotherapie statistisch signifikant auf 41,0% unter Ceritinib gesteigert werden (p = 0,0064) (Tabelle 4-25) (42;44). Auch eine Sensitivitätsanalyse, in die ausschließlich Patienten mit messbaren Hirnläsionen zu Studienbeginn eingeschlossen wurden, ergab eine Steigerung der intrakraniellen Gesamtansprechrate von 22,2% im Chemotherapie-Arm auf 57,1% im Ceritinib-Arm (p = 0,0082) (42;44). Die intrakranielle Krankheitskontrollrate war zwischen der Ceritinib- und der Kontrollgruppe vergleichbar (78,7% vs. 80,0%; p = 0,8586). Allerdings erreichten im Ceritinib-Arm die Mehrzahl der Responder für diesen Endpunkt – wie die Auflistung der Ergebnisse zu den Einzelkomponenten in Tabelle 4-25 zeigt – ein partielles oder vollständiges Ansprechen, während Responder im Chemotherapie-Arm überwiegend eine stabile Erkrankung (bzw. bei Patienten ohne messbare Hirnläsionen zu Studienbeginn weder CR noch Krankheitsprogression) aufwiesen. Die Auswertungen zur intrakraniellen klinischen Benefitrate zeigen außerdem, dass die Dauer der Krankheitsstabilisierung im Gehirn im Ceritinib-Arm länger war als im Chemotherapie-Arm. So blieb die intrakranielle klinische Benefitrate nach 12 Wochen, 18 Wochen und 24 Wochen unter Ceritinib nahezu vollständig stabil (70,5% bzw. 67,2% bzw. 62,3%), während unter der Chemotherapie eine deutliche Abnahme zu beobachten war (65,0% bzw. 56,7% bzw. 48,3%). Dementsprechend war die intrakranielle klinische Benefitrate nach 24 Wochen in der Ceritinib-Gruppe deutlich höher als in der Kontrollgruppe (62,3% vs. 48,3%; p = 0,1224). Die mediane Dauer des intrakraniellen Ansprechens lag bei 16,6 Monaten in der Ceritinib-Gruppe bzw. bei 18,4 Monaten in der Kontrollgruppe, die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens für mindestens 12 Monate lag bei 60,4% unter der Ceritinib-Therapie bzw. 54,9% unter der Chemotherapie (Abbildung 4-10). Allerdings ist die Schätzung aufgrund der geringen Zahl der Patienten, die unter der Chemotherapie überhaupt ein Ansprechen erreichten, nur wenig aussagekräftig. Zusammenfassend belegen die Ergebnisse der ASCEND-4-Studie somit die überlegene intrakranielle Wirksamkeit von Ceritinib gegenüber der Platin-basierten Kombinationschemotherapie.

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

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

4.3.1.3.1.5 Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

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

Studie	Operationalisierung
ASCEND-4	Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung*, wobei eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Mit dem QLQ-C30-Fragebogen der EORTC werden über 30 Fragen die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst. Er besteht aus einer Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität), fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) und einigen Symptomskalen bzw. Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome (Fatigue, Dyspnoe, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Diarrhö) sowie finanzielle Schwierigkeiten erfassen. Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Bei den für die Erfassung der Krankheitssymptomatik herangezogenen Symptomskalen bzw. Einzel-Items zeigen dabei höhere Werte eine stärker ausgeprägte Symptomatik an. Der Fragebogen wurde beim Screening, zu Beginn des 2. und des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 33 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression ausgefüllt. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin patientenberichtete Zielgrößen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft erhoben.

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

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

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

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

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

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
ASCEND-4	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (16,6 Monate vs. 8,1 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-120 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

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

Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-C30 **Datenschnitt: 24. Juni 2016**	**ASCEND-4**	
	Ceritinib (N= 189)	**Chemotherapie (N= 187)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Fatigue		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	56 (29,6)	62 (33,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	24,9 [23,4 – n. e.]	13,9 [11,1 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,52 [0,36 – 0,76]	
p-Wert[‡]	< 0,001	

Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-C30 **Datenschnitt: 24. Juni 2016**	**ASCEND-4**	
	Ceritinib (N= 189)	**Chemotherapie (N= 187)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Dyspnoe		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	29 (15,3)	29 (15,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	32,2 [n. e. – n. e.]	21,7 [16,6 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,60 [0,35 – 1,01]	
p-Wert‡	0,053	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Schmerzen		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	41 (21,7)	51 (27,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [23,4 – n. e.]	17,0 [13,9 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,41 [0,27 – 0,64]	
p-Wert‡	< 0,001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Schlaflosigkeit		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	24 (12,7)	24 (12,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [19,0 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,56 [0,31 – 1,00]	
p-Wert‡	0,047	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Appetitverlust		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	39 (20,6)	50 (26,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [24,0 – n. e.]	20,8 [13,8 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,46 [0,30 – 0,72]	
p-Wert‡	< 0,001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Übelkeit/Erbrechen		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	52 (27,5)	49 (26,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	27,4 [23,4 – n. e.]	n. e. [13,9 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,68 [0,46 – 1,03]	
p-Wert‡	0,063	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Obstipation		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	28 (14,8)	22 (11,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	27,4 [26,0 – 33,6]	n. e. [20,3 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,72 [0,40 – 1,29]	
p-Wert‡	0,273	

Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-C30 **Datenschnitt: 24. Juni 2016**	**ASCEND-4**	
	Ceritinib (N= 189)	**Chemotherapie (N= 187)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Diarrhö		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	77 (40,7)	16 (8,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	19,5 [15,1 – 24,9]	n. e. [19,4 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	3,36 [1,95 – 5,80]	
p-Wert‡	< 0,001	

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

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

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

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

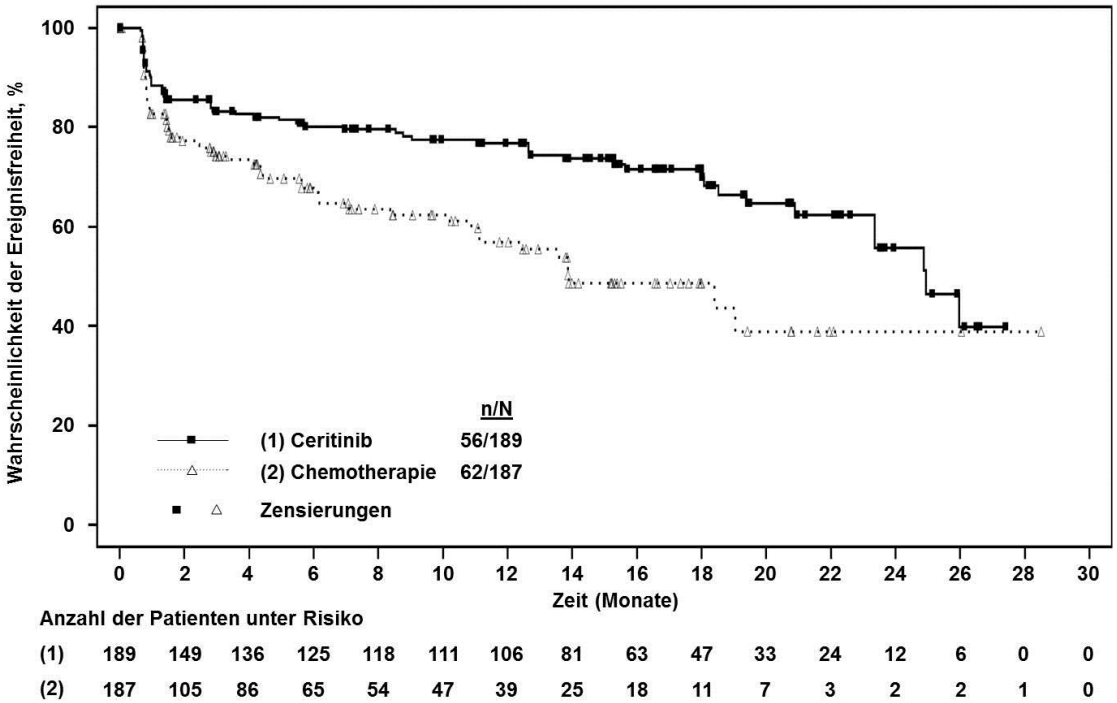

Abbildung 4-11: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Fatigue – Kaplan-Meier-Kurven

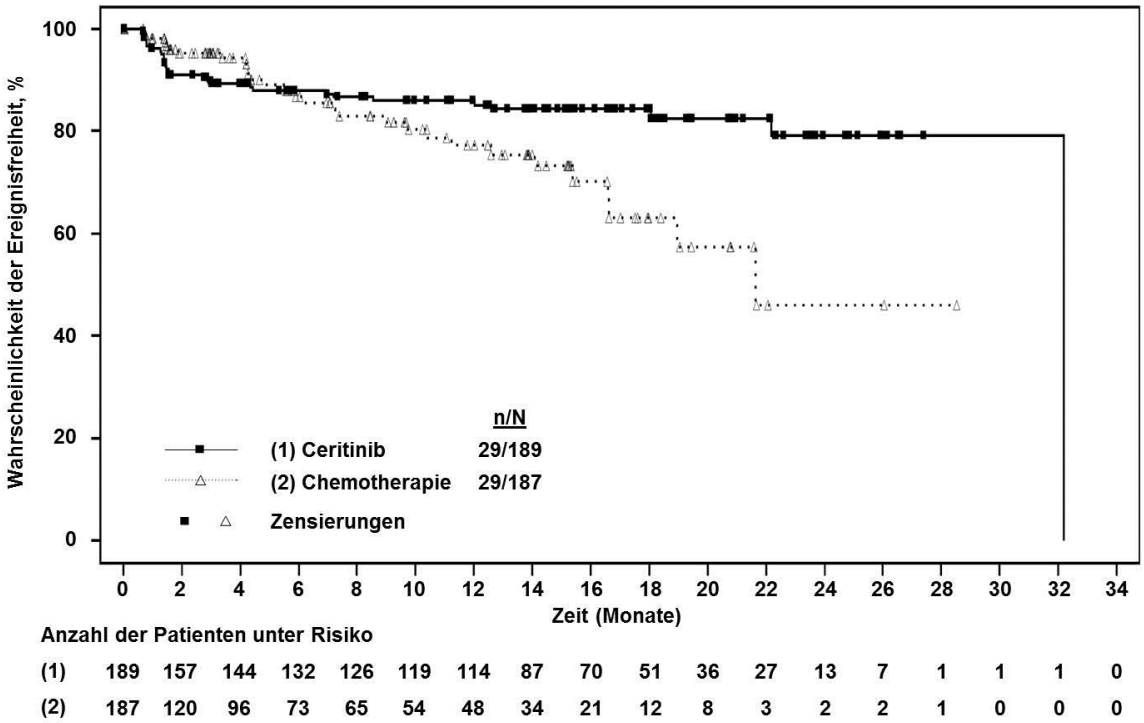

Abbildung 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dyspnoe – Kaplan-Meier-Kurven

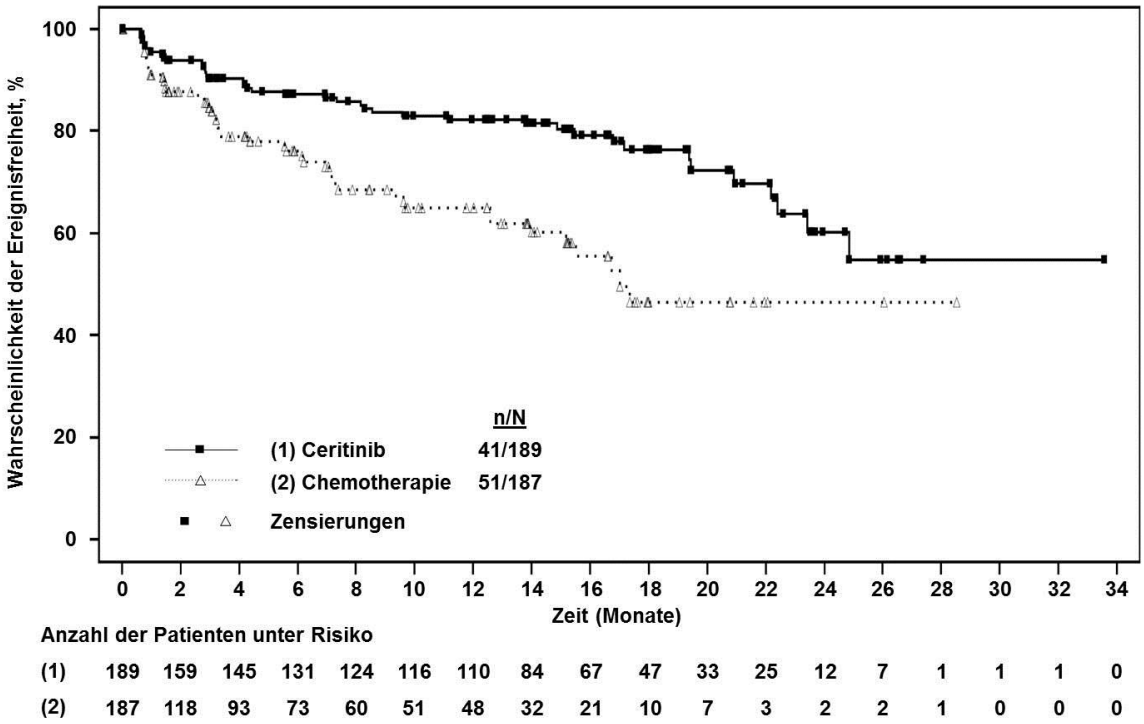

Abbildung 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen – Kaplan-Meier-Kurven

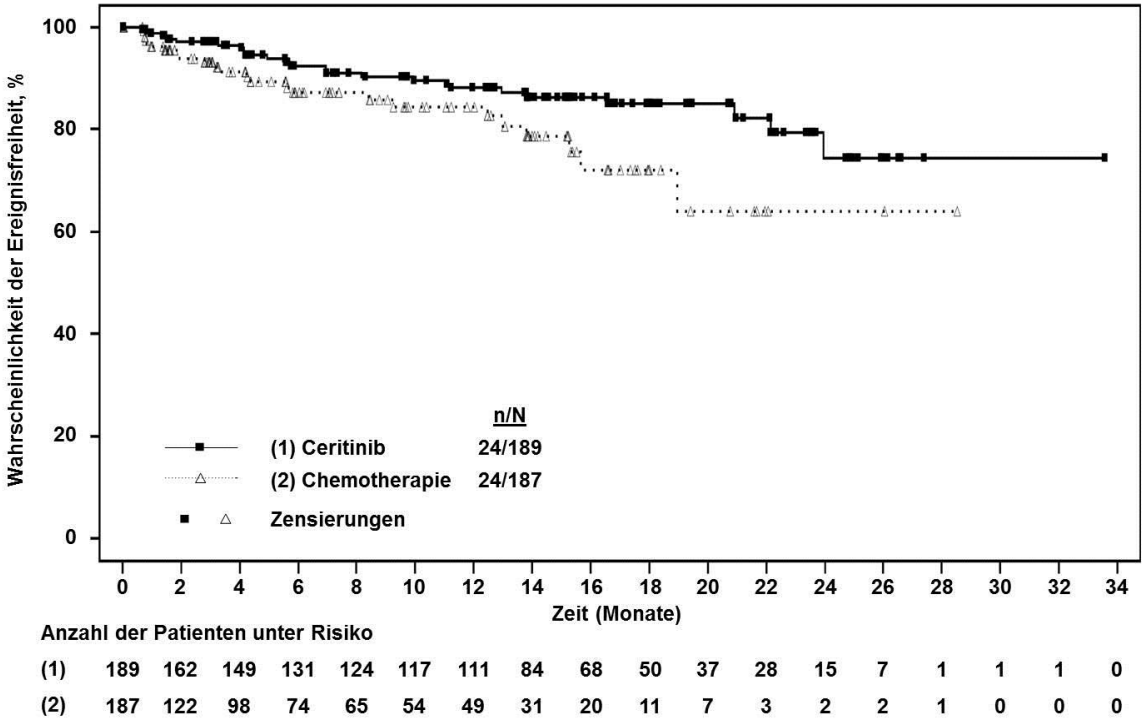

Abbildung 4-14: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schlaflosigkeit – Kaplan-Meier-Kurven

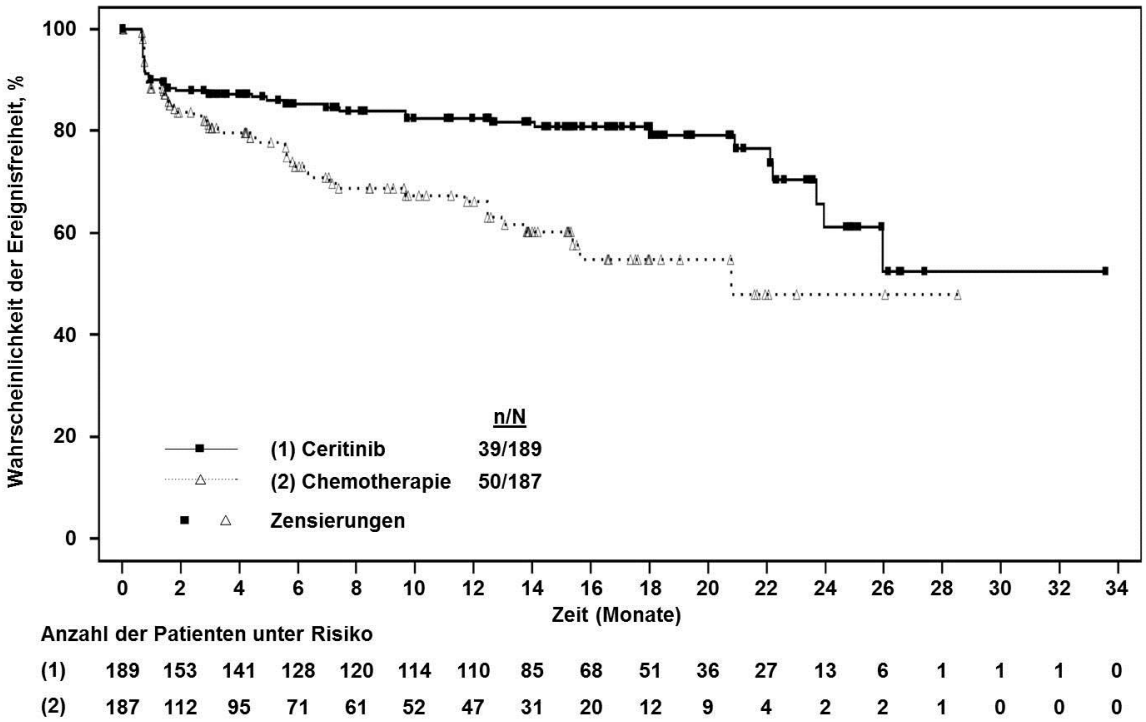

Abbildung 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Appetitverlust – Kaplan-Meier-Kurven

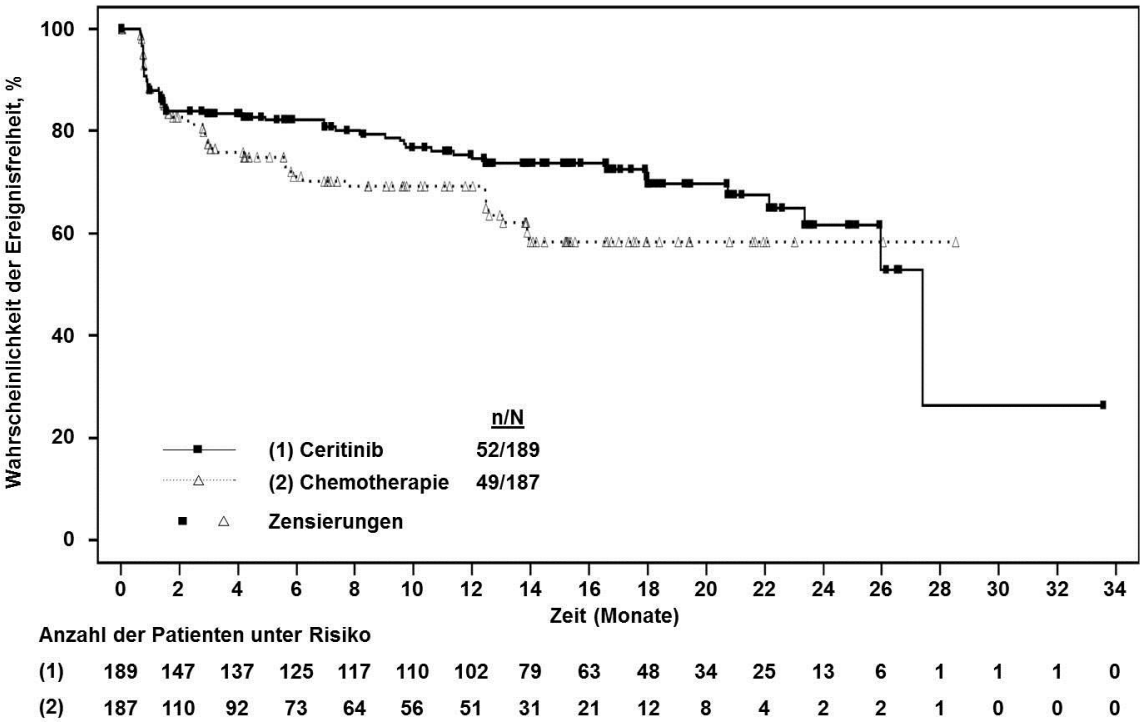

Abbildung 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übelkeit/Erbrechen – Kaplan-Meier-Kurven

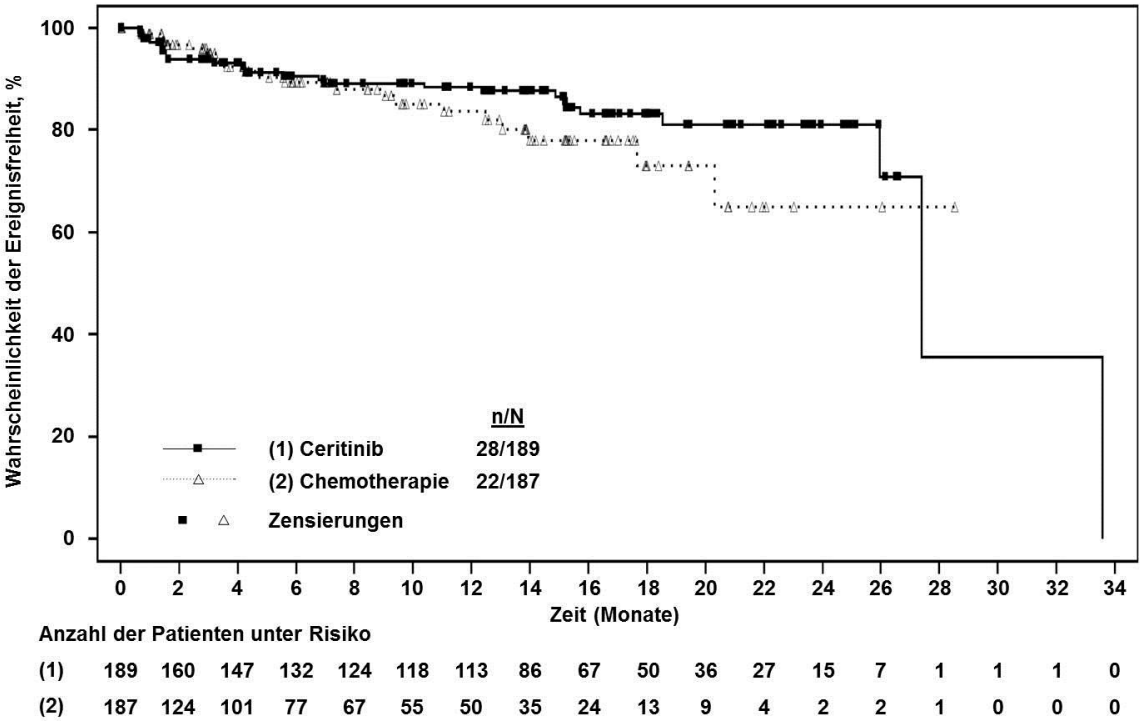

Abbildung 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Obstipation – Kaplan-Meier-Kurven

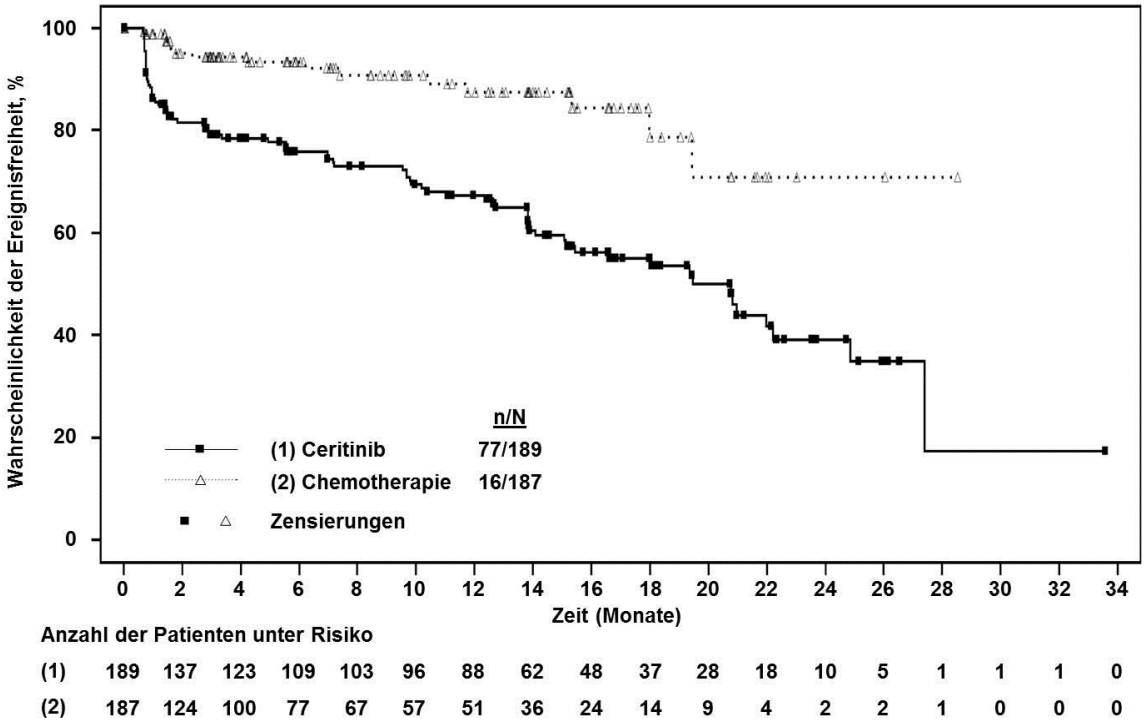

Abbildung 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Diarrhö – Kaplan-Meier-Kurven

Krankheitsbedingte Symptome wurden in der ASCEND-4-Studie mit Hilfe des QLQ-C30-Fragebogens der EORTC erhoben (42). Der Fragebogen umfasst neben einer Globalskala sowie fünf Funktionsskalen zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch einige Symptomskalen sowie Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome wie Fatigue, Dyspnoe, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Übelkeit/Erbrechen, Obstipation und Diarrhö erfassen (48). Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Symptomskalen des Fragebogens zur Erhebung der Krankheitssymptome herangezogen. Die einzelnen Skalen können jeweils Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte eine stärker ausgeprägte Symptomatik anzeigen (132).

Die Erhebung der Daten erfolgte beim Screening, zu Beginn des 2. und des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 33 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression. Da das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (16,6 Monate vs. 8,1 Monate), muss von einer erheblich längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm ausgegangen werden. Um die variablen Beobachtungszeiten der Patienten adäquat zu berücksichtigen, erfolgte die Auswertung der Ergebnisse gemäß der vom IQWiG angewendeten Methodik auf Basis von Überlebenszeitanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik) (37-39;59). Dargestellt ist jeweils die Zeit bis zum Auftreten

einer klinisch relevanten Verschlechterung, wobei eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte aufgrund der Validierung von Osoba und Kollegen als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen wurde (51).

Wie die in Tabelle 4-28 dargestellten Ergebnisse der ASCEND-4-Studie belegen, war die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik unter Ceritinib in Bezug auf die Mehrzahl der untersuchten Symptome deutlich länger als unter der Chemotherapie (44). Die Zeit bis zum Eintritt einer klinisch relevanten Verschlechterung von Fatigue konnte dabei um 11,0 Monate von 13,9 Monaten im Kontrollarm auf 24,9 Monate im Ceritinib-Arm verlängert werden (HR = 0,52 [0,36-0,76]; p < 0,001). Auch für die Symptome Schmerzen (HR = 0,41 [0,27-0,64]; p < 0,001), Schlaflosigkeit (HR = 0,56 [0,31-1,00]; p = 0,047) und Appetitverlust (HR = 0,46 [0,30-0,72]; p < 0,001) war der Vorteil der Ceritinib-Therapie statistisch signifikant. Die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich dabei bereits innerhalb der ersten Wochen nach Therapiebeginn und blieben über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil (siehe Abbildung 4-11 bis Abbildung 4-18) (44). Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceritinib war dagegen lediglich für Diarrhö zu beobachten (HR = 3,36 [1,95-5,80]; p < 0,001) (Tabelle 4-28) (44).

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

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

4.3.1.3.1.6 Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

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

Studie	Operationalisierung
ASCEND-4	Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung*, wobei eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Der EORTC-QLQ-LC13-Fragebogen ist ein lungenkrebsspezifisches Ergänzungsmodul des EORTC-QLQ-C30, das für die Erkrankung charakteristische Symptome sowie behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse erfasst. Das Instrument bildet die Symptome Dyspnoe, Husten, Bluthusten, Schmerzen (Brust, Arm/Schulter, andere), Haarausfall, Mundschmerzen, periphere Neuropathie und Schluckbeschwerden ab. Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte eine stärker ausgeprägte Symptomatik anzeigen. Der Fragebogen wurde beim Screening, zu Beginn des 2. und des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 33 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression ausgefüllt. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin patientenberichtete Zielgrößen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft erhoben.
* Entsprechend der a priori im Studienprotokoll geplanten Auswertung wurde eine Verschlechterung des Scores um den festgelegten Schwellenwert nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden – anders als im Studienprotokoll vorgesehen – in der vorliegenden Auswertung nicht als Ereignisse gezählt, um eine getrennte Auswertung von Morbiditäts- und Mortalitätskriterien im Rahmen der Nutzenbewertung zu ermöglichen. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie außerdem bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Abkürzungen: EORTC-QLQ-LC13, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13	

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

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

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

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
ASCEND-4	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (16,6 Monate vs. 8,1 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-120 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

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

Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-LC13 **Datenschnitt: 24. Juni 2016**	**ASCEND-4**	
	Ceritinib (N= 189)	**Chemotherapie (N= 187)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Dyspnoe		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	50 (26,5)	47 (25,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	26,0 [22,2 – n. e.]	23,0 [12,6 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,59 [0,39 – 0,90]	
p-Wert‡	0,013	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Husten		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	15 (7,9)	26 (13,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,32 [0,17 – 0,62]	
p-Wert‡	< 0,001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Bluthusten		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	3 (1,6)	4 (2,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,45 [0,10 – 2,05]	
p-Wert‡	0,292	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Schmerzen (Brust)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	18 (9,5)	27 (14,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [26,0 – n. e.]	n. e. [18,1 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,35 [0,19 – 0,65]	
p-Wert‡	< 0,001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Schmerzen (Arm/Schulter)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	29 (15,3)	22 (11,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [25,1 – n. e.]	n. e. [19,4 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,71 [0,40 – 1,26]	
p-Wert‡	0,243	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Schmerzen (andere)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	29 (15,3)	35 (18,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	27,4 [27,4 – n. e.]	26,1 [16,7 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,45 [0,27 – 0,76]	
p-Wert‡	0,002	

Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-LC13 **Datenschnitt: 24. Juni 2016**	**ASCEND-4**	
	Ceritinib (N= 189)	**Chemotherapie (N= 187)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Haarausfall		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	22 (11,6)	42 (22,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [21,7 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,30 [0,18 – 0,52]	
p-Wert‡	< 0,001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Mundschmerzen		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	10 (5,3)	23 (12,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [22,1 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,28 [0,13 – 0,59]	
p-Wert‡	< 0,001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Periphere Neuropathie		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	32 (16,9)	49 (26,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	26,5 [25,1 – n. e.]	17,9 [13,9 – 21,7]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,32 [0,20 – 0,51]	
p-Wert‡	< 0,001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Schluckbeschwerden		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	14 (7,4)	25 (13,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [19,4 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,24 [0,11 – 0,52]	
p-Wert‡	< 0,001	

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

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

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

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

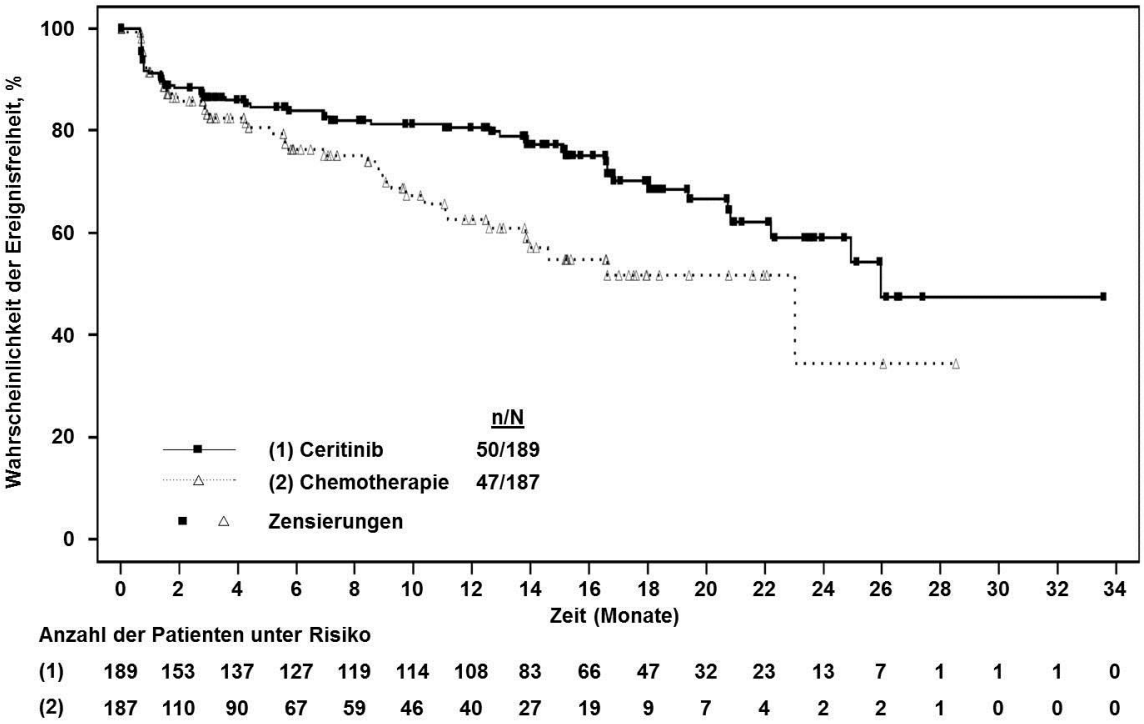

Abbildung 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dyspnoe – Kaplan-Meier-Kurven

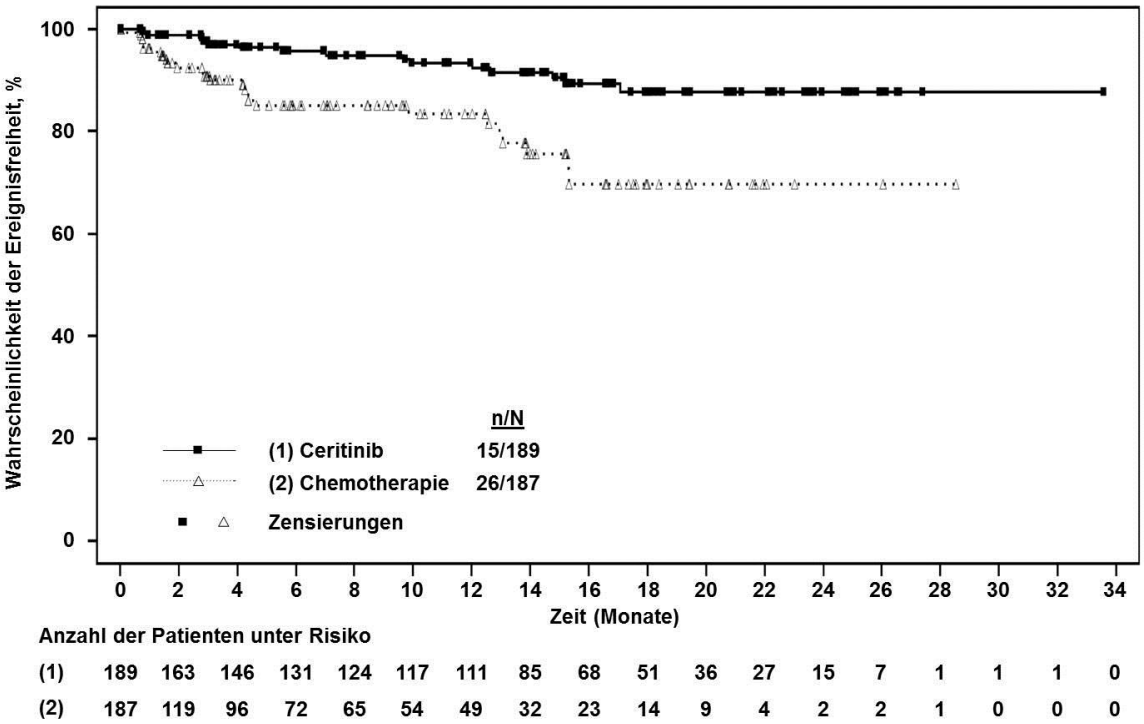

Abbildung 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Husten – Kaplan-Meier-Kurven

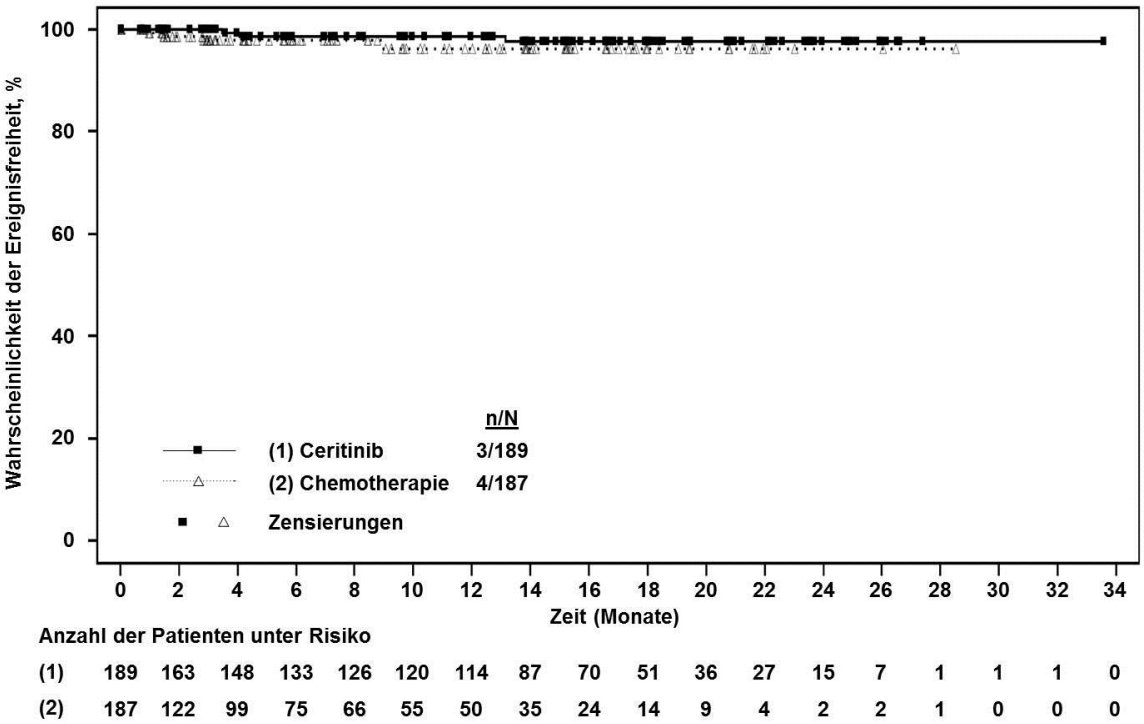

Abbildung 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Bluthusten – Kaplan-Meier-Kurven

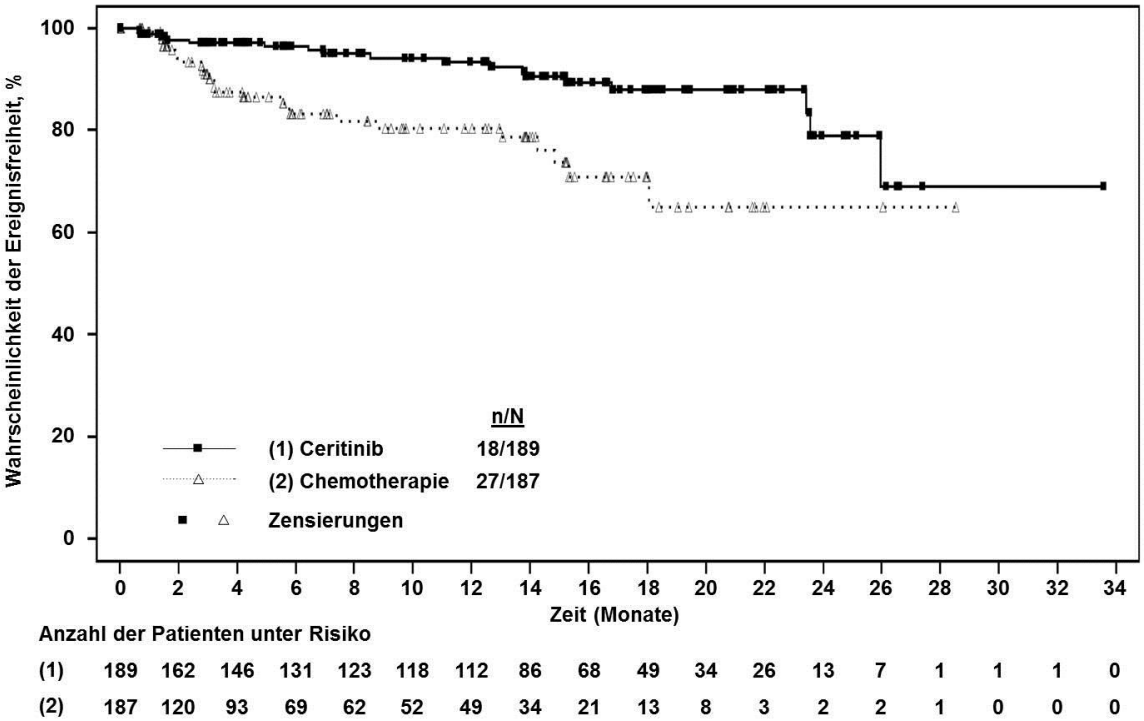

Abbildung 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen (Brust) – Kaplan-Meier-Kurven

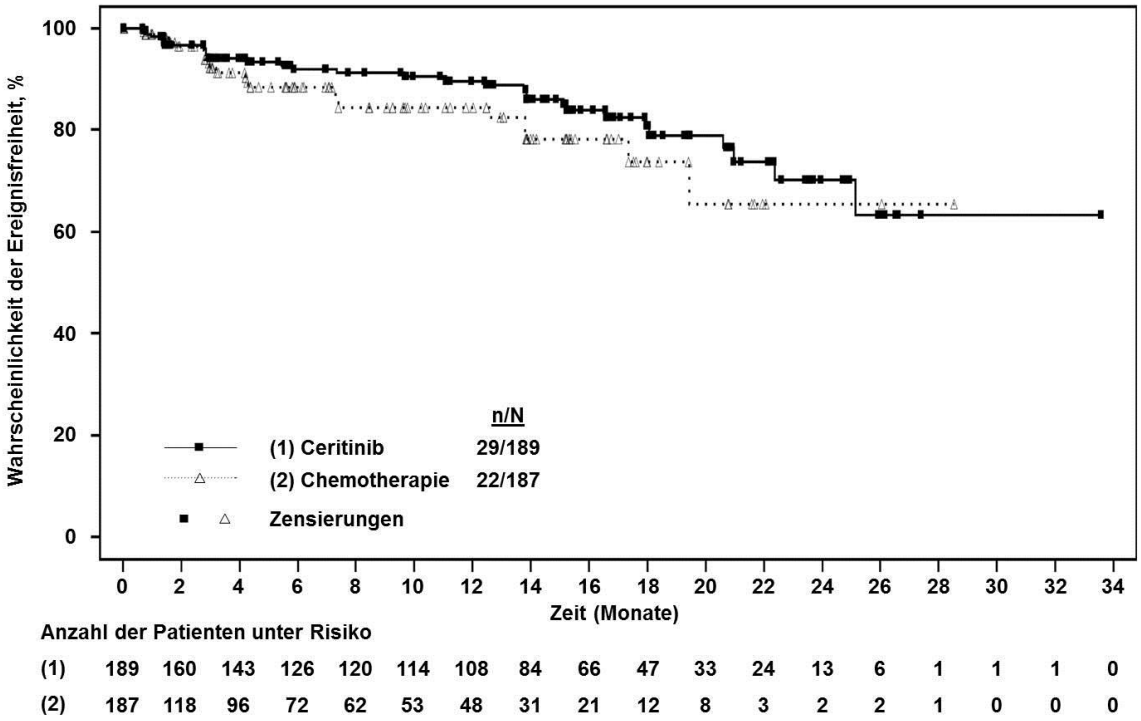

Abbildung 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen (Arm/Schulter) – Kaplan-Meier-Kurven

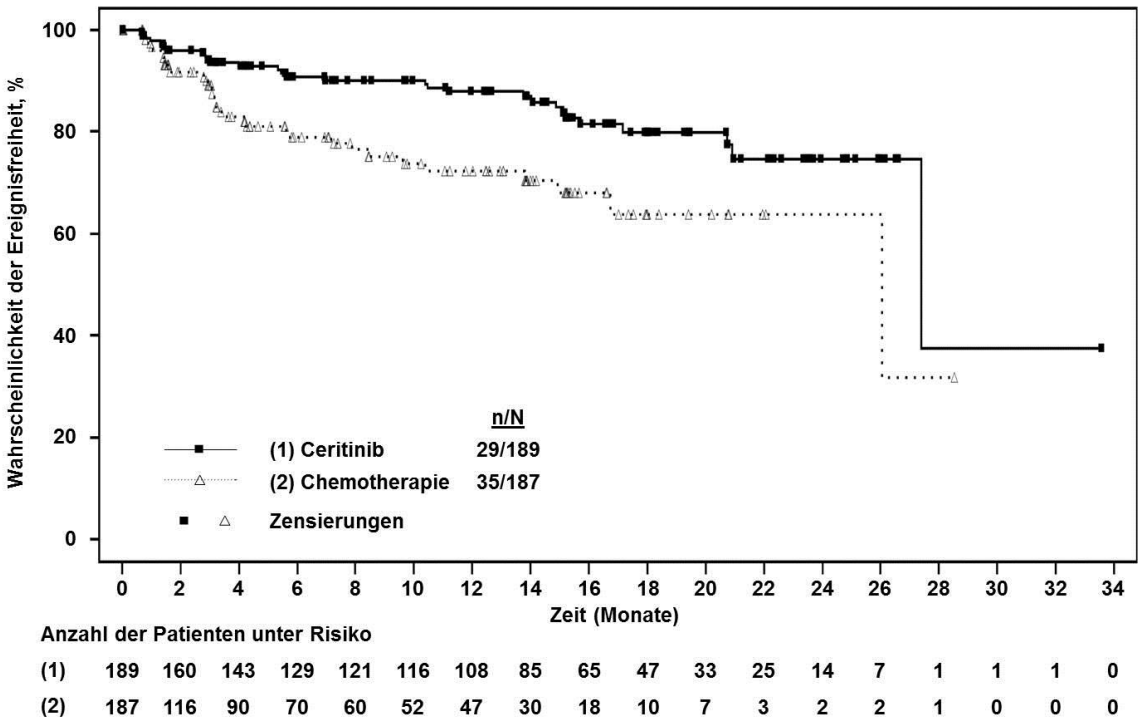

Abbildung 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen (andere) – Kaplan-Meier-Kurven

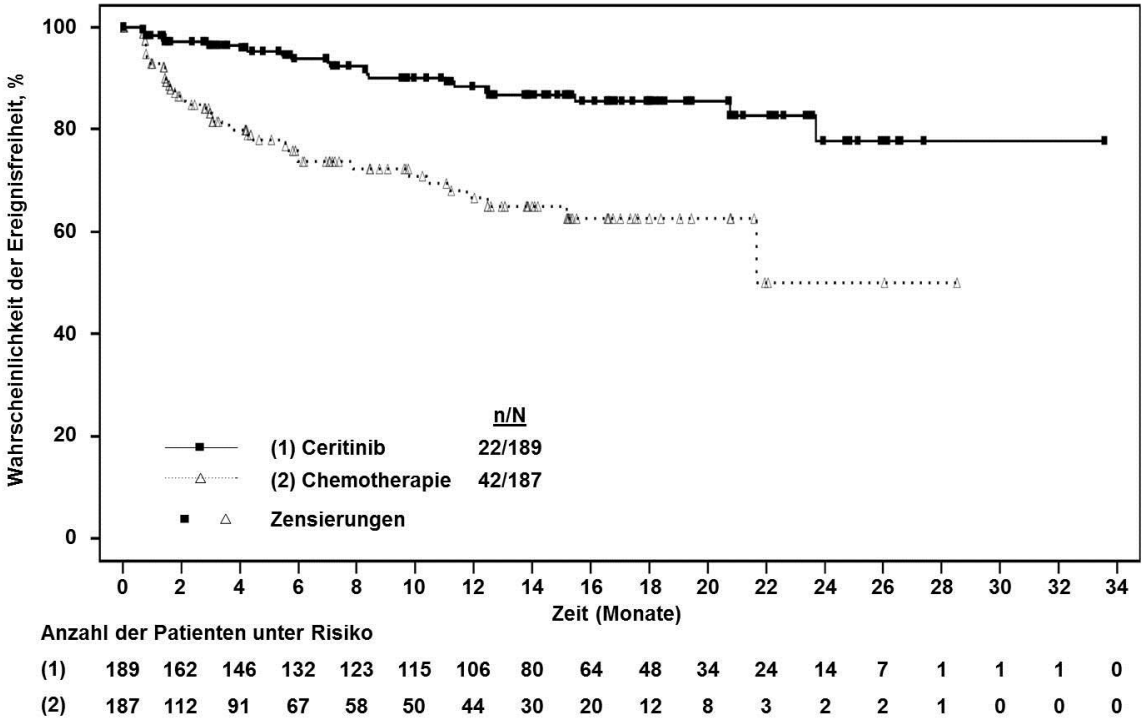

Abbildung 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Haarausfall – Kaplan-Meier-Kurven

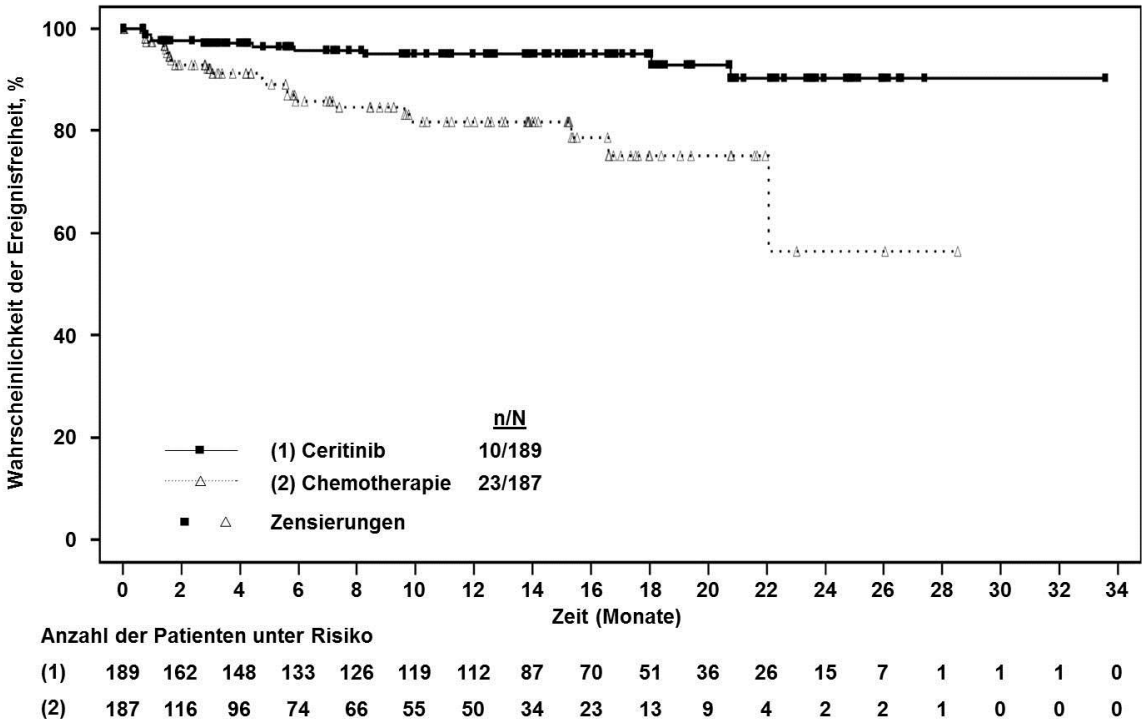

Abbildung 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mundschmerzen – Kaplan-Meier-Kurven

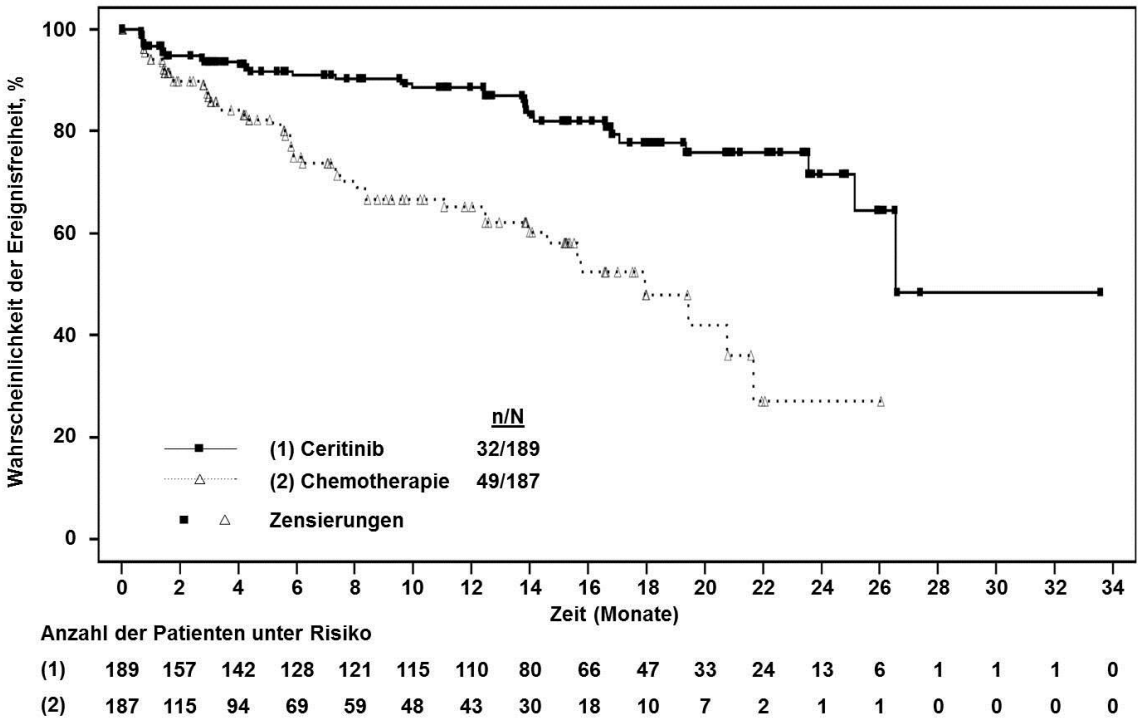

Abbildung 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Periphere Neuropathie – Kaplan-Meier-Kurven

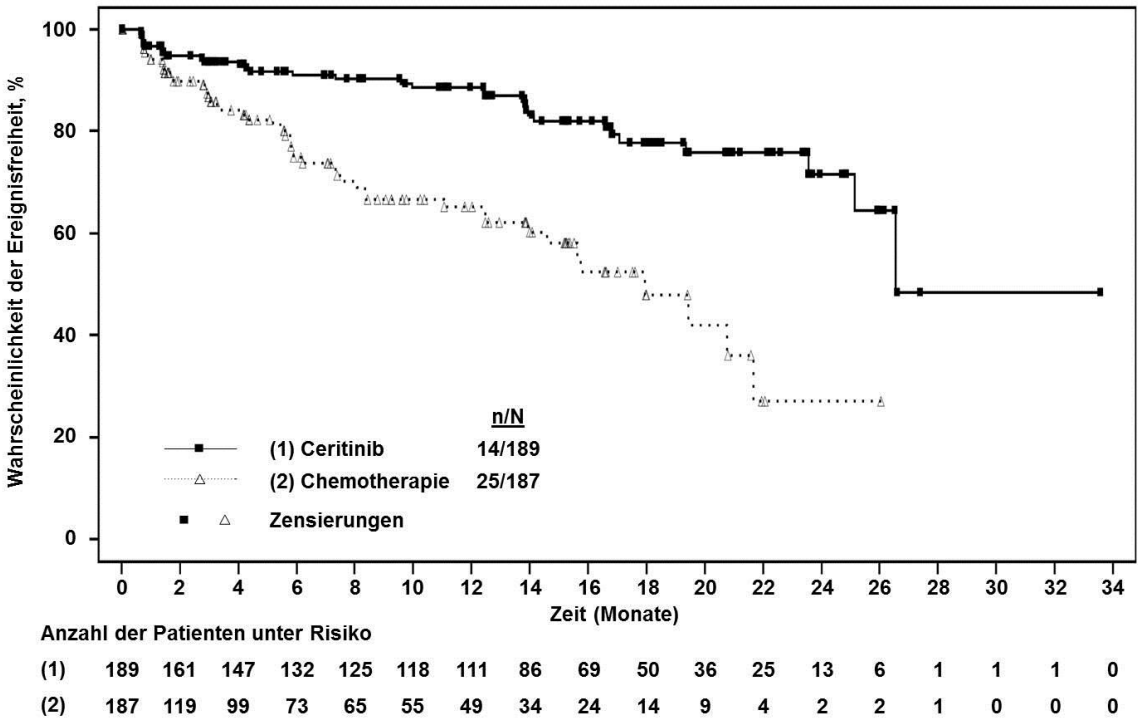

Abbildung 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schluckbeschwerden – Kaplan-Meier-Kurven

Um auch charakteristische Symptome von Lungenkrebs-Patienten zu erfassen, wurde in der ASCEND-4-Studie zusätzlich der EORTC-QLQ-LC13 eingesetzt (42), ein indikations-spezifisches Ergänzungsmodul des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens, über das die Symptome Dyspnoe, Husten, Bluthusten, Schmerzen (Brust, Arm/Schulter, andere), Haarausfall, Mund-schmerzen, periphere Neuropathie und Schluckbeschwerden abgefragt werden (57). Die einzelnen Skalen des Fragebogens können jeweils Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte für eine höhere Symptomlast stehen (132). Analog zur Auswertung des EORTC-QLQ-C30 in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 erfolgte die Auswertung des EORTC-QLQ-LC13 auf Basis von Überlebenszeitanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik). Gemäß der Vorgehensweise des IQWiG wurde auch hier eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (38;39;51;59).

Die Auswertung des EORTC-QLQ-LC13 ergab, dass unter der Ceritinib-Therapie Vorteile nicht nur in Bezug auf generelle Symptome einer Krebserkrankung, sondern auch hinsichtlich spezifischer Symptome des Lungenkarzinoms erzielt werden konnten (Tabelle 4-31) (44). Für acht der zehn Items zeigte sich auf Basis der Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ceritinib. Wie bei der Erhebung der Daten mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30 erwies sich Ceritinib im Hinblick auf das Symptom Schmerzen als deutlich überlegen. Sowohl für Schmerzen (Brust) als auch für Schmerzen (andere) konnte ein statistisch signifikanter Vorteil der Ceritinib-Therapie nachgewiesen werden (HR = 0,35 [0,19-0,65]; p < 0,001 und HR = 0,45 [0,27-0,76]; p = 0,002). Auch für Husten und Dyspnoe, die zusammen mit Schmerzen zu den häufigsten und am stärksten belastenden Symptomen des Lungenkarzinoms zählen (46;133-135), war die Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung unter Ceritinib signifikant länger als unter der Chemotherapie (0,32 [0,17-0,62]; p < 0,001 und HR = 0,59 [0,39-0,90]; p = 0,013). Darüber hinaus trat eine Verschlechterung von Haarausfall (HR = 0,30 [0,18-0,52]), Mundschmerzen (HR = 0,28 [0,13-0,59]), periphere Neuropathie (HR = 0,32 [0,20-0,51]) sowie Schluckbeschwerden (HR = 0,24 [0,11-0,52]) unter Ceritinib signifikant später ein als unter der Platin-basierten Kombinationschemotherapie (jeweils p < 0,001). Die Separierung der Kaplan-Meier-Kurven war dabei bereits wenige Wochen nach Therapiebeginn zu beobachten und blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten (siehe Abbildung 4-19 bis Abbildung 4-28) (44). Zusammen mit den Ergebnissen zum EORTC-QLQ-C30 belegen die vorgelegten Daten damit die klare Überlegenheit von Ceritinib gegenüber der Chemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed bzw. Carboplatin und Pemetrexed in Bezug auf eine umfassende Kontrolle sowohl genereller als auch Lungenkrebs-spezifischer Krankheitssymptome.

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

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

4.3.1.3.1.7 Krankheitssymptomatik (LCSS) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

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

Studie	Operationalisierung
ASCEND-4	Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung[*], wobei eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse dargestellt, im Rahmen derer eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung definiert wurde. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Der Fragebogen LCSS ist ein indikationsspezifisches Instrument, das die Symptome Fatigue, Dyspnoe, Husten, Bluthusten, Schmerzen und Appetitverlust (Fragen 1 bis 6) abbildet sowie Fragen zum symptombedingten Leiden, zur Aktivitätsbeeinträchtigung und zur allgemeinen Lebensqualität enthält (Fragen 7 bis 9). Zur Auswertung kann neben den Ergebnissen für die Einzel-Items auch der Average Symptom Burden Index (ASBI), bestehend aus dem Mittelwert der 6 Symptomfragen, berichtet werden. Die Einschätzung durch den Patienten erfolgt über eine visuelle Analogskala mit Werten zwischen 0 und 100, wobei höhere Werte für eine stärker ausgeprägte Symptomatik bzw. eine schlechtere Lebensqualität des Patienten stehen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zur Erfassung der Krankheitssymptomatik die Symptomfragen (Fragen 1 bis 6) sowie der ASBI herangezogen. Der Fragebogen wurde beim Screening, zu Beginn des 2. und des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 33 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression ausgefüllt. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin patientenberichtete Zielgrößen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft erhoben.

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

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

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

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

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

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
ASCEND-4	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (16,6 Monate vs. 8,1 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-120 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

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

Krankheitssymptomatik: LCSS **Datenschnitt: 24. Juni 2016**	**ASCEND-4**	
	Ceritinib (N= 189)	**Chemotherapie (N= 187)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Fatigue		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	49 (25,9)	58 (31,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [24,9 – n. e.]	16,6 [12,5 – 23,0]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,51 [0,34 – 0,76]	
p-Wert[‡]	< 0,001	

Krankheitssymptomatik: LCSS **Datenschnitt: 24. Juni 2016**	**ASCEND-4**	
	Ceritinib (N= 189)	**Chemotherapie (N= 187)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Dyspnoe		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	38 (20,1)	39 (20,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	21,9 [16,7 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,56 [0,35 – 0,89]	
p-Wert‡	0,013	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Husten		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	18 (9,5)	29 (15,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [18,0 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,37 [0,20 – 0,67]	
p-Wert‡	< 0,001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Bluthusten		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	3 (1,6)	7 (3,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,24 [0,06 – 0,96]	
p-Wert‡	0,030	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Schmerzen		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	27 (14,3)	36 (19,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	21,7 [17,3 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,45 [0,27 – 0,75]	
p-Wert‡	0,002	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Appetitverlust		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	50 (26,5)	54 (28,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [23,4 – n. e.]	20,8 [13,9 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,60 [0,40 – 0,90]	
p-Wert‡	0,012	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: ASBI		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	28 (14,8)	29 (15,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,60 [0,35 – 1,02]	
p-Wert‡	0,058	

Krankheitssymptomatik: LCSS **Datenschnitt: 24. Juni 2016**	**ASCEND-4**	
	Ceritinib (N= 189)	**Chemotherapie (N= 187)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[**]: Fatigue (Sensitivitätsanalyse)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	38 (20,1)	46 (24,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [24,9 – n. e.]	18,4 [13,9 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,52 [0,33 – 0,80]	
p-Wert[‡]	0,003	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[**]: Dyspnoe (Sensitivitätsanalyse)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	35 (18,5)	24 (12,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [24,9 – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,84 [0,49 – 1,43]	
p-Wert[‡]	0,520	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[**]: Husten (Sensitivitätsanalyse)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	16 (8,5)	25 (13,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [19,4 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,37 [0,20 – 0,71]	
p-Wert[‡]	0,002	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[**]: Bluthusten (Sensitivitätsanalyse)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	2 (1,1)	6 (3,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,19 [0,04 – 0,94]	
p-Wert[‡]	0,024	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[**]: Schmerzen (Sensitivitätsanalyse)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	25 (13,2)	29 (15,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	23,0 [19,4 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,47 [0,27 – 0,82]	
p-Wert[‡]	0,007	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[**]: Appetitverlust (Sensitivitätsanalyse)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	46 (24,3)	46 (24,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [24,0 – n. e.]	26,1 [15,2 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,67 [0,44 – 1,02]	
p-Wert[‡]	0,062	

Krankheitssymptomatik: LCSS **Datenschnitt: 24. Juni 2016**	**ASCEND-4**	
	Ceritinib (N= 189)	**Chemotherapie (N= 187)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[**]: ASBI (Sensitivitätsanalyse)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	22 (11,6)	21 (11,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,60 [0,32 – 1,10]	
p-Wert[‡]	0,096	

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

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

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

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

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

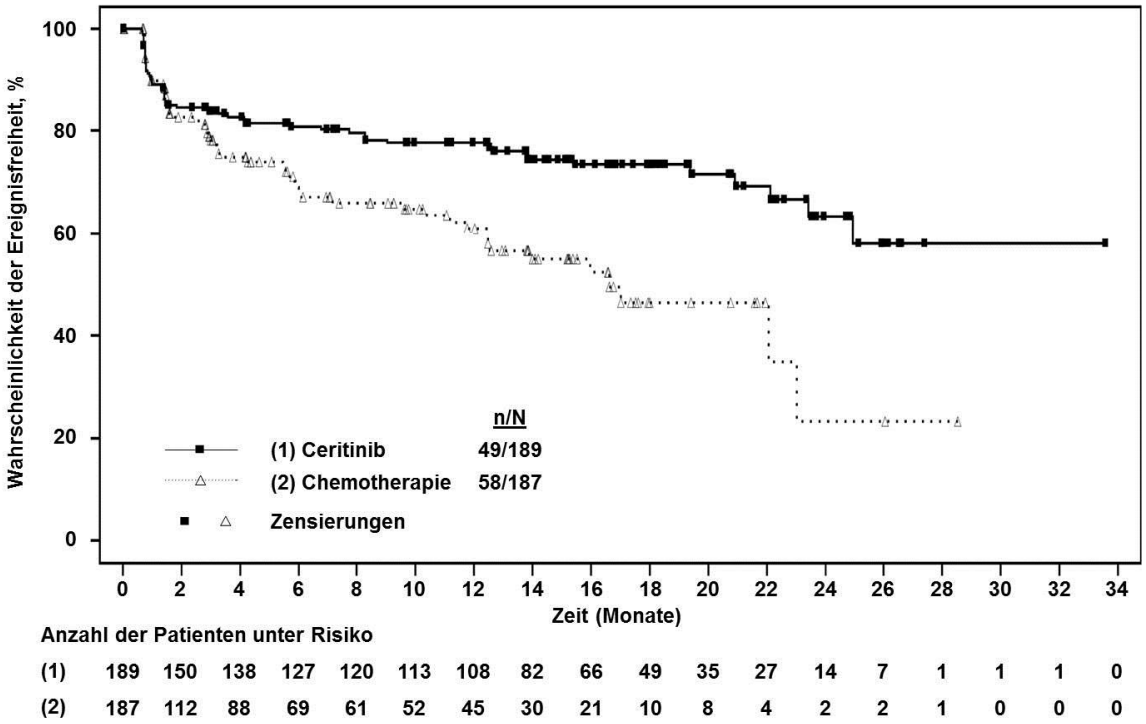

Abbildung 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Fatigue – Kaplan-Meier-Kurven

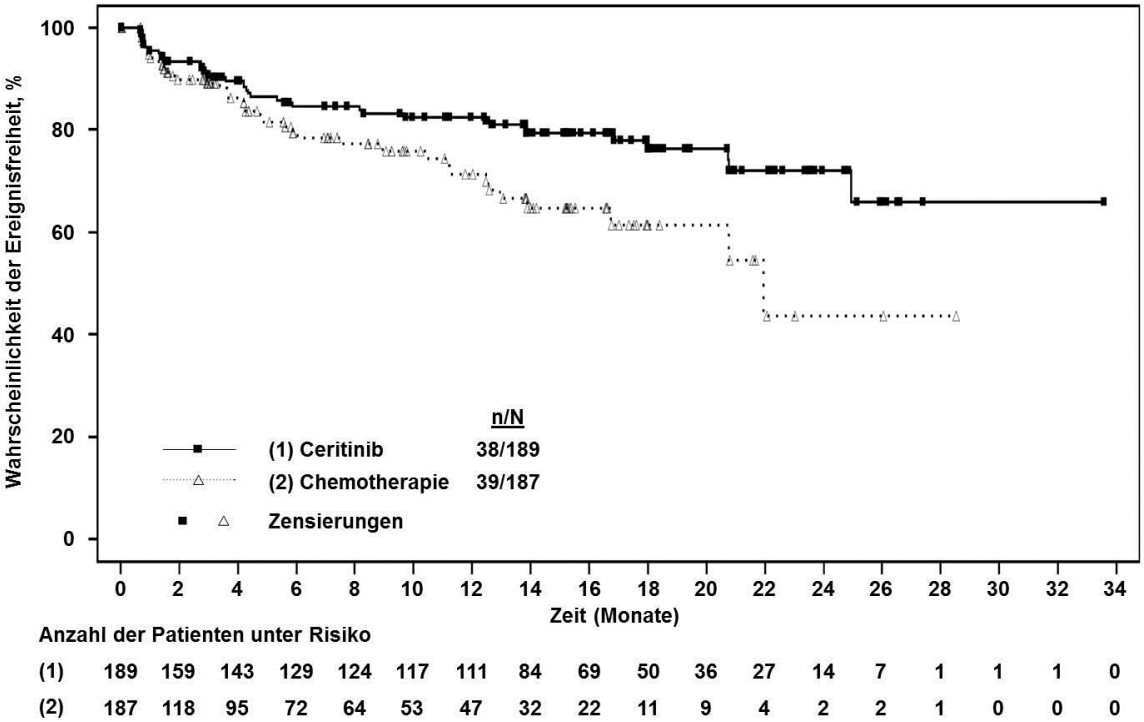

Abbildung 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dyspnoe – Kaplan-Meier-Kurven

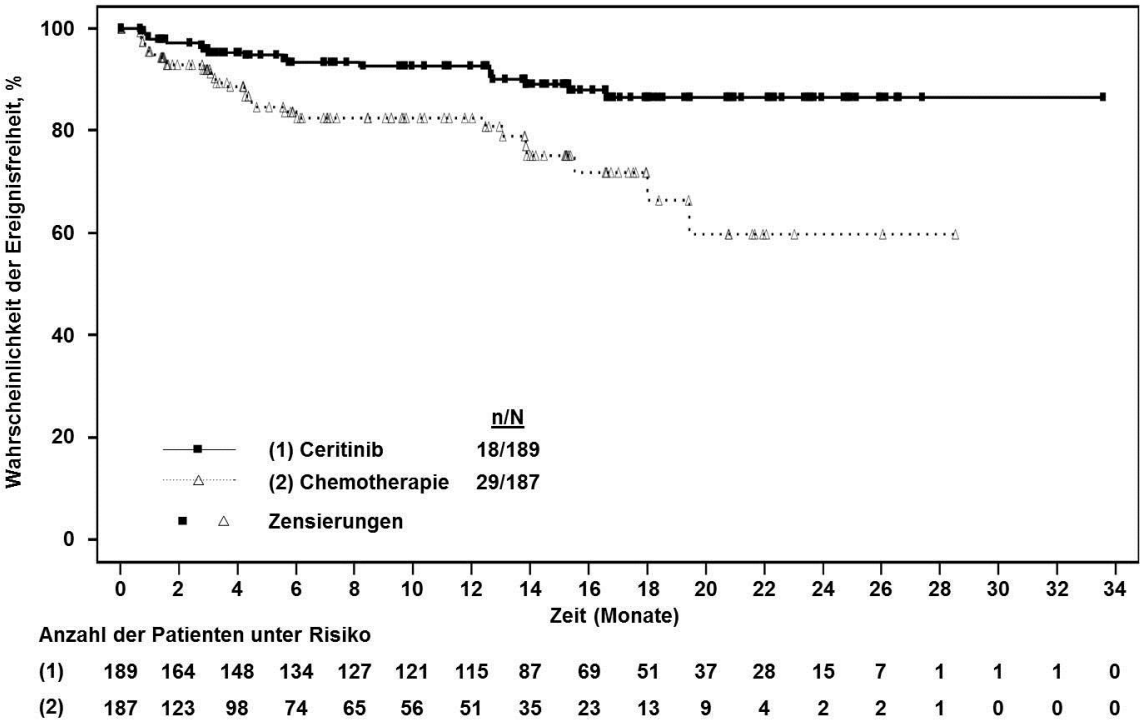

Abbildung 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Husten – Kaplan-Meier-Kurven

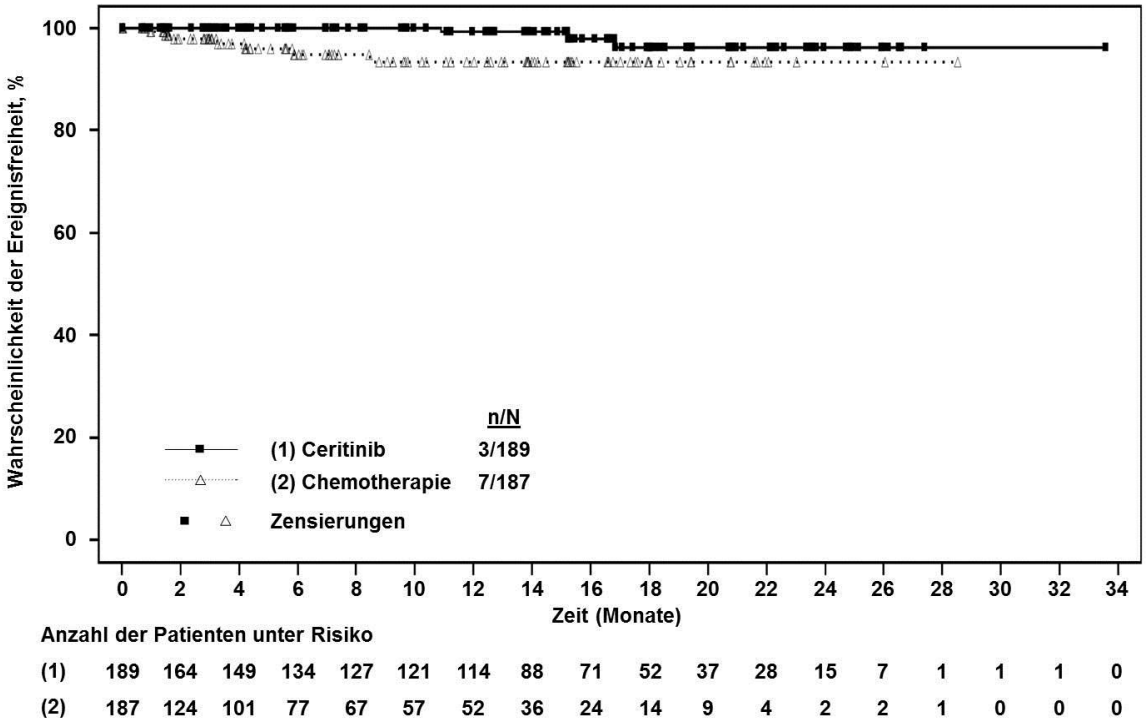

Abbildung 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Bluthusten – Kaplan-Meier-Kurven

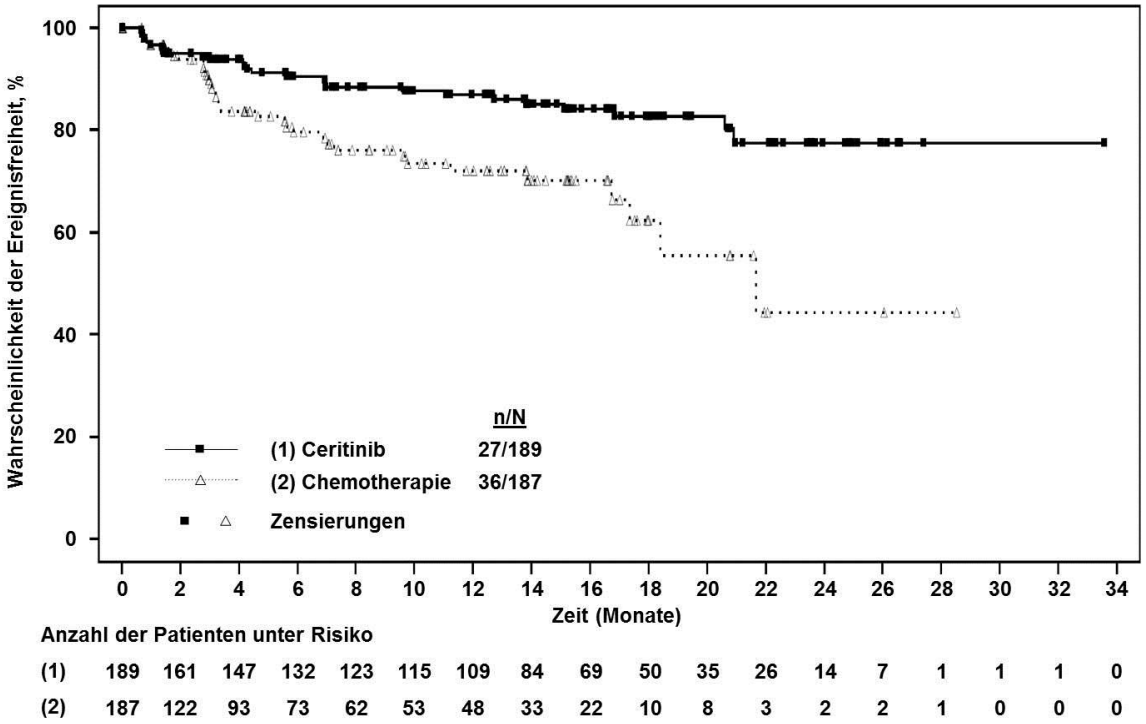

Abbildung 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen – Kaplan-Meier-Kurven

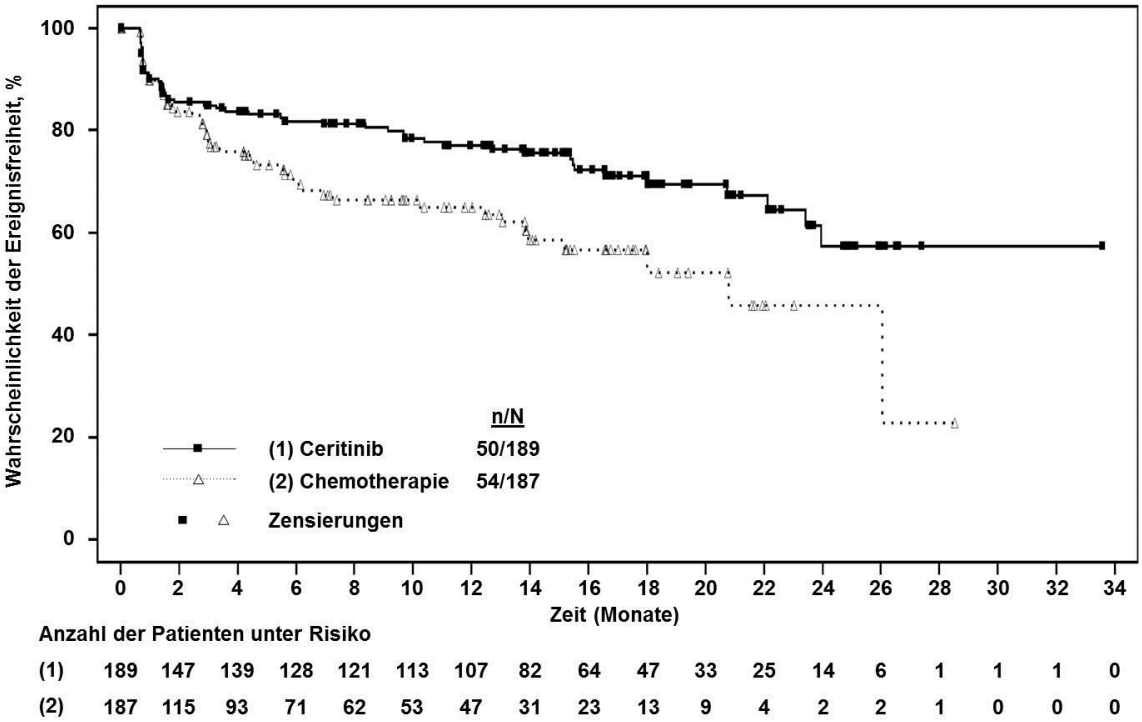

Abbildung 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Appetitverlust – Kaplan-Meier-Kurven

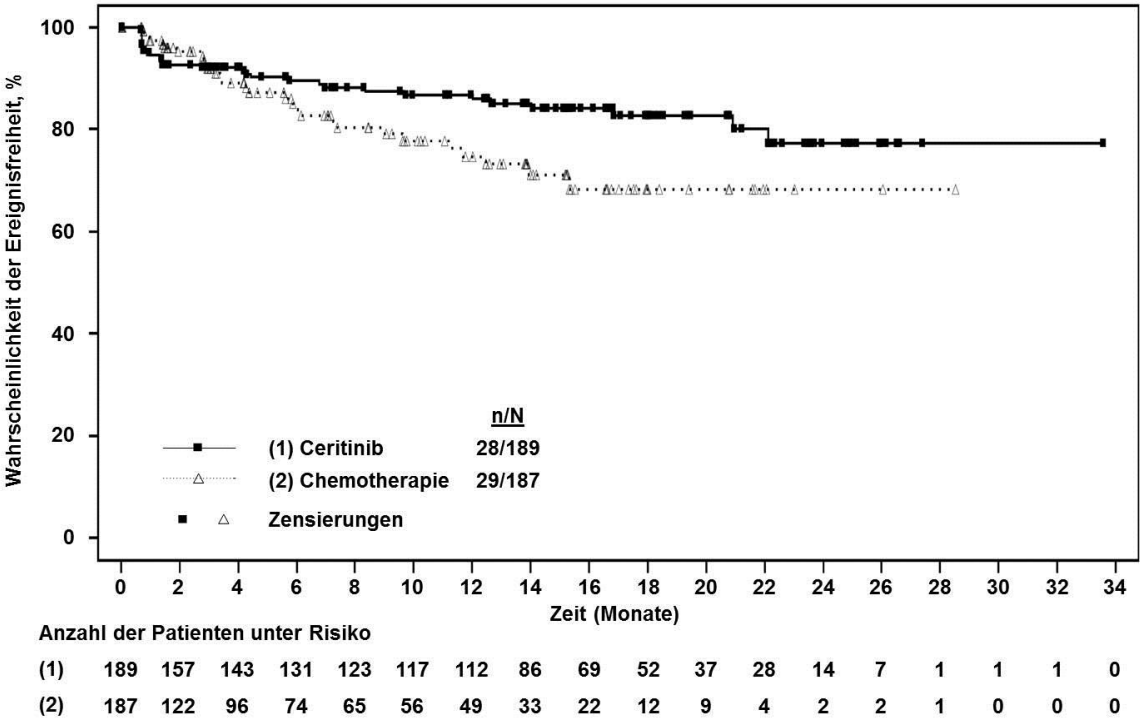

Abbildung 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ASBI – Kaplan-Meier-Kurven

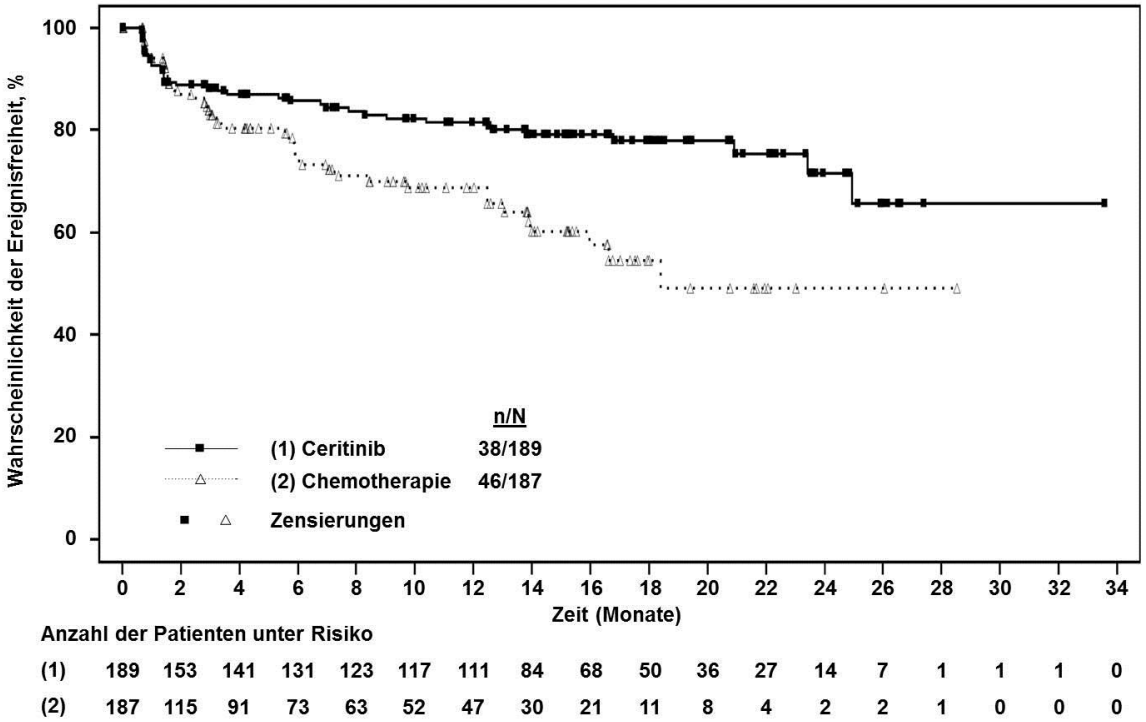

Abbildung 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Fatigue (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven

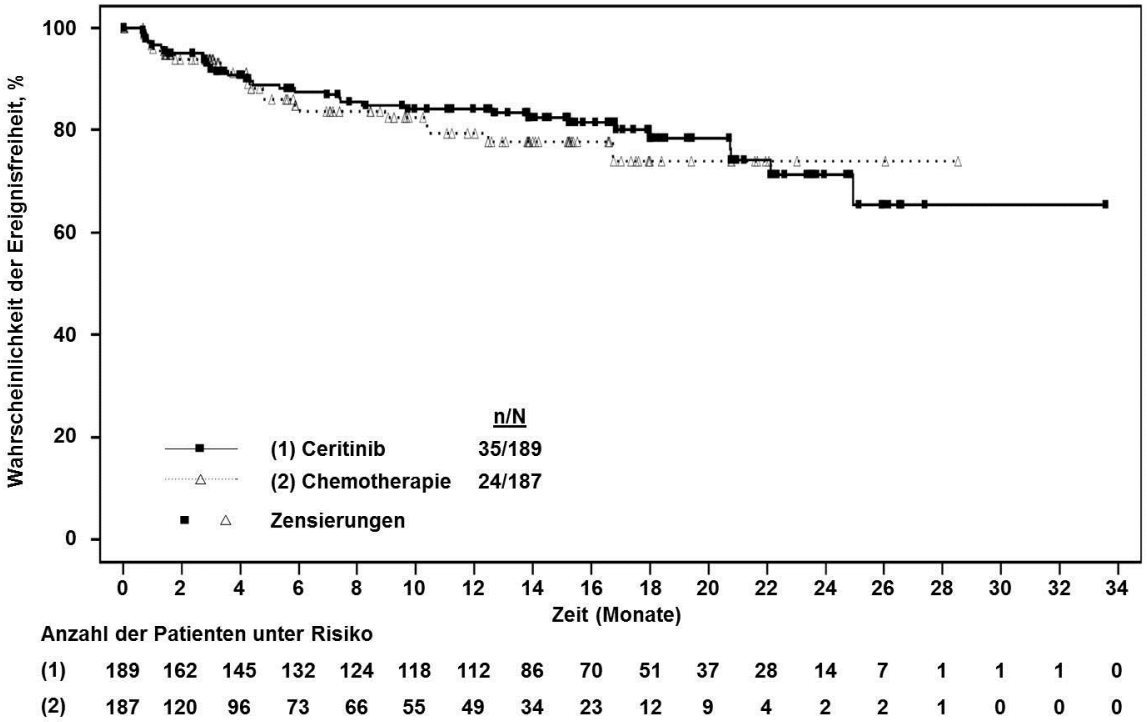

Abbildung 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dyspnoe (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven

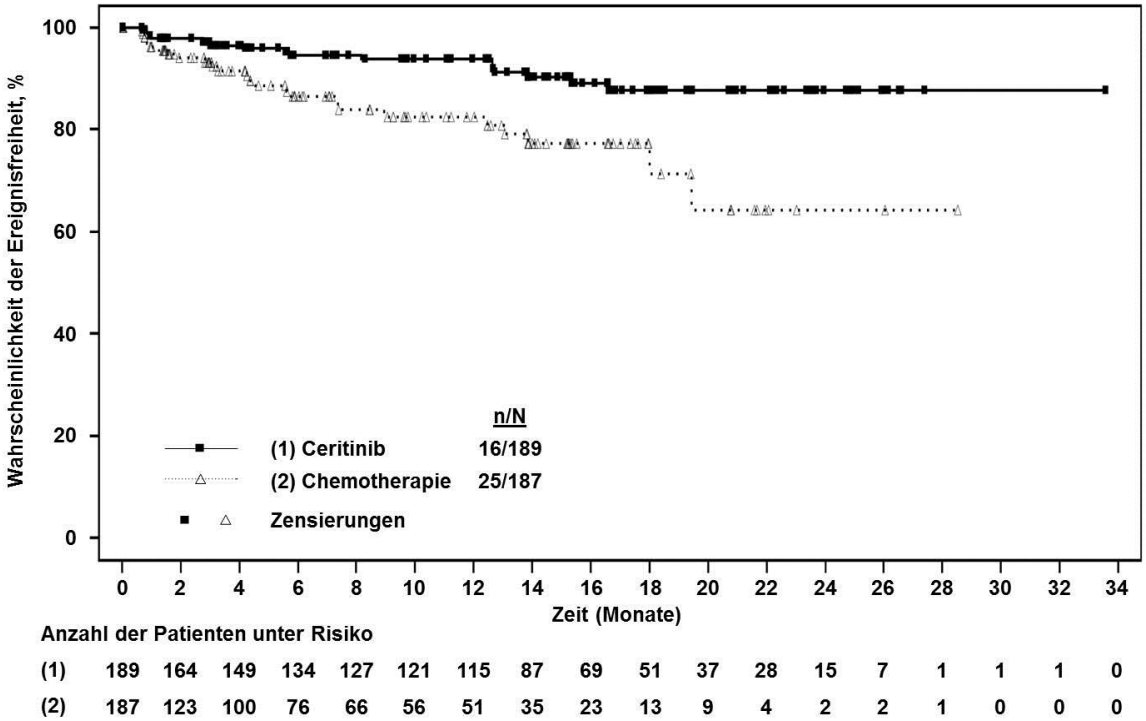

Abbildung 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Husten (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven

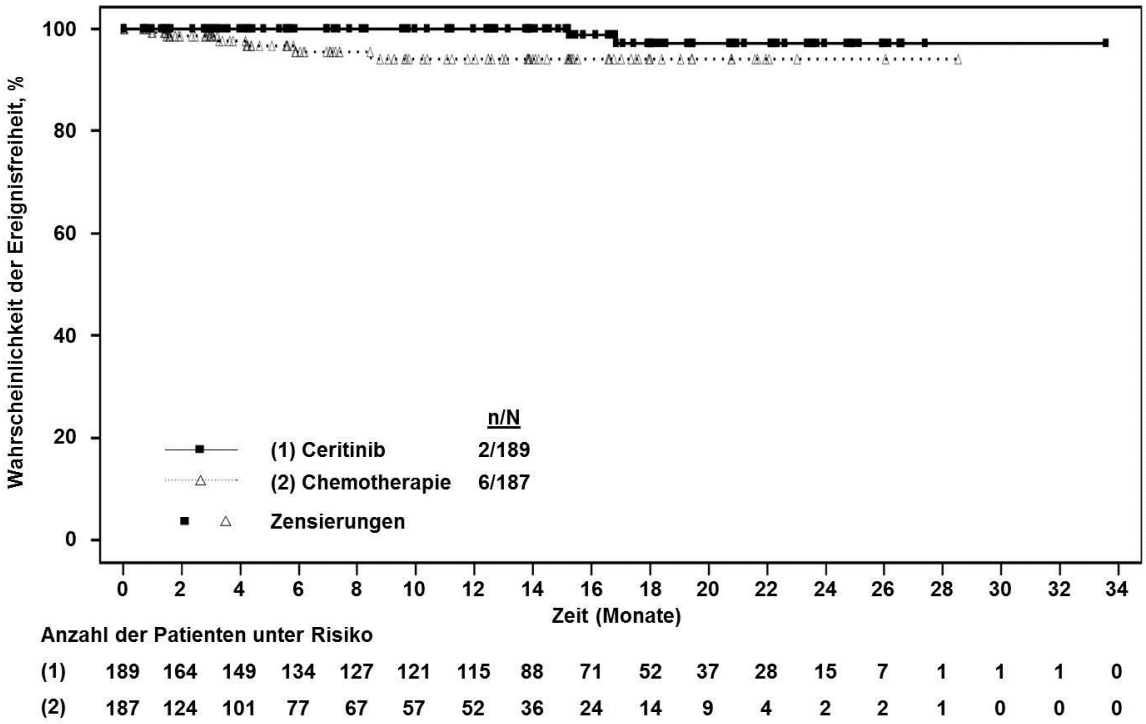

Abbildung 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Bluthusten (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven

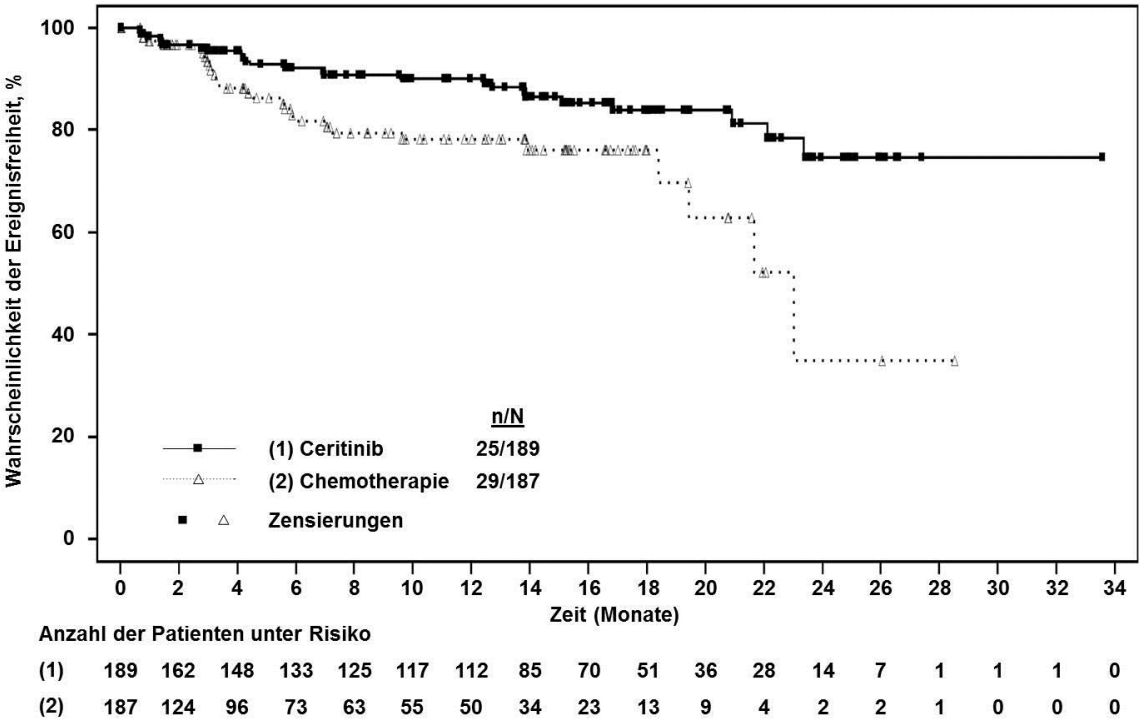

Abbildung 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven

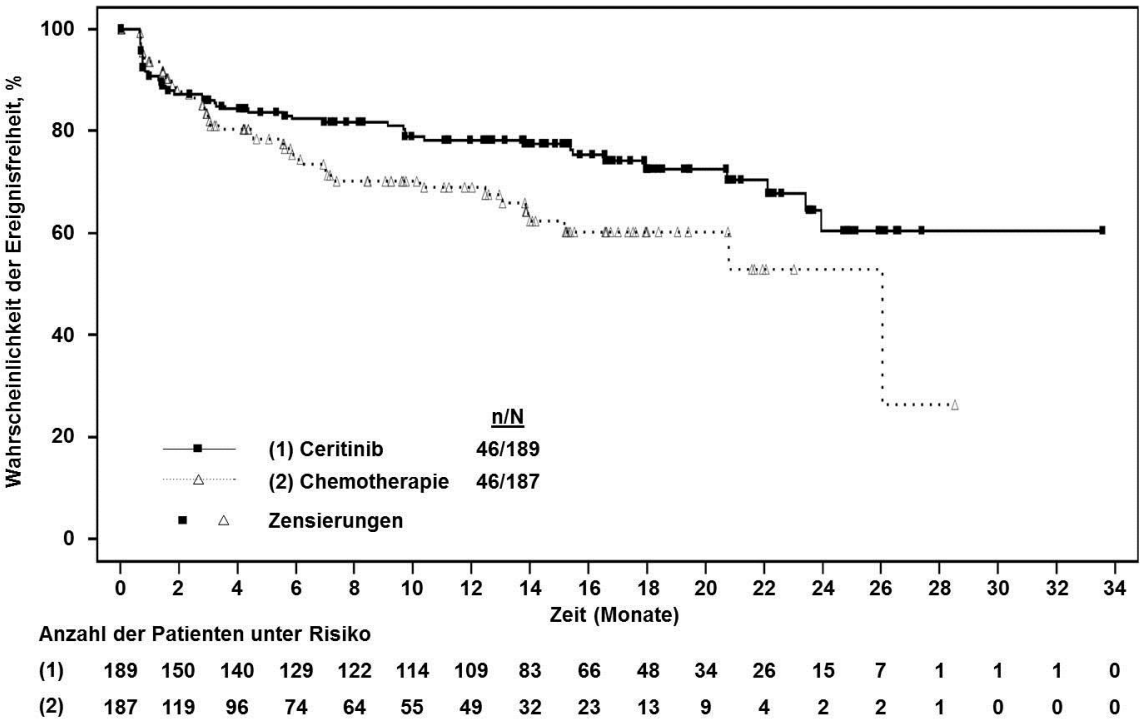

Abbildung 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Appetitverlust (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven

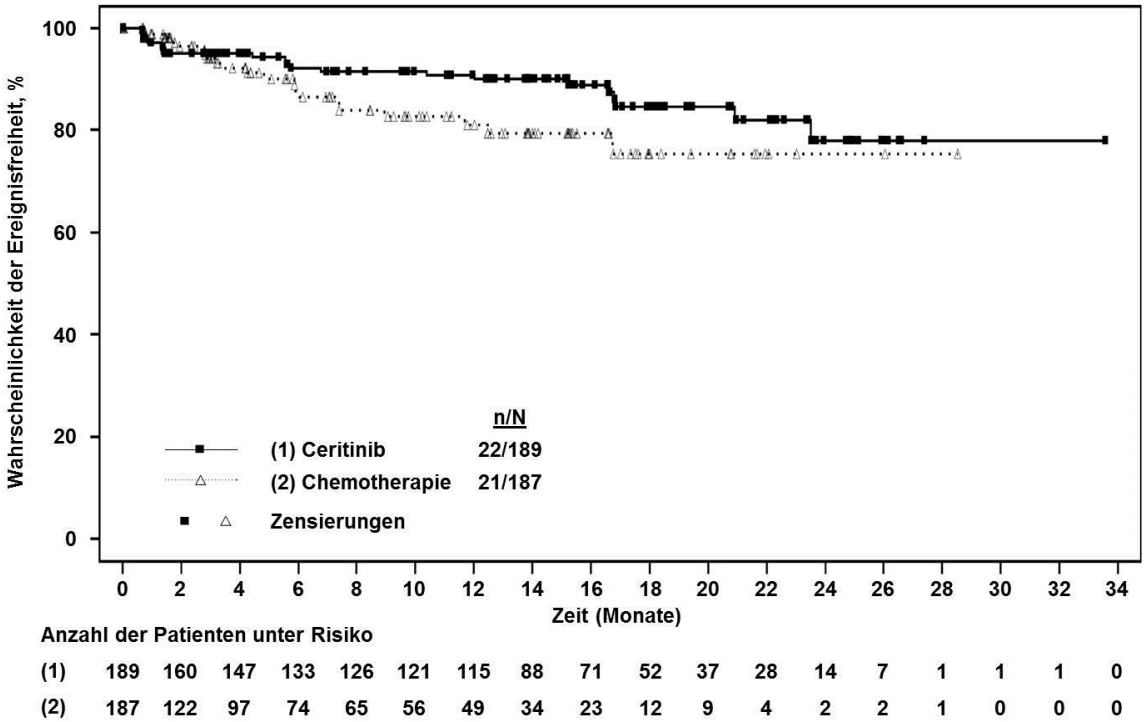

Abbildung 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ASBI (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven

Als weiteres Instrument zur Erfassung krankheitsspezifischer Symptome diente in der Studie ASCEND-4 der Fragebogen LCSS (42), ein lungenkrebsspezifisches Instrument, das neben Fragen zum symptombedingten Leiden, zur Aktivitätsbeeinträchtigung und zur allgemeinen Lebensqualität 6 Fragen zur Erhebung der Symptome Fatigue, Dyspnoe, Husten, Bluthusten, Schmerzen und Appetitverlust enthält (61;62). Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Symptomfragen (Fragen 1 bis 6) sowie der Average Symptom Burden Index (ASBI), bestehend aus dem Mittelwert der 6 Symptomfragen, zur Erhebung der Krankheitssymptome herangezogen. Die einzelnen Skalen können Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Werte einer stärker ausgeprägten Symptomatik entsprechen. Wie für den EORTC-QLQ-C30 und den EORTC-QLQ-LC13 wurde zur Berücksichtigung der variablen Beobachtungszeiten in den beiden Studienarmen auch für den LCSS die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik dargestellt. Basierend auf einer Arbeit von Hollen und Gralla wurde dabei eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte als klinisch relevant definiert (65;66).

Wie die in Tabelle 4-34 dargestellten Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen zeigen, konnte für alle mit Hilfe des LCSS erhobenen Krankheitssymptome eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ceritinib gegenüber der Vergleichstherapie nachgewiesen werden (44). So

trat eine klinisch relevante Verschlechterung sowohl für Dyspnoe (HR = 0,56 [0,35-0,89]; p = 0,013), Husten (HR = 0,37 [0,20-0,67]; p < 0,001), Bluthusten (HR = 0,24 [0,06-0,96]; p = 0,030) und Schmerzen (HR = 0,45 [0,27-0,75]; p = 0,002) als auch für Fatigue (HR = 0,51 [0,34-0,76]; p < 0,001) und Appetitverlust (HR = 0,60 [0,40-0,90]; p = 0,012) unter Ceritinib statistisch signifikant später ein als unter der Platin-basierten Chemotherapie. Auch für den ASBI ergab sich ein klarer Trend zu einer später eintretenden Verschlechterung unter der Therapie mit Ceritinib (HR = 0,60 [0,35-1,02]; p = 0,058). Wie bei der Erhebung der Krankheitssymptomatik mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13 spiegelten sich die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Therapien in einer frühen und lang anhaltenden Separierung der Kaplan-Meier-Kurven wider (Abbildung 4-29 bis Abbildung 4-35) (44). Die Robustheit der Ergebnisse wird zudem durch eine Sensitivitätsanalyse bestätigt, im Rahmen derer anstelle des Relevanzkriteriums von 10 Punkten ein Schwellenwert von 15 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung definiert wurde (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Auch hier zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ceritinib für die Symptome Fatigue, Husten, Bluthusten und Schmerzen (Tabelle 4-34, Abbildung 4-36 bis Abbildung 4-42) (44). Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse des LCSS somit den klaren Vorteil von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Bezug auf eine umfassende Kontrolle der Krankheitssymptomatik, die bereits durch die in den Abschnitten 4.3.1.3.1.5 und 4.3.1.3.1.6 dargestellten Ergebnisse zum EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13 gezeigt wurde.

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

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

4.3.1.3.1.8 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

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

Studie	Operationalisierung
ASCEND-4	Der Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung*, wobei eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Der EQ-5D ist ein indikationsübergreifendes Instrument, das fünf Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit zur Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) erfasst und zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustandes enthält. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird ausschließlich die visuelle Analogskala herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Diese erfasst den aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100, wobei höhere Werte mit einem besseren Zustand bzw. einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen sind. Der Fragebogen wurde beim Screening, zu Beginn des 2. und des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 33 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression ausgefüllt. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin patientenberichtete Zielgrößen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft erhoben.
* Entsprechend der a priori im Studienprotokoll geplanten Auswertung für die Fragebögen EORTC-QLQ-LC13 und LCSS wurde eine Verschlechterung des Scores um den festgelegten Schwellenwert nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden – anders als im Studienprotokoll vorgesehen – in der vorliegenden Auswertung nicht als Ereignisse gezählt, um eine getrennte Auswertung von Morbiditäts- und Mortalitätskriterien im Rahmen der Nutzenbewertung zu ermöglichen. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie außerdem bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Abkürzungen: EORTC-QLQ-LC13, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; LCSS, Lung Cancer Symptom Scale; VAS, visuelle Analogskala	

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

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

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

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
ASCEND-4	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (16,6 Monate vs. 8,1 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-120 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

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

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS **Datenschnitt: 24. Juni 2016**	**ASCEND-4**	
	Ceritinib (N= 189)	**Chemotherapie (N= 187)**
Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes*: VAS Score		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	48 (25,4)	40 (21,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	19,4 [15,2 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,74 [0,48 – 1,14]	
p-Wert‡	0,164	

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

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

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

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

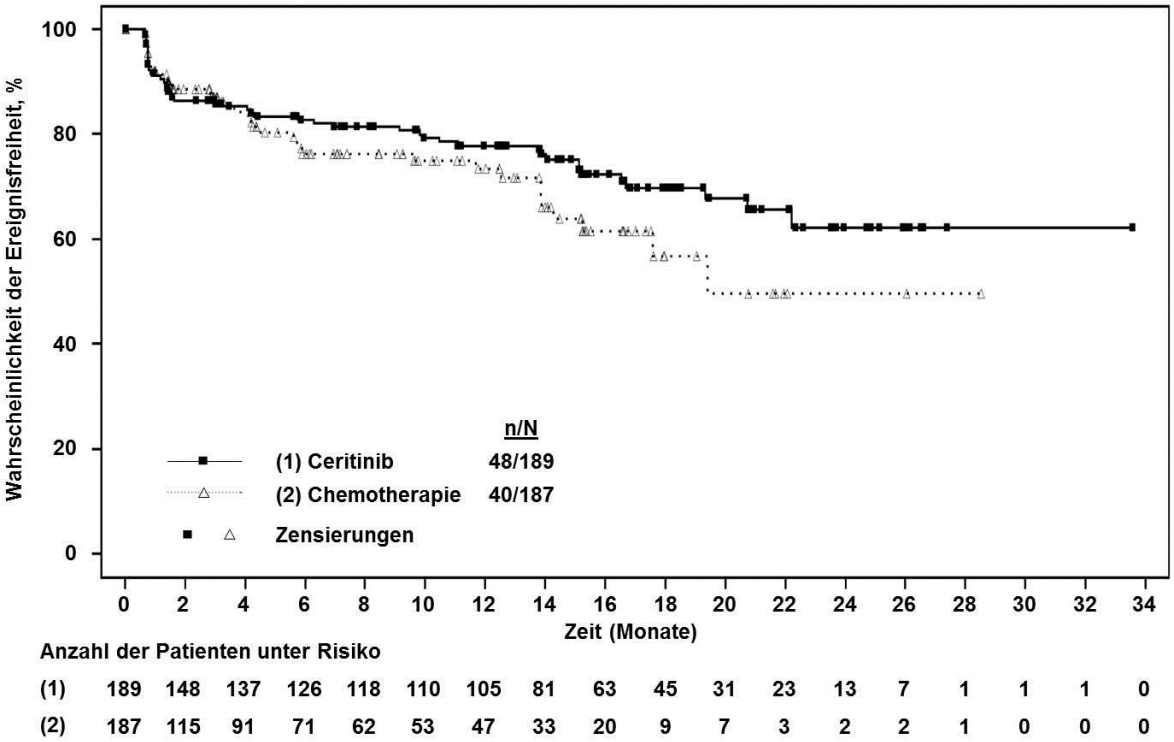

Abbildung 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Kaplan-Meier-Kurven

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der ASCEND-4-Studie mit Hilfe des EQ-5D-Fragebogens (42). Das indikationsübergreifende Instrument erfasst fünf Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und enthält zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustandes (74). Wie bereits ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert, wird für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die visuelle Analogskala herangezogen. Diese bildet den aktuellen Gesundheitszustand des Patienten auf einer Thermometerskala von 0 bis 100 ab, wobei höhere Werte mit einem besseren Zustand bzw. einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen sind (74;75). Analog zur Auswertung der anderen Fragebögen zur Erhebung patientenberichteter Zielgrößen in den Abschnitten 4.3.1.3.1.5 bis 4.3.1.3.1.7 erfolgte die Auswertung des EQ-5D ebenfalls auf Basis von Überlebenszeitanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes). Entsprechend der Validierung von Pickard et al. wurde dabei ein Schwellenwert von 10 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen (84).

Wie die Darstellung der Ergebnisse in Tabelle 4-37 zeigt, ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemessen mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Allerdings trat eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes unter Ceritinib später ein als unter der Chemotherapie (HR = 0,74 [0,48-1,14]; p = 0,164) (44). Während die mediane Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung im Chemotherapie-Arm bei 19,4 Monaten lag, konnte im Ceritinib-Arm bislang noch keine Schätzung vorgenommen werden (siehe Abbildung 4-43) (44).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Studie	Operationalisierung
ASCEND-4	Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung*, wobei eine Verminderung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Mit dem QLQ-C30-Fragebogen der EORTC werden über 30 Fragen die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst. Er besteht aus einer Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität), fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) und einigen Symptomskalen bzw. Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome (Fatigue, Dyspnoe, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Diarrhö) sowie finanzielle Schwierigkeiten erfassen. Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Bei den für die Erfassung der Lebensqualität herangezogenen Global- bzw. Funktionsskalen sind dabei höhere Werte mit einem besseren Zustand bzw. einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen. Der Fragebogen wurde beim Screening, zu Beginn des 2. und des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 33 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression ausgefüllt. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin patientenberichtete Zielgrößen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft erhoben.

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

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

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

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

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

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
ASCEND-4	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (16,6 Monate vs. 8,1 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-120 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30 **Datenschnitt: 24. Juni 2016**	**ASCEND-4**	
	Ceritinib (N= 189)	**Chemotherapie (N= 187)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität[*]: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	56 (29,6)	39 (20,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	24,0 [20,9 – n. e.]	19,1 [16,8 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,83 [0,55 – 1,28]	
p-Wert[‡]	0,405	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30 **Datenschnitt: 24. Juni 2016**	**ASCEND-4**	
	Ceritinib (N= 189)	**Chemotherapie (N= 187)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität*: Körperliche Funktion		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	39 (20,6)	48 (25,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	26,5 [24,9 – n. e.]	19,1 [13,9 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,48 [0,31 – 0,74]	
p-Wert‡	< 0,001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität*: Rollenfunktion		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	54 (28,6)	63 (33,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	26,0 [20,9 – n. e.]	15,2 [8,3 – 22,1]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,45 [0,31 – 0,66]	
p-Wert‡	< 0,001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität*: Emotionale Funktion		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	38 (20,1)	29 (15,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [19,0 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,76 [0,46 – 1,25]	
p-Wert‡	0,276	
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität*: Kognitive Funktion		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	55 (29,1)	50 (26,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	25,2 [22,5 – n. e.]	19,4 [15,2 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,66 [0,45 – 0,99]	
p-Wert‡	0,041	
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität*: Soziale Funktion		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	64 (33,9)	48 (25,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	23,6 [19,4 – n. e.]	22,1 [13,8 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,78 [0,53 – 1,16]	
p-Wert‡	0,221	

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

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

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

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

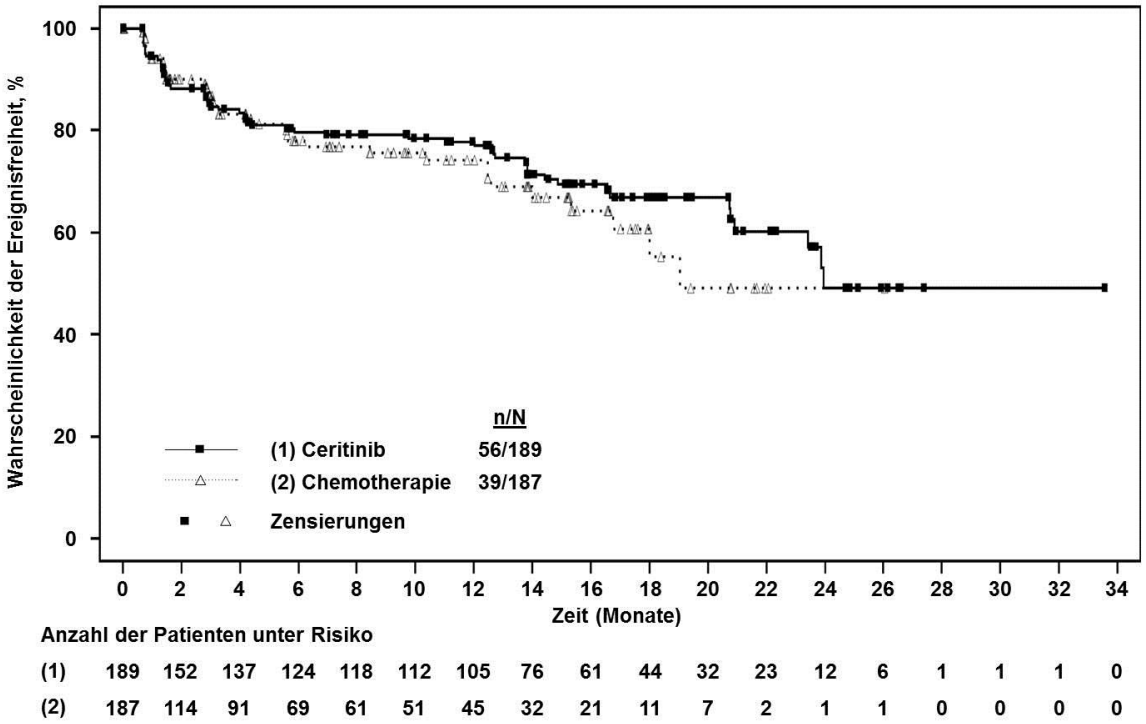

Abbildung 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität – Kaplan-Meier-Kurven

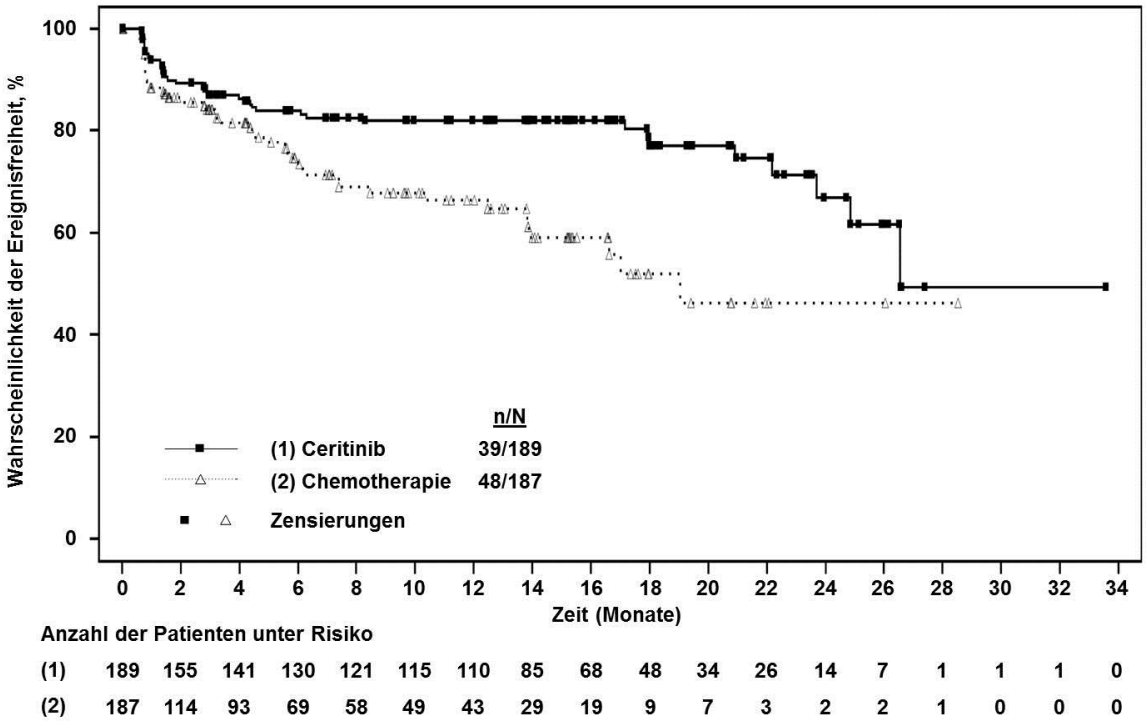

Abbildung 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Körperliche Funktion – Kaplan-Meier-Kurven

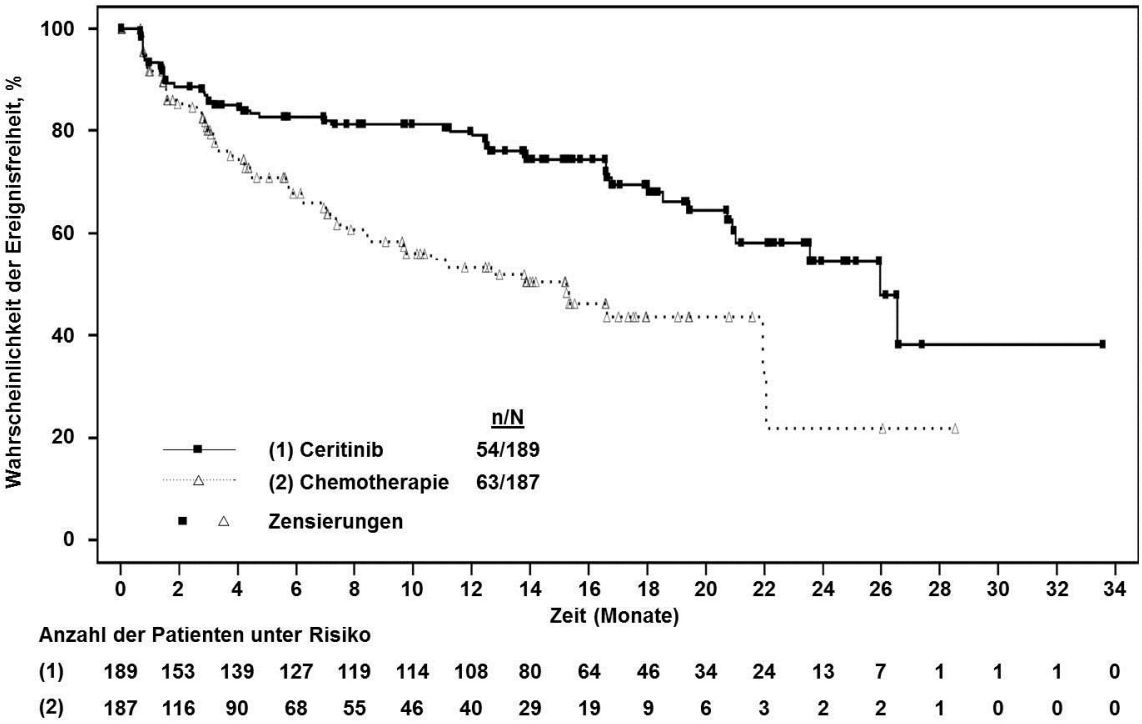

Abbildung 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Rollenfunktion – Kaplan-Meier-Kurven

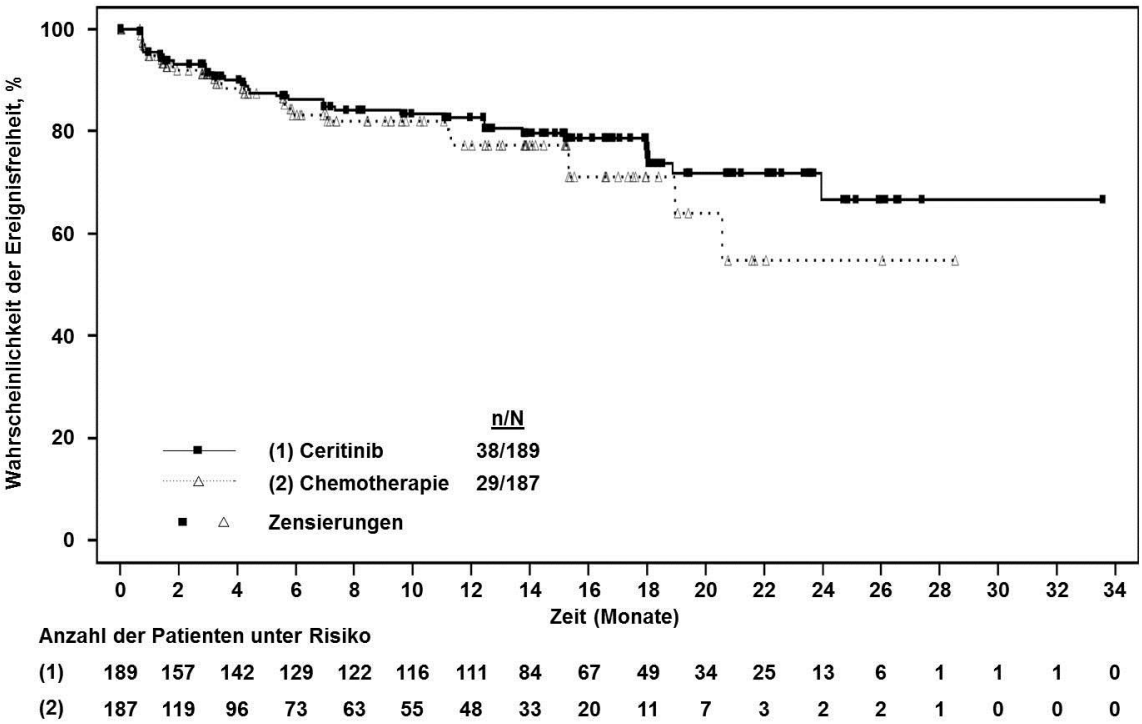

Abbildung 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Emotionale Funktion – Kaplan-Meier-Kurven

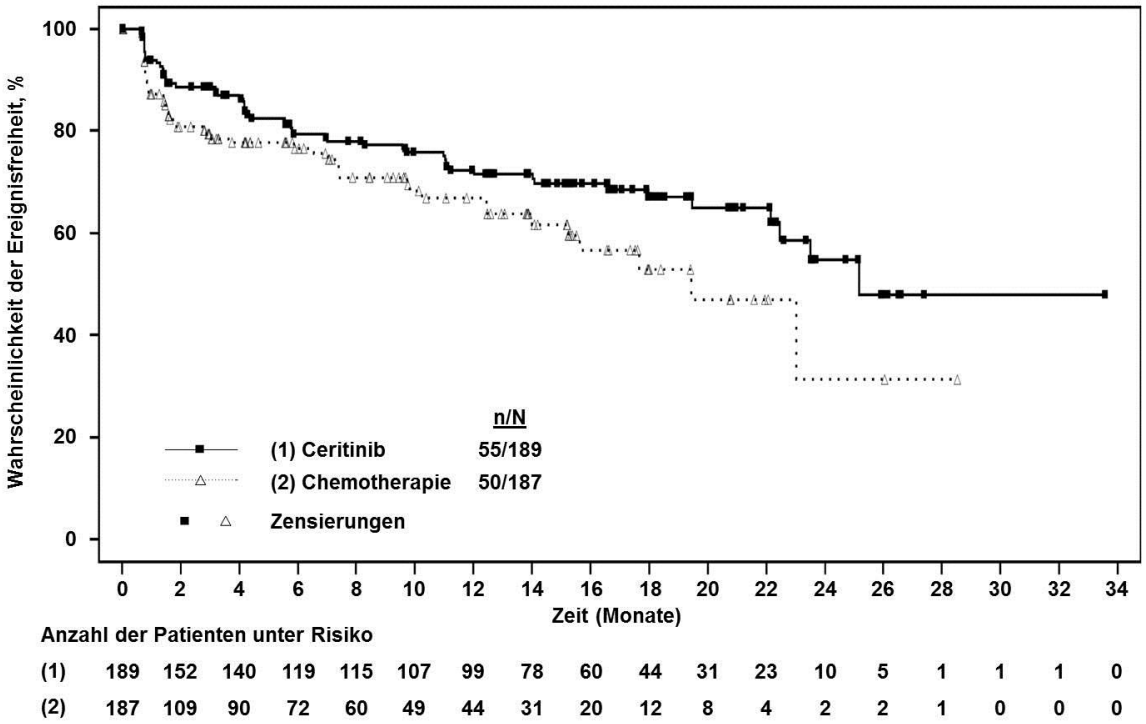

Abbildung 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Kognitive Funktion – Kaplan-Meier-Kurven

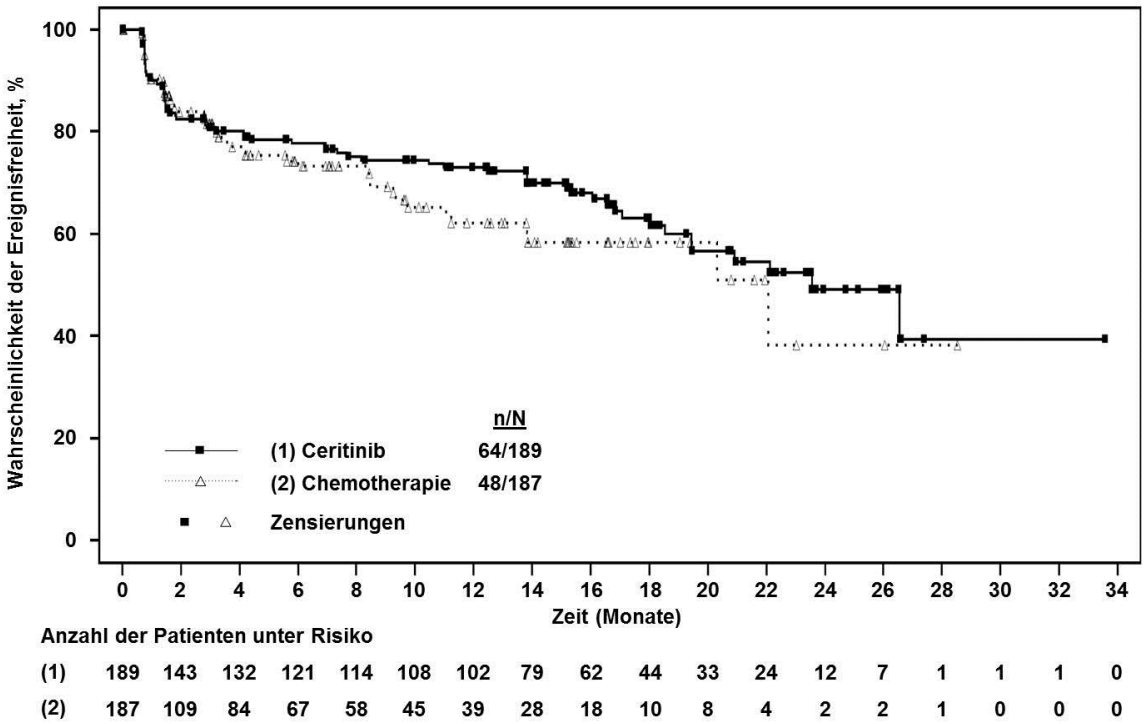

Abbildung 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Soziale Funktion – Kaplan-Meier-Kurven

Daten zur Lebensqualität wurden in der ASCEND-4-Studie mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens erhoben (42). Dieser umfasst eine Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität) sowie fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), über die die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen werden (48). Die ebenfalls enthaltenen Symptomskalen, die der Erfassung genereller Symptome von Tumorpatienten dienen, wurden bereits bei der Erhebung der Krankheitssymptomatik in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 dargestellt. Wie die Symptomskalen können auch die Skalen zur Lebensqualität Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte – anders als bei den Symptomskalen – aber mit einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen sind. Analog zur Auswertung der Symptomskalen in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 erfolgte die Auswertung bei den Subskalen zur Lebensqualität ebenfalls auf Basis von Time-to-Event-Analysen (Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität) mit einem Schwellenwert von 10 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung (51).

Unter Ceritinib war eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über alle Bereiche hinweg später zu beobachten als unter der Chemotherapie mit Cisplatin bzw. Carboplatin und Pemetrexed (Tabelle 4-40) (44). Für drei der fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion) war der Vorteil der Ceritinib-Therapie statistisch signifikant. So konnte das Risiko, eine klinisch relevante Verschlechterung der körperlichen Funktion zu erleiden, unter Ceritinib um 52% gesenkt werden (HR = 0,48 [0,31-0,74]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer solchen Verschlechterung lag im Ceritinib-Arm bei 26,5 Monaten, aber nur bei 19,1 Monaten im Chemotherapie-Arm. Für die Funktionsskalen „Rollenfunktion“ und „kognitive Funktion“ war das Risiko einer Verschlechterung unter der Therapie mit Ceritinib um 55% bzw. 34% reduziert (HR = 0,45 [0,31-0,66]; p < 0,001 bzw. HR = 0,66 [0,45-0,99]; p = 0,041), wobei die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Ceritinib-Gruppe 10,8 Monate bzw. 5,8 Monate länger war als in der Komparator-Gruppe. Für alle drei Skalen zeigte sich der Vorteil der Ceritinib-Therapie durchgehend von der ersten Erhebung drei Wochen nach Beginn der Behandlung bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (siehe Abbildung 4-44 bis Abbildung 4-49) (44).

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

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

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

4.3.1.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

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

Studie	Operationalisierung
ASCEND-4	Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung*, wobei eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse dargestellt, im Rahmen derer eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung definiert wurde. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Der Fragebogen LCSS ist ein indikationsspezifisches Instrument, das die Symptome Fatigue, Dyspnoe, Husten, Bluthusten, Schmerzen und Appetitverlust (Fragen 1 bis 6) abbildet sowie Fragen zum symptombedingten Leiden, zur Aktivitätsbeeinträchtigung und zur allgemeinen Lebensqualität enthält (Fragen 7 bis 9). Zur Auswertung kann neben den Ergebnissen für die Einzel-Items auch der Average Symptom Burden Index (ASBI), bestehend aus dem Mittelwert der 6 Symptomfragen, berichtet werden. Die Einschätzung durch den Patienten erfolgt über eine visuelle Analogskala mit Werten zwischen 0 und 100, wobei höhere Werte mit einer stärker ausgeprägten Symptomatik bzw. einer schlechteren Lebensqualität des Patienten gleichzusetzen sind. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zur Erfassung der Lebensqualität die summativen Fragen (Fragen 7 bis 9) herangezogen. Der Fragebogen wurde beim Screening, zu Beginn des 2. und des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 33 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression ausgefüllt. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin patientenberichtete Zielgrößen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft erhoben.

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

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

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

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

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

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
ASCEND-4	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (16,6 Monate vs. 8,1 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-120 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: LCSS **Datenschnitt: 24. Juni 2016**	**ASCEND-4**	
	Ceritinib (N= 189)	**Chemotherapie (N= 187)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität[*]: Symptombedingtes Leiden		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	49 (25,9)	42 (22,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	26,5 [23,5 – n. e.]	19,4 [16,8 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,66 [0,43 – 1,01]	
p-Wert[‡]	0,055	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: LCSS **Datenschnitt: 24. Juni 2016**	**ASCEND-4**	
	Ceritinib (N= 189)	**Chemotherapie (N= 187)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität*: Aktivitätsbeeinträchtigung		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	46 (24,3)	55 (29,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [22,2 – n. e.]	16,6 [13,1 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,47 [0,31 – 0,71]	
p-Wert‡	< 0,001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität*: Allgemeine Lebensqualität		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	49 (25,9)	52 (27,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [24,0 – n. e.]	n. e. [12,6 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,59 [0,40 – 0,89]	
p-Wert‡	0,011	
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität: Symptombedingtes Leiden (Sensitivitätsanalyse)**		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	38 (20,1)	33 (17,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [24,9 – n. e.]	21,9 [19,4 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,69 [0,43 – 1,12]	
p-Wert‡	0,130	
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität: Aktivitätsbeeinträchtigung (Sensitivitätsanalyse)**		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	39 (20,6)	44 (23,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [26,0 – n. e.]	20,8 [15,2 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,50 [0,32 – 0,79]	
p-Wert‡	0,002	
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität: Allgemeine Lebensqualität (Sensitivitätsanalyse)**		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	41 (21,7)	45 (24,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	20,3 [13,9 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,53 [0,34 – 0,83]	
p-Wert‡	0,005	

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

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

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

** eine Zunahme des Scores um mindestens 15 Punkte wurde als Verschlechterung angesehen

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

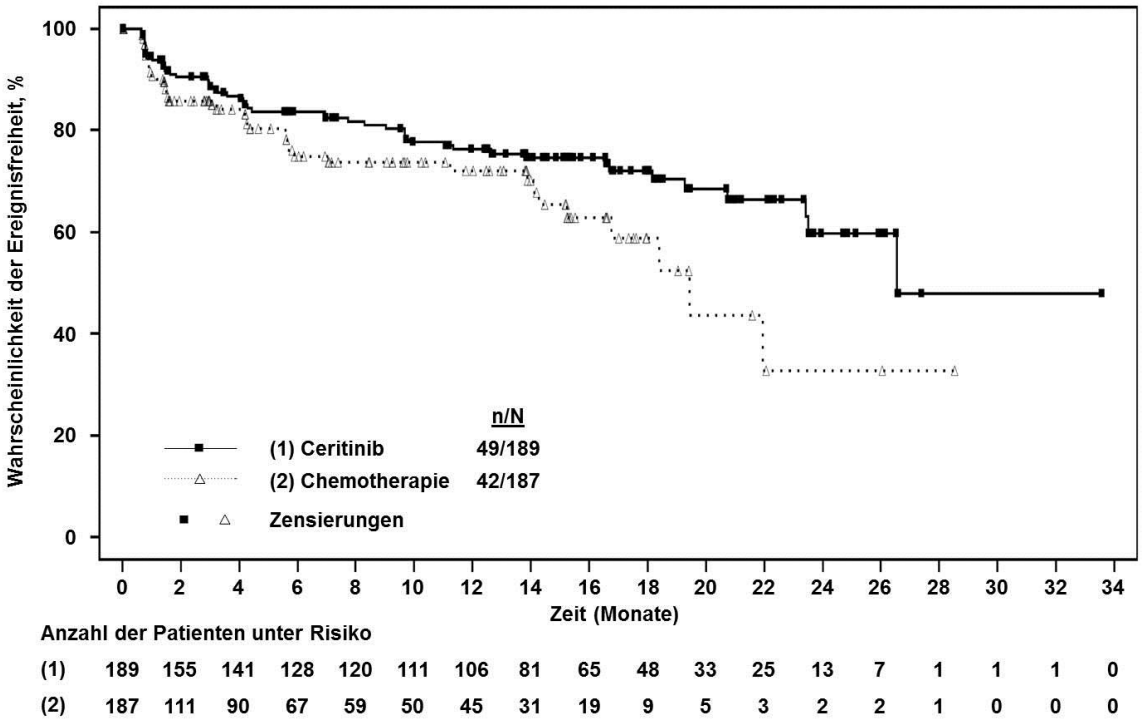

Abbildung 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Symptombedingtes Leiden – Kaplan-Meier-Kurven

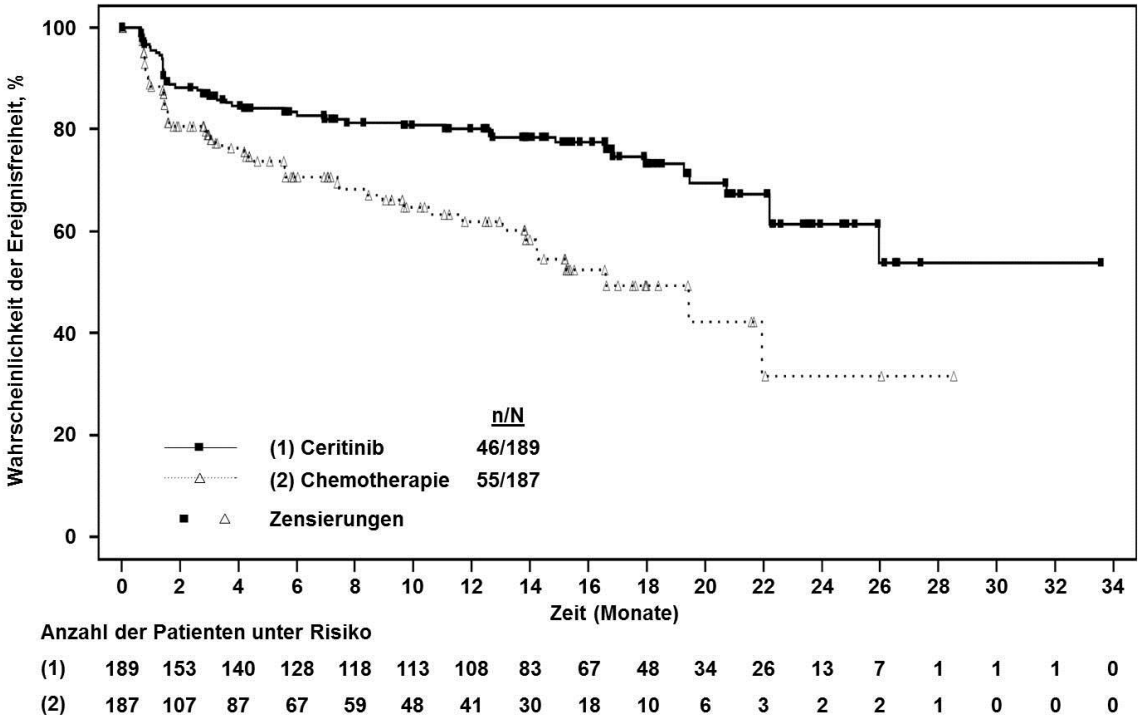

Abbildung 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Aktivitätsbeeinträchtigung – Kaplan-Meier-Kurven

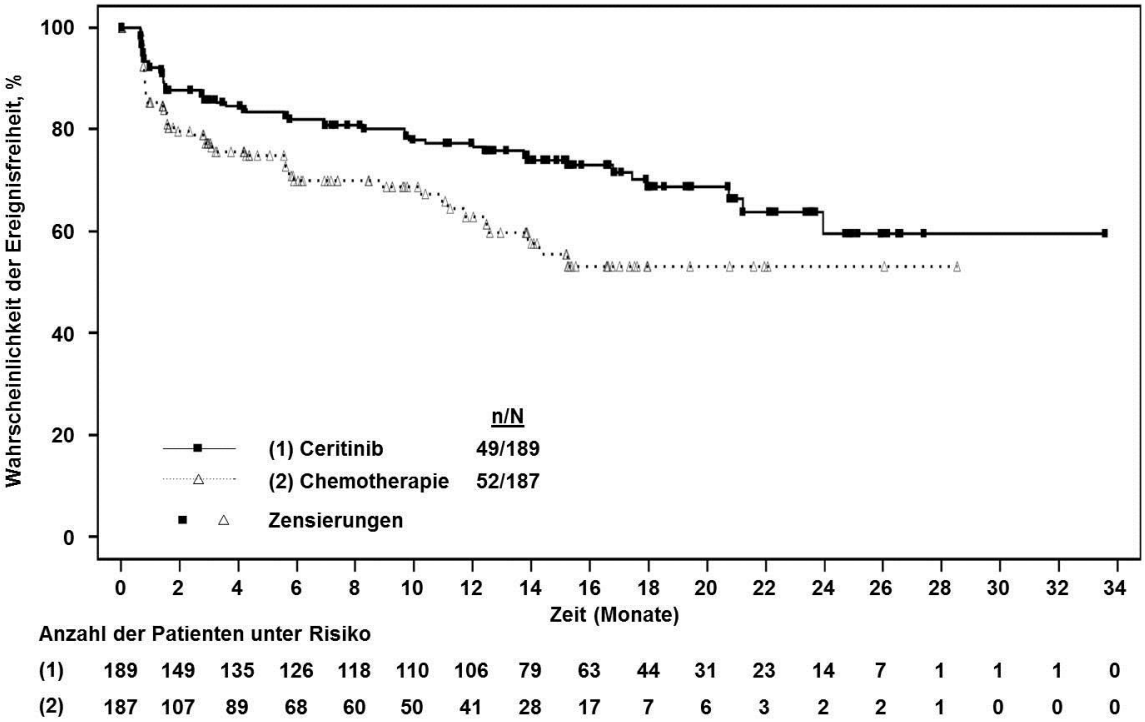

Abbildung 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Allgemeine Lebensqualität – Kaplan-Meier-Kurven

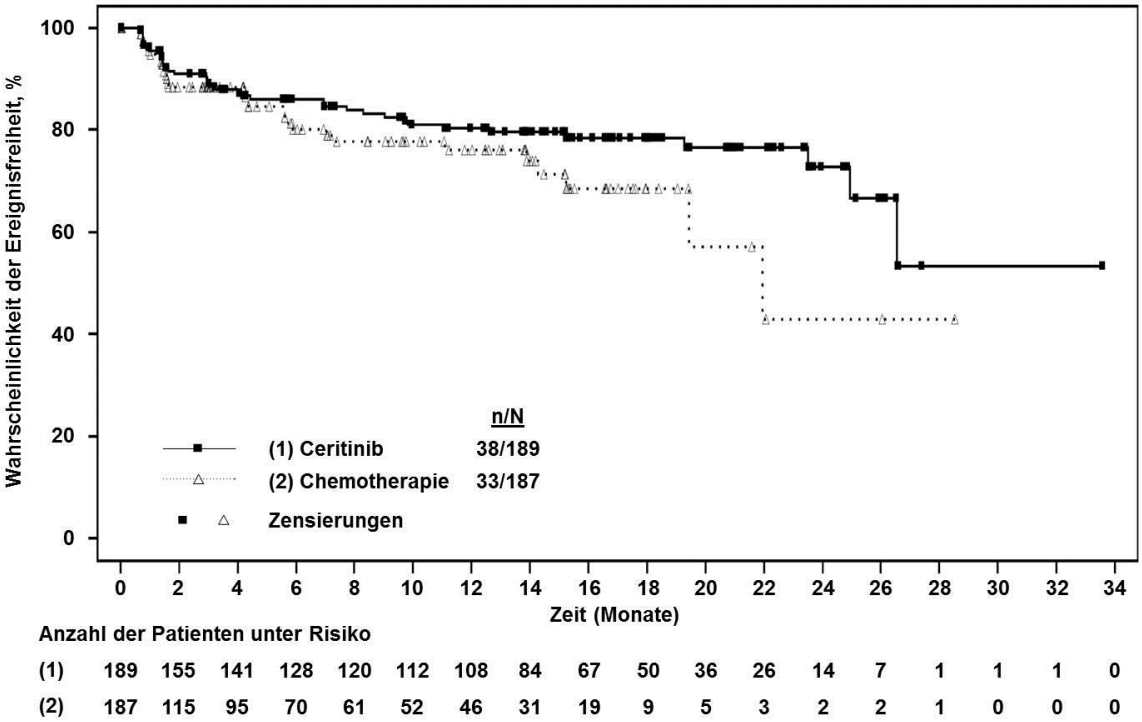

Abbildung 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Symptombedingtes Leiden (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven

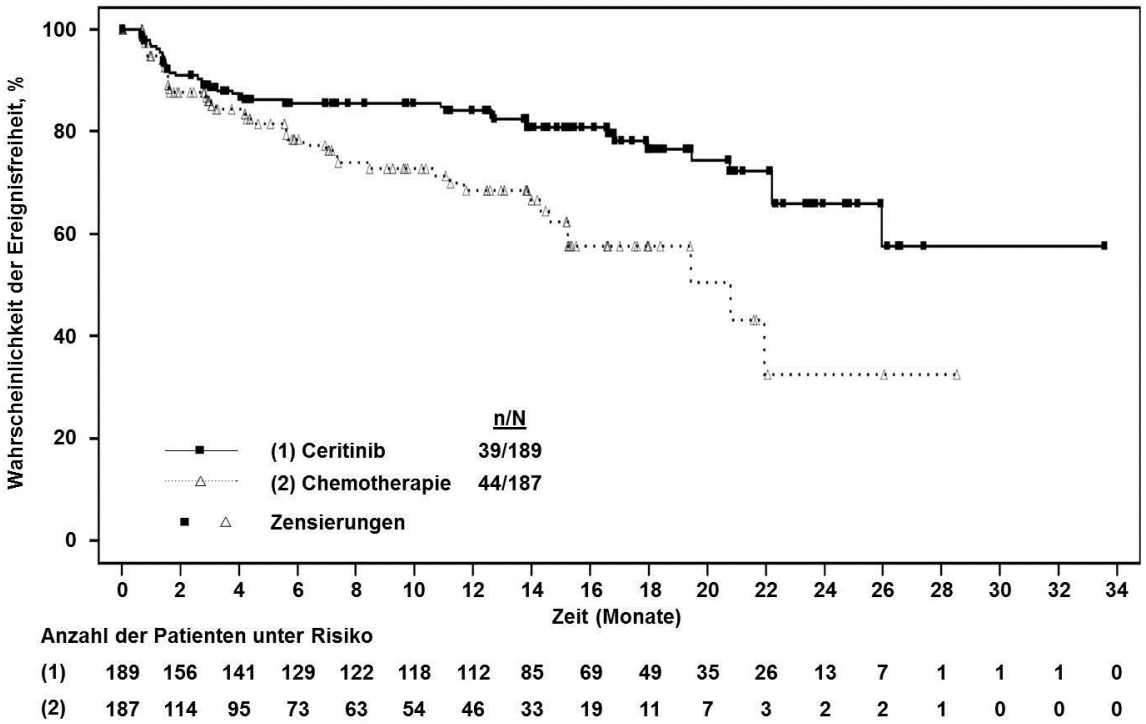

Abbildung 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Aktivitätsbeeinträchtigung (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven

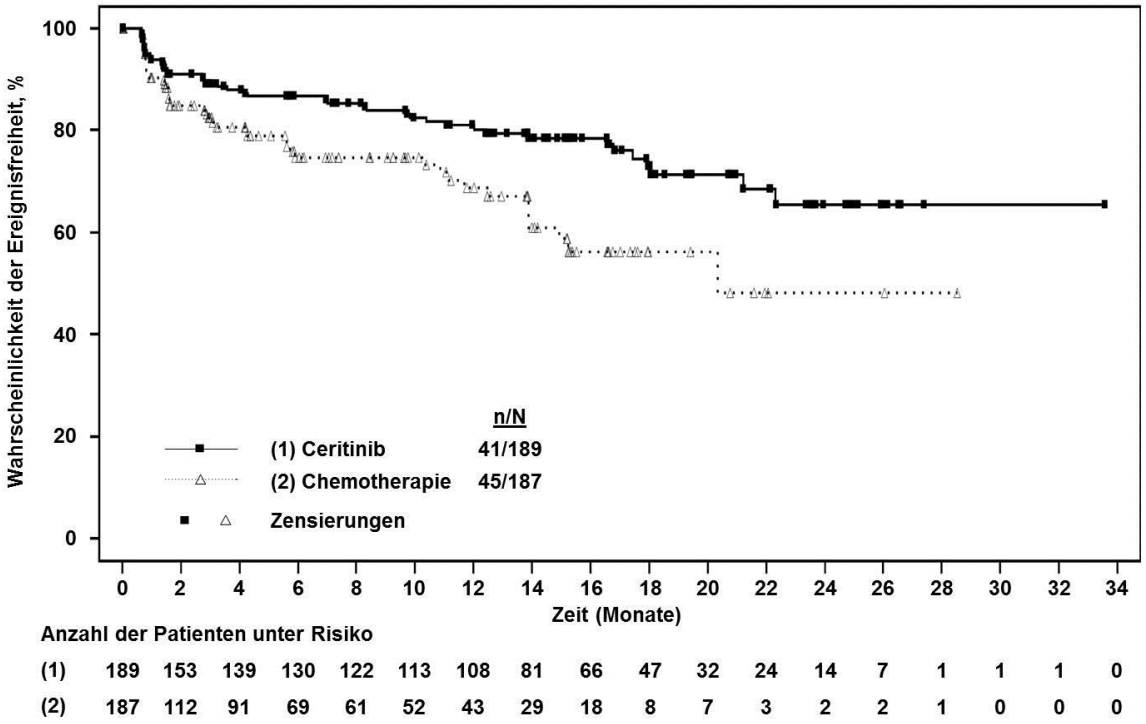

Abbildung 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Allgemeine Lebensqualität (Sensitivitätsanalyse) – Kaplan-Meier-Kurven

Daten zur Lebensqualität wurden in der ASCEND-4-Studie außerdem mit Hilfe des LCSS-Fragebogens erhoben (42). Der zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgesehene Teil des Instruments (Fragen 7 bis 9) besteht aus Fragen zum symptombedingten Leiden, zur Aktivitätsbeeinträchtigung und zur allgemeinen Lebensqualität (61;62). Wie bei den in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 dargestellten Symptomfragen können die einzelnen Scores Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Werte mit einer schlechteren Lebensqualität bzw. einem schlechteren Befinden des Patienten gleichzusetzen sind. Analog zu den Symptomfragen erfolgte die Auswertung ebenfalls auf Basis von Time-to-Event-Analysen (Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität) mit einem Schwellenwert von 10 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung (65;66).

Wie die in Tabelle 4-43 dargestellten Ergebnisse der ASCEND-4-Studie belegen, trat eine Verschlechterung der Lebensqualität für alle drei Lebensqualitätsskalen des LCSS unter der Ceritinib-Therapie später ein als unter der Chemotherapie (44). Für die beiden Items „Aktivitätsbeeinträchtigung“ und „allgemeine Lebensqualität“ war der Vorteil von Ceritinib statistisch signifikant (HR = 0,47 [0,31-0,71]; $p < 0,001$ und HR = 0,59 [0,40-0,89]; $p = 0,011$). Auch für die Skala „symptombedingtes Leiden“ bewegte sich der p-Wert klar in Richtung des allgemein üblichen Signifikanzniveaus von $\alpha = 0,05$ (HR = 0,66 [0,43-1,01]; $p = 0,055$). Wie bei der Erhebung mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30 spiegelten sich die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Therapien in einer frühen und lang anhaltenden Separierung der Kaplan-Meier-Kurven wider (Abbildung 4-50 bis Abbildung 4-52) (44). Die Robustheit der Ergebnisse wird außerdem durch eine Sensitivitätsanalyse bestätigt, für die ein Kriterium von 15 Punkten als Schwellenwert für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen wurde (siehe Abschnitt 4.2.5.4) (Tabelle 4-43, Abbildung 4-53 bis Abbildung 4-55) (44). Zusammen mit den Ergebnissen zum EORTC-QLQ-C30 belegen die vorgelegten Daten damit die klare Überlegenheit von Ceritinib in Bezug auf verschiedenste Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

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

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

4.3.1.3.1.11 Verträglichkeit – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung
ASCEND-4	Der Endpunkt umfasste folgende Operationalisierungen • Unerwünschte Ereignisse* • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SOCs)†: - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Herzerkrankungen - Leber- und Gallenerkrankungen - Erkrankungen des Nervensystems - Augenerkrankungen - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths - Erkrankungen der Nieren und der Harnwege - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Gefäßerkrankungen - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4) Betrachtet wurde jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Diese war definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Die Patienten wurden kontinuierlich bis 30 Tage nach der letzten Behandlung hinsichtlich unerwünschter Ereignisse überwacht. Diese wurden mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03) in Bezug auf ihren Schweregrad klassifiziert. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen (Sicherheitspopulation).
* Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wird lediglich ergänzend dargestellt, da in dieser Operationalisierung auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. † betrachtet wurden die genannten Systemorganklassen (SOCs) kodiert nach MedDRA (siehe Abschnitt 4.2.5.2 für eine Begründung der Auswahl einzelner SOCs) Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, System Organ Class	

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

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

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

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

* Die mittlere Behandlungsdauer betrug 61,3 Wochen im Interventionsarm im Vergleich zu 36,7 Wochen im Vergleichsarm. Da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, führt dies jedoch zu einer Verzerrung zuungunsten der Ceritinib-Therapie.

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größten Teils objektive Kriterien herangezogen werden, wie z. B. bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses (136). Allerdings ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der längeren Behandlungsdauer im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm (mittlere Behandlungsdauer: 61,3 Wochen vs. 36,7 Wochen) nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können und auch die Hazard Ratios aufgrund einer möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen potenziell verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten von Ceritinib führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit (siehe Abschnitt 4.4.1). Siehe Tabelle 4-120 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

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

Verträglichkeit **Datenschnitt: 24. Juni 2016**	**ASCEND-4**	
	Ceritinib (N= 189)	**Chemotherapie (N= 175)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Unerwünschte Ereignisse		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	189 (100)	170 (97,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	0,1 [0,1 – 0,1]	0,1 [0,1 – 0,2]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	1,56 [1,25 – 1,94]	
p-Wert[†]	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	148 (78,3)	108 (61,7)
Grad 3	127 (67,2)	82 (46,9)
Grad 4	21 (11,1)	26 (14,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	1,6 [1,4 – 2,7]	3,0 [2,2 – 4,9]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	1,24 [0,96 – 1,60]	
p-Wert[†]	0,092	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	70 (37,0)	62 (35,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	27,7 [17,9 – n. e.]	n. e. [14,8 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,86 [0,61 – 1,22]	
p-Wert[†]	0,413	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	21 (11,1)	29 (16,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,47 [0,26 – 0,84]	
p-Wert[†]	0,009	

[*] Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2), Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) und vorheriger adjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein)

[†] Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Logrank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2), Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) und vorheriger adjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein)

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

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

Verträglichkeit* **Datenschnitt: 24. Juni 2016**	**ASCEND-4**	
	Ceritinib (N= 189)	**Chemotherapie (N= 175)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	132 (69,8)	118 (67,4)
Fatigue	55 (29,1)	52 (29,7)
Nicht kardiologisch bedingte Brustschmerzen	38 (20,1)	17 (9,7)
Pyrexie	34 (18,0)	24 (13,7)
Asthenie	33 (17,5)	36 (20,6)
Peripheres Ödem	10 (5,3)	26 (14,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	2,8 [1,8 – 4,5]	1,4 [0,8 – 2,8]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,78 [0,61 – 1,01]	
p-Wert‡	0,054	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Herzerkrankungen		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	28 (14,8)	18 (10,3)
Perikarderguss	6 (3,2)	3 (1,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [27,8 – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	1,10 [0,60 – 2,02]	
p-Wert‡	0,746	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Leber- und Gallenerkrankungen		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	13 (6,9)	4 (2,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	2,21 [0,71 – 6,89]	
p-Wert‡	0,160	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Nervensystems		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	78 (41,3)	65 (37,1)
Kopfschmerzen	31 (16,4)	21 (12,0)
Schwindel	22 (11,6)	17 (9,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	20,5 [14,2 – n. e.]	13,8 [8,5 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,88 [0,63 – 1,23]	
p-Wert‡	0,451	

Verträglichkeit* **Datenschnitt: 24. Juni 2016**	**ASCEND-4**	
	Ceritinib (N= 189)	**Chemotherapie (N= 175)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Augenerkrankungen		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	21 (11,1)	29 (16,6)
Verstärkte Tränensekretion	2 (1,1)	8 (4,6)
Verschwommenes Sehen	1 (0,5)	6 (3,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	33,2 [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,41 [0,23 – 0,74]	
p-Wert‡	0,002	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	9 (4,8)	21 (12,0)
Tinnitus	4 (2,1)	16 (9,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,32 [0,14 – 0,71]	
p-Wert‡	0,003	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Nieren und der Harnwege		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	19 (10,1)	13 (7,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,93 [0,45 – 1,93]	
p-Wert‡	0,856	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	74 (39,2)	53 (30,3)
Hautausschlag	28 (14,8)	11 (6,3)
Pruritus	19 (10,1)	8 (4,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	20,4 [15,4 – n. e.]	n. e. [11,8 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	1,06 [0,74 – 1,52]	
p-Wert‡	0,765	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	100 (52,9)	93 (53,1)
Husten	46 (24,3)	28 (16,0)
Dyspnoe	29 (15,3)	35 (20,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	10,3 [6,7 – 15,2]	5,8 [3,6 – 9,7]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,75 [0,57 – 1,00]	
p-Wert‡	0,052	

Verträglichkeit* **Datenschnitt: 24. Juni 2016**	**ASCEND-4**	
	Ceritinib (N= 189)	**Chemotherapie (N= 175)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gefäßerkrankungen		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	16 (8,5)	31 (17,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,37 [0,20 – 0,68]	
p-Wert‡	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	181 (95,8)	137 (78,3)
Diarrhö	160 (84,7)	19 (10,9)
Übelkeit	130 (68,8)	97 (55,4)
Erbrechen	125 (66,1)	63 (36,0)
Bauchschmerzen	47 (24,9)	13 (7,4)
Oberbauchschmerzen	39 (20,6)	10 (5,7)
Obstipation	36 (19,0)	38 (21,7)
Stomatitis	10 (5,3)	19 (10,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	0,1 [0,1 – 0,1]	0,5 [0,2 – 0,7]
Hazard Ratio [95%-KI]†	2,13 [1,68 – 2,69]	
p-Wert‡	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	6 (3,2)	34 (19,4)
Neutropenie	1 (0,5)	19 (10,9)
Anämie	4 (2,1)	13 (7,4)
Thrombozytopenie	1 (0,5)	6 (3,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,13 [0,05 – 0,31]	
p-Wert‡	< 0,001	

* Dargestellt sind Ereignisse von besonderem Interesse, operationalisiert über die genannten SOCs, sowie die zugehörigen Preferred Terms (PTs). Es wurden nur PTs dargestellt, die bei ≥ 10% der Patienten in einem der beiden Studienarme auftraten. Für die SOCs „Herzerkrankungen“, „Leber- und Gallenerkrankungen“, „Augenerkrankungen“, „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)“ wurden alle PTs mit einer Häufigkeit von ≥ 3% dargestellt. Überlebenszeitanalysen zu weiteren SOCs sowie zu allen SOCs nach Schweregraden sind in Modul 5 abgelegt (44).

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

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

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

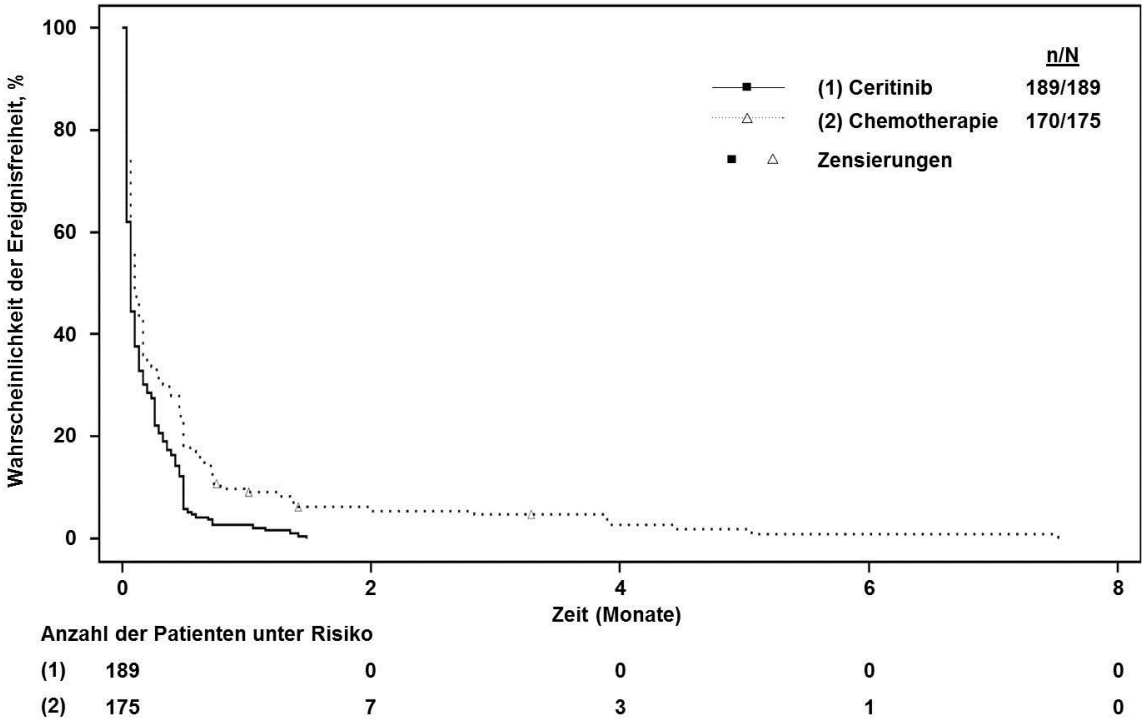

Abbildung 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse – Kaplan-Meier-Kurven

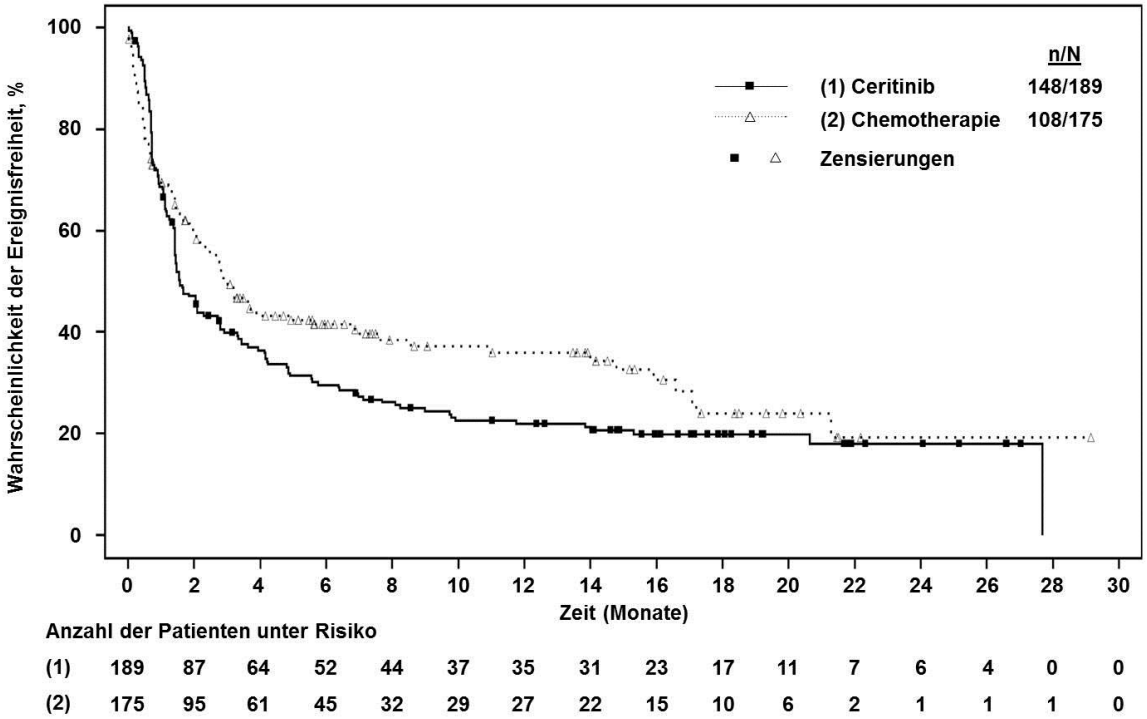

Abbildung 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) – Kaplan-Meier-Kurven

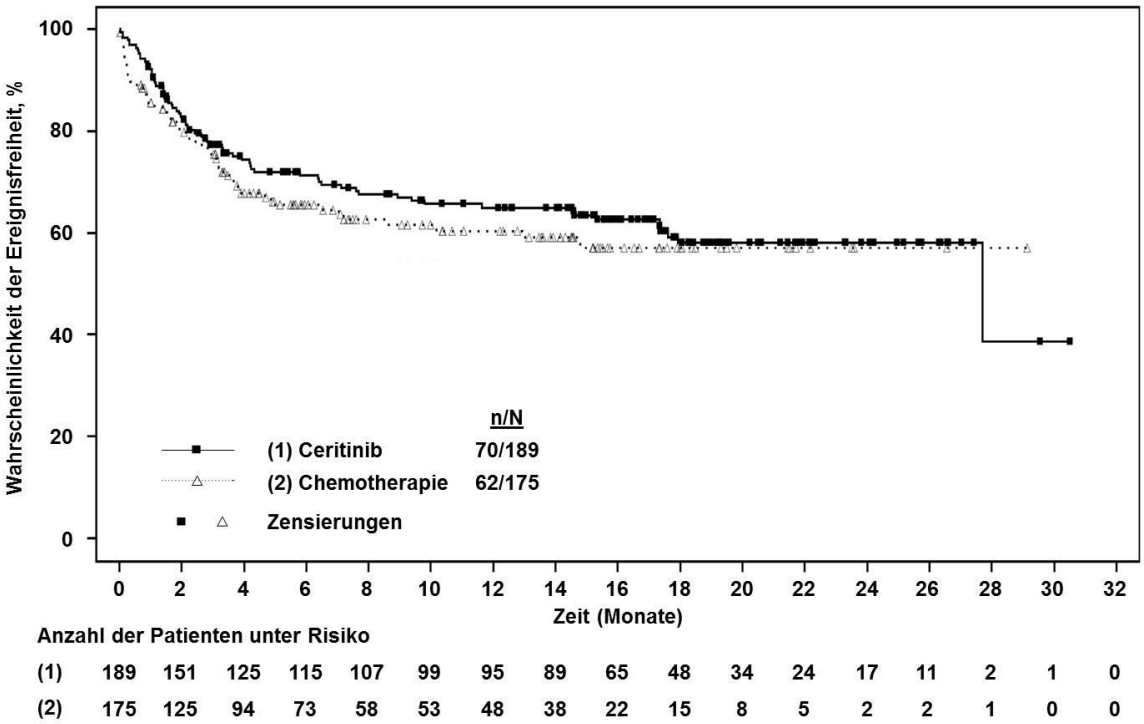

Abbildung 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Kaplan-Meier-Kurven

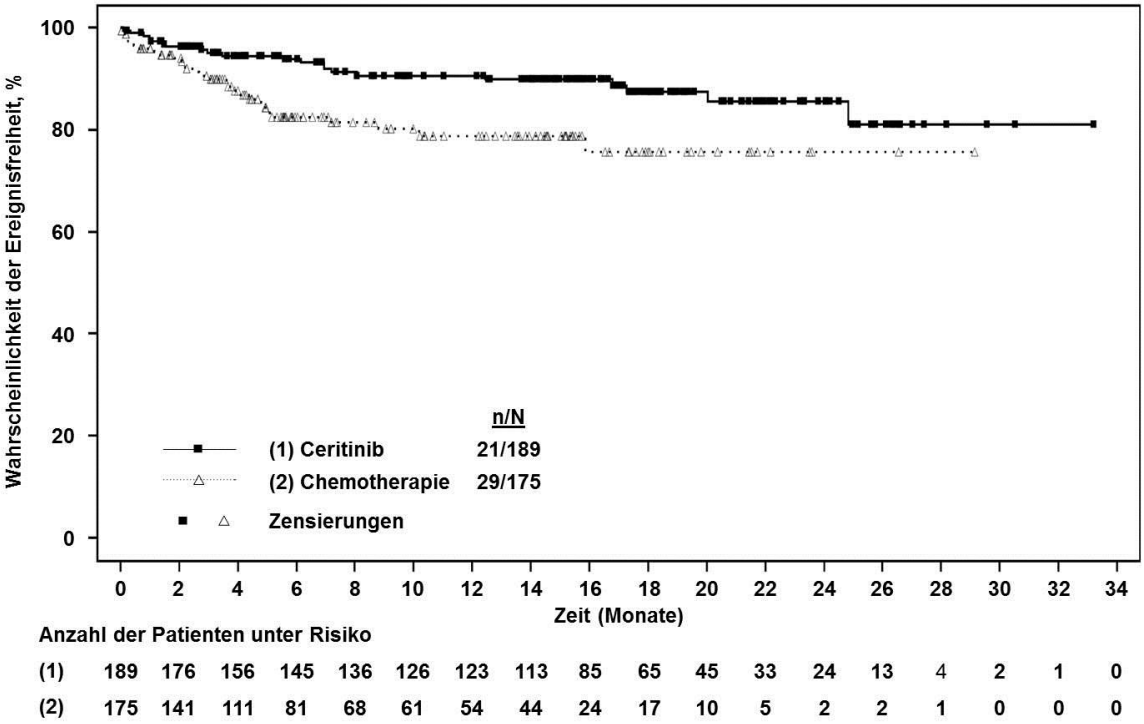

Abbildung 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten – Kaplan-Meier-Kurven

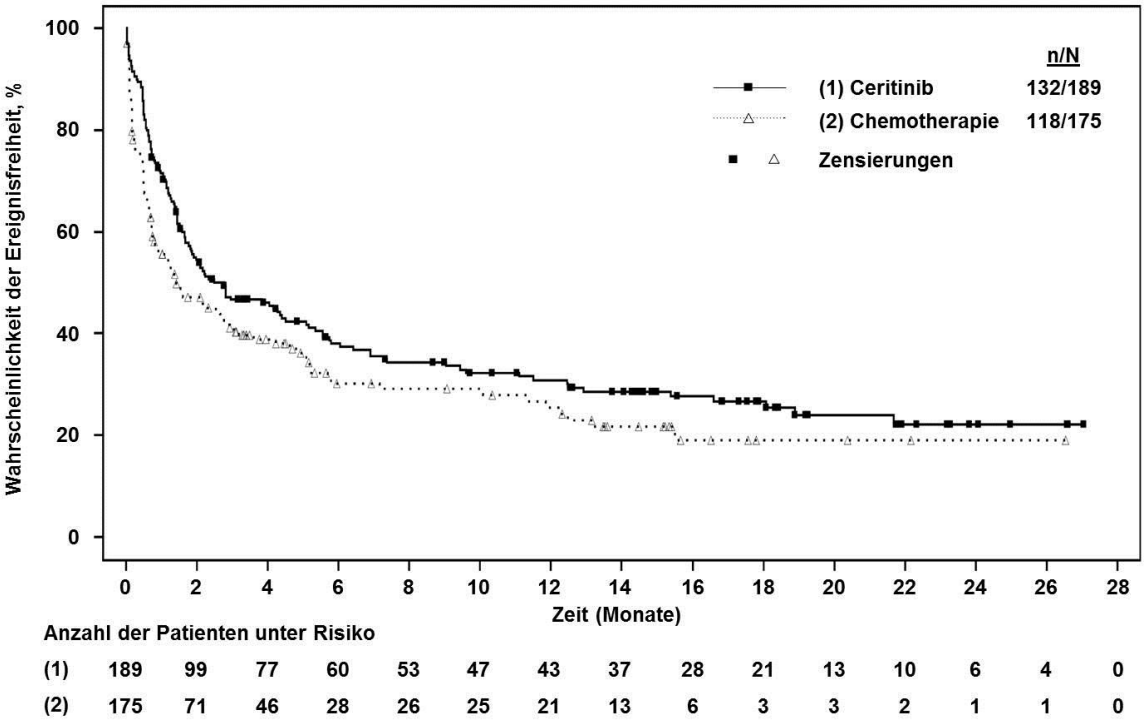

Abbildung 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Kaplan-Meier-Kurven

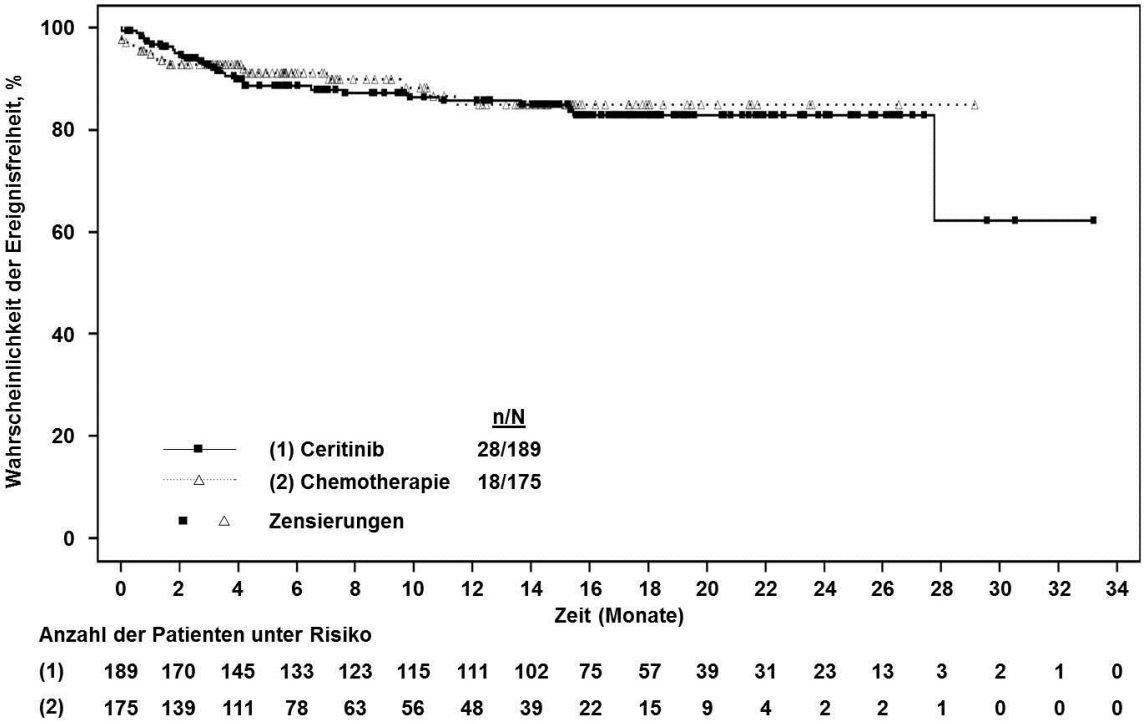

Abbildung 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Herzerkrankungen – Kaplan-Meier-Kurven

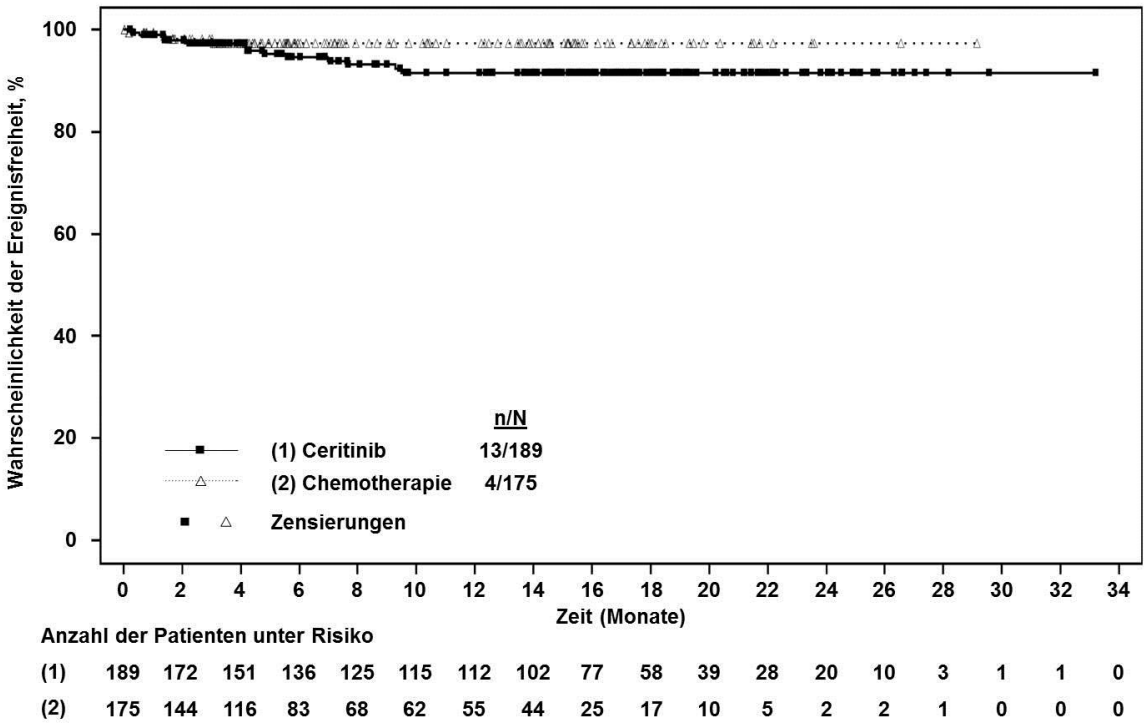

Abbildung 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Leber- und Gallenerkrankungen – Kaplan-Meier-Kurven

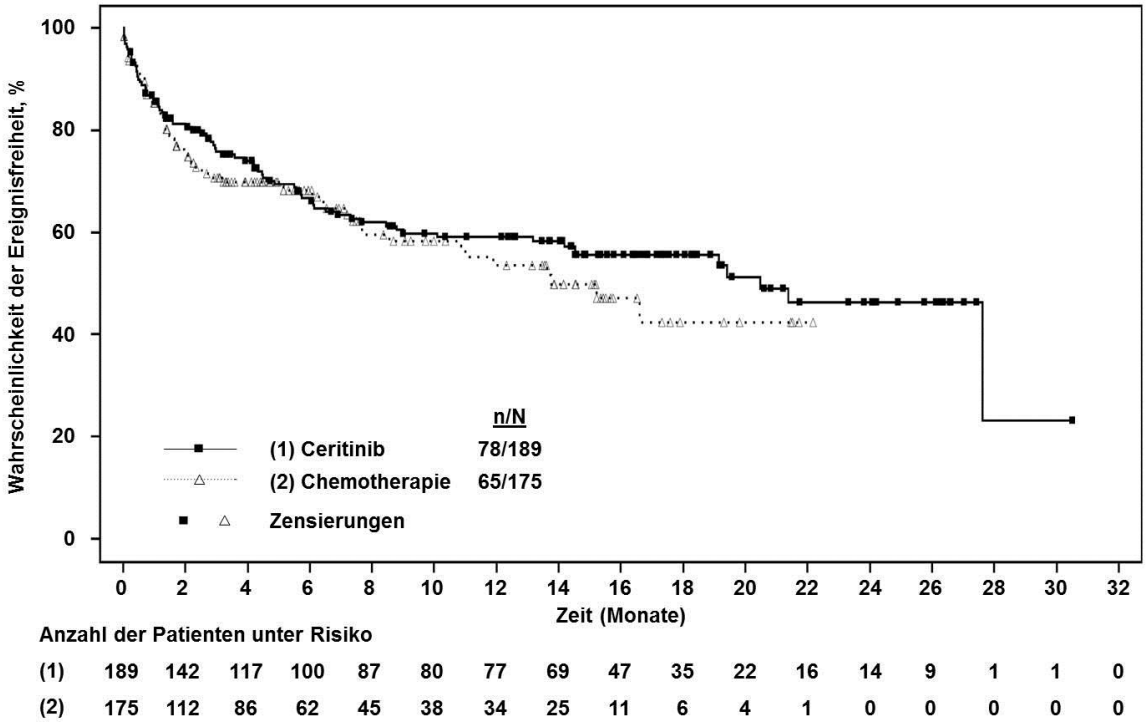

Abbildung 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen des Nervensystems – Kaplan-Meier-Kurven

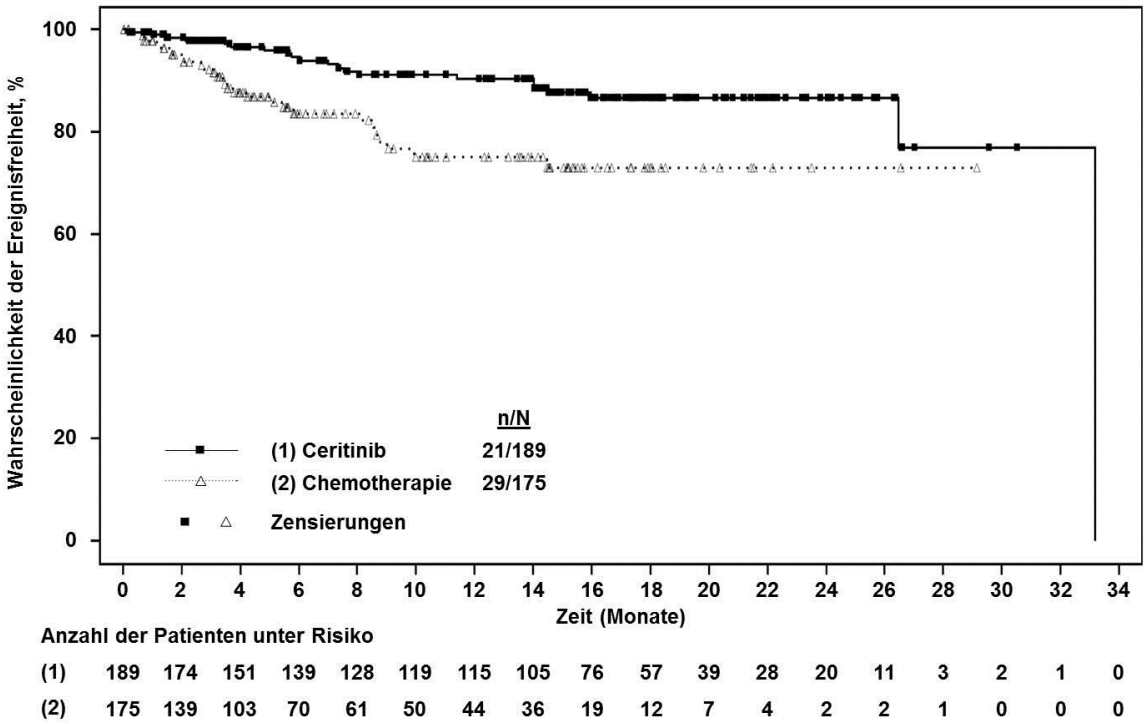

Abbildung 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Augenerkrankungen – Kaplan-Meier-Kurven

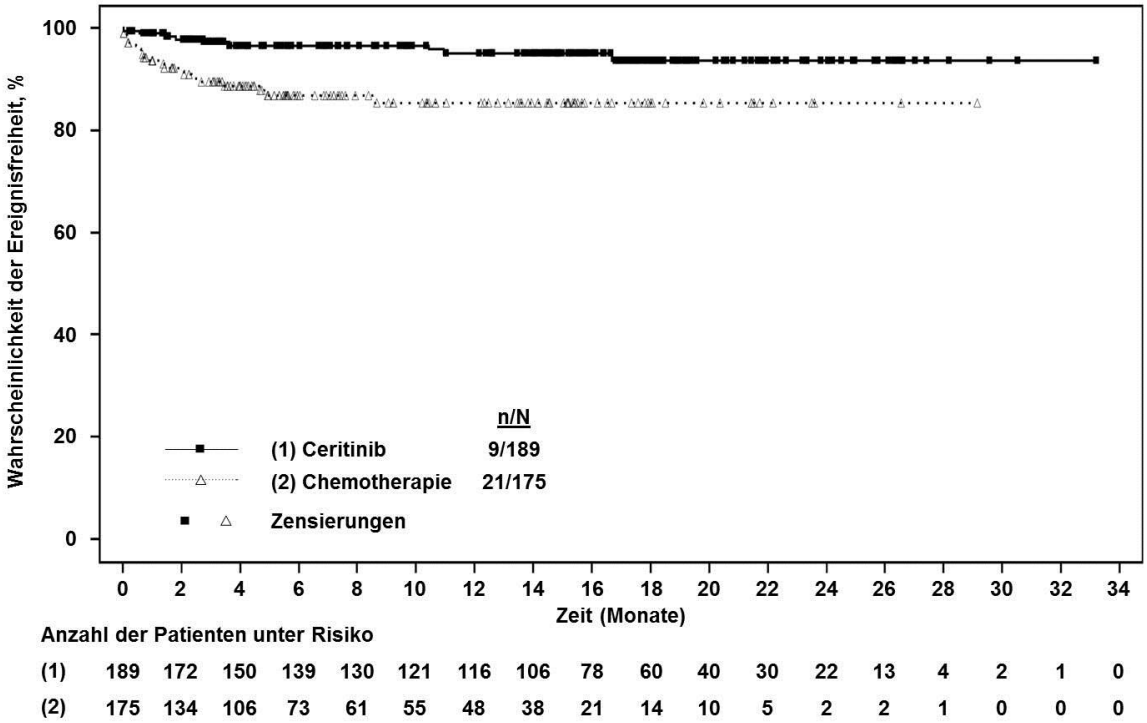

Abbildung 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – Kaplan-Meier-Kurven

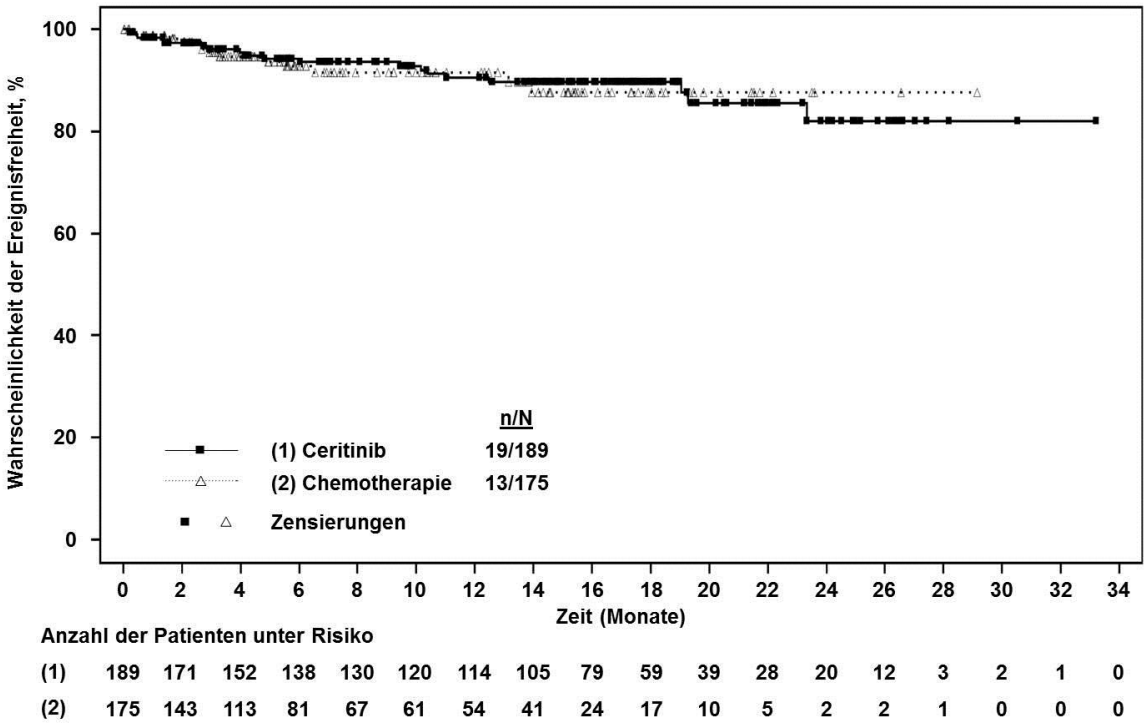

Abbildung 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen der Nieren und der Harnwege – Kaplan-Meier-Kurven

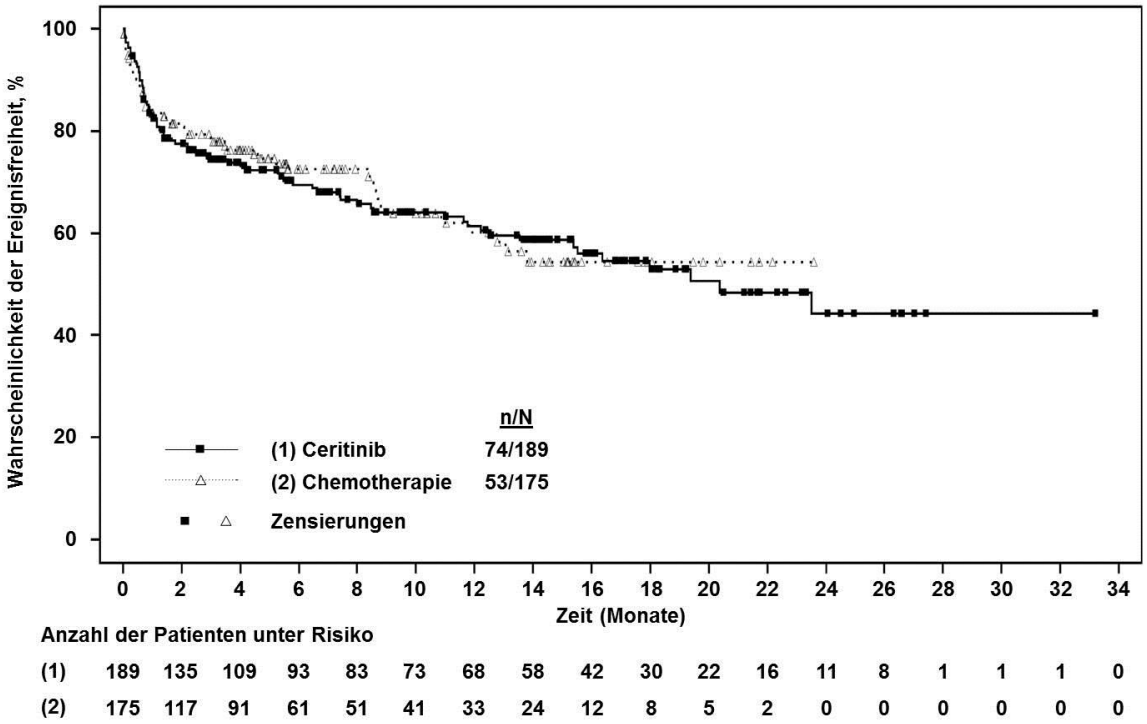

Abbildung 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes – Kaplan-Meier-Kurven

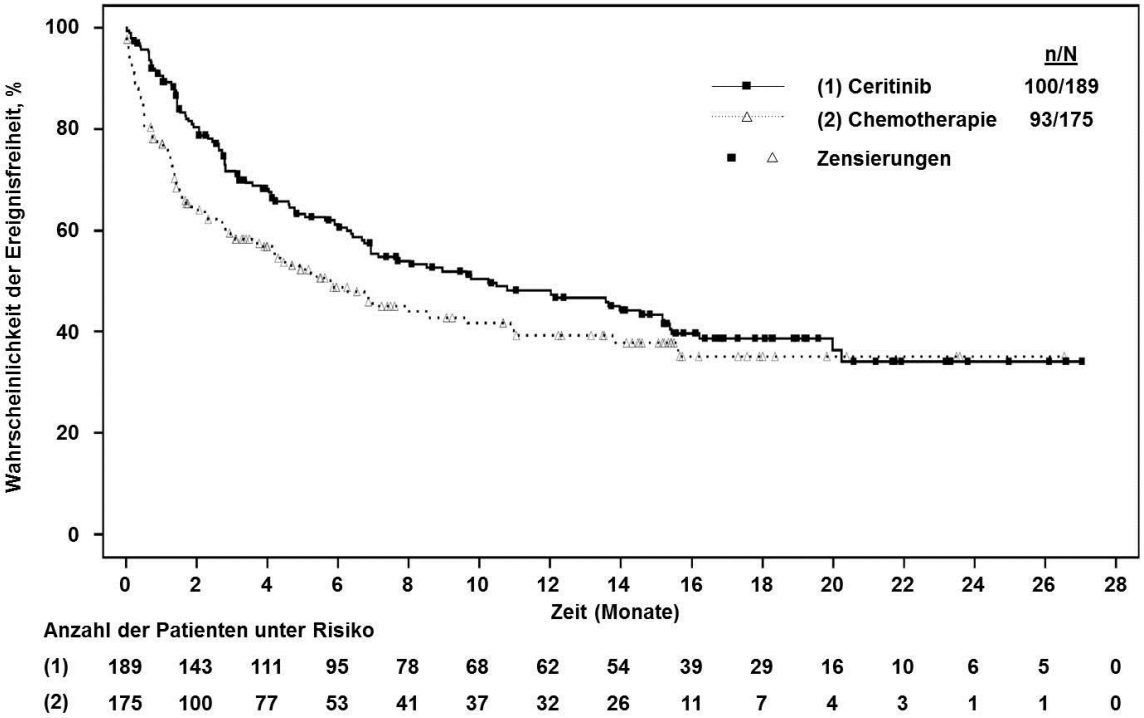

Abbildung 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Kaplan-Meier-Kurven

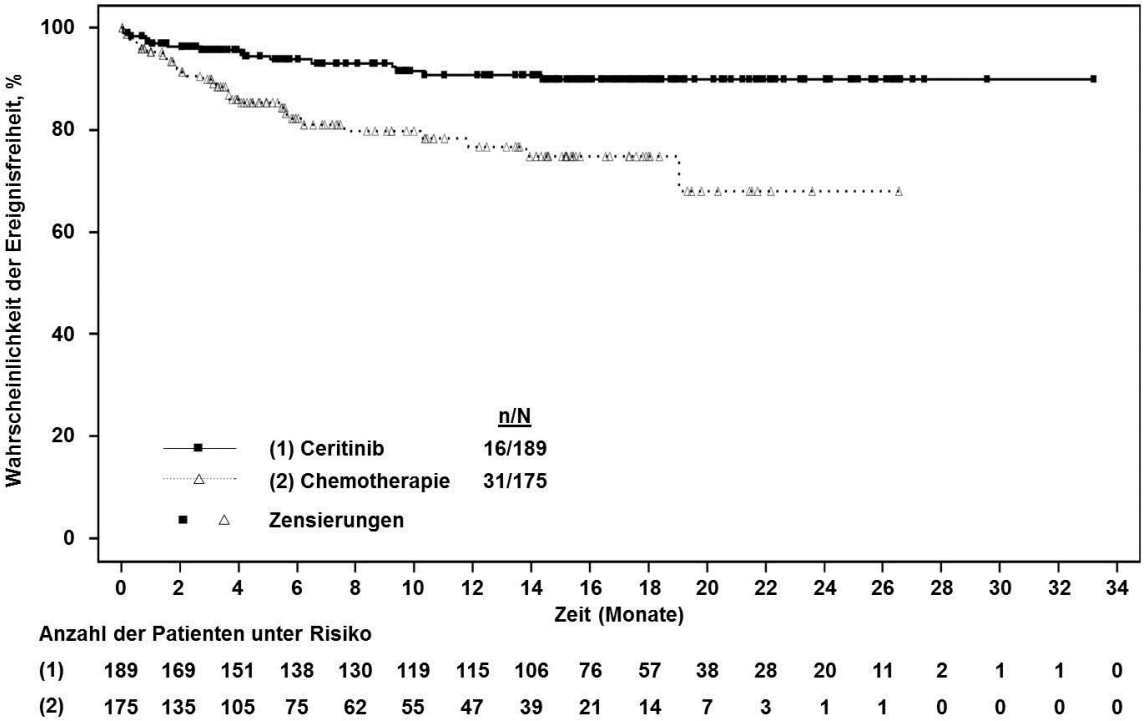

Abbildung 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Gefäßerkrankungen – Kaplan-Meier-Kurven

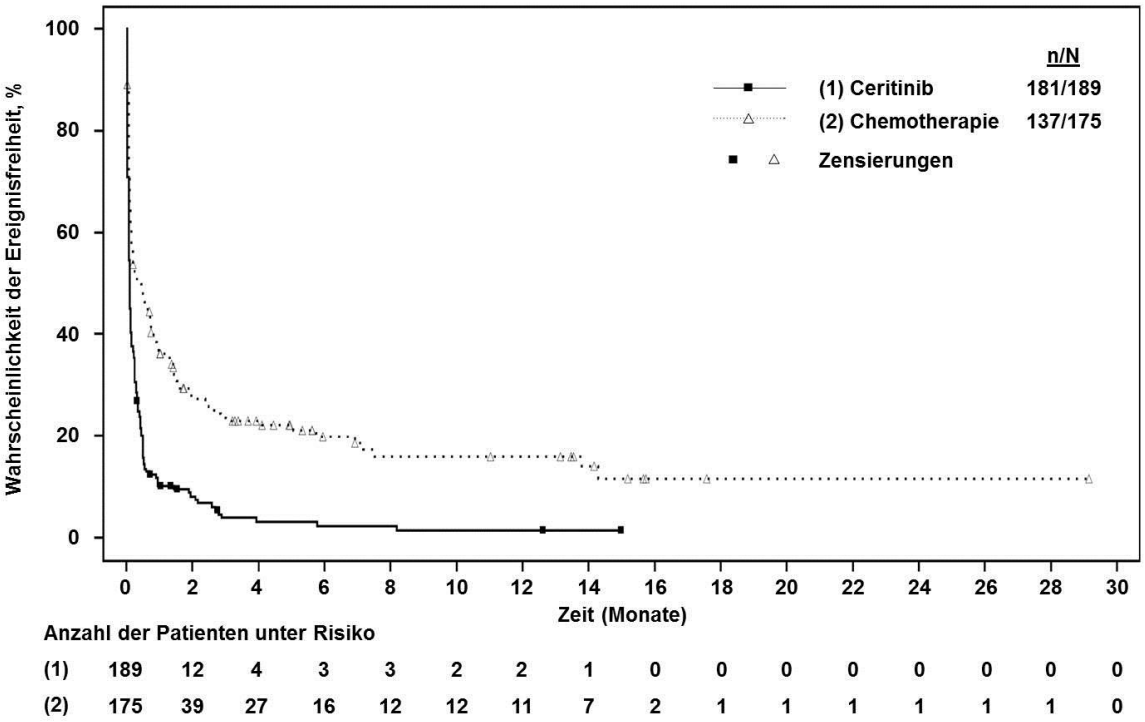

Abbildung 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Kaplan-Meier-Kurven

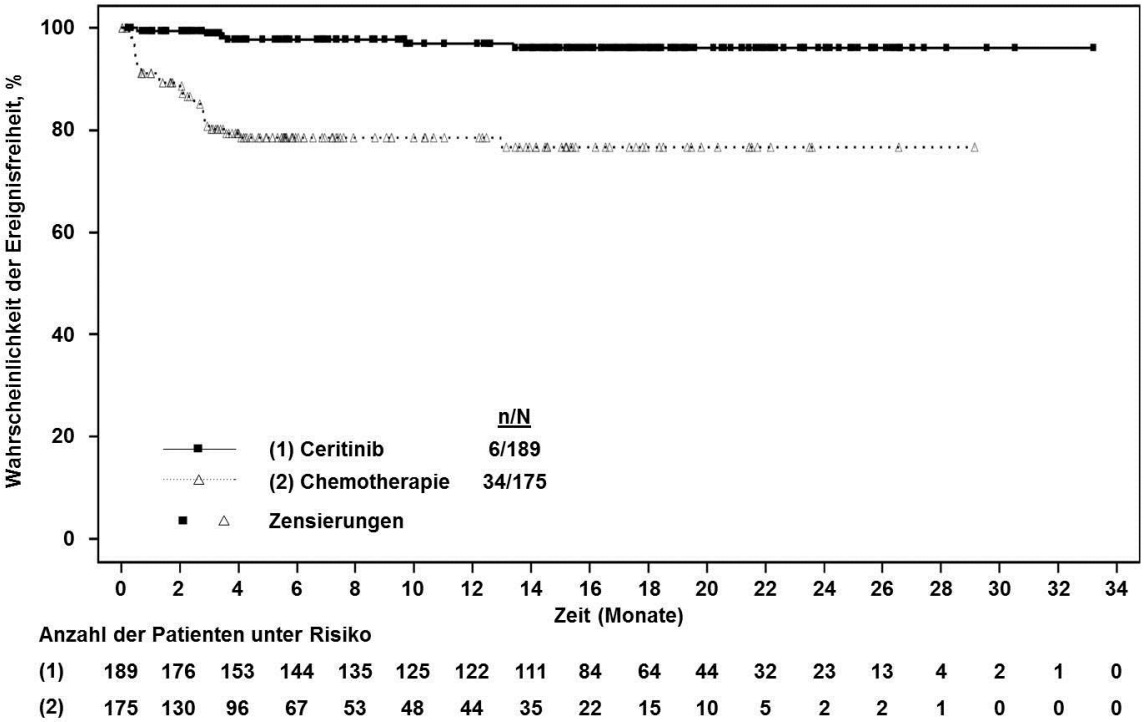

Abbildung 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4) – Kaplan-Meier-Kurven

Die Evaluation der unerwünschten Ereignisse in der Studie ASCEND-4 erfolgte mit Hilfe der Sicherheitspopulation (Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation) (42). Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse, die unter der Therapie mit der Studienmedikation bzw. innerhalb von 30 Tagen nach der Einnahme der letzten Dosis auftraten, mit Hilfe der MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Terminologie kodiert und unabhängig von ihrem vermuteten Kausalzusammenhang mit der Behandlung dargestellt. Da die mittlere Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts im Ceritinib-Arm aufgrund der größeren Zahl der Therapieabbrecher in der Kontrollgruppe deutlich über der im Chemotherapie-Arm lag (61,3 Wochen vs. 36,7 Wochen), wäre der Vergleich zwischen den beiden Gruppen alleine auf Basis von naiven Proportionen nicht adäquat (80;90;91;137;138). Gemäß der Vorgehensweise des IQWiG wurde deshalb für alle Operationalisierungen eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen (Cox-Regression) durchgeführt (37;38;82;88). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in den Abbildungen auf S. 182 bis S. 189 dargestellt (Abbildung 4-56 bis Abbildung 4-71) (44).

Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads

Wie bei der fortgeschrittenen Therapiesituation zu erwarten, wurde bei fast allen Patienten über ein unerwünschtes Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation berichtet (Tabelle 4-46) (42). Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war dabei in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Allerdings traten unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, trotz der erheblich längeren Expositionszeit im Ceritinib-Arm seltener auf als im Chemotherapie-Arm (11,1% vs. 16,6%). Dementsprechend ergab sich bei der Auswertung der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte, ein statistisch signifikanter Vorteil für die Ceritinib-Therapie (HR = 0,47 [0,26-0,84]; p = 0,009) (44). Für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigten sich auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (HR = 1,24 [0,96-1,60]; p = 0,092 bzw. HR = 0,86 [0,61-1,22]; p = 0,413) (44).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden außerdem Ereignisse von besonderem Interesse auf Basis einzelner Systemorganklassen (SOCs) betrachtet, über die spezifische Nebenwirkungen der eingesetzten Wirkstoffe abgebildet werden (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Bei der Auswertung der Zeit bis zum ersten Ereignis konnte für die folgenden SOCs ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ceritinib nachgewiesen werden: „Augener-

krankungen“ (HR = 0,41 [0,23-0,74]; p = 0,002), „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ (HR = 0,32 [0,14-0,71]; p = 0,003) und „Gefäßerkrankungen“ (HR = 0,37 [0,20-0,68]; p < 0,001) (Tabelle 4-47) (44). Besonders hervorzuheben ist außerdem der Vorteil von Ceritinib in Bezug auf die Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, die gemäß der Definition in Abschnitt 4.2.5.2 ausschließlich unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4 umfasst. Während bei 19,4% der Patienten im Chemotherapie-Arm mindestens ein derartiges Ereignis dokumentiert wurde, war dies lediglich bei 3,2% der Patienten im Ceritinib-Arm der Fall. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie konnte das Risiko für das Auftreten von Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad-3/4) unter der Therapie mit Ceritinib somit um 87% reduziert werden (HR = 0,13 [0,05-0,31]; p < 0,001). Dagegen traten lediglich Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in der Ceritinib-Gruppe signifikant früher auf als in der Chemotherapie-Gruppe (HR = 2,13 [1,68-2,69]; p < 0,001). Allerdings waren die berichteten gastrointestinalen Ereignisse überwiegend vom Schweregrad 1 oder 2 und konnten durch symptomorientierte Supportivmaßnahmen und eventuelle Dosismodifikationen bzw. kurzzeitige Therapieunterbrechungen gut kontrolliert werden. Demgemäß beendeten lediglich 1,6% der Patienten die Ceritinib-Therapie aufgrund von gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen (42). Wie die Ergebnisse der ASCEND-8-Studie zeigen, führt die Einnahme von Ceritinib in einer Dosierung von 450 mg/Tag mit einer fettarmen Mahlzeit im Vergleich zur derzeit empfohlenen Anfangsdosierung von 750 mg/Tag bei nüchterner Einnahme bei vergleichbarer Plasmakonzentration außerdem zu einer deutlichen Reduzierung gastrointestinaler Ereignisse (139). Eine entsprechende Empfehlung bezüglich Dosismodifikationen bei Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen soll in Kürze in die Fachinformation aufgenommen werden, so dass von einer weiteren Verbesserung des Sicherheitsprofils von Ceritinib auszugehen ist. In Bezug auf die weiteren untersuchten Systemorganklassen ergaben sich auf Basis der Time-to-Event-Analysen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-47) (44).

Zusammenfassung

Die Ergebnisse der ASCEND-4-Studie decken sich somit mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Ceritinib, das bereits in den initialen Phase-I/II-Studien sowie der Phase-III-Studie ASCEND-5 dokumentiert wurde (140-144). Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie konnte außerdem ein klarer Vorteil von Ceritinib in Bezug auf die untersuchten Schadenendpunkte nachgewiesen werden. So war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte, im Ceritinib-Arm signifikant länger als im Chemotherapie-Arm. Auch auf Ebene der einzelnen Organsysteme konnte für die SOCs „Augenerkrankungen“, „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ und „Gefäßerkrankungen“ jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Ceritinib nachgewiesen werden.

Besonders hervorzuheben ist außerdem die nahezu vollständige Vermeidung schwerer unerwünschter Ereignisse der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)“ unter Ceritinib. Dagegen zeigte sich lediglich für „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceritinib. Insgesamt belegen die vorgelegten Daten damit einen geringeren Schaden von Ceritinib im Vergleich zur Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed bzw. Carboplatin und Pemetrexed.

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

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

4.3.1.3.2 Sensitivitätsanalysen zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie – RCT

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erhielten Patienten im Vergleichsarm der ASCEND-4-Studie eine Kombinationschemotherapie bestehend entweder aus Cisplatin und Pemetrexed oder Carboplatin und Pemetrexed. Die Darstellung der Ergebnisse im Abschnitt 4.3.1.3.1 erfolgte dabei für den Vergleich von Ceritinib gegenüber der Kontrollgruppe, in der sowohl mit Cisplatin als auch mit Carboplatin behandelte Patienten zusammengefasst wurden. Um zusätzlich den Einfluss der Wahl der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie zu untersuchen, wurden außerdem für alle Endpunkte Sensitivitätsanalysen zum Vergleich von Ceritinib mit Patienten im Vergleichsarm der Studie durchgeführt, die entweder Cisplatin oder Carboplatin erhielten[18]. Dabei wurde in der Kontrollgruppe jeweils eine Teilpopulation der Patienten der Sicherheitspopulation berücksichtigt, die entweder ausschließlich mit Cisplatin oder ausschließlich mit Carboplatin behandelt wurden. Nicht berücksichtigt wurden die 12 Patienten im Chemotherapie-Arm, die während der Therapie von der Behandlung mit Cisplatin auf die Behandlung mit Carboplatin gewechselt waren.

Wie die in den folgenden Tabellen dargestellten Sensitivitätsanalysen zeigen, unterscheiden sich die Ergebnisse der Teilpopulation der mit Cisplatin bzw. mit Carboplatin behandelten Patienten nicht relevant von denen der Gesamtpopulation (Tabelle 4-48 bis Tabelle 4-60). So sind sowohl Richtung als auch Lage der Effektschätzer bei nahezu allen untersuchten Endpunkten sowohl für die Cisplatin-Teilpopulation als auch für die Carboplatin-Teilpopulation mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar. Auch beim Vergleich der Behandlungseffekte gegenüber Patienten der Kontrollgruppe, die entweder Cisplatin oder Carboplatin erhalten hatten, ist zu erkennen, dass die Effektschätzer bei nahezu allen Endpunkten in die gleiche Richtung zeigen und ähnlich stark ausgeprägt sind. Zusammenfassend kann deshalb davon ausgegangen werden, dass die Effektschätzer der patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch die Wahl des Platinderivats (Cisplatin oder Carboplatin) im Vergleichsarm der Studie beeinflusst werden und somit die Ergebnisse der Gesamtpopulation uneingeschränkt für die Nutzenbewertung von Ceritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden können.

[18] Da die Wahl der Platin-Komponente erst nach der Randomisierung durch den Prüfarzt erfolgte, war eine nach Cisplatin bzw. Carboplatin stratifizierte Auswertung unter Einbeziehung der Patienten im Ceritinib-Arm, die bei einer Randomisierung in den Vergleicharm entweder Cisplatin oder Carboplatin erhalten hätten, nicht möglich.

Tabelle 4-48: Charakterisierung der Teilpopulationen der mit Cisplatin bzw. Carboplatin behandelten Patienten in der Studie ASCEND-4

Charakteristikum	**Ceritinib (N = 189)**	**Chemotherapie (N = 187)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75*)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88*)**
Alter (in Jahren)				
Mittelwert (± SD)	54,5 ± 12,76	53,3 ± 12,49	51,4 ± 11,34	54,5 ± 13,25
Median	55,0	54,0	52,0	56,0
Spannweite	22 – 81	22 – 80	29 – 75	22 – 79
Alter nach Kategorie (n, %)				
< 65 Jahre	143 (75,7)	152 (81,3)	66 (88,0)	67 (76,1)
≥ 65 Jahre	46 (24,3)	35 (18,7)	9 (12,0)	21 (23,9)
Geschlecht (n, %)				
weiblich	102 (54,0)	114 (61,0)	44 (58,7)	57 (64,8)
männlich	87 (46,0)	73 (39,0)	31 (41,3)	31 (35,2)
Abstammung (n, %)				
kaukasisch	104 (55,0)	98 (52,4)	46 (61,3)	37 (42,0)
asiatisch	76 (40,2)	82 (43,9)	24 (32,0)	49 (55,7)
schwarz	3 (1,6)	3 (1,6)	2 (2,7)	1 (1,1)
andere	6 (3,2)	4 (2,1)	3 (4,0)	1 (1,1)
Raucherstatus (n, %)				
Nie-Raucher	108 (57,1)	122 (65,2)	47 (62,7)	61 (69,3)
Ex-Raucher	66 (34,9)	50 (26,7)	19 (25,3)	21 (23,9)
Raucher	15 (7,9)	15 (8,0)	9 (12,0)	6 (6,8)
ECOG-Performance-Status (n, %)				
0	69 (36,5)	70 (37,4)	32 (42,7)	27 (30,7)
1	107 (56,6)	105 (56,1)	42 (56,0)	53 (60,2)
2	13 (6,9)	11 (5,9)	1 (1,3)	8 (9,1)
fehlt	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)

Charakteristikum	Ceritinib (N = 189)	Chemotherapie (N = 187)	Cisplatin/Pemetrexed (N = 75*)	Carboplatin/Pemetrexed (N = 88*)
Krankheitsstadium (n, %)				
IIIB	9 (4,8)	5 (2,7)	1 (1,3)	4 (4,5)
IV	180 (95,2)	182 (97,3)	74 (98,7)	84 (95,5)
Histologie (n, %)				
Adenokarzinom	180 (95,2)	183 (97,9)	74 (98,7)	85 (96,6)
andere	9 (4,8)	4 (2,1)	1 (1,3)	3 (3,4)
Lokalisation von Metastasen (n, %)				
Gehirn	59 (31,2)	62 (33,2)	24 (32,0)	29 (33,0)
Leber	34 (18,0)	39 (20,9)	14 (18,7)	16 (18,2)
Lunge	175 (92,6)	160 (85,6)	64 (85,3)	77 (87,5)
Knochen	77 (40,7)	80 (42,8)	29 (38,7)	39 (44,3)
Pleura	67 (35,4)	77 (41,2)	33 (44,0)	34 (38,6)
Lymphknoten	151 (79,9)	146 (78,1)	57 (76,0)	72 (81,8)
Erkrankungsdauer (in Monaten)				
Mittelwert (± SD)	5,4 ± 14,97	7,6 ± 23,85	7,7 ± 30,83	7,3 ± 17,17
Median	1,6	1,8	1,7	1,9
Spannweite	0,5 – 129,1	0,4 – 258,6	0,4 – 258,6	0,4 – 91,6
Tumorlast (SOD der Zielläsionen in mm)				
n†	185	176	70	82
Mittelwert (± SD)	66,7 ± 41,46	73,3 ± 47,09	71,2 ± 47,84	76,0 ± 45,74
Median	58,0	66,0	67,0	66,0
Spannweite	11,0 – 266,0	12,0 – 269,0	14,0 – 269,0	19,0 – 242,0
Vorherige Therapie (n, %)				
nein	120 (63,5)	119 (63,6)	50 (66,7)	55 (62,5)
ja	69 (36,5)	68 (36,4)	25 (33,3)	33 (37,5)

Charakteristikum	Ceritinib (N = 189)	Chemotherapie (N = 187)	Cisplatin/Pemetrexed (N = 75*)	Carboplatin/Pemetrexed (N = 88*)
Vorherige Operation (n, %)				
nein	145 (76,7)	144 (77,0)	59 (78,7)	68 (77,3)
ja	44 (23,3)	43 (23,0)	16 (21,3)	20 (22,7)
Vorherige Radiotherapie (n, %)				
nein	152 (80,4)	147 (78,6)	63 (84,0)	68 (77,3)
ja	37 (19,6)	40 (21,4)	12 (16,0)	20 (22,7)
Vorherige Chemotherapie (n, %)				
adjuvant	10 (5,3)	7 (3,7)	2 (2,7)	1 (1,1)
neoadjuvant	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (1,3)	0 (0,0)

* 12 Patienten im Vergleichsarm hatten keine Dosis der angegebenen Studienmedikation erhalten und wurden deshalb nicht in die Analyse eingeschlossen. Nicht berücksichtigt wurden außerdem die 12 Patienten im Chemotherapie-Arm, die während der Therapie von der Behandlung mit Cisplatin auf die Behandlung mit Carboplatin gewechselt waren.

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

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

Tabelle 4-49: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie ASCEND-4 – Gesamtüberleben

Gesamtüberleben	Ceritinib (N= 189)	Chemotherapie (N = 187)	Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)	Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	48 (25,4)	59 (31,6)	21 (28,0)	31 (35,2)
Schätzer für Überlebenszeit (Monate)*				
Median [95%-KI]	n. e. [29,3 – n. e.]	26,2 [22,8 – n. e.]	26,2 [22,7 – n. e.]	n. e. [22,3 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†		0,73 [0,50 – 1,08]	0,95 [0,57 – 1,59]	0,67 [0,42 – 1,06]
p-Wert‡		0,056	0,426	0,041

Gesamtüberleben	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N = 187)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]				
Nach 6 Monaten	94,1 [89,5 – 96,7]	86,8 [80,9 – 91,1]	95,9 [87,8 – 98,7]	81,3 [71,3 – 88,1]
Nach 12 Monaten	83,6 [77,4 – 88,2]	78,7 [71,9 – 84,1]	87,7 [77,6 – 93,4]	73,1 [62,3 – 81,2]
Nach 18 Monaten	75,2 [67,8 – 81,2]	68,0 [59,9 – 74,8]	72,9 [59,5 – 82,5]	65,3 [53,4 – 74,8]
Nach 24 Monaten	70,6 [62,2 – 77,5]	58,2 [47,6 – 67,5]	65,5 [49,3 – 77,7]	51,6 [33,6 – 67,0]
Nach 30 Monaten	56,5 [32,8 – 74,7]	48,9 [33,2 – 62,8]	n. e. [n. e. – n. e.]	51,6 [33,6 – 67,0]

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

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

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

Abkürzungen: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht

Tabelle 4-50: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie ASCEND-4 – Progressionsfreies Überleben

Progressionsfreies Überleben (BIRC)	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N = 187)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	89 (47,1)	113 (60,4)	48 (64,0)	56 (63,6)
Schätzer für PFS (Monate)[*]				
Median [95%-KI]	16,6 [12,6 – 27,2]	8,1 [5,8 – 11,1]	8,2 [4,8 – 13,9]	8,1 [5,6 – 10,6]
Hazard Ratio [95%-KI][†]		0,55 [0,42 – 0,73]	0,64 [0,45 – 0,92]	0,53 [0,37 – 0,75]
p-Wert[‡]		< 0,001	0,007	< 0,001

Progressionsfreies Überleben (BIRC)	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N = 187)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]				
Nach 6 Monaten	75,0 [67,9 – 80,8]	56,8 [48,6 – 64,1]	57,3 [44,9 – 68,0]	57,6 [45,7 – 67,8]
Nach 12 Monaten	59,9 [52,1 – 66,8]	40,4 [32,5 – 48,2]	44,8 [32,6 – 56,1]	36,5 [25,4 – 47,6]
Nach 18 Monaten	48,7 [40,6 – 56,4]	23,3 [16,3 – 31,2]	27,9 [17,1 – 39,8]	20,5 [11,0 – 32,0]
Nach 24 Monaten	47,6 [39,3 – 55,4]	18,6 [10,9 – 27,9]	23,3 [12,0 – 36,8]	n. e. [n. e. – n. e.]

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

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

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

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

Tabelle 4-51: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie ASCEND-4 – Tumoransprechen

Tumoransprechen (BIRC)	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N= 187)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Bestes Ansprechen[*] (n, %)				
Vollständiges Ansprechen (CR)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Partielles Ansprechen (PR)	136 (72,0)	50 (26,7)	23 (30,7)	26 (29,5)
Stabile Erkrankung	20 (10,6)	79 (42,2)	32 (42,7)	39 (44,3)
Krankheitsprogression	19 (10,1)	26 (13,9)	14 (18,7)	10 (11,4)
Keine CR oder Krankheitsprogression[†]	3 (1,6)	9 (4,8)	4 (5,3)	5 (5,7)
Unbekannt	10 (5,3)	23 (12,3)	2 (2,7)	8 (9,1)

Tumoransprechen (BIRC)	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N= 187)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Gesamtansprechrate (ORR)				
Zahl der Patienten (n, %)	137 (72,5)	50 (26,7)	23 (30,7)	26 (29,5)
RR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]		2,7 [2,1 – 3,5]	2,4 [1,7 – 3,4]	2,5 [1,8 – 3,4]
OR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]		7,2 [4,6 – 11,4]	6,0 [3,3 – 10,7]	6,3 [3,6 – 11,0]
Differenz: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]		45,7 [36,8 – 54,7]	41,8 [29,6 – 54,0]	42,9 [31,5 – 54,4]
p-Wert‡		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Krankheitskontrollrate (DCR)				
Zahl der Patienten (n, %)	160 (84,7)	138 (73,8)	59 (78,7)	70 (79,5)
RR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]		1,1 [1,0 – 1,3]	1,1 [0,9 – 1,2]	1,1 [0,9 – 1,2]
OR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]		2,0 [1,2 – 3,3]	1,5 [0,8 – 3,0]	1,4 [0,7 – 2,7]
Differenz: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]		10,9 [2,7 – 19,0]	6,0 [-4,6 – 16,6]	5,1 [-4,8 – 15,0]
p-Wert‡		0,0094	0,2432	0,2914
Zeit bis zum ersten Ansprechen				
N (gesamt)	137	50	23	26
Mittelwert (± SD)	7,51 ± 5,8	22,69 ± 20,9	22,29 ± 22,4	23,70 ± 19,9
Median	6,14	13,36	13,29	17,29
Spannweite	5,1 – 61,7	5,1 – 90,1	5,1 – 90,1	5,6 – 84,0
Kaplan-Meier-Analyse				
N (gesamt)	189	187	75	88
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	137 (72,5)	50 (26,7)	23 (30,7)	26 (29,5)
Schätzer für Zeit bis zum ersten Ansprechen (Wochen)**				
Median [95%-KI]	6,3 [6,3 – 6,7]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]

Tumoransprechen (BIRC)	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N= 187)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]				
Nach 12 Wochen	69,5 [62,6 – 76,1]	10,8 [6,9 – 16,6]	15,1 [8,6 – 25,6]	7,3 [3,4 – 15,6]
Nach 24 Wochen	76,1 [69,5 – 82,2]	22,1 [16,4 – 29,3]	23,6 [15,4 – 35,2]	22,7 [14,9 – 33,6]
Nach 48 Wochen	76,7 [70,2 – 82,7]	26,6 [20,5 – 34,2]	28,1 [19,1 – 40,1]	28,1 [19,5 – 39,5]
Nach 96 Wochen	77,4 [70,9 – 83,3]	31,5 [24,9 – 39,4]	32,8 [23,1 – 45,2]	33,7 [24,3 – 45,6]
Nach 144 Wochen	77,4 [70,9 – 83,3]	31,5 [24,9 – 39,4]	32,8 [23,1 – 45,2]	33,7 [24,3 – 45,6]
Dauer des Ansprechens				
N (gesamt)	137	50	23	26
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	54 (39,4)	22 (44,0)	11 (47,8)	11 (42,3)
Schätzer für Dauer des Ansprechens (Monate)**				
Median [95%-KI]	23,9 [16,6 – n. e.]	11,1 [7,8 – 16,4]	11,4 [5,8 – n. e.]	9,8 [6,2 – n. e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]				
Nach 6 Monaten	86,5 [79,5 – 91,3]	76,3 [59,3 – 86,9]	72,2 [45,6 – 87,4]	79,2 [53,4 – 91,7]
Nach 12 Monaten	69,8 [61,1 – 76,8]	44,2 [26,8 – 60,4]	46,0 [21,5 – 67,5]	39,4 [15,9 – 62,4]
Nach 18 Monaten	59,0 [49,3 – 67,4]	30,4 [14,1 – 48,6]	32,8 [12,2 – 55,4]	n. e. [n. e. – n. e.]
Nach 24 Monaten	48,2 [32,3 – 62,4]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Nach 30 Monaten	28,1 [7,6 – 53,6]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]

* Definition gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1)

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

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

** Schätzung mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode (131)

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

Tabelle 4-52: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie ASCEND-4 – Intrakranielles Tumoransprechen

Intrakranielles Tumoransprechen (BIRC)	**Ceritinib (N= 61)**	**Chemotherapie (N= 60)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 20)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 31)**
Bestes Ansprechen[*] (n, %)				
Vollständiges Ansprechen (CR)	11 (18,0)	7 (11,7)	6 (30,0)	1 (3,2)
Partielles Ansprechen (PR)	14 (23,0)	4 (6,7)	1 (5,0)	3 (9,7)
Stabile Erkrankung	3 (4,9)	14 (23,3)	6 (30,0)	7 (22,6)
Krankheitsprogression	3 (4,9)	3 (5,0)	2 (10,0)	0 (0,0)
Keine CR oder Krankheitsprogression[†]	20 (32,8)	23 (38,3)	4 (20,0)	16 (51,6)
Unbekannt	10 (16,4)	9 (15,0)	1 (5,0)	4 (12,9)
Intrakranielle Gesamtansprechrate (OIRR)				
Zahl der Patienten (n, %)	25 (41,0)	11 (18,3)	7 (35,0)	4 (12,9)
RR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]		2,2 [1,2 – 4,1]	1,2 [0,6 – 2,3]	3,2 [1,2 – 8,3]
OR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]		3,1 [1,3 – 7,1]	1,3 [0,5 – 3,7]	4,7 [1,5 – 15,1]
Differenz: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]		22,7 [6,9 – 38,4]	6,0 [-18,3 – 30,0]	28,1 [11,0 – 45,2]
p-Wert[‡]		0,0064	0,6348	0,0061
Intrakranielle Krankheitskontrollrate (IDCR)				
Zahl der Patienten (n, %)	48 (78,7)	48 (80,0)	17 (85,0)	27 (87,1)
RR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]		1,0 [0,8 – 1,2]	0,9 [0,7 – 1,2]	0,9 [0,7 – 1,1]
OR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]		0,9 [0,4 – 2,2]	0,7 [0,2 – 2,6]	0,5 [0,2 – 1,8]
Differenz: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]		-1,3 [-15,7 – 13,1]	-6,3 [-25,0 – 12,4]	-8,4 [-24,1 – 7,2]
p-Wert[‡]		0,8586	0,5384	0,3260

Intrakranielles Tumoransprechen (BIRC)	**Ceritinib (N= 61)**	**Chemotherapie (N= 60)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 20)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 31)**
Intrakranielle klinische Benefitrate (ICBR)				
Nach 12 Wochen				
Zahl der Patienten (n, %)	43 (70,5)	39 (65,0)	16 (80,0)	20 (64,5)
RR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]		1,1 [0,8 – 1,4]	0,9 [0,7 – 1,2]	1,1 [0,8 – 1,5]
OR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]		1,3 [0,6 – 2,8]	0,6 [0,2 – 2,0]	1,3 [0,5 – 3,3]
Differenz: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]		5,5 [-11,1 – 22,1]	-9,5 [-30,4 – 11,4]	6,0 [-14,4 – 26,3]
p-Wert[‡]		0,5181	0,4067	0,5598
Nach 18 Wochen				
Zahl der Patienten (n, %)	41 (67,2)	34 (56,7)	14 (70,0)	18 (58,1)
RR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]		1,2 [0,9 – 1,6]	1,0 [0,7 – 1,3]	1,2 [0,8 – 1,6]
OR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]		1,6 [0,7 – 3,3]	0,9 [0,3 – 2,6]	1,5 [0,6 – 3,6]
Differenz: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]		10,5 [-6,7 – 27,8]	-2,8 [-26,1 –20,5]	9,1 [-11,8 – 30,1]
p-Wert[‡]		0,2321	0,8168	0,3872
Nach 24 Wochen				
Zahl der Patienten (n, %)	38 (62,3)	29 (48,3)	10 (50,0)	17 (54,8)
RR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]		1,3 [0,9 – 1,8]	1,2 [0,8 – 2,0]	1,1 [0,8 – 1,7]
OR: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]		1,8 [0,9 – 3,6]	1,7 [0,6 – 4,6]	1,4 [0,6 – 3,3]
Differenz: Ceritinib vs. Chemotherapie [95%-KI]		14,0 [-3,6 – 31,5]	12,3 [-12,8 – 37,4]	7,5 [-13,9 – 28,8]
p-Wert[‡]		0,1224	0,3315	0,4906
Dauer des intrakraniellen Ansprechens				
N (gesamt)	25	11	7	4
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	13 (52,0)	5 (45,5)	3 (42,9)	2 (50,0)
Schätzer für Dauer des Ansprechens (Monate)[**]				
Median [95%-KI]	16,6 [8,1 – 21,3]	18,4 [1,5 – 18,4]	18,4 [6,9 – 18,4]	n. e. [1,5 – n. e.]

Intrakranielles Tumoransprechen (BIRC)	**Ceritinib (N= 61)**	**Chemotherapie (N= 60)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 20)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 31)**
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]				
Nach 6 Monaten	87,1 [65,2 – 95,7]	80,0 [40,9 – 94,6]	100 [100 – 100]	50,0 [5,8 – 84,5]
Nach 12 Monaten	60,4 [37,6 – 77,1]	54,9 [18,7 – 80,6]	53,3 [6,8 – 86,3]	50,0 [5,8 – 84,5]
Nach 18 Monaten	45,3 [21,2 – 66,7]	54,9 [18,7 – 80,6]	53,3 [6,8 – 86,3]	50,0 [5,8 – 84,5]
Nach 24 Monaten	15,1 [1,0 – 46,1]	0	0	n. e. [n. e. – n. e.]

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

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

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

[**] Schätzung mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode (131)

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

Tabelle 4-53: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie ASCEND-4 – Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)

Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-C30	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N= 187)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Fatigue				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	56 (29,6)	62 (33,2)	31 (41,3)	27 (30,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	24,9 [23,4 – n. e.]	13,9 [11,1 – n. e.]	13,9 [6,1 – n. e.]	19,1 [11,1 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]		0,52 [0,36 – 0,76]	0,52 [0,33 – 0,82]	0,57 [0,35 – 0,93]
p-Wert[‡]		< 0,001	0,004	0,023

Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-C30	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N= 187)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Dyspnoe				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	29 (15,3)	29 (15,5)	10 (13,3)	19 (21,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	32,2 [n. e. – n. e.]	21,7 [16,6 – n. e.]	21,7 [19,0 – n. e.]	16,6 [11,2 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†		0,60 [0,35 – 1,01]	0,84 [0,41 – 1,75]	0,48 [0,27 – 0,87]
p-Wert‡		0,053	0,641	0,014
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Schmerzen				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	41 (21,7)	51 (27,3)	24 (32,0)	26 (29,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [23,4 – n. e.]	17,0 [13,9 – n. e.]	17,3 [9,7 – n. e.]	15,5 [12,6 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†		0,41 [0,27 – 0,64]	0,42 [0,25 – 0,71]	0,38 [0,22 – 0,65]
p-Wert‡		< 0,001	0,001	< 0,001
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Schlaflosigkeit				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	24 (12,7)	24 (12,8)	12 (16,0)	11 (12,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [19,0 – n. e.]	n. e. [15,7 – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†		0,56 [0,31 – 1,00]	0,53 [0,26 – 1,09]	0,62 [0,30 – 1,31]
p-Wert‡		0,047	0,079	0,208
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Appetitverlust				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	39 (20,6)	50 (26,7)	24 (32,0)	22 (25,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [24,0 – n. e.]	20,8 [13,8 – n. e.]	20,8 [12,5 – n. e.]	n. e. [15,4 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†		0,46 [0,30 – 0,72]	0,46 [0,27 – 0,78]	0,55 [0,32 – 0,95]
p-Wert‡		< 0,001	0,003	0,029

Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-C30	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N= 187)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Übelkeit/Erbrechen				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	52 (27,5)	49 (26,2)	23 (30,7)	24 (27,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	27,4 [23,4 – n. e.]	n. e. [13,9 – n. e.]	n. e. [12,6 – n. e.]	n. e. [12,5 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†		0,68 [0,46 – 1,03]	0,67 [0,40 – 1,11]	0,67 [0,40 – 1,11]
p-Wert‡		0,063	0,115	0,112
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Obstipation				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	28 (14,8)	22 (11,8)	8 (10,7)	13 (14,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	27,4 [26,0 – 33,6]	n. e. [20,3 – n. e.]	n. e. [20,3 – n. e.]	n. e. [17,7 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†		0,72 [0,40 – 1,29]	1,04 [0,47 – 2,32]	0,60 [0,30 – 1,19]
p-Wert‡		0,273	0,920	0,141
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Diarrhö				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	77 (40,7)	16 (8,6)	8 (10,7)	7 (8,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	19,5 [15,1 – 24,9]	n. e. [19,4 – n. e.]	n. e. [19,4 – n. e.]	n. e. [18,0 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†		3,36 [1,95 – 5,80]	3,21 [1,54 – 6,69]	3,70 [1,69 – 8,11]
p-Wert‡		< 0,001	< 0,001	< 0,001

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

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

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

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

Tabelle 4-54: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie ASCEND-4 – Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)

Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-LC13	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N= 187)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Dyspnoe				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	50 (26,5)	47 (25,1)	20 (26,7)	27 (30,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	26,0 [22,2 – n. e.]	23,0 [12,6 – n. e.]	23,0 [12,6 – n. e.]	n. e. [8,9 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]		0,59 [0,39 – 0,90]	0,68 [0,39 – 1,16]	0,49 [0,30 – 0,81]
p-Wert[‡]		0,013	0,156	0,004
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Husten				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	15 (7,9)	26 (13,9)	8 (10,7)	17 (19,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [15,3 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]		0,32 [0,17 – 0,62]	0,44 [0,18 – 1,08]	0,24 [0,11 – 0,50]
p-Wert[‡]		< 0,001	0,066	< 0,001
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Bluthusten				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	3 (1,6)	4 (2,1)	1 (1,3)	3 (3,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]		0,45 [0,10 – 2,05]	0,79 [0,08 – 7,67]	0,30 [0,06 – 1,52]
p-Wert[‡]		0,292	0,836	0,123
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Schmerzen (Brust)				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	18 (9,5)	27 (14,4)	10 (13,3)	15 (17,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [26,0 – n. e.]	n. e. [18,1 – n. e.]	n. e. [18,1 – n. e.]	n. e. [15,3 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]		0,35 [0,19 – 0,65]	0,46 [0,21 – 1,03]	0,29 [0,14 – 0,61]
p-Wert[‡]		< 0,001	0,054	< 0,001

Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-LC13	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N= 187)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Schmerzen (Arm/Schulter)				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	29 (15,3)	22 (11,8)	8 (10,7)	13 (14,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [25,1 – n. e.]	n. e. [19,4 – n. e.]	n. e. [19,4 – n. e.]	n. e. [13,8 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†		0,71 [0,40 – 1,26]	0,91 [0,41 – 2,03]	0,60 [0,30 – 1,18]
p-Wert‡		0,243	0,810	0,138
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Schmerzen (andere)				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	29 (15,3)	35 (18,7)	13 (17,3)	18 (20,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	27,4 [27,4 – n. e.]	26,1 [16,7 – n. e.]	26,1 [16,7 – n. e.]	n. e. [14,9 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†		0,45 [0,27 – 0,76]	0,61 [0,31 – 1,22]	0,40 [0,21 – 0,74]
p-Wert‡		0,002	0,161	0,003
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Haarausfall				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	22 (11,6)	42 (22,5)	22 (29,3)	17 (19,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [21,7 – n. e.]	21,7 [15,2 – n. e.]	n. e. [12,5 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†		0,30 [0,18 – 0,52]	0,26 [0,14 – 0,47]	0,38 [0,20 – 0,73]
p-Wert‡		< 0,001	< 0,001	0,003
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Mundschmerzen				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	10 (5,3)	23 (12,3)	10 (13,3)	12 (13,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [22,1 – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	22,1 [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†		0,28 [0,13 – 0,59]	0,33 [0,14 – 0,80]	0,25 [0,11 – 0,61]
p-Wert‡		< 0,001	0,010	0,001

Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-LC13	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N= 187)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Periphere Neuropathie				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	32 (16,9)	49 (26,2)	20 (26,7)	25 (28,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	26,5 [25,1 – n. e.]	17,9 [13,9 – 21,7]	17,9 [15,6 – n. e.]	20,8 [11,1 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†		0,32 [0,20 – 0,51]	0,35 [0,20 – 0,64]	0,33 [0,19 – 0,58]
p-Wert‡		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Schluckbeschwerden				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	14 (7,4)	25 (13,4)	12 (16,0)	11 (12,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [19,4 – n. e.]	n. e. [19,4 – n. e.]	n. e. [16,6 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†		0,24 [0,11 – 0,52]	0,24 [0,10 – 0,57]	0,34 [0,14 – 0,82]
p-Wert‡		< 0,001	< 0,001	0,012

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

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

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

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

Tabelle 4-55: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie ASCEND-4 – Krankheitssymptomatik (LCSS)

Krankheitssymptomatik: LCSS	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N= 187)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Fatigue				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	49 (25,9)	58 (31,0)	24 (32,0)	30 (34,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [24,9 – n. e.]	16,6 [12,5 – 23,0]	17,0 [11,2 – n. e.]	16,6 [9,6 – 22,1]
Hazard Ratio [95%-KI][†]		0,51 [0,34 – 0,76]	0,58 [0,35 – 0,96]	0,52 [0,32 – 0,84]
p-Wert[‡]		< 0,001	0,031	0,006
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Dyspnoe				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	38 (20,1)	39 (20,9)	16 (21,3)	23 (26,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	21,9 [16,7 – n. e.]	21,9 [12,9 – n. e.]	20,8 [12,5 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]		0,56 [0,35 – 0,89]	0,62 [0,34 – 1,12]	0,50 [0,29 – 0,86]
p-Wert[‡]		0,013	0,111	0,011
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Husten				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	18 (9,5)	29 (15,5)	11 (14,7)	17 (19,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [18,0 – n. e.]	n. e. [18,0 – n. e.]	n. e. [15,5 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]		0,37 [0,20 – 0,67]	0,47 [0,22 – 1,00]	0,32 [0,16 – 0,64]
p-Wert[‡]		< 0,001	0,045	< 0,001
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Bluthusten				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	3 (1,6)	7 (3,7)	1 (1,3)	6 (6,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]		0,24 [0,06 – 0,96]	0,67 [0,07 – 6,51]	0,14 [0,03 – 0,58]
p-Wert[‡]		0,030	0,726	0,002

Krankheitssymptomatik: LCSS	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N= 187)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Schmerzen				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	27 (14,3)	36 (19,3)	17 (22,7)	17 (19,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	21,7 [17,3 – n. e.]	21,7 [16,7 – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†		0,45 [0,27 – 0,75]	0,44 [0,23 – 0,82]	0,54 [0,29 – 1,00]
p-Wert‡		0,002	0,007	0,045
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Appetitverlust				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	50 (26,5)	54 (28,9)	26 (34,7)	24 (27,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [23,4 – n. e.]	20,8 [13,9 – n. e.]	20,8 [13,3 – n. e.]	n. e. [12,5 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†		0,60 [0,40 – 0,90]	0,60 [0,37 – 0,99]	0,66 [0,40 – 1,10]
p-Wert‡		0,012	0,041	0,108
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: ASBI				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	28 (14,8)	29 (15,5)	8 (10,7)	19 (21,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [12,5 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†		0,60 [0,35 – 1,02]	1,05 [0,47 – 2,34]	0,46 [0,26 – 0,84]
p-Wert‡		0,058	0,903	0,010
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik: Fatigue (Sensitivitätsanalyse)**				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	38 (20,1)	46 (24,6)	20 (26,7)	23 (26,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [24,9 – n. e.]	18,4 [13,9 – n. e.]	18,4 [13,1 – n. e.]	n. e. [12,5 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†		0,52 [0,33 – 0,80]	0,54 [0,31 – 0,93]	0,55 [0,32 – 0,94]
p-Wert‡		0,003	0,025	0,027

Krankheitssymptomatik: LCSS	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N= 187)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[**]: Dyspnoe (Sensitivitätsanalyse)				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	35 (18,5)	24 (12,8)	12 (16,0)	12 (13,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [24,9 – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [16,7 – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]		0,84 [0,49 – 1,43]	0,77 [0,40 – 1,51]	0,85 [0,43 – 1,67]
p-Wert[‡]		0,520	0,452	0,637
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[**]: Husten (Sensitivitätsanalyse)				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	16 (8,5)	25 (13,4)	11 (14,7)	13 (14,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [19,4 – n. e.]	n. e. [18,0 – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]		0,37 [0,20 – 0,71]	0,41 [0,19 – 0,89]	0,36 [0,17 – 0,78]
p-Wert[‡]		0,002	0,020	0,007
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[**]: Bluthusten (Sensitivitätsanalyse)				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	2 (1,1)	6 (3,2)	1 (1,3)	5 (5,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]		0,19 [0,04 – 0,94]	0,41 [0,04 – 4,56]	0,12 [0,02 – 0,62]
p-Wert[‡]		0,024	0,451	0,003
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[**]: Schmerzen (Sensitivitätsanalyse)				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	25 (13,2)	29 (15,5)	13 (17,3)	14 (15,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	23,0 [19,4 – n. e.]	23,0 [18,4 – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]		0,47 [0,27 – 0,82]	0,49 [0,25 – 0,98]	0,54 [0,28 – 1,07]
p-Wert[‡]		0,007	0,040	0,072

Krankheitssymptomatik: LCSS	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N= 187)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[**]: Appetitverlust (Sensitivitätsanalyse)				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	46 (24,3)	46 (24,6)	21 (28,0)	21 (23,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [24,0 – n. e.]	26,1 [15,2 – n. e.]	26,1 [13,9 – n. e.]	n. e. [12,5 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]		0,67 [0,44 – 1,02]	0,73 [0,43 – 1,25]	0,71 [0,42 – 1,21]
p-Wert[‡]		0,062	0,245	0,210
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[**]: ASBI (Sensitivitätsanalyse)				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	22 (11,6)	21 (11,2)	8 (10,7)	12 (13,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]		0,60 [0,32 – 1,10]	0,76 [0,33 – 1,75]	0,49 [0,24 – 1,02]
p-Wert[‡]		0,096	0,522	0,053

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

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

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

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

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

Tabelle 4-56: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie ASCEND-4 – Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N= 187)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes[*]: VAS Score				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	48 (25,4)	40 (21,4)	20 (26,7)	17 (19,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	19,4 [15,2 – n. e.]	17,6 [13,9 – n. e.]	19,4 [19,4 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]		0,74 [0,48 – 1,14]	0,67 [0,39 – 1,14]	0,91 [0,52 – 1,61]
p-Wert[‡]		0,164	0,137	0,749

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

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

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

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

Tabelle 4-57: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie ASCEND-4 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N= 187)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität[*]: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	56 (29,6)	39 (20,9)	22 (29,3)	16 (18,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	24,0 [20,9 – n. e.]	19,1 [16,8 – n. e.]	18,0 [12,5 – n. e.]	n. e. [15,3 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]		0,83 [0,55 – 1,28]	0,69 [0,41 – 1,14]	1,02 [0,58 – 1,81]
p-Wert[‡]		0,405	0,143	0,941

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N= 187)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität*: Körperliche Funktion				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	39 (20,6)	48 (25,7)	25 (33,3)	22 (25,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	26,5 [24,9 – n. e.]	19,1 [13,9 – n. e.]	16,6 [7,4 – n. e.]	19,1 [13,9 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†		0,48 [0,31 – 0,74]	0,43 [0,26 – 0,73]	0,55 [0,32 – 0,95]
p-Wert‡		< 0,001	0,001	0,029
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität*: Rollenfunktion				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	54 (28,6)	63 (33,7)	26 (34,7)	32 (36,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	26,0 [20,9 – n. e.]	15,2 [8,3 – 22,1]	16,6 [8,5 – n. e.]	11,1 [7,1 – 22,1]
Hazard Ratio [95%-KI]†		0,45 [0,31 – 0,66]	0,54 [0,33 – 0,87]	0,43 [0,27 – 0,69]
p-Wert‡		< 0,001	0,011	< 0,001
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität*: Emotionale Funktion				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	38 (20,1)	29 (15,5)	14 (18,7)	14 (15,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [19,0 – n. e.]	20,6 [19,0 – n. e.]	n. e. [15,3 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†		0,76 [0,46 – 1,25]	0,70 [0,37 – 1,31]	0,86 [0,46 – 1,62]
p-Wert‡		0,276	0,256	0,648
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität*: Kognitive Funktion				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	55 (29,1)	50 (26,7)	21 (28,0)	25 (28,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	25,2 [22,5 – n. e.]	19,4 [15,2 – n. e.]	23,0 [15,2 – n. e.]	17,7 [10,3 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†		0,66 [0,45 – 0,99]	0,74 [0,44 – 1,23]	0,67 [0,41 – 1,09]
p-Wert‡		0,041	0,244	0,105

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N= 187)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität*: Soziale Funktion				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	64 (33,9)	48 (25,7)	25 (33,3)	20 (22,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	23,6 [19,4 – n. e.]	22,1 [13,8 – n. e.]	20,3 [11,1 – n. e.]	22,1 [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†		0,78 [0,53 – 1,16]	0,69 [0,43 – 1,11]	0,97 [0,57 – 1,63]
p-Wert‡		0,221	0,121	0,897

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

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

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

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

Tabelle 4-58: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie ASCEND-4 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: LCSS	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N= 187)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität*: Symptombedingtes Leiden				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	49 (25,9)	42 (22,5)	21 (28,0)	19 (21,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	26,5 [23,5 – n. e.]	19,4 [16,8 – n. e.]	18,4 [14,3 – 21,9]	n. e. [14,1 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†		0,66 [0,43 – 1,01]	0,61 [0,36 – 1,02]	0,75 [0,44 – 1,30]
p-Wert‡		0,055	0,059	0,307

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: LCSS	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N= 187)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität[*]: Aktivitätsbeeinträchtigung				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	46 (24,3)	55 (29,4)	21 (28,0)	29 (33,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [22,2 – n. e.]	16,6 [13,1 – n. e.]	19,4 [14,3 – n. e.]	13,9 [8,4 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]		0,47 [0,31 – 0,71]	0,63 [0,37 – 1,06]	0,42 [0,26 – 0,68]
p-Wert[‡]		< 0,001	0,081	< 0,001
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität[*]: Allgemeine Lebensqualität				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	49 (25,9)	52 (27,8)	21 (28,0)	25 (28,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [24,0 – n. e.]	n. e. [12,6 – n. e.]	n. e. [12,6 – n. e.]	n. e. [11,1 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]		0,59 [0,40 – 0,89]	0,64 [0,38 – 1,08]	0,63 [0,38 – 1,03]
p-Wert[‡]		0,011	0,091	0,065
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität[**]: Symptombedingtes Leiden (Sensitivitätsanalyse)				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	38 (20,1)	33 (17,6)	15 (20,0)	16 (18,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [24,9 – n. e.]	21,9 [19,4 – n. e.]	21,9 [15,2 – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]		0,69 [0,43 – 1,12]	0,72 [0,39 – 1,33]	0,74 [0,41 – 1,35]
p-Wert[‡]		0,130	0,297	0,327
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität[**]: Aktivitätsbeeinträchtigung (Sensitivitätsanalyse)				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	39 (20,6)	44 (23,5)	17 (22,7)	23 (26,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [26,0 – n. e.]	20,8 [15,2 – n. e.]	21,9 [19,4 – n. e.]	15,2 [11,2 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]		0,50 [0,32 – 0,79]	0,65 [0,36 – 1,17]	0,45 [0,26 – 0,78]
p-Wert[‡]		0,002	0,147	0,004

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: LCSS	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N= 187)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität[**]: Allgemeine Lebensqualität (Sensitivitätsanalyse)				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	41 (21,7)	45 (24,1)	18 (24,0)	22 (25,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	20,3 [13,9 – n. e.]	n. e. [15,2 – n. e.]	n. e. [13,9 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]		0,53 [0,34 – 0,83]	0,57 [0,32 – 1,02]	0,58 [0,34 – 0,99]
p-Wert[‡]		0,005	0,055	0,043

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

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

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

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

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

Tabelle 4-59: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie ASCEND-4 – Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads

Verträglichkeit	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N= 175)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Unerwünschte Ereignisse				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	189 (100)	170 (97,1)	73 (97,3)	85 (96,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	0,1 [0,1 – 0,1]	0,1 [0,1 – 0,2]	0,1 [0,1 – 0,1]	0,2 [0,1 – 0,2]
Hazard Ratio [95%-KI][*]		1,56 [1,25 – 1,94]	1,30 [0,97 – 1,73]	2,00 [1,51 – 2,65]
p-Wert[†]		< 0,001	0,100	< 0,001

Verträglichkeit	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N= 175)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	148 (78,3)	108 (61,7)	43 (57,3)	56 (63,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	1,6 [1,4 – 2,7]	3,0 [2,2 – 4,9]	4,9 [2,8 – 16,6]	2,8 [1,6 – 7,0]
Hazard Ratio [95%-KI][*]		1,24 [0,96 – 1,60]	1,49 [1,05 – 2,11]	1,17 [0,86 – 1,60]
p-Wert[†]		0,092	0,026	0,324
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	70 (37,0)	62 (35,4)	20 (26,7)	34 (38,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	27,7 [17,9 – n. e.]	n. e. [14,8 – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [6,5 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]		0,86 [0,61 – 1,22]	1,25 [0,75 – 2,06]	0,72 [0,47 – 1,10]
p-Wert[†]		0,413	0,390	0,128
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	21 (11,1)	29 (16,6)	13 (17,3)	8 (9,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]		0,47 [0,26 – 0,84]	0,47 [0,23 – 0,95]	0,82 [0,35 – 1,91]
p-Wert[†]		0,009	0,030	0,648

[*] Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2), Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) und vorheriger adjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein)

[†] Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Logrank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2), Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) und vorheriger adjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein)

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

Tabelle 4-60: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie ASCEND-4 – Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Verträglichkeit	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N= 175)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	132 (69,8)	118 (67,4)	52 (69,3)	55 (62,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	2,8 [1,8 – 4,5]	1,4 [0,8 – 2,8]	1,4 [0,7 – 2,9]	2,2 [1,2 – 5,7]
Hazard Ratio [95%-KI][*]		0,78 [0,61 – 1,01]	0,70 [0,51 – 0,98]	0,90 [0,66 – 1,25]
p-Wert[†]		0,054	0,037	0,532
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Herzerkrankungen				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	28 (14,8)	18 (10,3)	7 (9,3)	8 (9,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [27,8 – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]		1,10 [0,60 – 2,02]	1,26 [0,54 – 2,92]	1,27 [0,57 – 2,83]
p-Wert[†]		0,746	0,586	0,550
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Leber- und Gallenerkrankungen				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	13 (6,9)	4 (2,3)	1 (1,3)	2 (2,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]		2,21 [0,71 – 6,89]	3,63 [0,47 – 28,22]	2,01 [0,44 – 9,11]
p-Wert[†]		0,160	0,188	0,357
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Nervensystems				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	78 (41,3)	65 (37,1)	30 (40,0)	29 (33,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	20,5 [14,2 – n. e.]	13,8 [8,5 – n. e.]	13,8 [7,2 – n. e.]	15,2 [8,5 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]		0,88 [0,63 – 1,23]	0,86 [0,56 – 1,32]	1,01 [0,65 – 1,56]
p-Wert[†]		0,451	0,489	0,970

Verträglichkeit	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N= 175)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Augenerkrankungen				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	21 (11,1)	29 (16,6)	8 (10,7)	14 (15,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	33,2 [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]		0,41 [0,23 – 0,74]	0,65 [0,28 – 1,50]	0,41 [0,20 – 0,84]
p-Wert[†]		0,002	0,311	0,011
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	9 (4,8)	21 (12,0)	15 (20,0)	3 (3,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]		0,32 [0,14 – 0,71]	0,16 [0,07 – 0,41]	1,01 [0,26 – 3,89]
p-Wert[†]		0,003	< 0,001	0,988
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Nieren und der Harnwege				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	19 (10,1)	13 (7,4)	7 (9,3)	5 (5,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]		0,93 [0,45 – 1,93]	0,78 [0,32 – 1,89]	1,18 [0,43 – 3,23]
p-Wert[†]		0,856	0,586	0,750
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	74 (39,2)	53 (30,3)	21 (28,0)	28 (31,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	20,4 [15,4 – n. e.]	n. e. [11,8 – n. e.]	n. e. [10,9 – n. e.]	n. e. [8,7 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]		1,06 [0,74 – 1,52]	1,25 [0,76 – 2,05]	0,95 [0,61 – 1,48]
p-Wert[†]		0,765	0,382	0,806

Verträglichkeit	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N= 175)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	100 (52,9)	93 (53,1)	39 (52,0)	47 (53,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	10,3 [6,7 – 15,2]	5,8 [3,6 – 9,7]	5,8 [3,6 – 15,6]	6,7 [1,7 – 13,8]
Hazard Ratio [95%-KI][*]		0,75 [0,57 – 1,00]	0,79 [0,54 – 1,15]	0,72 [0,51 – 1,03]
p-Wert[†]		0,052	0,214	0,069
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gefäßerkrankungen				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	16 (8,5)	31 (17,7)	11 (14,7)	15 (17,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [19,1 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]		0,37 [0,20 – 0,68]	0,46 [0,21 – 0,99]	0,40 [0,20 – 0,82]
p-Wert[†]		< 0,001	0,043	0,010
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	181 (95,8)	137 (78,3)	64 (85,3)	61 (69,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	0,1 [0,1 – 0,1]	0,5 [0,2 – 0,7]	0,2 [0,1 – 0,7]	0,9 [0,2 – 2,4]
Hazard Ratio [95%-KI][*]		2,13 [1,68 – 2,69]	1,71 [1,27 – 2,32]	2,84 [2,07 – 3,88]
p-Wert[†]		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)				
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	6 (3,2)	34 (19,4)	12 (16,0)	17 (19,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]		0,13 [0,05 – 0,31]	0,17 [0,06 – 0,44]	0,13 [0,05 – 0,33]
p-Wert[†]		< 0,001	< 0,001	< 0,001

Verträglichkeit	**Ceritinib (N= 189)**	**Chemotherapie (N= 175)**	**Cisplatin/Pemetrexed (N = 75)**	**Carboplatin/Pemetrexed (N = 88)**

[*] Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2), Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) und vorheriger adjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein)

[†] Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Logrank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2), Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) und vorheriger adjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein)

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

4.3.1.3.3 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

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

Dabei muss beachtet werden, dass Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aufgrund des hohen Anteils der Therapiewechsler nur von eingeschränkter Aussagekraft sind (59). Da die Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt a priori geplant waren, wurden sie der formalen Vollständigkeit wegen im Folgenden dennoch dargestellt.

In den folgenden Abschnitten (Abschnitt 4.3.1.3.3.1 bis 4.3.1.3.3.7) wurden für die untersuchten Endpunkte zunächst die p-Werte der Interaktionstests in einer Tabelle zusammengefasst. Im Anschluss daran wurden jeweils für Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von < 0,2 (zu den Endpunkten „Gesamtüberleben“, „Progressionsfreies Überleben“ und „Tumoransprechen“) bzw. mit einem Interaktions-p-Wert von < 0,05 (zu den Endpunkten

„Krankheitssymptomatik“, „Gesundheitszustand“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Verträglichkeit“) die Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen tabellarisch dargestellt. Eine zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.3.8.

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

4.3.1.3.3.1 Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für „Gesamtüberleben“ aus der Studie ASCEND-4: Interaktionstests

Endpunkt	**Interaktionstest (p-Wert)***							
	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2)**	**Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)**	**Vorherige adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein)**	**Geographische Region (Südamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik)**	**Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. schwarz vs. andere)**	**Raucherstatus (Nie-Raucher vs. Ex-Raucher vs. Raucher)**
Gesamtüberleben	0,333†	0,283†	0,707†	0,892†	1,000†	0,970†	0,783†	0,523†

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

† a priori geplante Subgruppenanalyse

Abkürzungen: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group

4.3.1.3.3.2 Subgruppenanalysen zum progressionsfreien Überleben – RCT

Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen für „Progressionsfreies Überleben“ aus der Studie ASCEND-4: Interaktionstests

Endpunkt	**Interaktionstest (p-Wert)***									
	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2)**	**Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)**	**Vorherige adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein)**	**Geographische Region (Südamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik)**	**Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. schwarz vs. andere)**	**Raucherstatus (Nie-Raucher vs. Ex-Raucher vs. Raucher)**	**Tumorlast , evaluiert durch BIRC (SOD der Zielläsionen < Median vs. ≥ Median)**	**Hirnmetastasen, evaluiert durch BIRC (vorhanden vs. nicht vorhanden)**
Progressionsfreies Überleben (BIRC)	0,364†	**0,109†**	0,516†	0,214†	0,642†	0,849†	0,298†	0,600†	0,949†	**0,182†**
Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)	0,636†	0,332†	0,688†	0,310†	0,594†	0,649†	0,205†	0,323†		

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

† a priori geplante Subgruppenanalyse

Interaktionstests mit einem p-Wert < 0,2 sind fett markiert. Für diese Merkmale sind zusätzlich auch die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen in Tabelle 4-63 dargestellt (siehe Begründung für diese Vorgehensweise in Abschnitt 4.2.5.5).

Abkürzungen: BIRC, Blinded Independent Review Committee; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; SOD, sum of diameters

Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen für „Progressionsfreies Überleben“ aus der Studie ASCEND-4: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt **Merkmal** **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert***	**Ceritinib** **N**	**Ceritinib** **Median [95%-KI]** **Patienten mit Ereignis (n, %)**	**Chemotherapie** **N**	**Chemotherapie** **Median [95%-KI]** **Patienten mit Ereignis (n, %)**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **HR [95%-KI]†** **p-Wert‡**
Progressionsfreies Überleben (BIRC)						
Geschlecht	0,109					
Männlich		87	15,2 [11,0 – n. e.] 44 (50,6)	73	4,3 [3,3 – 7,1] 50 (68,5)	0,41 [0,27 – 0,63] < 0,001
Weiblich		102	25,2 [11,0 – 27,7] 45 (44,1)	114	10,6 [7,6 – 14,5] 63 (55,3)	0,63 [0,43 – 0,93] 0,020
Hirnmetastasen, evaluiert durch BIRC**	0,182					
Vorhanden		52	11,0 [5,6 – 17,1] 28 (53,8)	52	6,7 [4,1 – 12,5] 31 (59,6)	0,79 [0,47 – 1,33]** 0,370**
Nicht vorhanden		137	25,2 [14,0 – 27,7] 61 (44,5)	135	8,2 [6,0 – 12,4] 82 (60,7)	0,47 [0,34 – 0,66]** < 0,001**

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

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

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

** Stratifizierung ausschließlich nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und vorheriger adjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein)

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

4.3.1.3.3.3 Subgruppenanalysen zum Tumoransprechen – RCT

Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen für „Tumoransprechen“ aus der Studie ASCEND-4: Interaktionstests

Endpunkt	**Interaktionstest (p-Wert)***				
	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2)**	**Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)**	**Geographische Region (Südamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik)**
Gesamtansprechrate (BIRC)	0,410	**0,049**	0,774	**0,137**	0,615

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

Interaktionstests mit einem p-Wert < 0,2 sind fett markiert. Für diese Merkmale sind zusätzlich auch die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen in Tabelle 4-65 dargestellt (siehe Begründung für diese Vorgehensweise in Abschnitt 4.2.5.5).

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

Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für „Tumoransprechen“ aus der Studie ASCEND-4: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt **Merkmal** **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert***	**Ceritinib**		**Chemotherapie**		**Ceritinib vs. Chemotherapie**
		N	**Zahl der Patienten (n, %)**	**N**	**Zahl der Patienten (n, %)**	**RR [95%-KI]** **p-Wert†**
Gesamtansprechrate (BIRC)						
Geschlecht	0,049					
Männlich		87	61 (70,1)	73	10 (13,7)	5,1 [2,8 – 9,3] < 0,0001
Weiblich		102	76 (74,5)	114	40 (35,1)	2,1 [1,6 – 2,8] < 0,0001
Hirnmetastasen zu Studienbeginn	0,137					
Vorhanden		59	36 (61,0)	62	16 (25,8)	2,4 [1,5 – 3,8] < 0,0001
Nicht vorhanden		130	101 (77,7)	125	34 (27,2)	2,9 [2,1 – 3,9] < 0,0001

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

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

Abkürzungen: BIRC, Blinded Independent Review Committee; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; RR, Risk Ratio

4.3.1.3.3.4 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik – RCT

Tabelle 4-66: Subgruppenanalysen für „Krankheitssymptomatik“ aus der Studie ASCEND-4: Interaktionstests

Endpunkt	**Interaktionstest (p-Wert)***				
	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2)**	**Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)**	**Geographische Region (Südamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik)**
Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-C30					
Fatigue	0,736	**0,030**	0,190	0,335	0,282
Dyspnoe	0,391	0,808	**0,041**	0,392	0,968
Schmerzen	0,447	0,531	0,348	0,357	0,914
Schlaflosigkeit	0,497	0,326	0,059	0,874	0,999
Appetitverlust	0,347	0,223	0,638	0,691	0,347
Übelkeit/Erbrechen	0,614	**0,006**	0,779	0,163	0,437
Obstipation	0,639	0,066	0,504	0,727	0,973
Diarrhö	0,264	0,639	0,964	0,531	0,414
Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-LC13					
Dyspnoe	0,202	0,429	0,711	0,085	0,511
Husten	0,142	0,365	**0,047**	0,546	0,924
Bluthusten	0,994	0,995	0,635	1,000	0,991
Schmerzen (Brust)	0,621	0,312	0,213	0,670	0,984
Schmerzen (Arm/Schulter)	0,343	0,974	0,537	0,561	0,565
Schmerzen (andere)	0,867	0,689	0,233	0,298	0,823
Haarausfall	0,782	0,394	0,956	0,074	0,852
Mundschmerzen	0,265	0,111	0,626	0,189	0,564
Periphere Neuropathie	0,336	0,494	0,598	0,851	0,116
Schluckbeschwerden	0,545	0,334	0,519	0,105	0,748
Krankheitssymptomatik: LCSS					
Fatigue	0,526	0,919	0,691	0,311	0,143
Dyspnoe	0,299	0,522	0,961	0,907	0,818
Husten	0,791	0,872	0,736	0,756	0,900
Bluthusten	0,994	0,771	0,484	0,993	0,670
Schmerzen	0,797	0,454	0,392	0,193	0,863

Endpunkt	**Interaktionstest (p-Wert)***				
	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2)**	**Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)**	**Geographische Region (Südamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik)**
Appetitverlust	0,721	0,403	0,355	0,703	0,984
ASBI	0,631	0,163	0,843	0,557	0,761
Krankheitssymptomatik: LCSS (Sensitivitätsanalyse)†					
Fatigue	0,784	0,708	0,891	0,159	0,600
Dyspnoe	0,776	0,324	0,490	0,449	0,713
Husten	0,945	0,557	0,400	0,915	0,652
Bluthusten	0,994	0,361	0,994	0,994	0,849
Schmerzen	0,939	0,471	0,296	0,368	0,345
Appetitverlust	0,876	0,322	0,345	0,478	0,569
ASBI	0,421	**0,027**	0,933	0,913	0,423

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

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

Interaktionstests mit einem p-Wert < 0,05 sind fett markiert. Für diese Merkmale sind zusätzlich auch die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen in Tabelle 4-67 dargestellt (siehe Begründung für diese Vorgehensweise in Abschnitt 4.2.5.5).

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

Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen für „Krankheitssymptomatik“ aus der Studie ASCEND-4: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt **Merkmal** **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert***	**Ceritinib** **N**	**Ceritinib** **Median [95%-KI]** **Patienten mit Ereignis (n, %)**	**Chemotherapie** **N**	**Chemotherapie** **Median [95%-KI]** **Patienten mit Ereignis (n, %)**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **HR [95%-KI]†** **p-Wert‡**
Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-C30						
Fatigue						
Geschlecht	0,030					
Männlich		87	24,9 [20,9 – n. e.] 24 (27,6)	73	10,1 [4,2 – 13,9] 28 (38,4)	0,28 [0,15 – 0,52] < 0,001
Weiblich		102	26,0 [19,4 – n. e.] 32 (31,4)	114	19,1 [13,6 – n. e.] 34 (29,8)	0,74 [0,45 – 1,20] 0,213
Dyspnoe						
ECOG-Performance-Status	0,041					
ECOG-Status = 0		69	n. e. [n. e. – n. e.] 6 (8,7)	70	21,7 [12,6 – n. e.] 14 (20,0)	0,24 [0,09 – 0,64] 0,002
ECOG-Status = 1 / 2		120	32,2 [n. e. – n. e.] 23 (19,2)	116	n. e. [16,6 – n. e.] 15 (12,9)	0,89 [0,46 – 1,74] 0,737
Übelkeit/Erbrechen						
Geschlecht	0,006					
Männlich		87	n. e. [n. e. – n. e.] 21 (24,1)	73	12,5 [3,1 – n. e.] 25 (34,2)	0,39 [0,22 – 0,71] 0,001
Weiblich		102	26,0 [22,1 – 27,4] 31 (30,4)	114	n. e. [n. e. – n. e.] 24 (21,1)	1,10 [0,64 – 1,89] 0,734

Endpunkt **Merkmal** **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert***	**Ceritinib** **N**	**Median [95%-KI]** **Patienten mit Ereignis (n, %)**	**Chemotherapie** **N**	**Median [95%-KI]** **Patienten mit Ereignis (n, %)**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **HR [95%-KI]†** **p-Wert‡**
Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-LC13						
Husten						
ECOG-Performance-Status	0,047					
ECOG-Status = 0		69	n. e. [n. e. – n. e.] 8 (11,6)	70	n. e. [n. e. – n. e.] 6 (8,6)	0,82 [0,28 – 2,37] 0,712
ECOG-Status = 1 / 2		120	n. e. [n. e. – n. e.] 7 (5,8)	116	n. e. [15,3 – n. e.] 19 (16,4)	0,21 [0,09 – 0,51] < 0,001
Krankheitssymptomatik: LCSS (Sensitivitätsanalyse)**						
ASBI						
Geschlecht	0,027					
Männlich		87	n. e. [23,5 – n. e.] 8 (9,2)	73	n. e. [7,3 – n. e.] 11 (15,1)	0,23 [0,08 – 0,61] 0,002
Weiblich		102	n. e. [n. e. – n. e.] 14 (13,7)	114	n. e. [n. e. – n. e.] 10 (8,8)	1,09 [0,48 – 2,47] 0,838

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

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

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

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

Abkürzungen: ASBI, Average Symptom Burden Index; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC-QLQ-LC13, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; LCSS, Lung Cancer Symptom Scale; n. e., nicht erreicht

4.3.1.3.3.5 Subgruppenanalysen zum Gesundheitszustand – RCT

Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen für „Gesundheitszustand“ aus der Studie ASCEND-4: Interaktionstests

Endpunkt	**Interaktionstest (p-Wert)***				
	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2)**	**Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)**	**Geographische Region (Südamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik)**
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS	0,670	0,717	0,692	0,269	0,723

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

Abkürzungen: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; VAS, visuelle Analogskala

4.3.1.3.3.6 Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT

Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus der Studie ASCEND-4: Interaktionstests

Endpunkt	**Interaktionstest (p-Wert)***				
	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2)**	**Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)**	**Geographische Region (Südamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik)**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30					
Allgemeiner Gesundheits-zustand/Lebensqualität	0,068	0,959	0,733	0,658	0,937
Körperliche Funktion	0,567	0,596	0,980	0,368	0,970
Rollenfunktion	0,457	0,076	0,510	0,996	0,904
Emotionale Funktion	0,942	0,233	0,315	0,242	0,360
Kognitive Funktion	0,934	0,277	0,755	0,896	0,951
Soziale Funktion	0,428	0,051	0,423	0,213	0,855
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: LCSS					
Symptombedingtes Leiden	0,279	0,667	0,147	0,441	0,268
Aktivitätsbeeinträchtigung	0,708	0,621	0,489	0,900	0,658
Allgemeine Lebensqualität	0,337	0,832	0,334	0,468	0,466
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: LCSS (Sensitivitätsanalyse)†					
Symptombedingtes Leiden	0,241	0,592	0,150	0,647	0,201
Aktivitätsbeeinträchtigung	0,262	0,758	0,548	0,872	0,434
Allgemeine Lebensqualität	0,598	0,697	0,477	0,345	0,505

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

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

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

4.3.1.3.3.7 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen für „Verträglichkeit“ aus der Studie ASCEND-4: Interaktionstests

Endpunkt	**Interaktionstest (p-Wert)***						
	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2)**	**Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)**	**Geographische Region (Südamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik)**	**Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. schwarz vs. andere)**	**Vorherige adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein)**
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	0,403†	0,134†	0,120†	0,913†	0,190†	0,520†	0,844†
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,533	0,280	0,358	0,121	0,499	0,556	0,988
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	0,153	0,357	0,423	0,223	0,242	0,403	0,975
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse							
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,285†	**0,002**†	0,076†	0,182†	**0,049**†	0,099†	0,720†
Herzerkrankungen	0,906†	0,859†	0,370†	0,651†	0,606†	0,989†	0,580†
Leber- und Gallenerkrankungen	0,990†	0,769†	0,584†	0,998†	0,822†	0,956†	0,991†
Erkrankungen des Nervensystems	0,761†	0,211†	0,639†	0,304†	0,404†	0,905†	0,698†
Augenerkrankungen	0,936†	0,564†	0,088†	**0,041**†	0,167†	0,310†	0,987†
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0,988†	0,849†	**0,035**†	0,911†	**0,010**†	0,073†	0,596†
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	0,414†	0,566†	0,229†	0,166†	0,283†	0,554†	1,000†
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,119†	**0,047**†	**0,005**†	0,554†	0,200†	0,815†	0,578†
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**0,036**†	**0,002**†	0,265†	0,691†	0,386†	0,097†	0,494†

Gefäßerkrankungen	0,239†	0,250†	0,573†	0,615†	0,991†	1,000†	0,989†
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,147†	0,695†	0,689†	0,555†	0,065†	0,213†	0,134†
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)	0,988†	0,705†	0,443†	0,764†	0,828†	0,866†	0,988†

* basierend auf Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable
† a priori geplante Subgruppenanalyse
Interaktionstests mit einem p-Wert < 0,05 sind fett markiert. Für diese Merkmale sind zusätzlich auch die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen in Tabelle 4-71 dargestellt (siehe Begründung für diese Vorgehensweise in Abschnitt 4.2.5.5).
Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group

Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen für „Verträglichkeit“ aus der Studie ASCEND-4: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt **Merkmal** **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert***	**Ceritinib** **N**	**Ceritinib** **Median [95%-KI]** **Patienten mit Ereignis (n, %)**	**Chemotherapie** **N**	**Chemotherapie** **Median [95%-KI]** **Patienten mit Ereignis (n, %)**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **HR [95%-KI]†** **p-Wert‡**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Geschlecht	0,002					
Männlich		87	5,8 [2,8 – 16,6] 50 (57,5)	67	1,4 [0,8 – 2,8] 47 (70,1)	0,45 [0,30 – 0,68] < 0,001
Weiblich		102	1,4 [1,1 – 2,1] 82 (80,4)	108	2,1 [0,7 – 4,2] 71 (65,7)	1,10 [0,80 – 1,51] 0,553
Geographische Region	0,049					
Südamerika		10	1,6 [0,1 – n. e.] 7 (70,0)	8	1,0 [0,1 – 3,1] 8 (100)	0,42 [0,14 – 1,32] 0,119
Europa		101	2,8 [1,5 – 6,0] 72 (71,3)	92	0,8 [0,5 – 2,3] 69 (75,0)	0,58 [0,41 – 0,81] 0,001
Asien-Pazifik		78	2,2 [1,4 – 5,2] 53 (67,9)	75	5,7 [1,4 – 12,5] 41 (54,7)	1,11 [0,74 – 1,67] 0,598

Endpunkt **Merkmal** **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert***	**Ceritinib** **N**	**Ceritinib** **Median [95%-KI]** **Patienten mit Ereignis (n, %)**	**Chemotherapie** **N**	**Chemotherapie** **Median [95%-KI]** **Patienten mit Ereignis (n, %)**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **HR [95%-KI]†** **p-Wert‡**
Augenerkrankungen						
Hirnmetastasen zu Studienbeginn	0,041					
Vorhanden		59	n. e. [n. e. – n. e.] 4 (6,8)	58	n. e. [8,5 – n. e.] 14 (24,1)	0,16 [0,05 – 0,51] < 0,001
Nicht vorhanden		130	33,2 [26,5 – 33,2] 17 (13,1)	117	n. e. [n. e. – n. e.] 15 (12,8)	0,64 [0,31 – 1,31] 0,221
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
ECOG-Performance-Status	0,035					
ECOG-Status = 0		69	n. e. [n. e. – n. e.] 2 (2,9)	65	n. e. [n. e. – n. e.] 14 (21,5)	0,11 [0,03 – 0,49] < 0,001
ECOG-Status = 1 / 2		120	n. e. [n. e. – n. e.] 7 (5,8)	109	n. e. [n. e. – n. e.] 7 (6,4)	0,68 [0,24 – 1,97] 0,477
Geographische Region	0,010					
Südamerika		10	n. e. [10,9 – n. e.] 1 (10,0)	8	n. e. [n. e. – n. e.] 0 (0,0)	n. e. [0,00 – n. e.] 0,617
Europa		101	n. e. [n. e. – n. e.] 2 (2,0)	92	n. e. [n. e. – n. e.] 18 (19,6)	0,08 [0,02 – 0,34] < 0,001
Asien-Pazifik		78	n. e. [n. e. – n. e.] 6 (7,7)	75	n. e. [n. e. – n. e.] 3 (4,0)	1,55 [0,38 – 6,27] 0,537

Endpunkt **Merkmal** **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert***	**Ceritinib** **N**	**Ceritinib** **Median [95%-KI]** **Patienten mit Ereignis (n, %)**	**Chemotherapie** **N**	**Chemotherapie** **Median [95%-KI]** **Patienten mit Ereignis (n, %)**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **HR [95%-KI]†** **p-Wert‡**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
Geschlecht	0,047					
Männlich		87	n. e. [11,0 – n. e.] 32 (36,8)	67	n. e. [n. e. – n. e.] 10 (14,9)	1,97 [0,96 – 4,05] 0,060
Weiblich		102	19,4 [12,2 – n. e.] 42 (41,2)	108	13,1 [8,6 – n. e.] 43 (39,8)	0,84 [0,55 – 1,29] 0,419
ECOG-Performance-Status	0,005					
ECOG-Status = 0		69	8,5 [4,0 – n. e.] 35 (50,7)	65	n. e. [11,8 – n. e.] 17 (26,2)	2,01 [1,12 – 3,59] 0,016
ECOG-Status = 1 / 2		120	23,5 [18,0 – n. e.] 39 (32,5)	109	13,1 [8,7 – n. e.] 36 (33,0)	0,67 [0,42 – 1,06] 0,085
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Alter	0,036					
< 65 Jahre		143	9,6 [5,9 – 14,6] 81 (56,6)	144	5,8 [4,1 – 13,8] 74 (51,4)	0,86 [0,63 – 1,18] 0,345
≥ 65 Jahre		46	15,2 [6,0 – n. e.] 19 (41,3)	31	1,7 [0,9 – 11,0] 19 (61,3)	0,41 [0,21 – 0,78] 0,005
Geschlecht	0,002					
Männlich		87	14,6 [6,7 – n. e.] 38 (43,7)	67	2,8 [1,4 – 5,8] 39 (58,2)	0,46 [0,29 – 0,72] < 0,001
Weiblich		102	7,1 [4,8 – 14,0] 62 (60,8)	108	8,5 [4,9 – n. e.] 54 (50,0)	1,03 [0,72 – 1,49] 0,864

Endpunkt **Merkmal** **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert***	**Ceritinib**		**Chemotherapie**		**Ceritinib vs. Chemotherapie**
		N	**Median [95%-KI]** **Patienten mit Ereignis (n, %)**	**N**	**Median [95%-KI]** **Patienten mit Ereignis (n, %)**	**HR [95%-KI]†** **p-Wert‡**

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

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

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

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

4.3.1.3.3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – RCT

Die Ergebnisse der in den Abschnitten 4.3.1.3.3.1 bis 4.3.1.3.3.7 dargestellten Subgruppenanalysen, bei denen die p-Werte der zugehörigen Interaktionstest unter 0,2 (für die Endpunkte „Gesamtüberleben“, „Progressionsfreies Überleben“ und „Tumoransprechen“) bzw. unter 0,05 (für die Endpunkte „Krankheitssymptomatik“, „Gesundheitszustand“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Verträglichkeit“) lagen, lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Progressionsfreies Überleben

Für das progressionsfreie Überleben erhoben durch das BIRC ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ (Interaktionstest p = 0,109). Wie in der Gesamtpopulation war der Vorteil der Ceritinib-Therapie gegenüber der Vergleichstherapie sowohl für die Subgruppe der Männer als auch für die Subgruppe der Frauen statistisch signifikant.

Zusätzlich ergab sich für das progressionsfreie Überleben erhoben durch das BIRC eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Hirnmetastasen zu Studienbeginn, evaluiert durch das BIRC“ (Interaktionstest p = 0,182). Wie in der Gesamtpopulation war der Vorteil von Ceritinib in der Gruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn statistisch signifikant. Für Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

Tumoransprechen

Für den Endpunkt „Tumoransprechen (Gesamtansprechrate)“ zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ (Interaktionstest p = 0,049). Wie in der Gesamtpopulation war der Vorteil von Ceritinib sowohl für Männer als auch für Frauen statistisch signifikant.

Außerdem zeigte sich für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Hirnmetastasen zu Studienbeginn“ (Interaktionstest p = 0,137). Auch hier war der Vorteil der Ceritinib-Therapie sowohl für Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn als auch für Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn statistisch signifikant.

Krankheitssymptomatik

EORTC-QLQ-C30: Fatigue

Für das Symptom Fatigue zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ (Interaktionstest p = 0,030). Wie in der Gesamtpopulation war der Vorteil von Ceritinib in der Subgruppe der männlichen Patienten statistisch signifikant. Für die Subgruppe

der weiblichen Patienten lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

EORTC-QLQ-C30: Dyspnoe

Für das Symptom Dyspnoe zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ECOG-Performance-Status“ (Interaktionstest p = 0,041). Wie in der Gesamtpopulation lag bei Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 1 oder 2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Dagegen zeigte sich für Patienten mit einem ECOG-Status von 0 ein statistisch signifikanter Vorteil von Ceritinib.

EORTC-QLQ-C30: Übelkeit/Erbrechen

Für das Symptom Übelkeit/Erbrechen zeigte sich außerdem eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ (Interaktionstest p = 0,006). Wie in der Gesamtpopulation lag für die Gruppe der Frauen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Dagegen zeigte sich für die Gruppe der Männer ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ceritinib.

EORTC-QLQ-LC13: Husten

Für das Symptom Husten zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ECOG-Performance-Status“ (Interaktionstest p = 0,047). Wie in der Gesamtpopulation war der Vorteil von Ceritinib in der Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-Status von 1 oder 2 statistisch signifikant. Für die Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-Status von 0 lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

LCSS (Sensitivitätsanalyse): ASBI

Für die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse des LCSS wurden ebenfalls Subgruppenanalysen durchgeführt. Hier ergab sich für den ASBI eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ (Interaktionstest p = 0,027). Wie in der Gesamtpopulation lag bei weiblichen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Dagegen zeigte sich für männliche Patienten für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil von Ceritinib.

Verträglichkeit

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Für die Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ (Interaktionstest p = 0,002). Wie in der Gesamtpopulation lag bei weiblichen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Dagegen zeigte sich für männliche Patienten für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil von Ceritinib.

Zusätzlich zeigte sich für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geographische Region“ (Interaktionstest p = 0,049). Während sich für die Subgruppe „Europa“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Ceritinib gegenüber der Vergleichstherapie ergab, lag für die Subgruppen „Südamerika“ und „Asien-Pazifik“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Augenerkrankungen

Für die Systemorganklasse „Augenerkrankungen“ ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Hirnmetastasen zu Studienbeginn“ (Interaktionstest p = 0,041). Wie in der Gesamtpopulation war der Vorteil von Ceritinib in der Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn statistisch signifikant. Für Patienten ohne Hirnmetastasen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Für den SOC-Begriff „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ECOG-Performance-Status“ (Interaktionstest p = 0,035). Wie in der Gesamtpopulation war der Vorteil von Ceritinib in der Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 statistisch signifikant. Für die Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-Status von 1 oder 2 lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

Außerdem zeigte sich für Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geographische Region“ (Interaktionstest p = 0,010). Während sich für die Subgruppe „Europa“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Ceritinib gegenüber der Vergleichstherapie ergab, lag für die Subgruppen „Südamerika“ und „Asien-Pazifik“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Für die Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ (Interaktionstest p = 0,047). Wie in der Gesamtpopulation ergab sich weder für männliche noch für weibliche Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigte sich zudem eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ECOG-Performance-Status“ (Interaktionstest p = 0,005). Bei Patienten mit einem ECOG-Status von 1 oder 2 lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Für Patienten mit einem ECOG-Status von 0 ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceritinib.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ (Interaktionstest p = 0,036). Wie in der Gesamtpopulation lag in der Gruppe der Patienten mit einem Alter von < 65 Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Dagegen zeigte sich für Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahren ein statistisch signifikanter Vorteil von Ceritinib.

Zusätzlich ergab sich für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ (Interaktionstest p = 0,002). Während der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Subgruppe der Frauen nicht statistisch signifikant war, zeigte sich für die Subgruppe der Männer ein statistisch signifikanter Vorteil von Ceritinib.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ergaben die vorgelegten Subgruppenanalysen bei einer Reihe von Endpunkten Effektmodifikationen durch verschiedene Merkmale wie Alter, Geschlecht, ECOG-Performance-Status, Hirnmetastasen zu Studienbeginn und geographische Region, wobei sich teilweise für eine der betrachteten Subgruppen ein von der Gesamtpopulation abweichendes Ergebnis hinsichtlich der statistischen Signifikanz zeigte. Bei der Gesamtbetrachtung zeichnet sich jedoch kein einheitliches Bild ab. So wurden in Bezug auf alle Subgruppenmerkmale Effektmodifikationen lediglich für einzelne betrachtete Endpunkte beobachtet, ein konsistenter Unterschied zwischen den jeweiligen Subgruppen war für keines der untersuchten Merkmale nachweisbar. Dagegen ergaben die dargestellten Subgruppenanalysen für einige Merkmale widersprüchliche Ergebnisse. Dies wird beispielsweise bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen für das Merkmal „ECOG-Performance-Status“ deutlich. Während die Überlegenheit von Ceritinib hinsichtlich des EORTC-QLQ-C30-Symptoms Dyspnoe insbesondere für die Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-Status von 0 ersichtlich war, zeigte sich der Vorteil von Ceritinib für das Symptom Husten vor allem für Patienten mit einem ECOG-Status von 1 oder 2. Ein geringerer Schaden der Ceritinib-Therapie in Bezug auf die Systemorganklasse „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ war außerdem auf Patienten mit einem ECOG-Status von 0 beschränkt, während sich in Bezug auf Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ausschließlich für diese Patienten ein größerer Schaden von Ceritinib zeigte.

Generell ist zu beachten, dass weder das Auftreten statistischer Signifikanzen in Interaktionstests noch das Fehlen statistisch signifikanter Ergebnisse in einzelnen Subgruppen definitive Schlüsse auf das Ausmaß des Behandlungseffekts in einer bestimmten Subgruppe erlauben. So sind die in Interaktionstests beobachteten Signifikanzen oft weniger auf das tatsächliche Vorliegen effektmodifizierender Faktoren als vielmehr auf die große Zahl an statistischen

Tests, die reduzierten Stichprobenumfänge sowie – insbesondere bei fehlender Stratifizierung nach dem jeweiligen Subgruppenmerkmal – Ungleichgewichte zwischen den Subgruppen zurückzuführen, die bekanntermaßen die Wahrscheinlichkeit für Zufallsbefunde erhöhen (103-107). Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse muss somit zunächst berücksichtigt werden, dass das globale Signifikanzniveau aufgrund der fehlenden Korrektur für multiples Testen bei den einzelnen Interaktionstests nicht eingehalten wird und die tatsächliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von falsch-positiven Ergebnissen somit deutlich höher liegt (145;146). So würde man bei den durchgeführten 31 Interaktionstests mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0{,}2$ sowie 330 Tests mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0{,}05$ erwarten, dass 23 dieser Tests ein zufällig positives Ergebnis liefern. Die Anzahl von 18 beobachteten Tests mit einem p-Wert unterhalb des jeweils festgelegten Signifikanzniveaus liegt somit im Bereich der zu erwartenden Zufallsbefunde. Darüber hinaus beruhen statistisch signifikante Ergebnisse in Interaktionstests häufig nur auf quantitativen Unterschieden im Ausmaß des Behandlungseffekts, die aber meist zufallsbedingt und in der Regel klinisch irrelevant sind (107). Umgekehrt reicht die statistische Power aufgrund geringerer Patientenzahlen innerhalb der einzelnen Subgruppen oft nicht aus, um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen interferenzstatistisch aufzudecken, so dass auch bei Vorliegen tatsächlicher Effekte mit nicht signifikanten Ergebnissen zu rechnen ist (5;104;106).

Aufgrund der uneinheitlichen Ergebnisse sowie der diskutierten methodischen Problematik wurden die Ergebnisse aus Subgruppenanalysen im Rahmen der Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt und die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib ausschließlich für die Gesamtpopulation dargestellt. Selbst wenn man die vorgelegten Subgruppenanalysen trotz der beschriebenen Einwände bei der Ableitung des Zusatznutzens für die einzelnen Endpunkte berücksichtigen würde, hätte dies keinen Einfluss auf die Gesamtaussagen zum Zusatznutzen. Zwar zeigte sich bei Subgruppenanalysen mit Interaktions-p-Werten unterhalb des festgelegten Signifikanzniveaus bei Betrachtung der Ergebnisse der einzelnen Subgruppen für einige Endpunkte/Merkmale ein von der Gesamtpopulation abweichendes Ergebnis, allerdings hätte dies bei der Gesamtbetrachtung in keinem Fall eine Veränderung der Aussagen zum Zusatznutzen für die jeweilige Subgruppe zur Folge. Beispielsweise stellt das Fehlen eines signifikanten Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen in der Subgruppe der Frauen für das EORTC-QLQ-C30-Symptom Fatigue den beträchtlichen Zusatznutzen von Ceritinib in dieser Patientenpopulation nicht in Frage, der sich auch alleine aufgrund der Vorteile von Ceritinib in Bezug auf die übrigen untersuchten Krankheitssymptome und Lebensqualitätsparameter sowie die weiteren patientenrelevanten Endpunkte mit statistisch signifikanten Unterschieden zugunsten von Ceritinib ergibt. Umgekehrt würde auch der Zusatznutzen von Ceritinib für das EORTC-QLQ-C30-Symptom Übelkeit/Erbrechen, den ASBI des LCSS sowie den SOC-Be-

griff „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, der sich basierend auf der Subgruppenanalyse zu diesen Endpunkten für die Subgruppe der Männer zusätzlich ableiten lässt, nicht zu einer Veränderung der Gesamtaussagen zum Zusatznutzen führen, da hierdurch lediglich der beträchtliche Zusatznutzen von Ceritinib bestätigt wird, der bereits aufgrund der Vorteile von Ceritinib hinsichtlich der anderen untersuchten Sicherheits- und Wirksamkeits-Endpunkte festzustellen ist (Abschnitt 4.4.2).

4.3.1.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie ASCEND-4, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib bei der Erstlinienbehandlung von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC untersucht wurden. Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erhielten Patienten im Kontrollarm eine Kombinationschemotherapie aus Cisplatin bzw. Carboplatin und Pemetrexed.

Carboplatin ist zwar nicht zur Behandlung des NSCLC zugelassen, aufgrund Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen aber im Sinne eines „Off-Label-Use“ verordnungsfähig. Eine Dokumentation der Kriterien, die der Entscheidung der Prüfärzte für die Wahl von Carboplatin im Kontrollarm der Studie zugrunde lagen, war nicht vorgesehen. Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen entsprechend den in der Arzneimittel-Richtlinie exemplarisch genannten Komorbiditäten waren aber nicht grundsätzlich aus der Studie ausgeschlossen. Tatsächlich waren mit Carboplatin behandelte Patienten tendenziell älter und wiesen einen höheren ECOG-Status auf als mit Cisplatin behandelte Patienten, was auf eine vermehrte Präsenz von Komorbiditäten in dieser Gruppe hinweist. Darüber hinaus entspricht der Anteil der Carboplatin-Patienten in ASCEND-4 der Häufigkeit des Carboplatin-Einsatzes bei der Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC in Deutschland und spiegelt somit in vollem Umfang die klinische Versorgungsrealität wider. Im deutschen Versorgungsalltag ist der Einsatz von Carboplatin außerdem heute nicht mehr nur auf Patienten beschränkt, die aufgrund bestimmter Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit Cisplatin in Frage kommen. Ursache hierfür ist der veränderte Stand der medizinischen Erkenntnisse gegenüber dem Zeitpunkt des Beschlusses über den Off-Label-Einsatz von Carboplatin. Während ältere Untersuchungen auf eine etwas höhere Wirksamkeit von Cisplatin hinwiesen, belegen neuere Daten für die Kombination mit den inzwischen verfügbaren Drittgenerationszytostatika eine vergleichbare Wirksamkeit von Cisplatin und Carboplatin. Die Ergebnisse der ASCEND-4-Studie bestätigen ebenfalls die Äquieffektivität der beiden Chemotherapeutika in der vorliegenden Therapiesituation. So ergaben umfangreiche Sensitivitätsanalysen, dass die Effektschätzer der patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch die Wahl des Platin-Derivats beein-

flusst werden und somit die Ergebnisse der Gesamtpopulation uneingeschränkt für die Bewertung herangezogen werden können.

Die vorliegenden Ergebnisse beruhen auf der Primäranalyse vom 24. Juni 2016 nach einem medianen Follow-up von 19,7 Monaten. Für die patientenrelevanten Endpunkte lassen sie sich wie folgt zusammenfassen:

Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben zeigte sich bislang kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, allerdings zeichnete sich ein deutlicher Trend zu einem verlängerten Gesamtüberleben unter der Therapie mit Ceritinib ab (HR = 0,73 [0,50-1,08]; p = 0,056). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach zwei Jahren betrug 70,6% im Ceritinib-Arm im Vergleich zu 58,2% im Chemotherapie-Arm. Das mediane Gesamtüberleben unter der Chemotherapie lag bei 26,2 Monaten, im Ceritinib-Arm konnte wegen der geringen Zahl der Ereignisse noch keine Schätzung vorgenommen werden. Dieses Ergebnis ist insbesondere deshalb bemerkenswert, da bereits zum Zeitpunkt der Primäranalyse 42,8% der Patienten von der Kontrollbehandlung auf die Therapie mit Ceritinib gewechselt waren („Cross-over“), weshalb von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Ceritinib auszugehen ist.

Progressionsfreies Überleben

In Bezug auf den primären Studienendpunkt, das progressionsfreie Überleben, ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Ceritinib-Therapie. Nach Beurteilung durch das BIRC verlängerte sich das mediane progressionsfreie Überleben von 8,1 Monaten im Vergleichsarm auf 16,6 Monate im Ceritinib-Arm. Dies entspricht einer Reduktion des Progressions- bzw. Mortalitätsrisikos unter Ceritinib um 45% (HR = 0,55 [0,42-0,73]; p < 0,001). Die Auswertung durch die lokalen Prüfärzte bestätigte die Überlegenheit der Ceritinib-Therapie mit einer statistisch signifikanten Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens um 9,6 Monate von 7,2 Monaten in der Chemotherapie-Gruppe auf 16,8 Monate in der Ceritinib-Gruppe (HR = 0,49 [0,37-0,64]; p < 0,001).

Tumoransprechen

Gesamtansprechrate und Krankheitskontrollrate waren unter Ceritinib ebenfalls signifikant höher als unter der Chemotherapie. In der Auswertung durch das BIRC betrug die Gesamtansprechrate 72,5% im Ceritinib-Arm, aber nur 26,7% im Vergleichsarm (p < 0,0001), die Krankheitskontrollrate konnte von 73,8% unter der Chemotherapie auf 84,7% unter Ceritinib gesteigert werden (p = 0,0094). Die mediane Dauer des Ansprechens war mit 23,9 Monaten

im Ceritinib-Arm mehr als doppelt so lange wie im Vergleichsarm (11,1 Monate). Auch in der Auswertung durch die lokalen Prüfärzte war die Überlegenheit der Ceritinib-Therapie konsistent: sowohl die Gesamtansprechrate als auch die Krankheitskontrollrate waren mit 73,5% (vs. 32,1%) und 89,4% (vs. 75,9%) in der Ceritinib-Gruppe signifikant höher als in der Chemotherapie-Gruppe ($p < 0,0001$ bzw. $p = 0,0005$). Die mediane Ansprechdauer lag bei 23,3 Monaten unter Ceritinib bzw. 8,0 Monaten unter der Chemotherapie.

Intrakranielles Tumoransprechen

Auch in Bezug auf das intrakranielle Tumoransprechen zeigte sich der klare Vorteil der Ceritinib-Therapie. So konnte die intrakranielle Krankheitskontrollrate statistisch signifikant von 18,3% unter der Chemotherapie auf 41,0% unter Ceritinib gesteigert werden ($p = 0,0064$). Die intrakranielle Krankheitskontrollrate war zwischen der Ceritinib- und der Kontrollgruppe vergleichbar (78,7% vs. 80,0%; $p = 0,8586$), allerdings erreichten die Mehrzahl der Responder in der Ceritinib-Gruppe ein partielles oder vollständiges Ansprechen, in der Chemotherapie-Gruppe aber nur eine stabile Erkrankung. Die Dauer der Krankheitsstabilisierung im Gehirn war im Ceritinib-Arm außerdem länger als im Chemotherapie-Arm. So blieb die intrakranielle klinische Benefitrate nach 12 Wochen, 18 Wochen und 24 Wochen unter Ceritinib nahezu vollständig stabil (70,5% bzw. 67,2% bzw. 62,3%), während unter der Chemotherapie eine deutliche Abnahme zu beobachten war (65,0% bzw. 56,7% bzw. 48,3%).

Krankheitssymptomatik

Die krankheitsbedingten Symptome wurden in der ASCEND-4-Studie mittels der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 sowie über die indikationsspezifischen Instrumente EORTC-QLQ-LC13 und LCSS erfasst. Um die variablen Beobachtungszeiten in den beiden Studienarmen zu berücksichtigen, erfolgte die Auswertung auf Basis von Time-to-Event-Analysen. Wie die Ergebnisse dieser Analysen zeigen, war die Zeit bis zum Eintritt einer klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik für nahezu alle untersuchten Symptome unter Ceritinib länger als unter der Kontrolle. Ein statistisch signifikanter Vorteil für Ceritinib zeigte sich für die Symptome Fatigue, Schlaflosigkeit und Appetitverlust sowie für Dyspnoe, Husten, Bluthusten und Schmerzen (sowohl für Schmerzen allgemein als auch für Schmerzen in der Brust sowie an anderen Stellen des Körpers). Für Haarausfall, Mundschmerzen, periphere Neuropathie und Schluckbeschwerden trat eine klinisch relevante Verschlechterung unter Ceritinib ebenfalls statistisch signifikant später ein als unter der Platin-basierten Kombinationschemotherapie. Das Risiko einer Verschlechterung war dabei im Ceritinib-Arm für die einzelnen Symptome um 40%-76% reduziert. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceritinib war dagegen lediglich für Diarrhö zu beobachten.

Gesundheitszustand

Die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemessen mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Allerdings trat eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes unter Ceritinib später ein als unter der Chemotherapie (HR = 0,74 [0,48-1,14]; p = 0,164).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Lebensqualitätsskalen des EORTC-QLQ-C30 sowie des LCSS erhoben. Analog zur Operationalisierung der Krankheitssymptomatik erfolgte die Auswertung der Ergebnisse auf Basis von Überlebenszeitanalysen. Dabei zeigte sich, dass eine Verschlechterung der Lebensqualität unter Ceritinib über alle Bereiche hinweg später eintrat als unter der Chemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed bzw. Carboplatin und Pemetrexed. Für drei der fünf Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30, nämlich für körperliche Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion, ergab die Auswertung einen statistisch signifikanten Vorteil von Ceritinib. Auch für die LCSS-Skalen „Aktivitätsbeeinträchtigung“ und „allgemeine Lebensqualität“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ceritinib. Das Risiko, eine Verschlechterung der Lebensqualität zu erleiden, konnte unter der Ceritinib-Therapie dabei um 34%-55% reduziert. Signifikante Unterschiede zuungunsten von Ceritinib wurden dagegen nicht beobachtet. Die konsistenten Ergebnisse der beiden standardisierten, validierten Fragebögen belegen damit die deutliche Überlegenheit von Ceritinib in Bezug auf verschiedenste Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Wie auch bei der Erhebung des progressionsfreien Überlebens und der Krankheitssymptomatik zeigten sich die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Therapien bei den Ergebnissen zur Lebensqualität bereits wenige Wochen nach Behandlungsbeginn und blieben über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil.

Verträglichkeit

Da die mittlere Behandlungsdauer im Ceritinib-Arm deutlich länger war als im Komparator-Arm (61,3 Wochen vs. 36,7 Wochen), wurde für alle Operationalisierungen eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Wie die Ergebnisse dieser Analysen belegen, war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte, im Ceritinib-Arm signifikant länger als im Chemotherapie-Arm. Auch auf Ebene der einzelnen Organsysteme konnte für die SOCs „Augenerkrankungen“, „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ und „Gefäßerkrankungen“ jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Ceritinib nachgewiesen werden. Besonders hervorzuheben ist außerdem die nahezu vollständige

Vermeidung schwerer unerwünschter Ereignisse der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)“ unter Ceritinib. Dagegen zeigte sich lediglich für „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceritinib. Insgesamt belegen die vorgelegten Daten damit einen geringeren Schaden von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassung

Wie die vorgelegten Daten zeigen, führt die Ceritinib-Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer klaren Senkung des Progressionsrisikos, einer Verbesserung sowohl des extra- als auch intrakraniellen Tumoransprechens, einer für die Patienten spürbar längeren Kontrolle der belastenden Krankheitssymptomatik sowie einem lang andauernden Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zugleich ist die Ceritinib-Therapie gegenüber der Chemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed bzw. Carboplatin und Pemetrexed mit einer relevanten Reduktion unerwünschter Ereignisse verbunden. Insgesamt ergibt sich aus den Ergebnissen der randomisierten kontrollierten Studie ASCEND-4 für Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie ein therapeutisch bedeutender, beträchtlicher Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 4.4.2).

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

Gemäß der Empfehlung des G-BA wurde im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung auch die Möglichkeit zur Durchführung eines indirekten Vergleichs mit Crizotinib überprüft. Ein sogenannter adjustierter indirekter Vergleich gilt dabei grundsätzlich als ein für die Nutzenbewertung akzeptables Verfahren, wenn keine direkt vergleichende Evidenz vorliegt. Die methodische Basis eines solchen Vergleichs bildet ein gemeinsamer Vergleichsarm (Brückenkomparator) randomisierter kontrollierter Studien zu den interessierenden Interventionen, anhand dessen sich die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der beiden Therapien quantifizieren lassen (147).

Um relevante Studien für einen möglichen indirekten Vergleich zu identifizieren, wurde zunächst eine systematische Literatur- und Registerrecherche durchgeführt. Wie die in den Abschnitten 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3 dokumentierte Suche nach RCTs zu Ceritinib bei Lungenkarzinom zeigt, liegen auf der Ceritinib-Seite lediglich Ergebnisse zu einer randomisierten kontrollierten Studie im Indikationsgebiet vor, die theoretisch die Möglichkeit zur Durchführung eines indirekten Vergleichs mit Crizotinib über eine dritte Intervention als Brückenkomparator bietet. Dabei handelt es sich um die Studie ASCEND-4, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib gegenüber der Kombinationschemotherapie mit Cisplatin bzw. Carboplatin und Pemetrexed bei der Erstlinienbehandlung von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC evaluiert wurden und die Basis der vorliegenden Nutzenbewertung ist. Neben der ASCEND-4-Studie wurde nur die ASCEND-8-Studie als weitere randomisierte kontrollierte Studie zu Ceritinib im Indikationsgebiet identifiziert, in der jedoch lediglich ein Vergleich mit einer anderen Ceritinib-Dosierung vorgenommen wird und die deshalb nicht für einen indirekten Vergleich in Betracht kommt.

Als Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich mit Crizotinib kommt somit nur eine Chemotherapie bestehend aus Cisplatin bzw. Carboplatin und Pemetrexed in Frage. Analog zu den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien ergeben sich damit die in Tabelle 4-72 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von relevanten Studien für einen indirekten Vergleich auf der Crizotinib-Seite.

Tabelle 4-72: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien zu Crizotinib für einen indirekten Vergleich

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die noch keine systemische Therapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben
E2	Intervention	Crizotinib (Xalkori®)
E3	Vergleichstherapie	Kombinationschemotherapie mit Cisplatin/Pemetrexed bzw. Carboplatin/Pemetrexed
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte: • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Tumoransprechen • Intrakranielles Tumoransprechen • Krankheitssymptomatik • Gesundheitszustand • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie
Ausschlusskriterien		
A1	Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen	
A2	Sekundärpublikation ohne neue Daten, Review, Übersichtsartikel, Kommentar, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum, News	
A3	Tierexperimentelle Studien, *In-vitro*-Untersuchungen, gesundheitsökonomische oder andere biomathematische Modellrechnungen	
Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC, Non-small cell lung cancer		

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*

4.3.2.1.1.1 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 4-73: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Stand: 17. Juli 2017.

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

Tabelle 4-74: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
CLDK378A2303 (ASCEND-5)	Die Patientenpopulation entspricht nicht den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (E1).
CLDK378A2112	Die Vergleichstherapie entspricht nicht den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (E3).

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

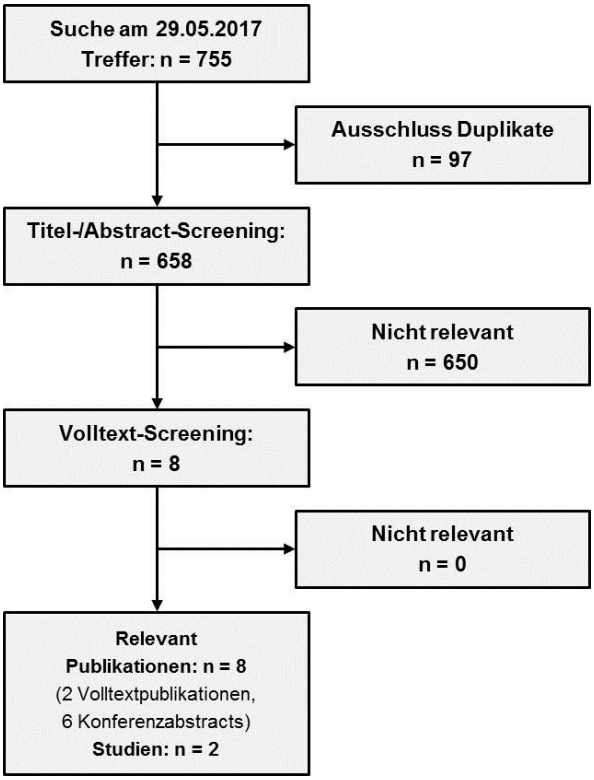

Abbildung 4-72: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien zu Crizotinib für einen indirekten Vergleich

Die systematische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien zu Ceritinib entspricht der in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschriebenen Recherche. Wie bereits erwähnt, wurde in dieser Recherche die Studie ASCEND-4 identifiziert, in der Ceritinib mit der Kombinationschemotherapie mit Cisplatin bzw. Carboplatin und Pemetrexed verglichen wurde.

Für die systematische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien zu Crizotinib wurden folgende Datenbanken durchsucht: MEDLINE, EMBASE, die Cochrane Database of Systematic Reviews sowie das Cochrane Central Register of Clinical Trials. Die Suche wurde am 3. April 2017 durchgeführt. Eine Aktualisierung erfolgte am 29. Mai 2017. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt. Insgesamt wurden 755 Treffer identifiziert (MEDLINE: 65, EMBASE: 603, Cochrane Library: 87). Nach Ausschluss von Duplikaten blieben noch 658 Treffer übrig. Die Auswahl relevanter Studien aus diesem Pool erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer anhand der in Tabelle 4-72 beschriebenen Kriterien und führte zum Ausschluss von weiteren 650 Treffern. Die verbleibenden 8 Einträge wurden als relevant identifiziert. Bei 7 dieser Einträge (2 Volltextpublikationen, 5 Konferenzabstracts) handelt es sich um Veröffentlichungen zur Zulassungsstudie von Crizotinib im vorliegenden Indikationsgebiet, PROFILE 1014. Darüber hinaus wurde ein Konferenzabstract zu den

Ergebnissen der Studie PROFILE 1029 identifiziert, in der wie in PROFILE 1014 Crizotinib mit der Chemotherapie mit Cisplatin bzw. Carboplatin und Pemetrexed bei der Erstlinienbehandlung von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC verglichen wird, anders als in PROFILE 1014 aber ausschließlich Patienten aus Ostasien eingeschlossen wurden. Eine Volltextpublikation zu der Studie liegt nicht vor. Da neben dem in der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Konferenzabstract aber ein Ergebnisbericht im Studienregister Clinicaltrials.gov vorliegt (148), wurde die Studie als potenziell relevant für einen indirekten Vergleich mit Crizotinib eingestuft. Der Ablauf der Recherche ist im Flussdiagramm in Abbildung 4-72 dokumentiert.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-75: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT zu Crizotinib für einen indirekten Vergleich

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
A8081014 (PROFILE 1014)	ClinicalTrials.gov: NCT01154140 (149) PharmNet.Bund: EudraCT 2010-021336-33 (150) EU-CTR: EudraCT 2010-021336-33 (151) ICTRP: NCT01154140 (152)	nein	ja	Abgeschlossen

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)
A8081029 (PROFILE 1029)	ClinicalTrials.gov: NCT01639001 (148) ICTRP: NCT01639001 (153)	nein	ja	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzungen: EU-CTR, EU Clinical Trials Register; ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform				

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

Die systematische Registerrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien zu Ceritinib entspricht der in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschriebenen Recherche und führte zur Identifikation der Studie ASCEND-4, die bereits in den Abschnitten 4.3.2.1.1.1 und 4.3.2.1.1.2 genannt wird.

Die systematische Registerrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien zu Crizotinib erfolgte in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das ICTRP Search Portal. Die Suche wurde am 3. April 2017 durchgeführt. Eine Aktualisierung fand am 29. Mai 2017 statt. Die dabei verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt. Die Suche ergab insgesamt 188 Treffer (davon 70 Treffer im Register ClinicalTrials.gov, 52 Treffer im EU-CTR, 8 Treffer im Register Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und 58 Treffer im ICTRP Search Portal). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien blieben nur die Studien PROFILE 1014 und PROFILE 1029 übrig, die bereits in der bibliographischen Literaturrecherche in Abschnitt 4.3.2.1.1.2 identifiziert wurden. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien findet sich in Anhang 4-D.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: Studien für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien

einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-76: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
Ceritinib vs. Chemotherapie mit Cisplatin/Pemetrexed bzw. Carboplatin/Pemetrexed						
ASCEND-4	ja	ja	nein	ja (42)	ja (112-115)	ja (116)
Crizotinib vs. Chemotherapie mit Cisplatin/Pemetrexed bzw. Carboplatin/Pemetrexed						
PROFILE 1014	nein	nein	ja	nein	ja (149-152)	ja (154;155)
PROFILE 1029	nein	nein	ja	nein	ja (148;153)	ja (156)*

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

* Für die Studie PROFILE 1029 liegt lediglich ein Kongressabstract vor, eine Volltextpublikation wurde nicht identifiziert.

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.***

Eine der Grundvoraussetzungen für die Validität der Ergebnisse eines adjustierten indirekten Vergleichs ist die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs, insbesondere im Hinblick auf mögliche Effektmodifikatoren wie generelle Designaspekte, den als Brückenkomparator herangezogenen Vergleichsarm sowie die Basischarakteristika der jeweiligen Patientenpopulationen (157). Weitere Faktoren, die die Aussagekraft es indirekten Vergleichs beeinflussen, ist das Verzerrungspotenzial der eingehenden Daten sowie die Eignung der verwendeten statistischen Methodik (158).

Nachfolgend werden die einzelnen Anforderungen im Rahmen der Charakterisierung des Studiendesigns und der Studienpopulationen der identifizierten Studien ASCEND-4 (auf der Ceritinib-Seite) sowie PROFILE 1014 und PROFILE 1029 (auf der Crizotinib-Seite) diskutiert.

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-77: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Ceritinib vs. Chemotherapie mit Cisplatin/Pemetrexed bzw. Carboplatin/Pemetrexed						
ASCEND-4	Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie offen parallel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, nicht-plattenepithelialem NSCLC im Stadium IIIB oder IV, die bislang noch keine systemische Behandlung in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben	Ceritinib (N = 189) Chemotherapie (N = 187)* davon: Cisplatin + Pemetrexed (n = 87) Carboplatin + Pemetrexed (n = 88)	Behandlungsdauer: Behandlung bis zur Tumorprogression†, inakzeptabler Toxizität, Schwangerschaft, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, Tod oder Therapieabbruch durch Prüfarzt oder Patient Im Chemotherapie-Arm 4 Zyklen à 21 Tage, bei Patienten ohne Progression gefolgt von einer Pemetrexed-Erhaltungstherapie Geplante Nachbeobachtung: bis zur finalen Auswertung des Gesamtüberlebens nach circa 253 erwarteten Todesfällen bzw. dem Nachweis eines signifikanten Unterschieds für das Gesamtüberleben	134 Zentren in 27 Ländern: Australien, Brasilien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Indien, Irland, Italien, Japan, Kolumbien, Korea, Libanon, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Singapur, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, UK Seit Juli 2013, voraussichtlich bis Juni 2018	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Weitere patientenrelevante Endpunkte: Gesamtüberleben Tumoransprechen (ORR, DCR, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens) Intrakranielles Tumoransprechen (OIRR, IDCR, ICBR, Dauer des intrakraniellen Ansprechens) Sicherheit Patientenberichtete Zielgrößen: EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13, LCSS, EQ-5D

Crizotinib vs. Chemotherapie mit Cisplatin/Pemetrexed bzw. Carboplatin/Pemetrexed						
PROFILE 1014	Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie offen parallel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, nicht-plattenepithelialem NSCLC im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, die bislang noch keine systemische Behandlung in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben	Crizotinib (N = 172) Chemotherapie (N = 171)‡ davon: Cisplatin + Pemetrexed (n = 91) Carboplatin + Pemetrexed (n = 78)	Behandlungsdauer: Behandlung bis zur Tumorprogression**, Tod, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung Crizotinib-Arm: keine maximale Behandlungsdauer Chemotherapie-Arm: maximal 6 Zyklen à 21 Tage Geplante Nachbeobachtung: Bis 18 Monate nach Randomisierung des letzten Patienten	169 Zentren in 31 Ländern: Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Deutschland, Finnland, Frankreich, Hongkong, Indien, Irland, Italien, Japan, Kanada, Luxemburg, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Peru, Portugal, Russland, Schweiz, Singapur, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, UK, Ukraine, USA Januar 2011 – November 2016	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Weitere patientenrelevante Endpunkte: Gesamtüberleben Tumoransprechen (ORR, DCR, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens) Intrakranielles Tumoransprechen (IC-TTP, IDCR) Sicherheit Patientenberichtete Zielgrößen: EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13, EQ-5D, VSAQ-ALK
PROFILE 1029	Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie offen parallel	Erwachsene Patienten aus Ostasien mit ALK-positivem, nicht-plattenepithelialem NSCLC im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, die bislang noch keine systemische Behandlung in der	Crizotinib (N = 104) Chemotherapie (N = 103)‡ davon: Cisplatin + Pemetrexed (n = 34) Carboplatin + Pemetrexed (n = 67)	Behandlungsdauer: Behandlung bis zur Tumorprogression**, Tod, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung Crizotinib-Arm: keine maximale Behandlungsdauer Chemotherapie-Arm: maximal 6 Zyklen à 21 Tage	35 Zentren in 5 Ländern: China, Hongkong, Malaysia, Taiwan, Thailand Seit September 2012, voraussichtlich bis Januar 2018	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Weitere patientenrelevante Endpunkte: Gesamtüberleben Tumoransprechen (ORR, DCR, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens) Intrakranielles

	fortgeschrittenen Situation erhalten haben	Geplante Nachbeobachtung: k. A.	Tumoransprechen (IC-TTP) Sicherheit Patientenberichtete Ziel-größen: EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13, EQ-5D, VSAQ-ALK

[*] im Chemotherapie-Arm erhielten 12 Patienten keine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation

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

[‡] im Chemotherapie-Arm erhielten 2 Patienten keine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation

[**] Patienten im Crizotinib-Arm konnten die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation auch nach der Progression weiter fortsetzen, wenn sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von einer Therapie profitierten. Für Patienten im Vergleichsarm bestand bei Nachweis einer Tumorprogression die Möglichkeit zu einem Wechsel auf die Behandlung mit Crizotinib (Cross-over).

Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; DCR, disease control rate; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC-QLQ-LC13, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; ICBR, intracranial clinical benefit rate; IC-TTP, intracranial time to tumor progression; IDCR, intracranial disease control rate; k. A., keine Angabe; LCSS, Lung Cancer Symptom Scale; NSCLC, Non-small cell lung cancer; OIRR, overall intracranial response rate; ORR, overall response rate; PFS, progression-free survival; VSAQ-ALK, Visual Symptom Assessment Questionnaire

Tabelle 4-78: Charakterisierung der Interventionen – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Intervention	Vergleichsintervention	Vor- und Begleitmedikation
Ceritinib vs. Chemotherapie mit Cisplatin/Pemetrexed bzw. Carboplatin/Pemetrexed			
ASCEND-4	Ceritinib (750 mg qd oral) Behandlung kontinuierlich (21-tägiger Zyklus) Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund von Unverträglichkeit erlaubt Dosisreduktion unter 300 mg qd nicht gestattet	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes: Cisplatin (75 mg/m^2) + Pemetrexed (500 mg/m^2) i. v. oder Carboplatin (AUC 5-6 mg * min/ml) + Pemetrexed (500 mg/m^2) i. v. Verabreichung jeweils am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus für 4 Zyklen, bei Patienten ohne Progress gefolgt von einer anschließenden Pemetrexed-Erhaltungstherapie (500 mg/m^2) jeweils am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus Applikation sowie eventuelle Dosisanpassungen und Therapieunterbrechungen gemäß den Vorgaben der Fachinformation Ein Wechsel zwischen Cisplatin und Carboplatin (sowie umgekehrt) bei Unverträglichkeit erlaubt	**Vorbehandlung** Erlaubte Vorbehandlung: - Adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie, wenn das Rezidiv mehr als 12 Monate nach Therapieende auftrat Nicht erlaubte Vorbehandlung: - systemische Therapie im fortgeschrittenen Stadium (Stadium IIIB oder IV) **Begleitbehandlung** Patienten im Vergleichsarm erhielten eine Pemetrexed-Begleitmedikation mit Folsäure, Vitamin B12 und Corticosteroiden gemäß den Vorgaben der Fachinformation Alle Patienten erhielten außerdem supportive Begleittherapien (z. B. Antiemetika, Antidiarrhoika) nach Bedarf sowie, wenn notwendig, eine palliative Radiotherapie
Crizotinib vs. Chemotherapie mit Cisplatin/Pemetrexed bzw. Carboplatin/Pemetrexed			
PROFILE 1014	Crizotinib (250 mg bid oral) Behandlung kontinuierlich (21-tägiger Zyklus) Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund von Unverträglichkeit erlaubt	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes: Cisplatin (75 mg/m^2) + Pemetrexed (500 mg/m^2) i. v. oder Carboplatin (AUC 5-6 mg * min/ml) + Pemetrexed (500 mg/m^2) i. v. Verabreichung jeweils am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus für maximal 6 Zyklen Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund von Unverträglichkeit erlaubt	**Vorbehandlung** Erlaubte Vorbehandlung: - Adjuvante Chemotherapie für die Stadien I-III oder kombinierte Radio-Chemotherapie bei lokal fortgeschrittener Erkrankung, wenn diese mindestens 12 Monate vor der Progression abgeschlossen war Nicht erlaubte Vorbehandlung: - systemische Therapie für die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung **Begleitbehandlung** Patienten im Vergleichsarm erhielten eine Pemetrexed-Begleitmedikation mit Folsäure, Vitamin B12 und Corticosteroiden

			Alle Patienten erhielten außerdem supportive Begleittherapien (z. B. Antiemetika, Antidiarrhoika) nach Bedarf sowie, wenn notwendig, eine palliative Radiotherapie
PROFILE 1029	Crizotinib (250 mg bid oral) Behandlung kontinuierlich (21-tägiger Zyklus)	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes: Cisplatin (75 mg/m^2) + Pemetrexed (500 mg/m^2) i. v. oder Carboplatin (AUC 5-6 mg * min/ml) + Pemetrexed (500 mg/m^2) i. v. Verabreichung jeweils am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus für maximal 6 Zyklen	**Vorbehandlung** Erlaubte Vorbehandlung: - k. A. Nicht erlaubte Vorbehandlung: - systemische Therapie für die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung **Begleitbehandlung** k. A.
Abkürzungen: AUC, area under the curve; bid, bis in die (lat., zweimal täglich); i. v., intravenös; k. A., keine Angabe; qd, quaque die (lat., einmal täglich)			

Tabelle 4-79: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für indirekte Vergleiche

Charakteristikum	ASCEND-4		PROFILE 1014		PROFILE 1029	
	Ceritinib (N = 189)	Chemotherapie (N = 187)	Crizotinib (N = 172)	Chemotherapie (N = 171)	Crizotinib (N = 104)	Chemotherapie (N = 103)
Alter (in Jahren)						
Mittelwert (± SD)	54,5 ± 12,76	53,3 ± 12,49	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Median	55	54	52	54	48	50
Spannweite	22 – 81	22 – 80	22 – 76	19 – 78	24 – 67	23 – 69
Alter nach Kategorie (n, %)						
< 65 Jahre	143 (75,7)	152 (81,3)	149 (86,6)	139 (81,3)	k. A.	k. A.
≥ 65 Jahre	46 (24,3)	35 (18,7)	23 (13,4)	32 (18,7)		
Geschlecht (n, %)						
weiblich	102 (54,0)	114 (61,0)	104 (60,5)	108 (63,2)	54 (51,9)	60 (58,3)
männlich	87 (46,0)	73 (39,0)	68 (39,5)	63 (36,8)	50 (48,1)	43 (41,7)
Abstammung (n, %)						
kaukasisch	104 (55,0)	98 (52,4)	91 (52,9)	85 (49,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
asiatisch	76 (40,2)	82 (43,9)	77 (44,8)	80 (46,8)	104 (100)	103 (100)
schwarz	3 (1,6)	3 (1,6)	0 (0,0)	4 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
andere	6 (3,2)	4 (2,1)	4 (2,3)	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Raucherstatus (n, %)						
Nie-Raucher	108 (57,1)	122 (65,2)	106 (61,6)	112 (65,5)	78 (75,0)	72 (69,9)
Ex-Raucher	66 (34,9)	50 (26,7)	56 (32,6)	54 (31,6)	19 (18,3)	22 (21,4)
Raucher	15 (7,9)	15 (8,0)	10 (5,8)	5 (2,9)	7 (6,7)	9 (8,7)
ECOG-Performance-Status (n, %)						
0	69 (36,5)	70 (37,4)	58 (33,7)	47 (27,5)	19 (18,3)	20 (19,4)
1	107 (56,6)	105 (56,1)	105 (61,0)	117 (68,4)	80 (76,9)	78 (75,7)
2	13 (6,9)	11 (5,9)	9 (5,2)	7 (4,1)	5 (4,8)	5 (4,9)
fehlt	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Charakteristikum	ASCEND-4		PROFILE 1014		PROFILE 1029	
	Ceritinib (N = 189)	Chemotherapie (N = 187)	Crizotinib (N = 172)	Chemotherapie (N = 171)	Crizotinib (N = 104)	Chemotherapie (N = 103)
Krankheitsstadium (n, %)						
lokal fortgeschritten	9 (4,8)	5 (2,7)	4 (2,3)	3 (1,8)	13 (12,5)	7 (6,8)
metastasiert	180 (95,2)	182 (97,3)	168 (97,7)	168 (98,2)	91 (87,5)	96 (93,2)
Histologie (n, %)						
Adenokarzinom	180 (95,2)	183 (97,9)	158 (91,9)	159 (93,0)	100 (96,2)	101 (98,1)
andere	9 (4,8)	4 (2,1)	14 (8,1)	12 (7,0)	4 (3,8)	2 (1,9)
Hirnmetastasen (n, %)						
ja	59 (31,2)	62 (33,2)	45 (26,2)	47 (27,5)	21 (20,2)	32 (31,1)
nein	130 (68,8)	125 (66,8)	127 (73,8)	124 (72,5)	83 (79,8)	71 (68,9)
Erkrankungsdauer (in Monaten)						
Mittelwert (± SD)	5,4 ± 14,97	7,6 ± 23,85	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Median	1,6	1,8	1,2	1,2		
Spannweite	0,5 – 129,1	0,4 – 258,6	0 – 114,0	0 – 93,6		

Abkürzungen: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; k. A., keine Angabe; SD, Standardabweichung

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.

Charakterisierung des Studiendesigns der identifizierten Studien

Studien zu Ceritinib

Das Design der Studie **ASCEND-4** zum Vergleich zwischen Ceritinib und der Chemotherapie aus Cisplatin bzw. Carboplatin und Pemetrexed ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Studien zu Crizotinib

Die Studie **PROFILE 1014** ist eine randomisierte, offene Multicenterstudie zum direkten Vergleich von Crizotinib und der Kombinationschemotherapie entweder mit Cisplatin und Pemetrexed oder Carboplatin und Pemetrexed (Tabelle 4-77) (94;155;159). In die Studie wurden erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium eingeschlossen, die bislang noch keine systemische Therapie zur Behandlung der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erhalten hatten. Insgesamt wurden 343 Patienten im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 / 1 vs. 2), Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch) und Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) randomisiert, 172 Patienten in den Crizotinib-Arm und 171 Patienten in den Kontrollarm.

Im Interventionsarm erhielten die Patienten Crizotinib in einer kontinuierlichen Dosierung von 250 mg bid (zweimal täglich) (Tabelle 4-78). Im Kontrollarm wurden 91 Patienten (54%) mit einer Cisplatin-Pemetrexed-Kombination und 78 Patienten (46%) mit einer Carboplatin-Pemetrexed-Kombination behandelt, wobei die Art der Platin-Komponente nach der Randomisierung patientenindividuell durch den Prüfarzt bestimmt wurde. Entsprechend den Vorgaben der Fachinformation betrug die Dosierung von Cisplatin und Pemetrexed jeweils 75 mg/m^2 bzw. 500 mg/m^2 Körperoberfläche, Carboplatin wurde mit Hilfe der Formel von Calvert zur Erlangung einer AUC von 5-6 mg * min/ml dosiert. Alle drei Chemotherapeutika wurden jeweils intravenös am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus für ein Maximum von 6 Zyklen verabreicht. Eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed (continuous maintenance) oder anderen Wirkstoffen (switch maintenance) war nicht erlaubt. Die randomisierte Studienbehandlung wurde beendet, sobald mindestens ein Abbruchkriterium (z. B. Sicherheitsbedenken oder Rückzug der Einwilligungserklärung) vorlag. Bei Nachweis einer Krankheitsprogression entsprechend den RECIST-Kriterien wurde die randomisierte Studienbehandlung im Kontrollarm beendet. Im Crizotinib-Arm konnte die Behandlung weitergeführt werden, wenn der Patient aus Sicht des Prüfarztes von einer Weiterbehandlung profitierte. Die Patienten des

Kontrollarms konnten bei Nachweis einer Krankheitsprogression gemäß den RECIST-Kriterien auf die Behandlung mit Crizotinib wechseln (Cross-over).

Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben gemäß RECIST bestimmt durch ein unabhängiges radiologisches Expertenkomitee. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitszustand und Sicherheit. Die finale Auswertung des primären Endpunkts erfolgte am 30. November 2013 nach Auftreten von 237 PFS-Ereignissen. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits 120 Patienten (70,2%) des Kontrollarms auf die Therapie mit Crizotinib gewechselt.

Die **PROFILE 1029**-Studie wurde initiiert, um Wirksamkeit und Sicherheit von Crizotinib im Vergleich zur Kombinationschemotherapie mit Cisplatin bzw. Carboplatin und Pemetrexed bei der Erstlinienbehandlung von Patienten mit ALK-positivem NSCLC im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei ostasiatischen Patienten zu bestätigen (148;156). Aus diesem Grund ähnelt die Studie in vielen Aspekten der PROFILE 1014-Studie (Tabelle 4-77). Auch bei PROFILE 1029 handelt es sich um eine randomisierte, offene Multicenterstudie, im Gegensatz zu der internationalen Studie PROFILE 1014 wurden in PROFILE 1029 jedoch ausschließlich Patienten aus Ostasien (China, Hongkong, Malaysia, Taiwan und Thailand) eingeschlossen. Zudem wurde neben ECOG-Performance-Status (0 / 1 vs. 2) und Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) – anders als in der PROFILE 1014-Studie – nicht Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch) sondern Ethnie (Han-chinesisch vs. andere) als Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung herangezogen, um die insgesamt 207 Patienten den beiden Studienarmen zuzuweisen. Dabei wurden 104 Patienten in den Crizotinib-Arm und 103 Patienten in den Chemotherapie-Arm randomisiert (34 Patienten [33,0%] erhielten Cisplatin und Pemetrexed, 67 Patienten [65,0%] erhielten Carboplatin und Pemetrexed).

Die Vorgaben in Bezug auf Dosierung, Applikation und Behandlungsdauer von Intervention und Vergleichsintervention entsprachen denen in PROFILE 1014 (Tabelle 4-78). Auch in PROFILE 1029 war die Behandlungsdauer mit der Chemotherapie auf maximal 6 Zyklen à 21 Tage beschränkt. Bei Nachweis einer Progression gemäß den RECIST-Kriterien war es Patienten im Vergleichsarm ebenfalls erlaubt, auf die Behandlung mit Crizotinib zu wechseln.

Als primärer Endpunkt wurde wie in PROFILE 1014 das progressionsfreie Überleben erhoben, weitere patientenrelevante Endpunkte umfassten Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitszustand und Sicherheit. Die finale Auswertung des primären Endpunkts fand am 30. Juni 2015 nach Auftreten von 166 PFS-Ereignissen statt. Zu diesem Zeitpunkt waren 83 Patienten (80,6%) des Kontrollarms auf die Therapie mit Crizotinib gewechselt.

Vergleichbarkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen

Die Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 sind bezüglich der im Protokoll festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien hinreichend vergleichbar. In alle drei Studien wurden erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC eingeschlossen, die bislang noch keine systemische Therapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten hatten. Im Gegensatz zu den internationalen Studien ASCEND-4 und PROFILE 1014 wurde die Studie PROFILE 1029 jedoch ausschließlich an Zentren in Ostasien (China, Hongkong, Malaysia, Taiwan und Thailand) durchgeführt. Zwar wurden in der ASCEND-4-Studie keine Effektmodifikationen durch das Merkmal Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. schwarz vs. andere) beobachtet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.3), allerdings ergaben Subgruppenanalysen zur Studie PROFILE 1014 für mehrere Endpunkte eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region (Europa vs. Nordamerika vs. Asien vs. andere) mit unterschiedlichen und teilweise gegenläufigen Effekten in den Subgruppen „Europa“ und „Asien“ (59). Somit ist unklar, ob sich die Ergebnisse der Studie PROFILE 1029 uneingeschränkt auf Patienten kaukasischer Herkunft übertragen lassen.

In Bezug auf die Basischarakteristika der eingeschlossenen Patienten bestanden zwischen den Behandlungsgruppen von ASCEND-4 und PROFILE 1014 keine maßgeblichen Unterschiede (Tabelle 4-79). Lediglich hinsichtlich des Anteils jüngerer Patienten unterschieden sich die beiden Studien insbesondere in den Interventionsarmen. So lag der Anteil der Patienten mit einem Alter von < 65 Jahren in PROFILE 1014 bei 86,6%, während er in ASCEND-4 nur 75,7% betrug. Beim Vergleich mit der Studie PROFILE 1029 ergaben sich neben dem bereits erwähnten Unterschied in Bezug auf die Abstammung der eingeschlossenen Patienten jedoch einige Imbalancen hinsichtlich verschiedener Prognoseparameter. Beispielsweise lag der Anteil der Patienten mit Hirnmetastasen insbesondere im Crizotinib-Arm von PROFILE 1029 mit 20,2% deutlich unter dem in ASCEND-4 (31,2% im Ceritinib-Arm bzw. 33,2% im Chemotherapie-Arm) und PROFILE 1014 (26,2% im Crizotinib-Arm bzw. 27,5% im Chemotherapie-Arm). Der Anteil der Patienten im lokal fortgeschrittenen Stadium war dagegen mit 12,5% im Crizotinib-Arm bzw. 6,8% im Chemotherapie-Arm in PROFILE 1029 höher als in ASCEND-4 (4,8% bzw. 2,7%) und PROFILE 1014 (2,3% bzw. 1,8%). Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten der PROFILE 1029-Studie vor allem im Crizotinib-Arm eine bessere Prognose aufwiesen als Patienten der Studien ASCEND-4 und PROFILE 1014.

Zusammenfassend bestehen somit insbesondere in Bezug auf die Studie PROFILE 1029 Unsicherheiten in Bezug auf die Ähnlichkeit der Studienpopulationen sowie die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die kaukasische (mitteleuropäische) Bevölkerung.

Vergleichbarkeit der Endpunkte sowie der herangezogenen Operationalisierungen

Aus den Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 standen die in Tabelle 4-80 genannten patientenrelevanten Endpunkte zur Verfügung.

Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den RCTs für einen möglichen indirekten Vergleich

Studie	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Tumoransprechen	Intrakranielles Tumoransprechen	Krankheitssymptomatik	Gesundheitszustand	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
Ceritinib vs. Chemotherapie mit Cisplatin/Pemetrexed bzw. Carboplatin/Pemetrexed								
ASCEND-4	ja	ja	ja ORR, DCR, TTR, DOR	ja OIRR, IDCR, ICBR, DOIR	ja EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13, LCSS	ja EQ-5D*	ja EORTC-QLQ-C30, LCSS	ja
Crizotinib vs. Chemotherapie mit Cisplatin/Pemetrexed bzw. Carboplatin/Pemetrexed								
PROFILE 1014	ja	ja	ja ORR, DCR, TTR, DOR	ja IC-TTP, IDCR†	ja EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13, VSAQ-ALK	ja EQ-5D*	ja EORTC-QLQ-C30	ja
PROFILE 1029	ja	ja	ja ORR, DCR, TTR, DOR	ja IC-TTP	ja EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13, VSAQ-ALK	ja EQ-5D*	ja EORTC-QLQ-C30	ja

* Für die Nutzenbewertung ist ausschließlich die visuelle Analogskala des Fragebogens, nicht aber der Indexwert relevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

† Berichtet ist die intrakranielle Krankheitskontrollrate (ICDR) nach 12 und 24 Wochen. Die Operationalisierung entspricht somit der intrakraniellen klinischen Benefitrate (ICBR) nach 12 und 24 Wochen in ASCEND-4.

Abkürzungen: DCR, disease control rate; DOIR, duration of intracranial response; DOR, duration of response; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC-QLQ-LC13, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; ICBR, intracranial clinical benefit rate; IC-TTP, intracranial time to tumor progression; IDCR, intracranial disease control rate; LCSS, Lung Cancer Symptom Scale; OIRR, overall intracranial response rate; ORR, overall response rate; TTR, time to response; VSAQ-ALK, Visual Symptom Assessment Questionnaire

Erhebung und Operationalisierung der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen waren in den Studien vergleichbar. Das intrakranielle Tumoransprechen wurde zwar in allen drei Studien erhoben, allerdings unterscheiden sich die eingesetzten Operationalisierungen. Lediglich die intrakranielle klinische Benefitrate (ICBR) nach 12 bzw. 24 Wochen in ASCEND-4 entspricht der Operationalisierung der intrakraniellen Krankheitskontrollrate (IDCR) nach 12 bzw. 24 Wochen in PROFILE 1014 und könnte somit prinzipiell für einen indirekten Vergleich dienen. In Bezug auf die Erhebung des Gesamtüberlebens ist außerdem zu beachten, dass in allen drei Studien Patienten im Vergleichsarm bei Nachweis einer Krankheitsprogression gemäß RECIST auf die Behandlung mit Ceritinib bzw. Crizotinib wechseln konnten und zum Zeitpunkt der Primäranalyse jeweils ein relevanter Anteil der Patienten von dieser Möglichkeit Gebrauch gemacht hatte (42,8% in ASCEND-4, 70,2% in PROFILE 1014 und 80,6% in PROFILE 1029). Da die Therapieeffekte von Ceritinib bzw. Crizotinib bei der Auswertung nach dem ITT-Prinzip auch in den Vergleichsarm der jeweiligen Studie eingehen, kann der Einfluss der verschiedenen Interventionen auf das Gesamtüberleben in einem indirekten Vergleich somit nicht valide beurteilt werden.

Die Erhebung von Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität erfolgte in den drei Studien teilweise mit identischen, teilweise mit unterschiedlichen Instrumenten. In allen Studien wurden patientenberichtete Zielgrößen mit Hilfe der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13 sowie über die visuelle Analogskala des EQ-5D erhoben. Die Ergebnisse dieser Fragebögen können damit grundsätzlich für einen indirekten Vergleich herangezogen werden. Im Gegensatz dazu kam der LCSS-Fragebogen ausschließlich in ASCEND-4, der VSAQ-ALK ausschließlich in PROFILE 1014 und PROFILE 1029 zum Einsatz. Auch bei Verwendung identischer Fragebögen unterscheiden sich allerdings teilweise Erhebung und Operationalisierung zwischen den Studien. So wurden patientenberichtete Zielgrößen in ASCEND-4 bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, in PROFILE 1014 bis zum Abbruch der Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation erhoben (für PROFILE 1029 liegen hierzu keine Angaben vor, aufgrund des ähnlichen Designs der beiden Studien ist jedoch eine analoge Vorgehensweise wie in PROFILE 1014 wahrscheinlich). Aufgrund der Beschränkung der Behandlungsdauer im Chemotherapie-Arm der PROFILE-Studien auf ein Maximum von 6 Zyklen ist somit im Vergleich zu ASCEND-4 von einer stark unterschiedlichen Beobachtungsdauer auszugehen. Darüber hinaus wurden Daten zu patientenberichteten Zielgrößen in PROFILE 1014 in deutlich kürzeren Abständen erhoben als in ASCEND-4 (im 1. Zyklus wöchentlich, danach alle 3 Wochen; in ASCEND-4 zu Beginn des 2. und des 3. Zyklus, danach alle 6 Wochen). Da sowohl eine unterschiedlich lang andauernde als auch eine unterschiedlich häufige Erhebung der Daten relevante Auswirkungen auf den Therapieeffekt haben kann, ist die Vergleichbarkeit der Studien in Bezug auf diese Endpunkte nicht gewährleistet. Im Vergleich zu PROFILE 1029 waren zudem Unter-

schiede hinsichtlich der herangezogenen Operationalisierungen festzustellen. In ASCEND-4 und PROFILE 1014 erfolgte die Auswertung der Ergebnisse gemäß der Methodik des IQWiG auf Basis von Überlebenszeitanalysen (Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung), da die Beobachtungsdauer aufgrund der Erhebung bis zur Progression bzw. bis zum Ende der Studienbehandlung im Interventionsarm jeweils länger war als im Kontrollarm und nur bei dieser Operationalisierung die variablen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen berücksichtigt werden und somit ein adäquates Verfahren für die Schätzung des zugehörigen Effektmaßes darstellen (37-39). Dagegen lagen derartige Auswertungen für die PROFILE 1029-Studie lediglich für den zusammengesetzten Endpunkt aus den EORTC-QLQ-LC13-Symptomen Schmerz, Dyspnoe und Husten vor.

Unerwünschte Ereignisse wurden in den drei Studien vergleichbar erhoben, allerdings waren auch hier Unterschiede in der Operationalisierung festzustellen. So erfolgte die Auswertung in den Studien ASCEND-4 und PROFILE 1014 aufgrund der jeweils deutlich längeren Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer im Interventionsarm mittels Überlebenszeitanalysen (Zeit bis zum ersten Ereignis), während für PROFILE 1029 ausschließlich Ergebnisse auf Basis des naiven Anteils der Patienten mit mindestens einem Ereignis vorlagen. Da die mediane Behandlungsdauer auch in PROFILE 1029 im Crizotinib-Arm erheblich länger war als im Chemotherapie-Arm (15,6 Monate vs. 4,2 Monate), stellt dies jedoch keine adäquate Auswertung dar (158).

Vergleichbarkeit des Brückenkomparators

In allen drei Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 wurden Patienten im Vergleichsarm mit einer Chemotherapie bestehend aus Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed behandelt. In der ASCEND-4-Studie wurden 4 Zyklen der Kombinationschemotherapie verabreicht, wobei Patienten ohne Progress im Anschluss eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed erhielten, die bis zur Progression, inakzeptabler Toxizität, einer Schwangerschaft, dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, dem Tod oder der Therapiebeendigung durch den Prüfarzt oder den Patienten fortgesetzt wurde. In den Studien PROFILE 1014 und PROFILE 1029 war die Behandlung dagegen auf eine Kombinationschemotherapie von maximal 6 Zyklen beschränkt, eine Erhaltungstherapie entweder mit Pemetrexed (continuous maintenance) oder anderen Wirkstoffen (switch maintenance), wie sie von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen wird (160-162), war nicht erlaubt. Dementsprechend zeigten sich zwischen der ASCEND-4-Studie sowie den PROFILE-Studien hinsichtlich der Behandlungsdauer maßgebliche Unterschiede. Während die mediane Behandlungsdauer mit der Chemotherapie in der ASCEND-4-Studie bei 6,2 Monaten lag (mittlere Behandlungsdauer: 8,4 Monate), betrug sie in PROFILE 1014 und PROFILE 1029 lediglich 4,1 Monate bzw. 4,2 Monate.

Darüber hinaus kann eine unterschiedliche Auswirkung der Chemotherapie-Behandlung in den betrachteten Studien mit einer höheren Effektivität im Vergleichsarm der ASCEND-4-Studie nicht ausgeschlossen werden. So führt eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed im Vergleich zu Placebo nach einer Induktions-Kombinationschemotherapie zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens sowie zu einer Verlängerung der Überlebenszeit von 11,0 Monaten auf 13,9 Monate (HR = 0,78 [0,64-0,96], p = 0,0195) (163;164). Dies spiegelt sich auch in der Tatsache wider, dass das mediane progressionsfreie Überleben unter der Chemotherapie in ASCEND-4 länger war als in PROFILE 1014 bzw. PROFILE 1029 (8,1 Monate vs. 7,0 Monate bzw. 6,8 Monate). Auch die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung verschiedener Symptom- und Lebensqualitätsskalen lag im Kontrollarm von ASCEND-4 deutlich über der in PROFILE 1014 (für PROFILE 1029 standen mit Ausnahme des zusammengesetzten Endpunkts aus Schmerz, Husten und Dyspnoe keine entsprechenden Ergebnisse zur Verfügung). Dies war beispielsweise zu beobachten für die EORTC-QLQ-C30-Symptome Schlaflosigkeit (19,0 vs. 3,6 Monate) und Schmerzen (7,2 vs. 2,2 Monate), die Globalskala „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ (6,9 vs. 0,7 Monate) sowie die Funktionsskalen „körperliche Funktion“ (6,1 vs. 3,7 Monate), „Rollenfunktion“ (2,7 vs. 0,5 Monate), „emotionale Funktion“ (17,7 vs. 3,5 Monate), „kognitive Funktion“ (4,3 vs. 2,0 Monate) und „soziale Funktion“ (3,2 vs. 1,0 Monate)[19]. Die Basisannahme für die Durchführung eines indirekten Vergleichs, dass die relative Effektivität einer Behandlung in allen Studien des adjustierten indirekten Vergleiches identisch ist (147), kann somit nicht als erfüllt angesehen werden.

Insgesamt werden die vorliegenden Studien deshalb hinsichtlich des Brückenkomparators als nicht ausreichend ähnlich für die Durchführung eines indirekten Vergleichs eingestuft.

Fazit zur Eignung und Aussagekraft eines indirekten Vergleichs

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die in der systematischen Literatur- und Registerrecherche identifizierten Studien ASCEND-4 sowie PROFILE 1014 und PROFILE 1029 nicht als hinreichend ähnlich angesehen werden können, um die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich zu erfüllen. Ausschlaggebend für diese Einschätzung ist die fehlende Vergleichbarkeit des Brückenkomparators. Daneben sind Unsicherheiten in Bezug auf die Ähnlichkeit der Studienpopulationen hinsichtlich prognostischer Faktoren insbesondere in Bezug auf die Studie PROFILE 1029 sowie Unterschiede bei der Erhebung bzw. Operationalisierung der betrachteten Endpunkte zu nennen, die die Aussagekraft eines

[19] Möglicherweise haben zusätzlich auch die im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Unterschiede in der Häufigkeit und Dauer der Datenerhebung zu den beobachteten Differenzen beigetragen.

indirekten Vergleichs ebenfalls einschränken. Aufgrund der genannten methodischen Bedenken wurde von der Durchführung eines indirekten Vergleichs abgesehen.

4.3.2.1.2.2 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 4-81: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	**Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz**	**Verdeckung der Gruppenzuteilung**	**Verblindung**		**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**
			Patient	**Behandelnde Personen**			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da schon alleine aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit des Brückenkomparators von der Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs abgesehen werden musste, entfällt die Bewertung des Verzerrungspotenzials der einzelnen Studien.

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 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-86: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.6.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.6.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.6.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie ASCEND-4, in der Ceritinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Kombinationschemotherapie bestehend aus Cisplatin und Pemetrexed bzw. Carboplatin und Pemetrexed, bei Patienten der Zielpopulation verglichen wurde. Gemäß der Empfehlung des G-BA wurde außerdem die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs gegenüber Crizotinib untersucht. In einer hierzu vorgenommenen systematischen Literatur- und Registerrecherche wurden die Studien ASCEND-4 (auf der Ceritinib-Seite) sowie PROFILE 1014 und PROFILE 1029 (auf der Crizotinib-Seite) identifiziert, die potenziell die Durchführung eines indirekten Vergleichs zwischen Ceritinib und Crizotinib über den Brückenkomparator der Platin-basierten Kombinationschemotherapie (Cisplatin bzw. Carboplatin mit Pemetrexed) erlauben. Die Prüfung des Studiendesigns ergab jedoch, dass die Studien nicht als hinreichend ähnlich angesehen werden können, um die einem adjustierten indirekten Vergleich zugrundeliegende Ähnlichkeitsannahme zu erfüllen (siehe Abschnitt 4.3.2.1). Ausschlaggebend für diese Einschätzung ist die mangelnde Vergleichbarkeit des Brückenkomparators (eine Kombinationschemotherapie für 4 Zyklen gefolgt von einer Pemetrexed-Erhaltungstherapie in ASCEND-4 im Vergleich zur alleinigen Kombinationschemotherapie für maximal 6 Zyklen in PROFILE 1014 und PROFILE 1029). Daneben sind Unsicherheiten in Bezug auf die Ähnlichkeit der Studienpopulationen hinsichtlich prognostischer Faktoren insbesondere in Bezug auf die Studie PROFILE 1029 sowie Unterschiede bei der Erhebung bzw. Operationalisierung der Endpunkte zu nennen, die die Aussagekraft eines indirekten Vergleichs ebenfalls einschränken. Aufgrund der genannten methodischen Bedenken wurde von der Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs abgesehen.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der großen, multizentrischen Phase-III-Studie ASCEND-4, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Chemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed bzw. Carboplatin und Pemetrexed, bei der Erstlinienbehandlung von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem (Stadium IIIB oder IV) NSCLC untersucht wurden. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Recherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Library bestätigt (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2). Auch die Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das ICTRP Search Portal ergab keine weiteren laufenden oder abgeschlossenen RCTs mit Ceritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet (Abschnitt 4.3.1.1.3).

Evidenzstufe

Bei der ASCEND-4-Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Vergleichsstudie, die somit dem höchsten Evidenzgrad entspricht (Evidenzstufe Ib). Da sie die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, sollen – sofern verfügbar – vorzugsweise randomisierte kontrollierte Studien in die Nutzenbewertung einbezogen werden (5).

Studienqualität

Insgesamt weist die ASCEND-4-Studie eine hohe Ergebnissicherheit auf. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz war adäquat, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und es lagen weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde, wurde ein offenes Studiendesign gewählt, allerdings führt eine fehlende Verblindung – insofern die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung wie im vorliegenden Fall gewährleistet ist – nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen (5;128-130). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist daher als „niedrig“ und die Studienqualität als „hoch“ einzustufen.

Validität der Endpunkte

Wie ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert, sind alle in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte in den herangezogenen Operationalisierungen unmittelbar patientenrelevant. Die Erfassung der entsprechenden Zielgrößen erfolgte mit Hilfe validierter Erhebungsinstrumente bzw. standardisierter Messverfahren. Trotz der fehlenden Verblindung der Studie ist zudem von einer unverzerrten, validen Erhebung auszugehen, da die Mehrzahl der untersuchten Endpunkte auf klar definierten, objektiv erfassbaren Parametern beruhen und die Tumorevaluationen zusätzlich durch verblindete Gutachter vorgenommen wurden. Lediglich bei der Erfassung patientenberichteter Zielgrößen kann eine eventuelle Verzerrung der Ergebnisse durch das offene Studiendesign nicht ausgeschlossen werden und wird deshalb bei der Diskussion endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte gesondert berücksichtigt (siehe unten). Insgesamt ist die Validität der herangezogenen Endpunkte somit als „hoch“ einzustufen.

Weitere endpunktspezifische Aspekte

Neben allgemeinen, endpunktübergreifenden Aspekten können auch endpunktspezifische Unsicherheiten zur Einschränkung der Ergebnissicherheit führen. Für die abschließende Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde deshalb zusätzlich das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene berücksichtigt. Da ein niedriges Verzerrungspotenzial keine Herabstufung der Ergebnissicherheit bedingt, werden im Folgenden ausschließlich Endpunkte betrachtet, bei denen das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wurde:

Gesamtüberleben

Aufgrund des hohen Anteils der Patienten (42,8%), die nach dem Krankheitsprogress von der Kontrollbehandlung auf die Therapie mit Ceritinib wechselten, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als „hoch“ bewertet. Bei der Auswertung nach dem ITT-Prinzip gehen die Effekte der Ceritinib-Therapie nach dem Therapiewechsel auch in den Vergleichsarm der Studie ein, weshalb davon auszugehen ist, dass Patienten unter der Chemotherapie ein längeres Gesamtüberleben zeigen als ohne den Wechsel zu erwarten gewesen wäre (10). Bei der Interpretation der Ergebnisse muss deshalb berücksichtigt werden, dass der Einfluss von Ceritinib auf das Gesamtüberleben vermutlich relevant unterschätzt wird und ein möglicher Überlebensvorteil durch die Therapie eventuell nicht mehr nachweisbar ist. Die Ergebnissicherheit für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist folglich reduziert.

Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der Erhebung subjektiv erfasster Zielgrößen wie der Krankheitssymptome, des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität kann ein relevantes Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden. Allerdings korrelieren sowohl Richtung

als auch Größe der beobachteten Effekte mit denen objektiv erfasster Zielgrößen wie dem progressionsfreien Überleben, dem Tumoransprechen und dem Auftreten unerwünschter Ereignisse, die wiederum in direktem Zusammenhang mit der belastenden Krankheitssymptomatik, der Verschlechterung des Gesundheitszustandes und der Einschränkung der Lebensqualität stehen. Unter Berücksichtigung der hohen Konsistenz der Ergebnisse sowie der Größe der beobachteten Effekte ist die Bewertung des Zusatznutzens für die Endpunkte „Krankheitssymptomatik“, „Gesundheitszustand“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ auf Grundlage der erbrachten Nachweise somit mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

Verträglichkeit

Da die mittlere Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer zum Zeitpunkt der Primäranalyse im Ceritinib-Arm deutlich über der im Chemotherapie-Arm lag, ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ ebenfalls nicht auszuschließen. Allerdings führt dies nicht grundsätzlich zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt. So traten Ereignisse der Operationalisierungen „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“, „Augenerkrankungen“, „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths", „Gefäßerkrankungen“ und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)“ im Ceritinib-Arm trotz der erheblich längeren Beobachtungszeit seltener auf als im Chemotherapie-Arm. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten von Ceritinib kann daher ausgeschlossen werden, dass die beobachtete Effektrichtung alleine aus einer Verzerrung der Ergebnisse durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten und einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen resultiert. Gemäß der Vorgehensweise des IQWiG wird die Ergebnissicherheit für diese Operationalisierungen deshalb nicht herabgestuft (37). Für alle weiteren Operationalisierungen ist dagegen wegen der differierenden Beobachtungszeiten sowie einer möglichen Verzerrung der Hazard Ratios durch informative Zensierungen von einer reduzierten Aussagesicherheit auszugehen.

Fazit

Unter Berücksichtigung der hohen Evidenzstufe und der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise zur Abschätzung des Zusatznutzens der Ceritinib-Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet als „hoch“ einzuschätzen. Weitere endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führen würden, liegen lediglich für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ sowie für einige Operationalisierungen des Endpunktes „Verträglichkeit“ vor. Da sich eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse jedoch in allen Fällen zuungunsten von Ceritinib auswirkt, führt dies eher zu einer Unterschätzung der Wirksamkeit von Ceritinib. Insgesamt ist eine valide

Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens auf Grundlage der erbrachten Nachweise deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ist nach wie vor außerordentlich schlecht (162;165;166). Unter der Standardchemotherapie liegt das mediane Gesamtüberleben bei nur 8 bis 12 Monaten (160;167;168). Auch eine Kontrolle tumorbedingter Beschwerden wird unter der Chemotherapie nur in sehr begrenztem Umfang erreicht, meist kommt es innerhalb weniger Monate zu einer weiteren Verschlechterung der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (54;60;169). Durch die Einführung von Crizotinib hat die Therapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC zwar eine deutliche Verbesserung erfahren (155;170), allerdings erleiden die meisten Patienten innerhalb von 12 Mo-

naten nach Therapiebeginn erneut einen Progress (155;171;172), das mediane progressionsfreie Überleben ist auf 7,7 Monate nach Chemotherapie-Vorbehandlung bzw. 10,9 Monate in der Erstlinientherapie beschränkt (155;170). Ursache für die Entwicklung einer solchen Therapieresistenz gegenüber Crizotinib ist häufig eine Punktmutation in der Kinasedomäne des ALK-Proteins oder eine Amplifikation des ALK-Genlokus (171;172). Eine große Herausforderung ist zudem die Therapie von Hirnmetastasen, die insbesondere nach Progress unter Crizotinib – vermutlich bedingt durch die geringe Liquorpenetration (173;174) – bei vielen Patienten diagnostiziert werden und wohl einen der wichtigsten limitierenden Faktoren für einen dauerhaften Therapieerfolg unter der ALK-Inhibition darstellen (175;176). Nach der Zulassung für Crizotinib-vorbehandelte Patienten steht mit Ceritinib nun auch für die Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung, die sowohl bei Crizotinib-vorbehandelten als auch bei Crizotinib-naiven Patienten hohe Remissionsraten, eine effiziente Kontrolle der belastenden Krankheitssymptome sowie eine lang anhaltende Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewirkt (42;44;177). Darüber hinaus ist Ceritinib dazu in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und so auch therapeutisch relevante Konzentrationen im Liquor zu erreichen (178), was sich in der guten intrakraniellen Wirksamkeit des Medikaments widerspiegelt (42;177;179).

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie ASCEND-4, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed bzw. Carboplatin und Pemetrexed, bei der Erstlinienbehandlung von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem (Stadium IIIB oder IV) NSCLC evaluiert wurden. Wie bereits in Abschnitt 4.4.1 dargestellt, ist die Aussagekraft der Nachweise aufgrund der hohen Evidenzstufe der Studie (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte als „hoch“ einzuschätzen. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Darüber hinaus können die Ergebnisse uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurden (Europa, Australien), mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

Insgesamt begründet sich der Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit auf Grundlage der erbrachten Nachweise dabei wie folgt (Tabelle 4-91):

Mortalität

Für das Gesamtüberleben zeigte sich bislang kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, allerdings zeichnete sich ein deutlicher Trend zu einem verlängerten Gesamtüberleben unter der Therapie mit Ceritinib ab (HR = 0,73 [0,50-1,08]; p = 0,056). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach zwei Jahren betrug 70,6% im Ceritinib-Arm im Vergleich zu 58,2% im Chemotherapie-Arm. Das mediane Gesamtüberleben unter der Chemotherapie lag bei 26,2 Monaten, im Ceritinib-Arm konnte wegen der geringen Zahl der Ereignisse noch keine Schätzung vorgenommen werden.

Bei der Bewertung müssen zwei Faktoren berücksichtigt werden. Zum einen ist das Ergebnis als vorläufig zu betrachten, da zum Zeitpunkt der Primäranalyse lediglich 42% der Todesfälle, die für die finale Auswertung des Gesamtüberlebens geplant sind, eingetreten waren. Zum anderen war es den Patienten im Kontrollarm der Studie aus ethischen Gründen erlaubt, bei Nachweis einer Krankheitsprogression auf die Behandlung mit Ceritinib umzustellen. Dementsprechend waren bei der Primäranalyse bereits 42,8% der Patienten von der Kontrollbehandlung auf die Therapie mit Ceritinib gewechselt („Cross-over“), weshalb die Ergebnisse des Therapievergleichs potenziell stark zuungunsten von Ceritinib verzerrt sind. Umso bemerkenswerter ist das Ergebnis der vorliegenden Auswertung, das trotz der möglicherweise deutlichen Unterschätzung des mortalitätssenkenden Therapieeffekts von Ceritinib eine klare Tendenz zu einem verringerten Mortalitätsrisiko unter Ceritinib bei der Behandlung von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC zeigt. Auch wenn der Zusatznutzen in der Kategorie „Mortalität“ aufgrund des Studiendesigns der ASCEND-4-Studie und der dadurch bedingten hohen Zahl an Therapiewechslern **formell als nicht belegt** eingestuft werden muss, lassen die vorliegenden Ergebnisse damit auf eine im vorliegenden Anwendungsgebiet **bislang nicht erreichte deutliche Verlängerung der Überlebenszeit** unter Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie schließen.

Morbidität

Die Ergebnisse der ASCEND-4-Studie belegen für bislang nicht vorbehandelte Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC unter der Therapie mit Ceritinib eine **langfristige Stabilisierung des Krankheitsgeschehens**. So verlängerte sich das mediane progressionsfreie Überleben von 8,1 Monaten im Chemotherapie-Arm auf 16,6 Monate im Ceritinib-Arm, was einer signifikanten Senkung des Mortalitäts- bzw. Progressionsrisikos um 45% entspricht (HR = 0,55 [0,42-0,73]; p < 0,001). Auch die Gesamtansprechrate und die Krankheitskontrollrate waren mit 72,5% (vs. 26,7%) und 84,7% (vs. 73,8%) in der Ceritinib-Gruppe signifikant höher als in der Chemotherapie-Gruppe (p < 0,0001 bzw. p = 0,0094). Die mediane Dauer des Ansprechens unter Ceritinib betrug 23,9 Monate und bestätigt damit die Nachhal-

tigkeit der erzielten Remissionen. Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang die gute Wirksamkeit von Ceritinib gegen Hirnmetastasen, die häufig mit schwerwiegenden Symptomen sowie einer massiven Beeinträchtigung der Lebensqualität assoziiert sind und zu einer besonders schlechten Überlebensprognose führen (20;32). So konnte die intrakranielle Gesamtansprechrate statistisch signifikant von 18,3% unter der Chemotherapie auf 41,0% unter Ceritinib gesteigert werden (p = 0,0064).

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie konnte unter Ceritinib zudem eine **lang andauernde Kontrolle der belastenden Krankheitssymptomatik** nachgewiesen werden. Für die Bewertung genereller Symptome einer Krebserkrankung wurden in der ASCEND-4-Studie die Symptomskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 herangezogen, während spezifische Lungenkrebs-Symptome über die indikationsspezifischen Instrumente EORTC-QLQ-LC13 und LCSS erfasst wurden. Die Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung war für nahezu alle erhobenen Symptome unter Ceritinib länger als unter der Platin-basierten Kombinationschemotherapie. Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ceritinib zeigte sich für die Symptome Fatigue, Schlaflosigkeit und Appetitverlust sowie für Dyspnoe, Husten, Bluthusten und Schmerzen (sowohl für Schmerzen allgemein als auch für Schmerzen in der Brust sowie an anderen Stellen des Körpers). Für Haarausfall, Mundschmerzen, periphere Neuropathie und Schluckbeschwerden war der Vorteil der Ceritinib-Therapie ebenfalls statistisch signifikant. Das Risiko, eine Verschlechterung der Krankheitssymptomatik zu erleiden, konnte unter Ceritinib für die einzelnen Symptome dabei um 40%-76% reduziert werden. Dagegen ergab die Auswertung lediglich für Diarrhö einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Ceritinib.

Wie bereits ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert, stellen die vielfältigen Symptome der Erkrankung und insbesondere die mit der Progression verbundene Verschlechterung der Symptomatik und des Gesundheitszustandes eine für die Patienten bedeutende Krankheitslast dar, die zu einer gravierenden Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt. Dabei ist die Belastung der Patienten durch Krankheitssymptome im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen beim Lungenkarzinom besonders ausgeprägt (45-47;180). Wie auch der G-BA feststellt, handelt es sich insbesondere bei den für das fortgeschrittene Lungenkarzinom charakteristischen Symptomen Husten, Atemnot und Schmerz um für die Patienten bedeutsame Symptome (4;181). Mit der gegenüber der Chemotherapie erreichten Verzögerung der Progression sowie der Verbesserung der Krankheitssymptomatik kommt es somit zu einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung. Darüber hinaus sind die anhaltende Reduktion der Tumorlast und die verzögerte Progression nicht nur durch die Verbesserung der Symptome, sondern auch durch die Wahrnehmung einer längerfristigen Krankheitskontrolle sowie den Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation für die Patienten als spürbare

Verbesserung der Erkrankung erfahrbar. Von hohem klinischen Nutzen für die Patienten ist außerdem die gute intrakranielle Wirksamkeit von Ceritinib, da so nicht nur durch die intrakranielle Raumforderung bedingte Symptome gelindert werden, sondern auch die Notwendigkeit zur Durchführung einer Ganzhirnbestrahlung vermieden werden kann, die häufig mit gravierenden Nebenwirkungen assoziiert ist und die Lebensqualität spürbar beeinträchtigt (35;36). Nach den Kriterien der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA (181) sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich somit in der Nutzenkategorie „Morbidität“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erhebung von Lebensqualitätsparametern mit Hilfe der standardisierten, validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und LCSS ergab, dass die Ceritinib-Therapie gegenüber der Chemotherapie einen **spürbar längeren Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität** bewirkt. So war eine Verschlechterung der Lebensqualität unter Ceritinib über alle Bereiche hinweg später zu beobachten als unter der Vergleichstherapie. Ein statistisch signifikanter Vorteil von Ceritinib ergab sich für drei der fünf Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 (körperliche Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion) sowie für die zur Messung der Lebensqualität vorgesehenen summativen Fragen des LCSS „Aktivitätsbeeinträchtigung“ und „allgemeine Lebensqualität“. Das Risiko einer Verschlechterung der Lebensqualität war im Ceritinib-Arm für die einzelnen Skalen dabei um 34%-55% reduziert. Signifikante Unterschiede zuungunsten von Ceritinib wurden dagegen nicht beobachtet.

Insgesamt zeichnet sich die Ceritinib-Therapie gegenüber der Chemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed bzw. Carboplatin und Pemetrexed somit durch positive Effekte hinsichtlich verschiedenster Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus. Die Vorteile von Ceritinib in der Nutzendimension „Lebensqualität“ unterstützen damit die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten und bestätigen die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung unter der Ceritinib-Therapie. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da einem Erhalt der Lebensqualität in der palliativen Therapiesituation, in der gewöhnlich keine Heilung mehr zu erwarten ist, ein hoher Stellenwert beigemessen wird (182;183) und die Lebensqualität bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC im Vergleich zur Normalbevölkerung erheblich eingeschränkt ist (184). Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV sowie der Bewertungspraxis des G-BA (181) ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie deshalb auch im Hinblick auf die Nutzenkategorie „Lebensqualität“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Ceritinib.

Verträglichkeit

Wie die Ergebnisse der ASCEND-4-Studie zeigen, ist die Ceritinib-Therapie im Vergleich zur Chemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed bzw. Carboplatin und Pemetrexed zudem mit einer **relevanten Vermeidung von teilweise schweren Nebenwirkungen** assoziiert. So war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte, im Ceritinib-Arm statistisch signifikant länger als im Komparator-Arm (HR = 0,47 [0,6-0,84]; p = 0,009). Auch auf Ebene der einzelnen Organsysteme konnte für die SOCs „Augenerkrankungen“, „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“, „Gefäßerkrankungen“ und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Ceritinib-Therapie nachgewiesen werden. Dagegen zeigte sich lediglich für die Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceritinib. Insgesamt belegen die vorgelegten Daten damit einen geringeren Schaden von Ceritinib gegenüber der Chemotherapie.

Für die vorliegende Bewertung sind dabei Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse gemäß der Vorgehensweise des IQWiG (185;186) als schwere unerwünschte Ereignisse einzuordnen, da in der Studie ASCEND-4 insgesamt 56% der unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch führten, schwere unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3 oder 4 waren (42). Von besonderer Bedeutung ist außerdem die nahezu vollständige Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ unter der Ceritinib-Therapie. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie konnte das Risiko für das Auftreten eines derartigen Ereignisses unter Ceritinib um 87% reduziert werden (HR = 0,13 [0,05-0,31]; p < 0,001). Die Zahl der Ereignisse war dabei trotz der erheblich längeren Beobachtungszeit im Ceritinib-Arm deutlich geringer als im Komparator-Arm (3,2% vs. 19,4%). Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten von Ceritinib kann daher ausgeschlossen werden, dass die beobachtete Effektrichtung alleine aus einer Verzerrung der Ergebnisse durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten und einer möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen resultiert, weshalb die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt trotz des hohen Verzerrungspotenzials als hoch einzustufen ist (siehe Abschnitt 4.4.1). Dies gilt auch für alle anderen Schadenendpunkte, für die sich Vorteile von Ceritinib zeigten.

In der Gesamtschau verbleiben somit überwiegend positive Effekte. Neben der größeren Zahl der signifikanten Unterschiede zugunsten von Ceritinib ist für die Gesamteinschätzung insbesondere die höhere Ergebnissicherheit für diese Operationalisierungen und – für Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – der höhere Schweregrad der untersuchten Ereignisse sowie die Größe des beobachteten Effekts maßgeblich. Zusammenfassend wird unter Ceritinib im Vergleich zur Chemotherapie

somit eine bedeutsame Vermeidung schwerer sowie anderer Nebenwirkungen erreicht. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV ist daher in der Kategorie „Verträglichkeit“ ebenfalls die Ableitung eines **beträchtlichen Zusatznutzens** von Ceritinib gerechtfertigt.

Fazit

Der Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber der Chemotherapie mit Cisplatin bzw. Carboplatin und Pemetrexed bei der Erstlinienbehandlung von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC ergibt sich aus der klaren Verzögerung der Tumorprogression, der Erhöhung der extra- und intrakraniellen Remissionsraten, der Kontrolle der belastenden Krankheitssymptomatik, dem andauernden Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Verminderung von unter anderem gravierenden Nebenwirkungen. In der Gesamtschau verbleiben also fast ausschließlich positive Effekte, wobei eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird, insbesondere eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung sowie eine bedeutsame Vermeidung schwerer und anderer Nebenwirkungen. Dabei ist vor allem die Tatsache, dass die Verzögerung der Krankheitsprogression nicht mit Einbußen in der Lebensqualität erkauft, sondern sogar mit einer längeren Stabilisierung von Lebensqualitätsparametern verbunden ist, von hohem patientenrelevantem Nutzen. So stellt der Erhalt der Lebensqualität neben der Symptomkontrolle und der Verlängerung der Überlebenszeit in der Palliativsituation im vorliegenden Anwendungsgebiet ein zentrales Therapieziel dar (19;160;187). Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtung, des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung ist der Zusatznutzen von Ceritinib damit für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **beträchtlich** einzustufen.

Indirekter Vergleich mit Crizotinib

Gemäß der Vorgabe des G-BA wurde zudem die Option eines indirekten Vergleichs mit Crizotinib untersucht. Die in der systematischen Literatur- und Registerrecherche identifizierten Studien ASCEND-4 (Ceritinib-Seite) sowie PROFILE 1014 und PROFILE 1029 (Crizotinib-Seite) erlauben potenziell die Durchführung eines indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator der Platin-basierten Kombinationschemotherapie. Die Prüfung des Studiendesigns ergab jedoch, dass die Studien nicht als hinreichend ähnlich für die einem indirekten Vergleich zugrundeliegende Ähnlichkeitsannahme angesehen werden können (Abschnitt 4.3.2.1). Ausschlaggebend für diese Einschätzung ist die fehlende Vergleichbarkeit des Brückenkomparators. Aufgrund der genannten methodischen Bedenken wurde von der Durchführung eines indirekten Vergleichs abgesehen. Somit sind keine Aussagen zum Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber Crizotinib auf Basis eines indirekten Vergleichs möglich.

Tabelle 4-91: Ausmaß des Zusatznutzens: Ceritinib vs. Chemotherapie

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median (Monate): n. e. vs. 26,2 HR: 0,73 [0,50 – 1,08] p = 0,056	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben†	Median (Monate): 16,6 vs. 8,1 HR: 0,55 [0,42 – 0,73] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Tumoransprechen† Gesamtansprechrate Krankheitskontrollrate Zeit bis zum ersten Ansprechen Dauer des Ansprechens	 72,5% vs. 26,7% RR: 2,7 [2,1 – 3,5] p < 0,0001 84,7% vs. 73,8% RR: 1,1 [1,0 – 1,3] p = 0,0094 Median (Wochen): 6,1 vs. 13,4 Median (Monate): 23,9 vs. 11,1 Wahrscheinlichkeit: hoch	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Intrakranielles Tumoransprechen Intrakranielle Gesamtansprechrate Intrakranielle Krankheitskontrollrate Dauer des intrakraniellen Ansprechens	 41,0% vs. 18,3% RR: 2,2 [1,2 – 4,1] p = 0,0064 78,7% vs. 80,0% RR: 1,0 [0,8 – 1,2] p = 0,8586 Median (Monate): 16,6 vs. 18,4 Wahrscheinlichkeit: hoch	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung‡		
Fatigue	Median: 24,9 vs. 13,9 Monate HR: 0,52 [0,36 – 0,76] p < 0,001	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Dyspnoe	Median: 32,2 vs. 21,7 Monate HR: 0,60 [0,35 – 1,01] p = 0,053	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Schmerzen	Median: n. e. vs. 17,0 Monate HR: 0,41 [0,27 – 0,64] p < 0,001	
Schlaflosigkeit	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,56 [0,31 – 1,00] p = 0,047	
Appetitverlust	Median: n. e. vs. 20,8 Monate HR: 0,46 [0,30 – 0,72] p < 0,001	
Übelkeit/Erbrechen	Median: 27,4 vs. n. e. Monate HR: 0,68 [0,46 – 1,03] p = 0,063	
Obstipation	Median: 27,4 vs. n. e. Monate HR: 0,72 [0,40 – 1,29] p = 0,273	
Diarrhö	Median: 19,5 vs. n. e. Monate HR: 3,36 [1,95 – 5,80] p < 0,001	
	Wahrscheinlichkeit: hoch**	
Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung‡		
Dyspnoe	Median: 26,0 vs. 23,0 Monate HR: 0,59 [0,39 – 0,90] p = 0,013	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Husten	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,32 [0,17 – 0,62] p < 0,001	
Bluthusten	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,45 [0,10 – 2,05] p = 0,292	
Schmerzen (Brust)	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,35 [0,19 – 0,65] p < 0,001	
Schmerzen (Arm/Schulter)	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,71 [0,40 – 1,26] p = 0,243	
Schmerzen (andere)	Median: 27,4 vs. 26,1 Monate HR: 0,45 [0,27 – 0,76] p = 0,002	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Haarausfall	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,30 [0,18 – 0,52] p < 0,001	
Mundschmerzen	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,28 [0,13 – 0,59] p < 0,001	
Periphere Neuropathie	Median: 26,5 vs. 17,9 Monate HR: 0,32 [0,20 – 0,51] p < 0,001	
Schluckbeschwerden	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,24 [0,11 – 0,52] p < 0,001	
	Wahrscheinlichkeit: hoch**	
Krankheitssymptomatik (LCSS) – Zeit bis zur Verschlechterung‡		
Fatigue	Median: n. e. vs. 16,6 Monate HR: 0,51 [0,34 – 0,76] p < 0,001	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Dyspnoe	Median: n. e. vs. 21,9 Monate HR: 0,56 [0,35 – 0,89] p = 0,013	
Husten	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,37 [0,20 – 0,67] p < 0,001	
Bluthusten	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,24 [0,06 – 0,96] p = 0,030	
Schmerzen	Median: n. e. vs. 21,7 Monate HR: 0,45 [0,27 – 0,75] p = 0,002	
Appetitverlust	Median: n. e. vs. 20,8 Monate HR: 0,60 [0,40 – 0,90] p = 0,012	
ASBI	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,60 [0,35 – 1,02] p = 0,058	
	Wahrscheinlichkeit: hoch**	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung§		
VAS Score	Median: n. e. vs. 19,4 Monate HR: 0,74 [0,48 – 1,14] p = 0,164 Wahrscheinlichkeit: hoch**	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung§		
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Median: 24,0 vs. 19,1 Monate HR: 0,83 [0,55 – 1,28] p = 0,405	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Körperliche Funktion	Median: 26,5 vs. 19,1 Monate HR: 0,48 [0,31 – 0,74] p < 0,001	
Rollenfunktion	Median: 26,0 vs. 15,2 Monate HR: 0,45 [0,31 – 0,66] p < 0,001	
Emotionale Funktion	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,76 [0,46 – 1,25] p = 0,276	
Kognitive Funktion	Median: 25,2 vs. 19,4 Monate HR: 0,66 [0,45 – 0,99] p = 0,041	
Soziale Funktion	Median: 23,6 vs. 22,1 Monate HR: 0,78 [0,53 – 1,16] p = 0,221 Wahrscheinlichkeit: hoch**	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS) – Zeit bis zur Verschlechterung‡		
Symptombedingtes Leiden	Median: 26,5 vs. 19,4 Monate HR: 0,66 [0,43 – 1,01] p = 0,055	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Aktivitätsbeeinträchtigung	Median: n. e. vs. 16,6 Monate HR: 0,47 [0,31 – 0,71] p < 0,001	
Allgemeine Lebensqualität	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,59 [0,40 – 0,89] p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: hoch**	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 1,6 vs. 3,0 HR: 1,24 [0,96 – 1,60] p = 0,092	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Median (Monate): 27,7 vs. n. e. HR: 0,86 [0,61 – 1,22] p = 0,413	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,47 [0,26 – 0,84] p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: hoch$	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SOCs) – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Median (Monate): 2,8 vs. 1,4 HR: 0,78 [0,61 – 1,01] p = 0,054	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Herzerkrankungen	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,10 [0,60 – 2,02] p = 0,746	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Leber- und Gallenerkrankungen	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 2,21 [0,71 – 6,89] p = 0,160	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems	Median (Monate): 20,5 vs. 13,8 HR: 0,88 [0,63 – 1,23] p = 0,451	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Augenerkrankungen	Median (Monate): 33,2 vs. n. e. HR: 0,41 [0,23 – 0,74] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: hoch$	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,32 [0,14 – 0,71] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: hoch$	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,93 [0,45 – 1,93] p = 0,856	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Median (Monate): 20,4 vs. n. e. HR: 1,06 [0,74 – 1,52] p = 0,765	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Median (Monate): 10,3 vs. 5,8 HR: 0,75 [0,57 – 1,00] p = 0,052	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Gefäßerkrankungen	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,37 [0,20 – 0,68] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch$	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Median (Monate): 0,1 vs. 0,5 HR: 2,13 [1,68 – 2,69] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,13 [0,05 – 0,31] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch$	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**

* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen

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

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

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

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

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

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie ASCEND-4, in der Ceritinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Kombinationschemotherapie bestehend aus Cisplatin und Pemetrexed bzw. Carboplatin und Pemetrexed, bei Patienten der Zielpopulation verglichen wurde. Gemäß der Empfehlung des G-BA wurde außerdem die Möglichkeit zur Durchführung eines indirekten Vergleichs gegenüber Crizotinib untersucht, aufgrund methodischer Bedenken jedoch verworfen (siehe Abschnitt 4.3.2.1).

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[20], Molenberghs 2010[21]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[22]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[23]) soll

[20] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[21] *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.*
[22] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[23] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

ASCEND-4 (CLDK378A2301)

Registereinträge:

- ClinicalTrials.gov: NCT01828099
- PharmNet.Bund: EudraCT 2013-000319-26
- EU Clinical Trials Register: EudraCT 2013-000319-26
- ICTRP Search Portal: NCT01828099

Studienberichte:

- Novartis Pharma GmbH. CLDK378A2301: 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. Clinical Study Report. 2016 Nov 10.
- Novartis Pharma GmbH. CLDK378A2301: 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. Zusatzanalysen. 2017.

Publikationen:

- Soria JC, Tan DS, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2017;389(10072):917-29.

PROFILE 1014 (A8081014)

Registereinträge:

- ClinicalTrials.gov: NCT01154140
- PharmNet.Bund: EudraCT 2010-021336-33
- EU Clinical Trials Register: EudraCT 2010-021336-33
- ICTRP Search Portal: NCT01154140

Publikationen:

- Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2014;371(23):2167-77.
- Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, Blackhall FH, Costa DB, Kim D-W, et al. Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014. J Clin Oncol. 2016;34(24):2858-65.

PROFILE 1029 (A8081029)

Registereinträge:

- ClinicalTrials.gov: NCT01639001
- ICTRP Search Portal: : NCT01639001

Publikationen (Kongressabstract):

- Lu S, Mok T, Lu Y, Zhou J, Shi Y, Sriuranpong V, et al. Phase 3 study of first-line crizotinib vs pemetrexed−cisplatin/carboplatin (PCC) in East Asian patients (pts) with ALK+ advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9058).

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) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gem. § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-183. 2017 Mar 20.

(2) Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2016-B-183. Ceritinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. 2017 Jun 21.

(3) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Zykadia. Stand: Juni 2017.

(4) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-Rl-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf. 2016 Jun 16.

(5) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 4.2. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf. 2015 Apr 22.

(6) 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.

(7) Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf. 2015 Apr 16.

(8) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rapid Report: Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf. 2011 Nov 21.

(9) Korn EL, Freidlin B, Abrams JS. Overall survival as the outcome for randomized clinical trials with effective subsequent therapies. J Clin Oncol. 2011;29(17):2439-42.

(10) Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien. Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. 2008.

(11) Jonsson L, Sandin R, Ekman M, Ramsberg J, Charbonneau C, Huang X, et al. Analyzing overall survival in randomized controlled trials with crossover and implications for economic evaluation. Value Health. 2014;17(6):707-13.

(12) Morden JP, Lambert PC, Latimer N, Abrams KR, Wailoo AJ. Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. BMC Med Res Methodol. 2011;11:4.

(13) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228-47.

(14) Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandjian D, et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. J Clin Oncol. 2015;33(9):1008-14.

(15) Chakravarty A, Sridhara R. Use of progression-free survival as a surrogate marker in oncology trials: some regulatory issues. Stat Methods Med Res. 2008;17(5):515-8.

(16) Soria JC, Massard C, Le Chevalier T. Should progression-free survival be the primary measure of efficacy for advanced NSCLC therapy? Ann Oncol. 2010;21(12):2324-32.

(17) De Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2008;3:30-6.

(18) Griebsch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. BMJ open. 2014;4:e005762.

(19) Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. Pneumologie. 2010;64 Suppl 2:e1-164.

(20) Owen S, Souhami L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer. Front Oncol. 2014;4:248.

(21) Steinbach J, Vordermark D, Gutzmer R. ZNS-Metastasen - eine interdisziplinäre Herausforderung. Oncology Research and Treatment. 2013;36(suppl 4)(Suppl. 4):2-6.

(22) D'Antonio C, Passaro A, Gori B, Del Signore E, Migliorino MR, Ricciardi S, et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. Ther Adv Med Oncol. 2014;6(3):101-14.

(23) Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. Br J Cancer. 2004;91(3):504-11.

(24) Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. Recent Results Cancer Res. 2014;197:11-29.

(25) 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.

(26) 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.

(27) Muhlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. Eur J Health Econ. 2015;16(6):657-70.

(28) Stone AM, Bushnell W, Denne J, Sargent DJ, Amit O, Chen C, et al. Research outcomes and recommendations for the assessment of progression in cancer clinical trials from a PhRMA working group. Eur J Cancer. 2011;47(12):1763-71.

(29) European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.4. 2012 Dec 13.

(30) Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

(31) Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, et al. Response to chemotherapy has predictive value for further survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: 10 years experience of the European Lung Cancer Working Party. Eur J Cancer. 1997;33:2326-32.

(32) Gril B, Evans L, Palmieri D, Steeg PS. Translational research in brain metastasis is identifying molecular pathways that may lead to the development of new therapeutic strategies. Eur J Cancer. 2010;46:1204-10.

(33) Ali A, Goffin JR, Arnold A, Ellis PM. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. Curr Oncol. 2013;20(4):e300-6.

(34) Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. J Clin Oncol. 2012;30:419-25.

(35) McTyre E, Scott J, Chinnaiyan P. Whole brain radiotherapy for brain metastasis. Surg Neurol Int. 2013;4(Suppl 4):S236-44.

(36) Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. J Clin Oncol. 2013;31(1):65-72.

(37) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 291. Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a

SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-750/Nutzenbewertung%20IQWiG_Enzalutamid_nAWG.pdf. 2015 Mar 30.

(38) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 290. Nintedanib - Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A15-01_Nintedanib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2015 Mar 30.

(39) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 318. Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-853/2015-08-13_A15-17_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2015 Aug 13.

(40) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ceritinib (Ablauf der Befristung). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4249/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_TrG.pdf. 2017 Mar 16.

(41) Novartis Pharma GmbH. CLDK378A2301: 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. Amended Protocol Version 03. 2015 Dec 11.

(42) Novartis Pharma GmbH. CLDK378A2301: 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. Clinical Study Report. 2016 Nov 10.

(43) Hochberg U, Elgueta MF, Perez J. Interventional Analgesic Management of Lung Cancer Pain. Front Oncol. 2017;7:17.

(44) Novartis Pharma GmbH. CLDK378A2301: 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. Zusatzanalysen. 2017.

(45) Cella D. Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer. Semin Oncol. 2004;31(6 Suppl 11):16-20.

(46) McCannon J, Temel J. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. J Support Oncol. 2012;10(1):1-9.

(47) Cooley ME. Symptoms in adults with lung cancer. A systematic research review. J Pain Symptom Manage. 2000;19(2):137-53.

(48) Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-

life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85:365-76.

(49) 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.

(50) 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.

(51) Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16:139-44.

(52) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 162. Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib). Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-13_Addendum-zum-Auftrag-A12-15_Crizotinib.pdf. 2013 Apr 15.

(53) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 206. Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13_A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2014 Feb 13.

(54) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1704/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_BAnz.pdf. 2013 May 2.

(55) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nintedanib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2262/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_BAnz.pdf. 2015 Jun 18.

(56) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2375/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163_BAnz.pdf. 2015 Nov 5.

(57) Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. Eur J Cancer. 1994;30A(5):635-42.

(58) Anant M, Guleria R, Pathak AK, Bhutani M, Pal H, Charu M, et al. Quality of life measures in lung cancer. Indian J Cancer. 2005;42(3):125-32.

(59) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 396. Crizotinib - Addendum zum Auftrag A15-59. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1413/2016-05-27_A16-26_Crizotinib_Addendum-zum-Auftrag-A15-59.pdf. 2016 May 27.

(60) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2621/2016-06-16_AM-Rl-XII_Crizotinib_nAWG_D-205.pdf. 2016 Jun 16.

(61) Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Cox C, Belani CP, Grunberg SM, et al. Measurement of quality of life in patients with lung cancer in multicenter trials of new therapies. Psychometric assessment of the Lung Cancer Symptom Scale. Cancer. 1994;73(8):2087-98.

(62) Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Potanovich LM. Quality of life assessment in individuals with lung cancer: testing the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). Eur J Cancer. 1993;29A Suppl 1:S51-8.

(63) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 338. Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-926/2015-11-12_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_neues-AWG.pdf. 2015 Nov 12.

(64) Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). Verfügbar unter: http://www.lcss-ql.com/. Zugriff am 05.07.2016.

(65) Hollen PJ, Gralla RJ. Evaluating clinical versus statistical significance with the LCSS quality of life instrument and the Karnofsky Performance Status (KPS). Lung Cancer 2000; 29(1 Suppl 1): 34.

(66) Hollen PJ, Gralla RJ. Evaluating clinical vs statistical significance with the LCSS quality of life instrument and the Karnofsky Performance Status (KPS). International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). 9th World Conference on Lung Cancer. Tokyo, Japan. 2000.

(67) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 398. Ramucirumab (Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1383/2016-05-30_Nutzenbewertung_IQWiG_Ramucirumab_NSCLC_D-217.pdf. 2016 May 30.

(68) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 404. Necitumumab (Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1431/2016-06-28_A16-17_Necitumumab_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a-SGB%20V.pdf. 2016 Jun 28.

(69) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3957/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_TrG.pdf. 2016 Sep 1.

(70) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Necitumumab. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2702/2016-09-15_AM-RL-XII_Necitumumab_D-221.pdf. 2016 Sep 15.

(71) Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. J Clin Epidemiol. 2008;61(2):102-9.

(72) Garces YI, Yang P, Parkinson J, Zhao X, Wampfler JA, Ebbert JO, et al. The relationship between cigarette smoking and quality of life after lung cancer diagnosis. Chest. 2004;126(6):1733-41.

(73) Sarna L, Cooley ME, Brown JK, Chernecky C, Elashoff D, Kotlerman J. Symptom severity 1 to 4 months after thoracotomy for lung cancer. Am J Crit Care. 2008;17(5):455-67; quiz 68.

(74) Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.

(75) Springer Gabler Verlag (Herausgeber), Gabler Wirtschaftslexikon, Stichwort: EQ-5D (EuroQol). Verfügbar unter: http://wirtschaftslexikon.gabler.de/Definition/eq-5d-euroqol.html. Zugriff am 27.05.2015.

(76) Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Dabrafenib. Stenografisches Wortprotokoll. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-80/2014-02-10_Wortprotokoll_end_korr_Dabrafenib.pdf. 2014 Feb 10.

(77) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 296. Dasabuvir - Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A15-03_Dasabuvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2015 Apr 29.

(78) Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25(5):365-84.

(79) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 151. Crizotinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13_A12-

15_Crizotinib_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf. 2013 Feb 13.

(80) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 203. Dabrafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2013 Dec 23.

(81) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 353. Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1186/2015-12-28_A15-39_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2015 Dec 28.

(82) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 354. Trametinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1180/2015-12-28_A15-40_Trametinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2015 Dec 28.

(83) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 352. Regorafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1198/2015-12-23_A15-43_Regorafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2015 Dec 23.

(84) Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.

(85) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trametinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2531/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183.pdf. 2016 Mar 17.

(86) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2532/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182.pdf. 2016 Mar 17.

(87) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 149. Axitinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-157/2012-12-21_A12-14_Axitinib_Nutzenbewertung-%C2%A735a.pdf. 2012 Dec 21.

(88) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 204. Addendum zum Auftrag A13-33 (Enzalutamid). Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A14-06_Addendum-zum-Auftrag-A13-33_Enzalutamid.pdf. 2014 Jan 30.

(89) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 107. Boceprevir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-11/2011-09-01-D-015_Boceprevir_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf. 2011 Nov 29.

(90) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 169. Vandetanib - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-244/2013-06-13_D-059_Vandetanib_5b_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf. 2013 Jun 13.

(91) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 160. Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-229/2013-04-11_A13-06_Abirateronacetat_neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf. 2013 Apr 11.

(92) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 113. Fingolimod - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-42/2011-04-15-D-004_Fingolimod_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF. 2012 Jan 11.

(93) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 133. Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-117/2012-03-15-D-029_Vemurafenib_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf. 2012 Jun 13.

(94) Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Crizotinib (XALKORI®). Modul 4A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1293/2015-12-18_Modul4A_Crizotinib.pdf. 2015 Dec 18.

(95) HAEMATO PHARM AG. Fachinformation Cisplatin-HAEMATO. Stand: Juni 2012.

(96) Medac. Fachinformation Carbomedac. Stand: Januar 2017.

(97) Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Alimta. Stand: Januar 2017.

(98) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 253. Eribulin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-577/2014-10-31_Nutzenbewertung%20IQWiG_Eribulin.pdf. 2014 Oct 31.

(99) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 234. Ruxolitinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-517/2014-08-13_Nutzenbewertung%20IQWIG_Ruxolitinib.pdf. 2014 Aug 12.

(100) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-

ba.de/downloads/39-261-2491/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184.pdf. 2016 Feb 4.

(101) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 215. Radium-223-dichlorid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-420/A14-02_Radium-223-dichlorid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2014 Mar 28.

(102) Bestehorn M, Tunder R. AMNOG - Erste Erfahrungen und mögliche Auswirkungen auf die Klinische Forschung. Pharmacoecon Ger Res Artic, doi: 10.1007/s40275-013-0002-1. 2013 Aug 14.

(103) Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. Lancet. 2005;365(9454):176-86.

(104) Cook DI, Gebski VJ, Keech AC. Subgroup analysis in clinical trials. Med JAust. 2004;180(6):289-91.

(105) Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. AnnInternMed. 1992;116(1):78-84.

(106) Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. Lancet. 2000;355(9209):1064-9.

(107) Kleist P. Vorsicht bei Subgruppenanalysen. Schweiz Med Forum. 2007;7:794–9.

(108) Sun X, Briel M, Busse JW, You JJ, Akl EA, Mejza F, et al. Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials: systematic review. BMJ. 2012;344:e1553.

(109) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 214. Trastuzumab Emtansin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-426/A14-01_Trastuzumab-Emtansin_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf. 2014 Mar 28.

(110) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 460. Eribulin (Liposarkom) - Addendum zum Auftrag A16-31. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1672/2016-12-01_AM-RL-XII_Eribulin_nAWG_D-234_Addendum.pdf. 2016 Nov 10.

(111) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 459. Pembrolizumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1663/2016-08-15_Nutzenbewertung%20IQWiG_Pembrolizumab_D-251.pdf. 2016 Nov 10.

(112) ClinicalTrials.gov - NCT01828099. LDK378 Versus Chemotherapy in Previously Untreated Patients With ALK Rearranged Non-small Cell Lung Cancer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01828099. Zugriff am 07.06.2017.

(113) Klinische Prüfungen PharmNet.Bund - EudraCT 2013-000319-26. A phase III multicenter, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, nonsquamous non-small cell lung cancer. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Zugriff am 29.05.2017.

(114) EU Clinical Trials Register - EudraCT 2013-000319-26. A phase III multicenter, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, non-squamous non-small cell lung cancer. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000319-26. Zugriff am 07.06.2017.

(115) ICTRP Search Portal - NCT01828099. A Phase III Multicenter, Randomized Study of Oral LDK378 Versus Standard Chemotherapy in Previously Untreated Adult Patients With ALK Rearranged (ALK-positive), Stage IIIB or IV, Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828099. Zugriff am 07.06.2017.

(116) Soria JC, Tan DS, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2017;389(10072):917-29.

(117) Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. J Clin Oncol. 2009;27:4247-53.

(118) Wong DW, Leung EL, So KK, Tam IY, Sihoe AD, Cheng LC, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. Cancer. 2009;115:1723-33.

(119) Paik JH, Choe G, Kim H, Choe JY, Lee HJ, Lee CT, et al. Screening of anaplastic lymphoma kinase rearrangement by immunohistochemistry in non-small cell lung cancer: correlation with fluorescence in situ hybridization. J Thorac Oncol. 2011;6(3):466-72.

(120) Wang Y, Wang S, Xu S, Qu J, Liu B. Clinicopathologic features of patients with non-small cell lung cancer harboring the EML4-ALK fusion gene: a meta-analysis. PLoS One. 2014;9(10):e110617.

(121) Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-410/AM-RL-VI-Off-label-2016-06-08.pdf. 2016 Jun 8.

(122) Smit E, Moro-Sibilot D, Carpeno Jde C, Lesniewski-Kmak K, Aerts J, Villatoro R, et al. Cisplatin and carboplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of non-small cell lung cancer: Analysis from the European FRAME study. Lung Cancer. 2016;92:35-40.

(123) Stellungnahme der Pfizer Deutschland GmbH zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet). 2016 Apr 22.

(124) Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet). Stenografisches Wortprotokoll. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-209/Wortprotokoll_2016-05-09_Crizotinib_D205.pdf. 2016 May 9.

(125) Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 9: Off-Label-Use. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-344/2006-11-21-AMR9-Carboblatin_BAnz.pdf. 2006 Nov 21.

(126) Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2007;99(11):847-57.

(127) de Castria TB, da Silva EM, Gois AF, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013(8):CD009256.

(128) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 173. Colestilan - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-15_Colestilan_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2013 Jun 27.

(129) Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ruxolitinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-141/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf. 2012 Dec 17.

(130) Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Pomalidomid. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-364/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf. 2013 Dec 2.

(131) Brookmeyer R, Crowley J. A Confidence Interval for the Median Survival Time. Biometrics. 1982;38(1):29-41.

(132) Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. Verfügbar unter: http://www.eortc.be/qol/files/SCmanualQLQ-C30.pdf.

(133) Kloke M, Cherny N. Treatment of dyspnoea in advanced cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v169-73.

(134) Tishelman C, Degner LF, Rudman A, Bertilsson K, Bond R, Broberger E, et al. Symptoms in patients with lung carcinoma: distinguishing distress from intensity. Cancer. 2005;104(9):2013-21.

(135) Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest P. 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;132:149S-60S.

(136) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 116. Eribulin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-52/2011-05-01-D-005_Eribulin_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf. 2012 Jan 30.

(137) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 177. Pertuzumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-10_Pertuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2013 Jun 27.

(138) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 198. Enzalutamid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-359/2013-11-28_A13-33_Enzalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2013 Nov 28.

(139) Dziadziuszko R, Kim D-W, Bearz A, Laurie S, McKeage M, Park K, et al. P3.02a-036 Phase 1 Study of Ceritinib 450 mg or 600 mg Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in ALK+ Metastatic NSCLC. J Thorac Oncol. 2016;12(1):S1184.

(140) Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2014;370(13):1189-97.

(141) Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, Camidge DR, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol. 2016;17(4):452-63.

(142) Mok T, Spigel D, Felip E, deMarinis F, Ahn M-J, Groen HJM, et al. ASCEND-2: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy and crizotinib (CRZ). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8059).

(143) Felip E, Orlov S, Park K, Yu C-J, Tsai CM, Nishio M, et al. ASCEND-3: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in ALKi-naïve adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8060).

(144) Novartis Pharma GmbH. CLDK378A2303: A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib. Clinical Study Report. 2016 Sep 1.

(145) Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. Fachbereich Evidenz-basierte Medizin. G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 25 Mar 2004.

(146) Victor A, Elsasser A, Hommel G, Blettner M. Judging a plethora of p-values: how to contend with the problem of multiple testing--part 10 of a series on evaluation of scientific publications. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(4):50-6.

(147) 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):1-134, iii-iv.

(148) ClinicalTrials.gov - NCT01639001. A Study Of Crizotinib Versus Chemotherapy In Previously Untreated ALK Positive East Asian Non-Small Cell Lung Cancer Patients. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01639001. Zugriff am 07.06.2017.

(149) ClinicalTrials.gov - NCT01154140. A Clinical Trial Testing The Efficacy Of Crizotinib Versus Standard Chemotherapy Pemetrexed Plus Cisplatin Or Carboplatin In Patients With ALK Positive Non Squamous Cancer Of The Lung (PROFILE 1014). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01154140. Zugriff am 07.06.2017.

(150) Klinische Prüfungen PharmNet.Bund - EudraCT 2010-021336-33. 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. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Zugriff am 29.05.2017.

(151) EU Clinical Trials Register - EudraCT 2010-021336-33. 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. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-021336-33. Zugriff am 07.06.2017.

(152) ICTRP Search Portal - NCT01154140. 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. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01154140. Zugriff am 07.06.2017.

(153) ICTRP Search Portal - NCT01639001. 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. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01639001. Zugriff am 07.06.2017.

(154) Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, Blackhall FH, Costa DB, Kim D-W, et al. Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014. J Clin Oncol. 2016;34(24):2858-65.

(155) Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2014;371(23):2167-77.

(156) Lu S, Mok T, Lu Y, Zhou J, Shi Y, Sriuranpong V, et al. Phase 3 study of first-line crizotinib vs pemetrexed−cisplatin/carboplatin (PCC) in East Asian patients (pts) with ALK+ advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9058).

(157) Kiefer C, Sturtz S, Bender R. Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses. Dtsch Arztebl Int. 2015;112(47):803-8.

(158) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 210. Addendum zum Auftrag A13-35 (Dabrafenib). Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A14-10_Addendum-zum-Auftrag-A13-35_Dabrafenib.pdf. 2014 Mar 14.

(159) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 378. Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf. 2016 Mar 30.

(160) DGHO Onkopedia Leitlinien. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html. Stand: April 2017.

(161) Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5):v1-v27.

(162) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2017. 2016 Oct 26.

(163) Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012;13(3):247-55.

(164) Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2013;31(23):2895-902.

(165) Tumorregister München. Tumorstatistik. ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzell. BC. Survival. Verfügbar unter: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf. 2016 Sep 22.

(166) El-Osta H, Shackelford R. Personalized treatment options for ALK-positive metastatic non-small-cell lung cancer: potential role for Ceritinib. Pharmgenomics Pers Med. 2015;8:145-54.

(167) Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006;355(24):2542-50.

(168) Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002;346(2):92-8.

(169) Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Crizotinib (XALKORI®). Modul 4A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1602/2016-06-27_Modul4A_Crizotinib.pdf. 2016 Jun 27.

(170) Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2013;368:2385-94.

(171) Katayama R, Shaw AT, Khan TM, Mino-Kenudson M, Solomon BJ, Halmos B, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. Sci Transl Med. 2012;4:120ra17.

(172) Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, Kutateladze TG, Le AT, Weickhardt AJ, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2012;18(5):1472-82.

(173) Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo WL, Shen Z, Tan W, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. J Clin Oncol. 2011;29:e443-5.

(174) Metro G, Lunardi G, Floridi P, Pascali JP, Marcomigni L, Chiari R, et al. CSF Concentration of Crizotinib in Two ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with CNS Metastases Deriving Clinical Benefit from Treatment. J Thorac Oncol. 2015;10(5):e26-7.

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

(176) Zhang I, Zaorsky NG, Palmer JD, Mehra R, Lu B. Targeting brain metastases in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol. 2015;16(13):e510-21.

(177) Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ceritinib (Zykadia®). Modul 4A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1687/2016-09-27_Modul4A_Ceritinib.pdf. 2016 Sep 27.

(178) European Medicines Agency. Assessment Report Zykadia. Procedure No.: EMA/170114/2015. 2015 Feb 26.

(179) Felip E, Crino L, Kim DW, Spigel DR, Nishio M, Mok T, et al. 141PD: Whole body and intracranial efficacy of ceritinib in patients (pts) with crizotinib (CRZ) pretreated, ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) and baseline brain metastases (BM): Results from ASCEND-1 and ASCEND-2 trials. J Thorac Oncol. 2016;11(4 Suppl):S118-9.

(180) Gillissen A, Gütz S. Schmerztherapie, Symptomkontrolle, Zuwendung. Palliative Maßnahmen bei Lungenkrebs. MMW-Fortschr. Med. Nr. 44 / 2007 (149 Jg.)

(181) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf. 2013 May 2.

(182) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Enzalutamid. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2695/2014-02-20_AM-RL-XII_Enzalutamid_2013-09-01-D-073_TrG.pdf. 2014 Feb 20.

(183) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Aflibercept. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2461/2013-08-15_AM-RL-XII_Aflibercept_TrG.pdf. 2013 Aug 15.

(184) Larsson M, Ljung L, Johansson BB. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer: correlates and comparisons to normative data. Eur J Cancer Care (Engl). 2012;21(5):642-9.

(185) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 401. Ramucirumab (Kolorektalkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1399/2016-05-30_Nutzenbewertung_IQWiG_Ramucirumab_D216.pdf. 2016 May 30.

(186) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 165. Aflibercept (Zaltrap) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-235/2013-05-29_A13-08_Aflibercept-Zaltrap_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf. 2013 May 29.

(187) Deutsche Krebsgesellschaft. Lebensqualität beim Lungenkarzinom in Theorie und Praxis (Expertengespräch). Verfügbar unter: https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/state-of-the-art-gespraeche/lungenkarzinom/lebensqualitaet-beim-lungenkarzinom-the.html. Abgerufen am: 17.06.2016.

(188) Robins JM, Tsiatis AA. Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. Commun Stat-Theory Methods. 1991;20(8):2609-31.

(189) Korhonen PA, Laird NM, Palmgren J. Correcting for non-compliance in randomized trials: an application to the ATBC Study. Stat Med. 1999;18(21):2879-97.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[24]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

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

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

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Abschnitt 4.3.1.1.2 „Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche“ dokumentiert.

Tabelle 4-93: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE zu Ceritinib

Datenbank	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.05.2017	
Zeitsegment	1946 to Present (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	ceritinib*.mp.	269
2	zykadia*.mp.	10
3	ldk378*.mp.	36
4	"ldk 378".mp.	3
5	1032900-25-6.rn.	0
6	or/1-5	280
7	exp Lung Neoplasms/	205840
8	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*).ti,ab.	950424
9	(cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or adenocarc* or sarcom*).ti,ab.	2862310
10	exp "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"/	42754
11	(nsclc or nsclcs).mp.	32568
12	("non Small Cell" or "nonsmall cell").mp.	59906
13	and/8,9	281914
14	and/12,9	57859
15	or/7,10,11,13,14	336784
16	and/6,15	249
17	randomized controlled trial.pt.	463446
18	Random*.mp.	1166197
19	placebo.mp.	195457
20	or/17-19	1215763
21	and/16,20	16
22	remove duplicates from 21	15

Tabelle 4-94: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE zu Ceritinib

Datenbank	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	29.05.2017
Zeitsegment	1974 to 2017 May 26 (keine Einschränkung)
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp ceritinib/	725
2	ceritinib*.mp.	765
3	zykadia*.mp.	86
4	ldk378*.mp.	81
5	"ldk 378".mp.	172
6	1032900-25-6.rn.	610
7	or/1-6	850
8	exp lung tumor/	284280
9	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*).ti,ab.	1224357
10	(cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or adenocarc* or sarcom*).ti,ab.	3607461
11	exp "lung non small cell cancer"/	48715
12	(nsclc or nsclcs).mp.	53546
13	("non Small Cell" or "nonsmall cell").mp.	96121
14	and/9,10	384949
15	and/13,10	90388
16	or/8,11,12,14,15	470756
17	and/7,16	724
18	random:.tw. or random*.mp.	1383136
19	placebo:.mp.	396085
20	double-blind:.tw.	178312
21	or/18-20	1586708
22	and/17,21	152
23	remove duplicates from 22	147

Tabelle 4-95: Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library zu Ceritinib: Cochrane Database of Systematic Reviews

Datenbank	COCHRANE Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.05.2017	
Zeitsegment	2005 to May 24, 2017 (keine Einschränkung)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	ceritinib*.mp.	0
2	zykadia*.mp.	0
3	ldk378*.mp.	0
4	"ldk 378".mp.	0
5	or/1-4	0

Tabelle 4-96: Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library zu Ceritinib: Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.05.2017	
Zeitsegment	April 2017 (keine Einschränkung)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	ceritinib*.mp.	24
2	zykadia*.mp.	1
3	ldk378*.mp.	0
4	"ldk 378".mp.	0
5	or/1-4	24
6	remove duplicates from 5	24

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Abschnitt 4.3.2.1.1.2 „Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien – Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche“ dokumentiert.

Tabelle 4-97: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE zu Crizotinib

Datenbank	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	29.05.2017
Zeitsegment	1946 to Present (keine Einschränkung)
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	crizotinib*.mp.	1563
2	xalkori*.mp.	32
3	("pf 02341066" or pf-02341066* or pf02341066*).mp.	61
4	877399-52-5.rn.	0
5	or/1-4	1571
6	exp Lung Neoplasms/	205840
7	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*).ti,ab.	950424
8	(cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or adenocarc* or sarcom*).ti,ab.	2862310
9	exp "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"/	42754
10	(nsclc or nsclcs).mp.	32568
11	("non Small Cell" or "nonsmall cell").mp.	59906
12	and/7,8	281914
13	and/11,8	57859
14	or/6,9,10,12,13	336784
15	and/5,14	1224
16	randomized controlled trial.pt.	463446
17	Random*.mp.	1166197
18	placebo.mp.	195457
19	or/16-18	1215763
20	and/15,19	72
21	remove duplicates from 20	65

Tabelle 4-98: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE zu Crizotinib

Datenbank	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	29.05.2017
Zeitsegment	1974 to 2017 May 26 (keine Einschränkung)
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp crizotinib/	4702
2	crizotinib*.mp.	4941
3	xalkori*.mp.	409
4	("pf 02341066" or pf-02341066* or pf02341066*).mp.	443
5	877399-52-5.rn.	3610
6	or/1-5	5043
7	exp lung tumor/	284280
8	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*).ti,ab.	1224357
9	(cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or adenocarc* or sarcom*).ti,ab.	3607461
10	exp "lung non small cell cancer"/	48715
11	(nsclc or nsclcs).mp.	53546
12	("non Small Cell" or "nonsmall cell").mp.	96121
13	and/8,9	384949
14	and/12,9	90388
15	or/7,10,11,13,14	470756
16	and/6,15	3725
17	random:.tw. or random*.mp.	1383136
18	placebo:.mp.	396085
19	double-blind:.tw.	178312
20	or/17-19	1586708
21	and/16,20	611
22	remove duplicates from 21	603

Tabelle 4-99: Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library zu Crizotinib: Cochrane Database of Systematic Reviews

Datenbank	COCHRANE Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.05.2017	
Zeitsegment	2005 to May 24, 2017 (keine Einschränkung)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	crizotinib*.mp.	2
2	xalkori*.mp.	0
3	("pf 02341066" or pf-02341066* or pf02341066*).mp.	0
4	or/1-3	2
5	remove duplicates from 4	2

Tabelle 4-100: Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library zu Crizotinib: Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.05.2017	
Zeitsegment	February 2017 (keine Einschränkung)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	crizotinib*.mp.	96
2	xalkori*.mp.	3
3	("pf 02341066" or pf-02341066* or pf02341066*).mp.	0
4	or/1-3	96
	remove duplicates from 4	85

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Abschnitt 4.3.1.1.3 „Studien aus der Suche in Studienregistern“ dokumentiert.

Tabelle 4-101: Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov zu Ceritinib

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	29.05.2017
Suchstrategie	Search Terms = (ceritinib OR zykadia OR ldk378 OR ldk-378 OR ldk 378) AND (lung OR lungs OR NSCLC OR NSCLCs OR pulmonary OR bronchial OR bronchogenic OR bronchiogenic OR peribronchial)
Treffer	25

Tabelle 4-102: Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund zu Ceritinib

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	29.05.2017
Suchstrategie	Suche nach: Ldk378? ODER ceritinib? ODER zykadia? Im Feld: active substance
Treffer	6

Tabelle 4-103: Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register zu Ceritinib

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	29.05.2017
Suchstrategie	Search Terms= ((ceritinib OR zykadia OR ldk 378 OR ldk378 OR ldk-378) AND lung) OR ((ceritinib OR zykadia OR ldk 378 OR ldk378 OR ldk-378) AND lungs) OR ((ceritinib OR zykadia OR ldk 378 OR ldk378 OR ldk-378) AND NSCLC) OR ((ceritinib OR zykadia OR ldk 378 OR ldk378 OR ldk-378) AND NSCLCs) OR ((ceritinib OR zykadia OR ldk 378 OR ldk378 OR ldk-378) AND pulmonary) OR ((ceritinib OR zykadia OR ldk 378 OR ldk378 OR ldk-378) AND bronchial) OR ((ceritinib OR zykadia OR ldk 378 OR ldk378 OR ldk-378) AND bronchogenic) OR ((ceritinib OR zykadia OR ldk 378 OR ldk378 OR ldk-378) AND bronchiogenic) OR ((ceritinib OR zykadia OR ldk 378 OR ldk378 OR ldk-378) AND peribronchial)
Treffer	17

Tabelle 4-104: Suche im ICTRP Search Portal zu Ceritinib

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	29.05.2017
Suchstrategie	Search Terms= ceritinib AND lung OR zykadia AND lung OR ldk378 AND lung OR ldk-378 AND lung OR ldk 378 AND lung OR ceritinib AND lungs OR zykadia AND lungs OR ldk378 AND lungs OR ldk-378 AND lungs OR ldk 378 AND lungs OR ceritinib AND NSCLC OR zykadia AND NSCLC OR ldk378 AND NSCLC OR ldk-378 AND NSCLC OR ldk 378 AND NSCLC OR ceritinib AND NSCLCs OR zykadia AND NSCLCs OR ldk378 AND NSCLCs OR ldk-378 AND NSCLCs OR ldk 378 AND NSCLCs OR ceritinib AND pulmonary OR zykadia AND pulmonary OR ldk378 AND pulmonary OR ldk-378 AND pulmonary OR ldk 378 AND pulmonary OR ceritinib AND bronchial OR zykadia AND bronchial OR ldk378 AND bronchial OR ldk-378 AND bronchial OR ldk 378 AND bronchial OR ceritinib AND bronchogenic OR zykadia AND bronchogenic OR ldk378 AND bronchogenic OR ldk-378 AND bronchogenic OR ldk 378 AND bronchogenic OR ceritinib AND bronchiogenic OR zykadia AND bronchiogenic OR ldk378 AND bronchiogenic OR ldk-378 AND bronchiogenic OR ldk 378 AND bronchiogenic OR ceritinib AND peribronchial OR zykadia AND peribronchial OR ldk378 AND peribronchial OR ldk-378 AND peribronchial OR ldk 378 AND peribronchial
Treffer	71 Treffer zu 23 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Abschnitt 4.3.2.1.1.3 „Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien – Studien aus der Suche in Studienregistern“ dokumentiert.

Tabelle 4-105: Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov zu Crizotinib

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	29.05.2017
Suchstrategie	Search Terms = (crizotinib OR PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR xalkori) AND (lung OR lungs OR NSCLC OR NSCLCs OR pulmonary OR bronchial OR bronchogenic OR bronchiogenic OR peribronchial)
Treffer	70

Tabelle 4-106: Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund zu Crizotinib

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	29.05.2017
Suchstrategie	Suche nach: crizotinib? ODER xalkori? ODER PF-02341066? ODER PF02341066? ODER PF 02341066? Im Feld: active substance
Treffer	8

Tabelle 4-107: Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register zu Crizotinib

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	29.05.2017
Suchstrategie	Search Terms= ((crizotinib OR PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR xalkori) AND lung) OR ((crizotinib OR PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR xalkori) AND lungs) OR ((crizotinib OR PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR xalkori) AND NSCLC) OR ((crizotinib OR PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR xalkori) AND NSCLCs) OR ((crizotinib OR PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR xalkori) AND pulmonary) OR ((crizotinib OR PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR xalkori) AND bronchial) OR ((crizotinib OR PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR xalkori) AND bronchogenic) OR ((crizotinib OR PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR xalkori) AND bronchiogenic) OR ((crizotinib OR PF-02341066 OR PF02341066 OR PF 02341066 OR xalkori) AND peribronchial)
Treffer	52

Tabelle 4-108: Suche im ICTRP Search Portal zu Crizotinib

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	29.05.2017
Suchstrategie	Search Terms= crizotinib AND lung OR xalkori AND lung OR PF02341066 AND lung OR PF-02341066 AND lung OR PF 02341066 AND lung OR crizotinib AND lungs OR xalkori AND lungs OR PF02341066 AND lungs OR PF-02341066 AND lungs OR PF 02341066 AND lungs OR crizotinib AND NSCLC OR xalkori AND NSCLC OR PF02341066 AND NSCLC OR PF-02341066 AND NSCLC OR PF 02341066 AND NSCLC OR crizotinib AND NSCLCs OR xalkori AND NSCLCs OR PF02341066 AND NSCLCs OR PF-02341066 AND NSCLCs OR PF 02341066 AND NSCLCs OR crizotinib AND pulmonary OR xalkori AND pulmonary OR PF02341066 AND pulmonary OR PF-02341066 AND pulmonary OR PF 02341066 AND pulmonary OR crizotinib AND bronchial OR xalkori AND bronchial OR PF02341066 AND bronchial OR PF-02341066 AND bronchial OR PF 02341066 AND bronchial OR crizotinib AND bronchogenic OR xalkori AND bronchogenic OR PF02341066 AND bronchogenic OR PF-02341066 AND bronchogenic OR PF 02341066 AND bronchogenic OR crizotinib AND bronchiogenic OR xalkori AND bronchiogenic OR PF02341066 AND bronchiogenic OR PF-02341066 AND bronchiogenic OR PF 02341066 AND bronchiogenic OR crizotinib AND peribronchial OR xalkori AND peribronchial OR PF02341066 AND peribronchial OR PF-02341066 AND peribronchial OR PF 02341066 AND peribronchial
Treffer	181 Treffer zu 58 Studien

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

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

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

ClinicalTrials.gov

Tabelle 4-109 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister ClinicalTrials.gov – Suche zu Ceritinib

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	NCT02321501	Phase I/Ib Dose Escalation & Biomarker Study of Ceritinib (LDK378) + Everolimus for Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors With an Expansion in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Characterized by Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Expression. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02321501. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
2	NCT02040870	LDK378 in Adult Chinese Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02040870. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
3	NCT02299505	Pharmacokinetic and Safety Study of Lower Doses of Ceritinib Taken With a Low-fat Meal Versus 750 mg of Ceritinib in the Fasted State in Adult Patients With (ALK-positive) Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). http://clinicaltrials.gov/show/NCT02299505. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
4	NCT02276027	A Phase II, Open Label, Multiple Arm Study of AUY922, BYL719, INC280, LDK378 and MEK162 in Chinese Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02276027. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
5	NCT02292550	Study of Safety and Efficacy of LEE011 and Ceritinib in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02292550. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
6	NCT01772797	Phase Ib Study of LDK378 and AUY922 in ALK-rearranged Non-small Cell Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01772797. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
7	NCT01685138	LDK378 in Crizotinib naïve Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01685138. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
8	NCT01964157	An Open-label, Multicenter, Phase II Study of LDK378 in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01964157. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
9	NCT02450903	LDK378 in Patients With ALK Positive NSCLC Previously Treated With Alectinib. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02450903. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
10	NCT01828112	LDK378 Versus Chemotherapy in ALK Rearranged (ALK Positive) Patients Previously Treated With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01828112. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E1 und E3 nicht erfüllt
11	NCT02393625	Study of Safety and Efficacy of Ceritinib in Combination With Nivolumab in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02393625. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
12	NCT01947608	Expanded Treatment Protocol With LDK378 in ALK(+) NSCLC. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01947608. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
13	NCT01685060	LDK378 in Adult Patients With ALK-activated NSCLC Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01685060. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
14	NCT02513667	Ceritinib in Combination With Stereotactic Ablative Radiation Metastatic Lung Adenocarcinoma. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02513667. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
15	NCT02336451	A Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Ceritinib in Patients With ALK-positive NSCLC Metastatic to the Brain and/or to Leptomeninges. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02336451. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
16	NCT02554591	Genomic Landscape of Ceritinib. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02554591. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
17	NCT02422589	A Phase I, Multi-center, Open Label, Drug-drug Interaction Study to Assess the Effect of Ceritinib on the Pharmacokinetics of Warfarin and Midazolam in Patients With ALK-positive Advanced Tumors. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02422589. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
18	NCT01283516	A Dose Escalation/Expansion Study of LDK378 in Patients With Tumors Characterized by Genetic Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01283516. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
19	NCT02605746	Preoperative Ceritinib (LDK378) in Glioblastoma Multiforme and CNS Metastasis. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02605746. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt
20	NCT02638909	Study of Oral Ceritinib in Patients With ALK-Activated Gastrointestinal Malignancies. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02638909. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
21	NCT02186821	Ceritinib (LDK378) for Patients Whose Tumors Have Aberrations in ALK or ROS1 (SIGNATURE). http://clinicaltrials.gov/show/NCT02186821. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
22	NCT02465528	Ceritinib Rare Indications Study in ALK+ Tumors. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02465528. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
23	NCT02343679	Novartis PhII Ceritinib (LDK378) in R/R ALK+ Hem Malignancies. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02343679. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
24	NCT03087448	Ceritinib + Trametinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). http://clinicaltrials.gov/show/NCT03087448. Abgerufen am 31.03.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt

Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

Tabelle 4-110 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund – Suche zu Ceritinib

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	EudraCT 2015-001922-40	An open-label, multi-center, Phase IV, rollover study in patients with ALK positive malignancies who have completed a prior Novartis-sponsored ceritinib (LDK378) study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment with ceritinib. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
2	EudraCT 2014-000578-20	A phase II, multicenter, open-label, five-arm study to evaluate the efficacy and safety of oral ceritinib treatment for patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) metastatic to the brain and/or to leptomeninges. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
3	EudraCT 2012-005637-36	A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E1 und E3 nicht erfüllt
4	EudraCT 2012-002074-31	A Phase I, open-label, dose escalation study of LDK378 in pediatric patients with malignancies that have a genetic alteration in anaplastic lymphoma kinase (ALK). http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
5	EudraCT 2012-003474-36	A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

EU Clinical Trials Register

Tabelle 4-111 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister EU Clinical Trials Register – Suche zu Ceritinib

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	EudraCT 2015-001922-40	An open-label, multi-center, Phase IV, roll-over study in patients with ALK positive malignancies who have completed a prior Novartis-sponsored ceritinib (LDK378) study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment with ceritinib. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2015-001922-40. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
2	EudraCT 2012-005637-36	A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2012-005637-36. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E1 und E3 nicht erfüllt
3	EudraCT 2014-003032-39	A phase Ib/II study of the ALK inhibitor ceritinib in combination with the CDK4/6 inhibitor LEE011 in patients with ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2014-003032-39. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
4	EudraCT 2014-000578-20	A phase II, multi-center, open-label, five-arm study to evaluate the efficacy and safety of oral ceritinib treatment for patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) metastatic to the brain and/or to leptomeninges. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2014-000578-20. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
5	EudraCT 2012-003432-24	A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2012-003432-24. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
6	EudraCT 2012-003474-36	A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2012-003474-36. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
7	EudraCT 2015-000662-65	A Phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled multi-centre, study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus Placebo, in patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive stage IB-IIIA non-small cell lung carcinoma, following complete tumour resection with or without adjuvant chemotherapy (ADAURA). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2015-000662-65. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
8	EudraCT 2009-012574-12	A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study of Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2009-012574-12. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
9	EudraCT 2009-013838-25	A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2009-013838-25. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
10	EudraCT 2010-020602-14	A 12-week, multinational, multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, 2-arm parallel group study comparing the efficacy and safety of CHF 1535 200/6µg (fixed combination beclomethasone dipropionate / formoterol) versus beclomethasone dipropionate in adults asthmatic patients not adequately controlled on high doses of inhaled corticosteroids or on medium dose of inhaled corticosteroids plus long-acting β2 agonists. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2010-020602-14. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
11	EudraCT 2014-001326-15	A Phase 1/2a, Multicenter, Open-Label Study of Oral RXDX-101 in Adult Patients with Locally Advanced or Metastatic Cancer Confirmed to be Positive for TrkA, TrkB, TrkC, ROS1, or ALK Molecular Alterations. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2014-001326-15. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
12	EudraCT 2005-001099-11	A randomized, open label, parallel-group, international, multicenter study evaluating persistency of response to omalizumab during 32 weeks treatment given as add on to optimized asthma therapy in adult and adolescent patients with severe persistent allergic asthma, who remain inadequately controlled despite GINA (2004) step 4 therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2005-001099-11. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
13	EudraCT 2011-001858-28	Neo-AEGIS (NEOadjuvant trial in Adenocarcinoma of the oEsophagus and oesophagoGastric Junction International Study): Randomised Clinical Trial of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy (Modified MAGIC regimen) vs. neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in adenocarcinoma of the oesophagus and oesophago-gastric junction. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2011-001858-28. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
14	EudraCT 2013-004482-14	A phase I/II, multicenter, open-label study of EGFRmut–TKI EGF816, administered orally in adult patients with EGFRmut solid malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2013-004482-14. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
15	EudraCT 2014-004824-22	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of Erlotinib in Combination with Ramucirumab or Placebo in Previously Untreated Patients with EGFR Mutation-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2014-004824-22. Abgerufen am 17.10.2016.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
16	EudraCT 2015-000865-29	A 52-Week Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Efficacy and Safety Study of Reslizumab 110 mg Fixed, Subcutaneous Dosing in Patients with Uncontrolled Asthma and Elevated Blood Eosinophils. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2015-000865-29. Abgerufen am 31.03.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt

ICTRP Search Portal

Tabelle 4-112 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem ICTRP Search Portal – Suche zu Ceritinib

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	EUCTR2015-001922-40-DE	An open-label, multi-center, Phase IV, roll-over study in patients with ALK positive malignancies who have completed a prior Novartis-sponsored ceritinib (LDK378) study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment with Ceritinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2015-001922-40-DE. Abgerufen am 18.10.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
2	NCT02554591	Retrospective Analysis of Genomic Landscape of ALK Positive NSCLC Prior to Ceritinib, and at Disease Progression Following Ceritinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02554591. Abgerufen am 18.10.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
3	NCT02513667	Phase II Trial of Ceritinib in Combination With Stereotactic Ablative Radiation in ALK-rearranged Metastatic Lung Adenocarcinoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02513667. Abgerufen am 18.10.2016.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
4	JPRN-UMIN000017906	A phase II, multicenter, single-arm study of Induction therapy with LDK378 followed by surgery in patients with ALK fusion-positive Stage II/III non-small cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017906. Abgerufen am 18.10.2016.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
5	NCT02450903	A Phase II, Multi-center, Open-label, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral LDK378 Treatment for Patients With ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Alectinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02450903. Abgerufen am 18.10.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
6	NCT02422589	A Phase I, Multi-center, Open Label, Drug-drug Interaction Study to Assess the Effect of Ceritinib on the Pharmacokinetics of Warfarin and Midazolam Administered as a Two-drug Cocktail in Patients With ALK-positive Advanced Tumors Including Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02422589. Abgerufen am 18.10.2016.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
7	NCT02393625	A Multi-center, Open-label Study to Assess the Safety and Efficacy of Combination Ceritinib (LDK378) and Nivolumab in Adult Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02393625. Abgerufen am 18.10.2016.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
8	NCT02336451	A Phase II, Multi-center, Open-label, Five-arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Ceritinib Treatment for Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Metastatic to the Brain and/or to Leptomeninges. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02336451. Abgerufen am 18.10.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
9	NCT02321501	A Phase I/Ib Dose Escalation and Biomarker Study of Ceritinib (LDK378) in Combination With Everolimus in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors With an Expansion in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Characterized by Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Expression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02321501. Abgerufen am 18.10.2016.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
10	CTRI/2014/12/005250	An open-label, multi-center, Expanded Treatment Protocol (ETP) of oral LDK378 in adult patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) characterized by ALK positivity - Expanded Treatment Protocol. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2014/12/005250. Abgerufen am 18.10.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
11	NCT02299505	A Multi-center, Randomized Open Label Study to Assess the Systemic Exposure, Effiacy, and Safety of 450 mg Ceritinib Taken With a Low-fat Meal and 600 mg Ceritinib Taken With a Low-fat Meal as Compared With That of 750 mg Ceritinib Taken in the Fasted State in Adult Patients With ALK Rearranged (ALK-positive) Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02299505. Abgerufen am 18.10.2016.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
12	NCT02292550	A Phase Ib/II Study of the ALK Inhibitor Ceritinib in Combination With the CDK4/6 Inhibitor LEE011 in Patients With ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02292550. Abgerufen am 18.10.2016.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
13	NCT02276027	A Phase II, Open Label, Multiple Arm Study of Single Agent AUY922, BYL719, INC280, LDK378 and MEK162 in Chinese Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02276027. Abgerufen am 18.10.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
14	NCT02040870	A Phase I/II, Multicenter, Open-label, Single-arm Study of LDK378, Administered Orally in Adult Chinese Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib Study Type: Interventional. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02040870. Abgerufen am 18.10.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
15	NCT01964157	An Open-label, Multicenter, Phase II Study of LDK378 in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01964157. Abgerufen am 18.10.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
16	NCT01947608	An Open-label, Multi-center, Expanded Treatment Protocol (ETP) of Oral LDK378 in Adult Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Characterized by ALK Positivity. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01947608. Abgerufen am 18.10.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
17	NCT01828112	A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-label Study of Oral LDK378 Versus Standard Chemotherapy in Adult Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer Who Have Been Treated Previously With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01828112. Abgerufen am 18.10.2016.	Einschlusskriterium E1 und E3 nicht erfüllt
18	NCT01772797	A Phase Ib, Open-label, Dose Escalation Study of LDK378 and AUY922 in Patients With ALK-rearranged Non-small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01772797. Abgerufen am 18.10.2016.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
19	NCT01685060	A Phase II, Multicenter, Single-arm Study of Oral LDK378 in Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01685060. Abgerufen am 18.10.2016.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
20	NCT01685138	A Phase II, Multicenter, Single-arm Study of Oral LDK378 in Crizotinib naïve Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01685138. Abgerufen am 18.10.2016.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
21	CTRI/2016/09/007291	A real-world, open-label, multi-center, prospective, non-interventional (observational) study to evaluate the effectiveness and tolerability of ceritinib in Indian patients with ALK positive metastatic non-small cell lung cancer who have progressed or are intolerant to Crizotinib (CONNECT). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2016/09/007291. Abgerufen am 31.03.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
22	NCT03087448	A Phase I/II Study of Ceritinib + Trametinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT03087448. Abgerufen am 31.05.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

ClinicalTrials.gov

Tabelle 4-113 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister ClinicalTrials.gov – Suche zu Crizotinib

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	NCT01712217	A Study of AT13387 in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Alone and in Combination With Crizotinib. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01712217. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
2	NCT02767804	eXalt3: Study Comparing X-396 (Ensartinib) to Crizotinib in ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02767804. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
3	NCT01300429	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. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01300429. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E4 und E5 nicht erfüllt
4	NCT02584634	Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Avelumab In Combination With Either Crizotinib Or PF-06463922 In Patients With NSCLC. (Javelin Lung 101). http://clinicaltrials.gov/show/NCT02584634. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
5	NCT02708667	An Observational Research Of Crizotinib's Hepatic Toxicity In Non-small Cell Lung Cancer Patients. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02708667. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
6	NCT01970865	A Study Of PF-06463922 An ALK/ROS1 Inhibitor In Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer With Specific Molecular Alterations. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01970865. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
7	NCT00932893	An Investigational Drug, PF-02341066 Is Being Studied Versus Standard Of Care In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With A Specific Gene Profile Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00932893. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E3 nicht erfüllt
8	NCT01637597	Crizotinib Efficacy In Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase Translocation. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01637597. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
9	NCT01500824	A Clinical Study Testing The Safety And Efficacy Of Crizotinib In East Asian Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01500824. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
10	NCT02041468	Study to Evaluate Resistance Mechanisms and Real-world Pharmacoeconomics of Crizotinib in NSCLC Patients. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02041468. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
11	NCT02075840	A Study Comparing Alectinib With Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Participants. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02075840. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
12	NCT00932451	An Investigational Drug, PF-02341066, Is Being Studied In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With A Specific Gene Profile Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00932451. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
13	NCT02228421	Study to Evaluate Real-world Pharmacoeconomics of Crizotinib in NSCLC Patients. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02228421. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
14	NCT02040870	LDK378 in Adult Chinese Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02040870. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
15	NCT01685138	LDK378 in Crizotinib naive Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01685138. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
16	NCT02838420	A Study to Evaluate and Compare the Efficacy and Safety of Alectinib Versus Crizotinib and to Evaluate the Pharmacokinetics of Alectinib in Asian Participants With Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). http://clinicaltrials.gov/show/NCT02838420. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
17	NCT03052608	A Study Of Lorlatinib Versus Crizotinib In First Line Treatment Of Patients With ALK-Positive NSCLC. http://clinicaltrials.gov/show/NCT03052608. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
18	NCT02737501	ALTA-1L Study: A Phase 3 Study of Brigatinib Versus Crizotinib in ALK-positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02737501. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
19	NCT00965731	Erlotinib Is Being Studied With Or Without An Investigational Drug, PF-02341066, In Patients With Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00965731. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
20	NCT01121575	A Study Of Combined C- MET Inhibitor And PAN-HER Inhibitor (PF-02341066 And PF-00299804) In Patients With Non- Small Cell Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01121575. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
21	NCT02604342	Alectinib Versus Pemetrexed or Docetaxel in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy and Crizotinib. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02604342. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
22	NCT02201992	Crizotinib in Treating Patients With Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Cancer That Has Been Removed by Surgery and ALK Fusion Mutations (An ALCHEMIST Treatment Trial). http://clinicaltrials.gov/show/NCT02201992. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E3 nicht erfüllt
23	NCT01822496	Erlotinib Hydrochloride or Crizotinib and Chemoradiation Therapy in Treating Patients With Stage III Non-small Cell Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01822496. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
24	NCT01945021	Phase II Safety and Efficacy Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1 Positive, ALK Negative Advanced NSCLC. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01945021. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
25	NCT01998126	Combination Checkpoint Inhibitor Plus Erlotinib or Crizotinib for EGFR or ALK Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01998126. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
26	NCT03088930	Evaluating Crizotinib in the Neoadjuvant Setting in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT03088930. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
27	NCT02511184	Crizotinib Plus Pembrolizumab In Alk-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02511184. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
28	NCT01441128	PF-02341066 and PF-00299804 for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01441128. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
29	NCT01801111	A Study of RO5424802 in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Who Have ALK Mutation and Failed Crizotinib Treatment. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01801111. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
30	NCT02499614	Crizotinib in Pretreated Metastatic Non-small-cell Lung Cancer With MET Amplification or ROS1 Translocation (METROS). http://clinicaltrials.gov/show/NCT02499614. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
31	NCT01685060	LDK378 in Adult Patients With ALK-activated NSCLC Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01685060. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
32	NCT02134912	S1300: Pemetrexed Disodium With or Without Crizotinib in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer That Has Progressed After Crizotinib. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02134912. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
33	NCT02679170	Prospective Observational Study To Identify Patients With Advanced/Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) And ALK Translocation And To Establish Their Therapeutic Management (IDEALK). http://clinicaltrials.gov/show/NCT02679170. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
34	NCT01828112	LDK378 Versus Chemotherapy in ALK Rearranged (ALK Positive) Patients Previously Treated With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01828112. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
35	NCT02824094	Crizotinib Expanded Access Protocol For ROS1 Positive NSCLC. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02824094. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
36	NCT02183870	EUCROSS: European Trial on Crizotinib in ROS1 Translocated Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02183870. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
37	NCT02946359	Crizotinib Combined With Bevacizumab as First-line Therapy in Metastatic Lung Adenocarcinoma Cancer With ALK Translocation or MET Amplification or ROS1 Translocation (CAMAR). http://clinicaltrials.gov/show/NCT02946359. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
38	NCT01579994	Crizotinib and Ganetespib (STA-9090) in ALK Positive Lung Cancers. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01579994. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
39	NCT02277457	Personalized Adaptive Radiation Therapy With Individualized Systemic Targeted Therapy (PARTIST) for Locally Advanced, Non-small Cell Lung Cancer With Genomic Driver Mutations. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02277457. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
40	NCT01871805	A Study of CH5424802/RO5424802 in Patients With ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01871805. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
41	NCT01597258	Safety And Efficacy Of Crizotinib (Regulatory Post Marketing Commitment Plan). http://clinicaltrials.gov/show/NCT01597258. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
42	NCT02094573	A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients With ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02094573. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
43	NCT02727335	Description of Clinical Anatomical Features and Long Term Follow-up for Patients With ALK Rearrangements. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02727335. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
44	NCT01121588	An Investigational Drug, Crizotinib (PF-02341066), Is Being Studied In Tumors, Except Non-Small Cell Lung Cancer, That Are Positive For Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK). http://clinicaltrials.gov/show/NCT01121588. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
45	NCT03087448	Ceritinib + Trametinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). http://clinicaltrials.gov/show/NCT03087448. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
46	NCT02745691	Phase 4 Field Study for Analyzing the Psychometric Properties of the EORTC Quality of Life Questionnaire (QLQ) LC29. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02745691. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
47	NCT01752400	AUY922 for Advanced ALK-positive NSCLC. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01752400. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
48	NCT02372448	Multicenter Validation of the Sensitivity of Theranostic ALK Rearrangement Detection by FISH Analysis and Prevalence of Escaping Mutations in Circulating Tumor Cells for the Non-invasive Management of Lung Cancer Patients. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02372448. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E4 und E5 nicht erfüllt
49	NCT02314364	A Trial of Integrating SBRT With Targeted Therapy in Stage IV Oncogene-driven NSCLC. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02314364. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
50	NCT03090815	Circulating Tumor DNA (ctDNA) as a Prognostic Tool in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma. http://clinicaltrials.gov/show/NCT03090815. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E4 und E5 nicht erfüllt
51	NCT01994057	A Retrospective Pharmacogenomics Research of EGFR-TKIs,Gefitinib and Erlotinib, in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)Treatment. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01994057. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
52	NCT02098954	Erlotinib Combined With Chemotherapy in TKI Resistant Non-Small Cell Lung Cancers. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02098954. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
53	NCT02664935	National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02664935. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
54	NCT01964157	An Open-label, Multicenter, Phase II Study of LDK378 in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01964157. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
55	NCT02718651	Blood-based Identification and Monitoring of Patients With ALK-translocated Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02718651. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
56	NCT02946216	ALK/ROS1/MET Mutations on Plasma ctDNA in Patients With NSCLC. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02946216. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E4 und E5 nicht erfüllt
57	NCT02223819	Crizotinib in High-Risk Uveal Melanoma Following Definitive Therapy. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02223819. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
58	NCT02695550	Study of Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of CT-707 in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02695550. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
59	NCT01588028	A Clinical Study Testing The Safety and Efficacy of CH5424802/RO5424802 in Patients With ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01588028. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
60	NCT00585195	A Study Of Oral PF-02341066, A C-Met/Hepatocyte Growth Factor Tyrosine Kinase Inhibitor, In Patients With Advanced Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00585195. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
61	NCT02574078	A Study of Nivolumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). http://clinicaltrials.gov/show/NCT02574078. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt
62	NCT01725165	Study Assessing the Efficacy of Local Consolidative Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Induced Oligometastatic Disease. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01725165. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
63	NCT01596374	Clinical Relevance of ROS (V-ros UR2 Sarcoma Virus Oncogene Homolog) Aberrations in Solid Tumours. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01596374. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E4 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
64	NCT02701231	Low-frequency Rotating Magnetic System Combined With Systemic Anti-tumor Therapy for Advanced Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02701231. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
65	NCT02568267	Basket Study of Entrectinib (RXDX-101) for the Treatment of Patients With Solid Tumors Harboring NTRK 1/2/3 (Trk A/B/C), ROS1, or ALK Gene Rearrangements (Fusions). http://clinicaltrials.gov/show/NCT02568267. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
66	NCT02465060	NCI-MATCH: Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02465060. Abgerufen am 10.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
67	NCT03155009	A Study of the Efficacy and Safety of Alectinib in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer (ATALK). http://clinicaltrials.gov/show/NCT03155009. Abgerufen am 01.06.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
68	NCT03119519	Local Definitive Radiotherapy in Synchronous Oligometastatic Non-small-cell Lung Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT03119519. Abgerufen am 01.06.2017.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt

Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

Tabelle 4-114 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund – Suche zu Crizotinib

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	Eudra CT 2015-004147-40	Phase 3, Randomized Study Comparing X-396 to Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
2	Eudra CT 2013-004133-33	Randomized, Multicenter, Phase III, Open Label Study of Alectinib versus Crizotinib in Treatment Naïve Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
3	Eudra CT 2013-002620-17	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. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
4	EudraCT 2013-002737-38	A phase II trial to evaluate efficacy and safety of crizotinib treatment in advanced adenocarcinoma of the lung harbouring ROS1 translocations. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
5	Eudra CT 2011-001988-52	Cross-tumoral Phase 2 clinical trial exploring Crizotinib (PF-02341066) in patients with advanced tumours induced by causal alterations of either ALK or MET. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
6	Eudra CT 2009-012504-13	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. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
7	EudraCT 2009-012595-27	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. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E3 nicht erfüllt

EU Clinical Trials Register

Tabelle 4-115 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister EU Clinical Trials Register – Suche zu Crizotinib

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	Eudra CT 2009-012504-13	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2009-012504-13. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
2	Eudra CT 2009-012595-27	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2009-012595-27. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E3 nicht erfüllt
3	Eudra CT 2014-001263-12	Crizotinib in pretreated metastatic non-small-cell lung cancer with MET amplification or ROS1 translocation (METROS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2014-001263-12. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
4	Eudra CT 2013-002620-17	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2013-002620-17. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
5	Eudra CT 2012-001575-37	A Study of HSP90 Inhibitor AT13387 Alone and in Combination with Crizotinib in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2012-001575-37. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
6	Eudra CT 2015-001879-43	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2015-001879-43. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
7	Eudra CT 2013-004133-33	Randomized, Multicenter, Phase III, Open-Label Study of Alectinib Versus Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2013-004133-33. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
8	Eudra CT 2015-003447-19	A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) versus Crizotinib in Patients with ALK-positive Advanced Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2015-003447-19. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
9	Eudra CT 2013-001363-23	N-of-1 trial: Actionable Target Identification in Metastatic Cancer for Palliative Systemic Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2013-001363-23. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
10	Eudra CT 2015-004147-40	Phase 3 Randomized Study Comparing X-396 (Ensartinib) to Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2015-004147-40. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
11	Eudra CT 2012-004524-38	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2012-004524-38. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
12	Eudra CT 2010-021059-25	A 12-Week Study to Evaluate the 24 Hour Pulmonary Function of Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI) Inhalation Powder (FF/VI Inhalation Powder) Once Daily Compared with Salmeterol/Fluticasone Propionate (FP) Inhalation Powder Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2010-021059-25. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
13	Eudra CT 2010-023419-33	HZC112352: A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2010-023419-33. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
14	Eudra CT 2013-002134-21	A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients with ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated with Crizotinib. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2013-002134-21. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
15	Eudra CT 2011-002347-10	Full Title: 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2011-002347-10. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
16	Eudra CT 2012-005637-36	A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-label Study of Oral LDK378 Versus Standard Chemotherapy in Adult Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer Who Have Been Treated Previously With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2012-005637-36. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E3 nicht erfüllt
17	Eudra CT 2013-004698-29	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2013-004698-29. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
18	Eudra CT 2012-004455-36	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2012-004455-36. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
19	Eudra CT 2015-000634-29	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2015-000634-29. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
20	Eudra CT 2012-003432-24	A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2012-003432-24. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
21	Eudra CT 2012-003474-36	A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2012-003474-36. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
22	Eudra CT 2012-004743-68	A Phase 2 Study of Neratinib and Neratinib Plus Temsirolimus in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Carrying Known HER2 Activating Mutations. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2012-004743-68. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
23	Eudra CT 2006-001588-52	A randomized phase II trial of pemetrexed with or without PF-3512676 for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after failure of one prior chemotherapy regimen for advanced disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2006-001588-52. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
24	Eudra CT 2014-004095-31	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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2014-004095-31. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
25	Eudra CT 2013-000319-26	A phase III multicenter, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, non-squamous non-small cell lung cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2013-000319-26. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
26	Eudra CT 2014-001237-83	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2014-001237-83. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
27	Eudra CT 2014-003206-32	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2014-003206-32. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt
28	Eudra CT 2014-003208-59	A Phase III, Open-label, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin+Paclitaxel or Atezolizumab in Combination With Carboplatin+Nab-Paclitaxel Versus Carboplatin+Nab-Paclitaxel in Chemotherapy-naive Patients With Stage IV Squamous Non-small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2014-003208-59. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt
29	Eudra CT 2012-004977-23	ARCHER 1050: A Randomized, Open Label Phase 3 Efficacy and Safety Study Of Dacomitinib (PF-00299804) Vs. Gefitinib For The First-Line Treatment Of Locally Advanced or Metastatic NSCLC In Subjects With EGFR Activating Mutations. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2012-004977-23. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
30	Eudra CT 2013-000885-13	Secured access to crizotinib for patients with tumors harboring a genomic alteration on one of the biological targets of the drug. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2013-000885-13. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
31	Eudra CT 2014-000578-20	A phase II, multi-center, open-label, five-arm study to evaluate the efficacy and safety of oral ceritinib treatment for patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) metastatic to the brain and/or to leptomeninges. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2014-000578-20. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
32	Eudra CT 2008-005235-14	A Randomized Phase 2 Trial Of Pf-00299804 Versus Erlotinib For The Treatment Of Advanced Non-small Cell Lung Cancer After Failure Of At Least One Prior Chemotherapy Regimen. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2008-005235-14. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
33	Eudra CT 2014-001008-23	Riociguat in patients with respiratory disease and hypoxia – a proof-of-concept study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2014-001008-23. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
34	Eudra CT 2010-022656-22	A randomized double blind phase 3 efficacy and safety study of PF-00299804 versus erlotinib for the treatment of advanced non-small cell lung cancer following progression after, or intolerance to, at least one prior chemotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2010-022656-22. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
35	Eudra CT 2008-005249-51	A Phase 2b, Parallel Group, Placebo And Active Comparator Controlled Study To Investigate The Safety, Toleration And Efficacy Of 6-Week Once Daily Administration Of Inhaled PF-00610355 Dry Powder In Patients With Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2008-005249-51. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
36	Eudra CT 2012-004391-19	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2012-004391-19. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
37	Eudra CT 2015-003360-37	A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of nintedanib over 52 weeks in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2015-003360-37. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
38	Eudra CT 2014-003207-30	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 (NSCLC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2014-003207-30. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
39	Eudra CT 2013-002737-38	A phase II trial to evaluate efficacy and safety of crizotinib treatment in advanced adenocarcinoma of the lung harbouring ROS1 translocations. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2013-002737-38. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
40	Eudra CT 2015-002093-20	A Phase 1b/2 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of a Novel Transforming Growth Factor-beta Receptor I Kinase Inhibitor (Galunisertib) Administered in Combination With Anti-PD-1 (Nivolumab) in Advanced Refractory Solid Tumors (Phase 1b) and in Recurrent or Refractory Non-small Cell Lung Cancer, Hepatocellular Carcinoma, or Glioblastoma (Phase 2). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2015-002093-20. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
41	Eudra CT 2010-022978-14	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2010-022978-14. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
42	Eudra CT 2012-001440-22	A phase II trial on non-small-cell lung cancer stem cells sensitivity assay (LUCAS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2012-001440-22. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
43	Eudra CT 2015-000907-19	MPDL3280A treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung, bladder and triple negative breast cancer after investigational imaging. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2015-000907-19. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
44	Eudra CT 2005-000060-16	A Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Phase 2 Dose-Ranging Study of Nebulized Amikacin Delivered Via the Pulmonary Drug Delivery System (PDDS) in Patients With Ventilator-Associated Pneumonia Due to Gram-Negative Organisms. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2005-000060-16. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
45	Eudra CT 2014-001326-15	A Phase 1/2a, Multicenter, Open-Label Study of Oral RXDX-101 in Adult Patients with Locally Advanced or Metastatic Cancer Confirmed to be Positive for TrkA, TrkB, TrkC, ROS1, or ALK Molecular Alterations. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2014-001326-15. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
46	Eudra CT 2013-000242-18	Low dose dexamethasone in newly diagnosed sarcoidosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2013-000242-18. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
47	Eudra CT 2015-003385-84	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2015-003385-84. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
48	Eudra CT 2015-003681-87	A multi center, multi national, open label, extension study to evaluate the long-term efficacy and safety of BMN 044 (PRO044) in subjects with Duchenne muscular dystrophy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2015-003681-87. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
49	Eudra CT 2011-001266-17	An open-label extension study of the long-term safety, tolerability and efficacy of GSK2402968 in subjects with Duchenne Muscular Dystrophy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2011-001266-17. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
50	Eudra CT 2010-018412-32	A phase II, double blind, exploratory, parallel-group, placebo-controlled clinical study to assess two dosing regimens of GSK2402968 for efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics in ambulant subjects with Duchenne muscular dystrophy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2010-018412-32. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
51	Eudra CT 2010-023437-30	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Dose-ranging Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Pf-00547659 In Subjects With Crohn's Disease (Opera). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2010-023437-30. Abgerufen am 11.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt

ICTRP Search Portal

Tabelle 4-116 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem ICTRP Search Portal – Suche zu Crizotinib

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	NCT03052608	A Phase 3, Randomized, Open-label Study Of Lorlatinib (Pf-06463922) Monotherapy Versus Crizotinib Monotherapy In The First-line Treatment Of Patients With Advanced Alk-positive Non-small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT03052608. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
2	NCT02946359	Crizotinib Combined With Bevacizumab as First-line Therapy in Metastatic Lung Adenocarcinoma Cancer With ALK Translocation or MET Amplification or ROS1 Translocation (CAMAR). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02946359. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
3	CTRI/2016/09/007291	A real-world, open-label, multi-center, prospective, non-interventional (observational) study to evaluate the effectiveness and tolerability of ceritinib in Indian patients with ALK positive metastatic non-small cell lung cancer who have progressed or are intolerant to Crizotinib (CONNECT). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2016/09/007291. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
4	NCT02838420	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02838420. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
5	NCT02824094	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02824094. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
6	NCT02767804	Phase 3 Randomized Study Comparing X-396 (Ensartinib) to Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02767804. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
7	ChiCTR-OPC-16008567	Low-dose Decitabine plus Crizotinib in EGFR-mutation-positive advanced non-small cell lung cancer patients: An open-label, single-arm phase II study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-16008567. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
8	NCT02737501	A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) Versus Crizotinib in Patients With ALK-positive Advanced Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02737501. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
9	DRKS00012360	Pharmacokinetic Enhancement of Crizotinib plasma concentrations with Cobicistat or Itraconazole in Anaplastic Lymphoma Kinase positive advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients (PrECIsioN). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=DRKS00012360. Abgerufen am 01.06.2017.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt
10	NCT02679170	Prospective Observational Study To Identify Patients With Advanced/Metastatic Nsclc And Alk Translocation And To Establish Their Therapeutic Management (Idealk). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02679170. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
11	JPRN-JapicCTI-132316	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132316. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E3nicht erfüllt
12	NCT02584634	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 (Javelin Lung 101). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02584634. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
13	NCT02574078	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). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02574078. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
14	NCT02511184	A Phase 1b Study Of Crizotinib In Combination With Pembrolizumab (Mk-3475) In Patients With Untreated Advanced Alk-translocated Non Small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02511184. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
15	NCT02604342	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02604342. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
16	JPRN-UMIN000017997	Efficacy and safety of oral granisetron and dexamethasone for crizotinib-induced nausea and vomiting in patient with non-small cell lung cancer (NSCLC). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017997. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
17	NCT02664935	National Lung Matrix Trial: Multi-drug, Genetic Marker-directed, Non-comparative, Multi-centre, Multi-arm Phase II Trial in Non-small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02664935. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
18	NCT02499614	Crizotinib in Pretreated Metastatic Non-small-cell Lung Cancer With MET Amplification or ROS1 Translocation (METROS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02499614. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
19	JPRN-UMIN000015984	Efficacy of crizotinib in alectinib-refractory patients with NSCLC harboring EML4-ALK; phaseII trial (OLCSG1405). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015984. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
20	NCT02277457	Personalized Adaptive Radiation Therapy With Individualized Systemic Targeted Therapy (PARTIST) for Locally Advanced, Non-small Cell Lung Cancer With Genomic Driver Mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02277457. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
21	NCT02228421	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02228421. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
22	NCT02201992	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02201992. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E3 nicht erfüllt
23	NCT02134912	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02134912. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
24	NCT02094573	A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients With ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02094573. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
25	NCT02075840	Randomized, Multicenter, Phase III, Open-Label Study of Alectinib Versus Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02075840. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
26	NCT02183870	EUCROSS: A Phase II Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Crizotinib Treatment in Advanced Adenocarcinoma of the Lung Harbouring ROS1 Translocations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02183870. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
27	EUCTR2013-001363-23-NO	N-of-1 trial: Actionable Target Identification in Metastatic Cancer for Palliative Systemic Therapy (MetAction). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-001363-23-NO. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
28	NCT02040870	A Phase I/II, Multicenter, Open-label, Single-arm Study of LDK378, Administered Orally in Adult Chinese Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02040870. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
29	NCT02041468	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02041468. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
30	NCT01970865	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01970865. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
31	NCT01945021	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01945021. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
32	NCT01998126	Evaluation of Combination Checkpoint Inhibitor Plus Targeted Inhibitor (Erlotinib or Crizotinib) for EGFR or ALK Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer: Phase Ib With Expansion Cohorts. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01998126. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
33	NCT02034981	AcSé CRIZOTINIB : Secured Access to Crizotinib for Patients With Tumors Harboring a Genomic Alteration on One of the Biological Targets of the Drug. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02034981. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
34	NCT01828112	A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-label Study of Oral LDK378 Versus Standard Chemotherapy in Adult Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer Who Have Been Treated Previously With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01828112. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
35	NCT01822496	A Randomized Phase II Study of Individualized Combined Modality Therapy for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01822496. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
36	JPRN-UMIN000010090	Phase I study of Erlotinib and Crizotinib after ALK inhibitor failure in ALK positive advanced Non-Small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010090. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
37	NCT01801111	A Study of RO5424802 in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Who Have ALK Mutation and Failed Crizotinib Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01801111. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
38	JPRN-UMIN000009846	Multicenter study on the Pharmacokinetics and pharmacogenetics of crizotinib in patients with ALK fusion gene positive NSCLC. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009846. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
39	JPRN-UMIN000009867	Pharmacokinetic study of crizotinib in Japanese patients with ALK fusion gene positive Non-small cell carcinoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009867. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
40	JPRN-UMIN000009256	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009256. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
41	NCT01712217	A Study of HSP90 Inhibitor AT13387 Alone and in Combination With Crizotinib in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01712217. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
42	NCT01685060	A Phase II, Multicenter, Single-arm Study of Oral LDK378 in Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01685060. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
43	NCT01685138	A Phase II, Multicenter, Single-arm Study of Oral LDK378 in Crizotinib naïve Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01685138. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
44	NCT01637597	An Exploratory Study Of Crizotinib Efficacy In Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase Translocation Determined By Different Molecular Diagnostic Methods. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01637597. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
45	NCT01597258	Special Investigation Of Xalkori For Nsclc (Regulatory Post Marketing Commitment Plan). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01597258. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
46	NCT01579994	A Phase I Study of Crizotinib and Ganetespib (STA-9090) in ALK Positive Lung Cancers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01579994. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
47	NCT01500824	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01500824. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
48	NCT01441128	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01441128. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
49	NCT01300429	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01300429. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E4 und E5 nicht erfüllt
50	NCT01121575	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01121575. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
51	NCT01121588	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01121588. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
52	NCT00965731	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00965731. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
53	NCT00932893	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00932893. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E3 nicht erfüllt
54	NCT00932451	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00932451. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
55	NCT00585195	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00585195. Abgerufen am 12.04.2017.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
56	NCT03088930	A Phase II Trial to Evaluate Crizotinib in the Neoadjuvant Setting in Patients With Surgically Resectable, ALK, ROS1, or MET-oncogene Positive Non-small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT03088930. Abgerufen am 01.06.2017.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-117 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 4-117 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ASCEND-4 (CLDK378A2301)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib im Vergleich zur Standardchemotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem, nicht-plattenepithelialem NSCLC im Stadium IIIB oder IV
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib im Vergleich zur Erstlinienchemotherapie mit Cisplatin/Pemetrexed bzw. Carboplatin/Pemetrexed bei nicht vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem, nicht-plattenepithelialem NSCLC im Stadium IIIB oder IV <u>Behandlungszuteilung:</u> Randomisierung der 376 Patienten im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2), Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) und vorheriger adjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein): - Interventionsgruppe (N = 189): Ceritinib (750 mg qd) - Vergleichsgruppe (N = 187): Cisplatin (75 mg/m^2) + Pemetrexed (500 mg/m^2) oder Carboplatin (AUC 5-6 mg * min/ml) + Pemetrexed (500 mg/m^2) jeweils am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus für 4 Zyklen, bei Patienten ohne Progress gefolgt von einer anschließenden Pemetrexed-Erhaltungstherapie (500 mg/m^2) jeweils am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus <u>Dauer der Behandlung:</u> Die Dauer der Behandlung war nicht vorgegeben und wurde bis zur Tumorprogression gemäß den RECIST-Kriterien, dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, einer Schwangerschaft, dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, dem Tod des Patienten oder der Therapiebeendigung durch den Prüfarzt oder den Patienten fortgesetzt. Auch nach der Progression konnten Patienten in beiden Studienarmen die Therapie mit der jeweiligen Studienmedikation weiter fortsetzen, wenn sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von einer Therapie profitierten. <u>Cross-over:</u> Patienten in der Vergleichsgruppe konnten bei Nachweis einer Tumorprogression gemäß den RECIST-Kriterien sowie der Bestätigung der Progression durch das BIRC auf die Behandlung mit Ceritinib wechseln.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien),	Insgesamt gab es drei Amendments des Studienprotokolls. Dabei ergaben sich die folgenden wesentlichen Änderungen:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	mit Begründung	Amendment 1 vom 27. August 2013: - nach Studienbeginn (Screening von 6 Patienten) - Beschränkung der Einschlusskriterien auf Patienten im Stadium IIIB, die nicht für eine multimodale Therapie in Betracht kommen, sowie Patienten im Stadium IV (zuvor Einschluss aller Patienten im Stadium IIIB oder IV) - veränderte Definition der Dauer des Ansprechens: anstelle der „Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen oder vollständigen Ansprechens bis zur Progression oder zum Tod durch die zugrundeliegende Krebserkrankung“ wird der Endpunkt durch die „Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen oder vollständigen Ansprechens bis zur Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache“ definiert, da die Bestimmung der Todesursache im Rahmen einer Studie oft schwierig ist Amendment 3 vom 11. Dezember 2015: - nach Studienbeginn (Randomisierung von 376 Patienten) - Ergänzung des intrakraniellen Tumoransprechens als einen der sekundären Endpunkte, um die Wirksamkeit von Ceritinib auf Hirnmetastasen zu untersuchen
4	Probanden / Patienten	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, nicht-plattenepithelialem NSCLC im Stadium IIIB oder IV, die bislang noch keine systemische Behandlung in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines nicht-plattenepithelialen NSCLC mit einem positiven Testergebnis für eine ALK-Genumlagerung basierend auf dem Ventana ICH Test 2. Patienten mit neu diagnostiziertem NSCLC im Stadium IIIB (ohne Indikation für eine definitive multimodale Therapie) oder Stadium IV oder Patienten mit rezidivierendem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, für das sie (mit Ausnahme einer adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie) noch keine systemische antineoplastische Therapie erhalten haben 3. Mindestens eine messbare Läsion gemäß den RECIST-Kriterien (Version 1.1); eine vorhergehend bestrahlte Läsion gilt nur dann als Zielläsion, wenn diese seit der Bestrahlung klare Zeichen einer Krankheitsprogression aufweist 4. Alter ≥ 18 Jahre 5. Vorherige neoadjuvante oder adjuvante systemische Therapie erlaubt, wenn das Rezidiv mehr als 12 Monate nach Therapieende auftrat; Toxizitäten bedingt durch frühere antineoplastische Therapien müssen bis zu einem CTCAE-Grad ≤ 1 abgeklungen sein (Ausnahme: Alopezie) 6. Bei der Screening-Visite müssen die folgenden Laborwerte vorliegen: - Leukozyten ≥ 4 x 10^9/l - Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1,5 x 10^9/l

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Thrombozyten ≥ 100 x 10^9/l - Hämoglobin ≥ 9 g/dl - Serum-Kreatinin < 1,5 mg/dl und/oder Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min nach der Cockcroft-Gault-Formel - Gesamtbilirubin < 1,5 x ULN (upper limit of normal); bei Patienten mit Gilbert-Syndrom: Gesamtbilirubin < 3,0 x ULN oder direktes Bilirubin < 1,5 x ULN - Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) < 2,5 x ULN; bei Patienten mit Lebermetastasen jeweils < 5 x ULN - Alkalische Phosphatase < 5,0 x ULN - Serumamylase ≤ 2 x ULN - Serumlipase ≤ ULN - Nüchternblutzucker ≤ 175 mg/dl 7. Während des Screenings müssen die folgenden Laborwerte im Normalbereich liegen bzw. auf den Normalbereich eingestellt werden: - Kalium - Magnesium - Phosphor - Calcium 8. Lebenserwartung ≥ 12 Wochen 9. ECOG-Performance-Status 0-2 10. Unterschriebene Einwilligungserklärung 11. Bereitschaft und Fähigkeit, den Behandlungsplan zu befolgen sowie an den Studienvisiten, den Labortests und den weiteren Studienabläufen teilzunehmen <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem der Trägerstoffe für Ceritinib (mikrokristalline Cellulose, Mannitol, Polyvinylpyrrolidon, kolloidales Siliziumdioxid, Magnesiumstearat) 2. Vorgeschichte einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Platin-haltige Medikamente, Pemetrexed oder einer der Trägerstoffe für diese Medikamente 3. Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung oder einer interstitiellen Pneumonitis einschließlich einer klinisch signifikanten Strahlenpneumonitis 4. Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen, die neurologisch instabil sind und in den 2 Wochen vor Studieneintritt zunehmende Dosen an Steroiden zur Kontrolle von ZNS-Symptomen benötigten 5. Vorgeschichte einer karzinomatösen Meningitis 6. Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung eine Radiotherapie der Lunge erhielten oder die sich noch nicht von Toxizitäten einer Radiotherapie erholt haben (bei einer Radiotherapie anderer anatomischer Lokalisationen gilt eine Grenze von 2 Wochen; eine palliative Radiotherapie von Knochenläsionen ist auch

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		innerhalb von 2 Wochen vor Behandlungsbeginn erlaubt) 7. Große chirurgische Eingriffe innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung (2 Wochen bei der Resektion von Hirnmetastasen) 8. Bestehen oder Vorgeschichte einer anderen malignen Erkrankung, die innerhalb der letzten 3 Jahre diagnostiziert wurde oder behandelt werden musste (Ausnahmen: vollständig entferntes Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder vollständig reseziertes Carcinoma in situ einer anderen Lokalisation) 9. Klinisch signifikante, unkontrollierte Herzerkrankung oder kardiales Ereignis innerhalb der letzten 6 Monate, z. B. - instabile Angina pectoris oder Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening - Vorgeschichte einer kongestiven Herzinsuffizienz (Klasse III-IV nach NYHA) - unkontrollierte Hypertonie, definiert als systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg - ventrikuläre Arrhythmie - andere kardiale Arrhythmie, die nicht durch eine medikamentöse Therapie kontrolliert wird - QTcF-Intervall > 470 ms 10. Beeinträchtigung der Magen-Darm-Funktion oder Vorliegen einer gastrointestinalen Erkrankung, die die Absorption von Ceritinib signifikant beeinträchtigen könnte (z. B. ulzerative Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, unkontrollierte Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder Malabsorptions-Syndrom) 11. Behandlung mit einem der folgenden Medikamente, die nicht mindestens eine Woche vor Beginn der Behandlung mit Ceritinib und für die Dauer der Studie unterbrochen werden kann: - potente Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4/5 - Medikamente mit einer geringen therapeutischen Breite, die vor allem über CYP3A4/5 und/oder CYP2C9 metabolisiert werden - Medikamente, die das QT-Intervall verlängern oder eine Torsades-de-pointes-Tachykardie induzieren können 12. Patienten, die gegenwärtig mit Warfarin (Coumadin®) oder anderen Coumarin-Derivaten behandelt werden 13. Einnahme instabiler oder zunehmender Dosen an Cortico-steroiden 14. Behandlung mit enzyminduzierenden Antiepileptika, die nicht mindestens eine Woche vor Beginn der Behandlung mit Ceritinib und für die Dauer der Studie unterbrochen werden kann 15. Schwangere oder stillende Frauen 16. Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung sowie für 3 Monate (im Kontrollarm für 6 Monate) nach Ende der Behandlung keine hocheffektive Verhütungs-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		methode verwenden 17. Sexuell aktive Männer, die während der Behandlung sowie für 3 Monate (im Kontrollarm für 6 Monate) nach Ende der Behandlung beim Geschlechtsverkehr kein Kondom tragen 18. Patienten mit anderen schweren, akuten oder chronischen Erkrankungen oder anomalen Laborwerten, die nach Einschätzung des Prüfarztes das Risiko einer Studienteilnahme erhöhen oder mit der Interpretation der Studienergebnisse interferieren könnten 19. Vorgeschichte einer Pankreatitis oder von durch eine Erkrankung des Pankreas bedingten erhöhten Amylase- oder Lipase-Werten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	134 Zentren in 27 Ländern (Australien, Brasilien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Indien, Irland, Italien, Japan, Kolumbien, Korea, Libanon, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Singapur, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, UK)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Interventionsgruppe (N = 189):</u> Ceritinib (750 mg qd) zur oralen Einnahme <u>Vergleichsgruppe (N = 187):</u> Nach Wahl des Prüfarztes: Cisplatin (75 mg/m^2) + Pemetrexed (500 mg/m^2) *oder* Carboplatin (AUC 5-6 mg * min/ml) + Pemetrexed (500 mg/m^2); verabreicht intravenös jeweils am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus für 4 Zyklen, bei Patienten ohne Progress gefolgt von einer anschließenden Pemetrexed-Erhaltungstherapie (500 mg/m^2) jeweils am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus Ceritinib sollte täglich möglichst zur gleichen Tageszeit eingenommen werden. Die Einnahme sollte dabei auf leeren Magen mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer leichten Mahlzeit erfolgen. Cisplatin, Carboplatin und Pemetrexed wurden entsprechend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation appliziert. Ein Wechsel zwischen Cisplatin und Carboplatin (sowie umgekehrt) bei Unverträglichkeit war erlaubt. Die Dauer der Behandlung war nicht vorgegeben und wurde bis zur Tumorprogression, inakzeptabler Toxizität, einer Schwangerschaft, dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, dem Tod oder der Therapiebeendigung durch den Prüfarzt oder den Patienten fortgesetzt. <u>Begleitmedikation</u> Patienten im Vergleichsarm erhielten eine Pemetrexed-Begleitmedikation mit Folsäure, Vitamin B12 und Corticosteroiden entsprechend den Vorgaben der Fachinformation. Dabei erhielten alle Patienten bereits ab Tag 7 vor der Randomisierung eine Prämedikation mit Folsäure und Vitamin B12. Bei Patienten, die in den Ceritinib-Arm randomisiert wurden, wurde diese Begleitmedikation am Tag der Randomisierung beendet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosisreduktionen und Therapieunterbrechungen Bei nicht zu tolerierenden Nebenwirkungen waren in beiden Studienarmen Dosisreduktionen oder Therapieunterbrechungen möglich. Eine Dosisreduktion unter 300 mg qd Ceritinib war allerdings nicht gestattet. Patienten, die auch diese Dosierung nicht tolerieren konnten, mussten die Therapie beenden. Im Vergleichsarm erfolgten eventuelle Dosisanpassungen entsprechend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation. Eine Dosisanpassung konnte dabei entweder nur für Pemetrexed bzw. für Cisplatin/Carboplatin oder für beide Komponenten der Kombinationstherapie erfolgen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Das primäre Zielkriterium war: 1. Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS), beurteilt durch das BIRC - Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache - Evaluation der Krankheitsprogression mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC) - falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation - bei Patienten, die eine neue antineoplastische Therapie begannen, wurde die Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor dem Beginn der neuen Therapie zensiert Das wichtigste sekundäre Zielkriterium war: 1. Gesamtüberleben (overall survival, OS) - Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache - falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontakts Weitere sekundäre Zielkriterien waren: 1. Tumoransprechen, erhoben durch Prüfarzt und BIRC: a) Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR), definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) als bestes Ansprechen gemäß den RECIST-Kriterien b) Krankheitskontrollrate (disease control rate, DCR), definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten partiellen Ansprechen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) oder einer stabilen Erkrankung (bzw. weder CR noch Krankheitsprogression bei Patienten ohne messbare Läsionen zu Studienbeginn) als bestes Ansprechen gemäß den RECIST-Kriterien c) Zeit bis zum ersten Ansprechen, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		eines bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR) Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation (bei Patienten ohne PFS-Ereignis) bzw. zum Zeitpunkt des maximalen Follow-ups (bei Patienten mit PFS-Ereignis) d) Dauer des Ansprechens, definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR) bis zur Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation - Tumorevaluation mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) 2. PFS, beurteilt durch den Prüfarzt - Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache - Evaluation der Krankheitsprogression mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt - falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation - bei Patienten, die eine neue antineoplastische Therapie begannen, wurde die Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor dem Beginn der neuen Therapie zensiert 3. Intrakranielles Tumoransprechen, erhoben durch das BIRC: a) Intrakranielle Gesamtansprechrate (overall intracranial response rate, OIRR), definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) von Hirnmetastasen als bestes Ansprechen gemäß den modifizierten RECIST-Kriterien b) Intrakranielle Krankheitskontrollrate (intracranial disease control rate, IDCR), definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten partiellen Ansprechen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) oder einer stabilen Erkrankung (bzw. weder CR noch Krankheitsprogression bei Patienten ohne messbare Hirnläsionen zu Studienbeginn) von Hirnmetastasen als bestes Ansprechen gemäß den modifizierten RECIST-Kriterien c) Dauer des intrakraniellen Ansprechens, definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR) von Hirnmetastasen bis zur intrakraniellen Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten intrakraniellen Tumorevaluation - Einschluss nur von Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Tumorevaluation mittels radiologischer Evidenz auf Basis der modifizierten RECIST-Kriterien (Version 1.1), die zu Studienbeginn eine Auswahl von bis zu 5 Hirnläsionen als Zielläsionen erlauben 4. Sicherheit - kontinuierliche Überwachung und Klassifikation unerwünschter Ereignisse nach NCI (National Cancer Institute) CTCAE Version 4.03 bis 30 Tage nach der letzten Behandlung 5. Patientenberichtete Zielgrößen - Erhebung mit Hilfe der Fragebögen EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13, EQ-5D und LCSS 6. Pharmakokinetik <u>Erhebungszeitpunkte</u> Tumorevaluation mittels radiologischer sowie photographischer Evidenz beim Screening, zu Beginn des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 33 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression Erhebung patientenberichteter Zielgrößen beim Screening, zu Beginn des 2. und des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 33 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression Auch bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung wurden für alle Patienten Daten in Bezug auf ihr Überleben sowie den Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie erhoben. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, erfolgten außerdem weiterhin Tumorevaluationen sowie die Erhebung patientenberichteter Zielgrößen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder einer Schwangerschaft.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Um die Wirksamkeit von Ceritinib auf Hirnmetastasen zu untersuchen, wurde mit Amendment 3 des Studienprotokolls vom 16. Oktober 2015 das intrakranielle Tumoransprechen als einer der sekundären Endpunkte ergänzt.
7	Fallzahl	Geplante Rekrutierungszahl: 348 Zahl der tatsächlich rekrutierten Patienten: 376 (189 Patienten erhielten Ceritinib und 187 Patienten eine Chemotherapie mit Cisplatin/Pemetrexed bzw. Carboplatin/Pemetrexed)
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde unter Berücksichtigung des primären Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“ bestimmt. Um eine Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 8 Monaten im Chemotherapie-Arm auf 12,94 Monate im Ceritinib-Arm bzw. ein Hazard Ratio von 0,62 mit einer Power von 90% und einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 nachweisen zu können, wurde eine Mindestzahl von 205 PFS-Ereignissen errechnet. Basierend auf der Annahme einer 24-monatigen Rekrutierungsperiode, einer zunehmenden Rekrutierungsrate in den ersten 6 Monaten bzw. einer stabilen Rekrutierungsrate von 15 Patienten pro Monat in den darauffolgenden Monaten, einer Dropout-Rate von 15% sowie einem Randomisierungs-Verhältnis von 1:1 ergab sich so ein Minimum von 348 zu rekrutierenden Patienten (Berechnung mit East 5.4 Software).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für den primären Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ war eine Interimsanalyse nach 72 PFS-Ereignissen sowie eine finale Auswertung nach 205 PFS-Ereignissen geplant. Um die Studie im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Ceritinib zum Zeitpunkt der Interimsanalyse vorzeitig beenden zu können, wurde eine beta spending Funktion generiert. Bei Eintreten von 72 PFS-Ereignissen resultierte daraus eine HR > 0,9211für einen möglichen Abbruch der Studie aufgrund von unzureichender Wirksamkeit von Ceritinib. Das globale α-Niveau von 2,5% wurde dabei mit Hilfe einer alpha spending Funktion kontrolliert. Für den wichtigsten sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden vier Auswertungen geplant: eine erste Interimsanalyse zum Zeitpunkt der PFS-Interimsanalyse, eine weitere Interims-analyse zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse, eine dritte Interimsanalyse nach 215 erwarteten Todesfällen sowie eine finale Analyse nach circa 253 erwarteten Todesfällen. Das globale α-Niveau von 2,5% wurde dabei mit Hilfe einer alpha spending Funktion nach Lan-DeMets (O’Brien-Fleming) kontrolliert. Bei Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ konnte die Studie vorzeitig beendet werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines IRT (Interactive Response Technology)-Systems.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und war stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2), Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) und vorheriger adjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Mit Hilfe des IRT-Systems wurde jedem Patienten eine Rando-misierungsnummer zugeteilt, durch die der Patient einem der beiden Studienarme zugewiesen wurde. Die Behandlungsfolge war dabei weder für das Studienpersonal noch für den Patienten vorherzusehen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines IRT-Systems. Nach Verifizierung aller verfügbaren Anforderungen kontaktierte das Studienpersonal des Zentrums das IRT-System, durch das der Patient einem der beiden Studienarme zugewiesen wurde. Die Behandlungsfolge war dabei weder für das Studienpersonal noch für den Patienten vorherzusehen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c)	Da es sich um eine offene Studie handelt, war sowohl Ärzten als auch Patienten die Zuteilung der Studienmedikation bekannt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es wurden folgende relevante Analysepopulationen festgelegt: 1. FAS (Full Analysis Set)-Population - Auswertung aller randomisierten Patienten entsprechend dem Intention-to-treat (ITT)-Prinzip 2. Sicherheitspopulation - Auswertung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation („as treated“) 3. PPS (Per-Protocol Set)-Population - Auswertung aller Patienten der FAS-Population, die eine adäquate Tumorevaluation zu Studienbeginn sowie mehr als 5 Wochen nach Studienbeginn hatten (es sei denn, eine Progression trat bereits vor diesem Zeitpunkt auf) und bei denen es zu keiner relevanten Protokollverletzung gekommen war - Relevante Protokollverletzungen waren z. B. • Negativer ALK-Mutationsstatus • keine histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines nicht-plattenepithelialen NSCLC • kein NSCLC im Stadium IIIB oder IV bzw. kein rezidivierendes lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC • Vorbehandlung mit einer systemischen antineoplastischen Therapie (Ausnahme: neoadjuvante oder adjuvante Therapie mehr als 12 Monate vor dem Rezidiv) • Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen, die neurologisch instabil sind und in den 2 Wochen vor Studieneintritt zunehmende Dosen an Steroiden zur Kontrolle von ZNS-Symptomen benötigten • Vorgeschichte einer karzinomatösen Meningitis • ECOG-Performance-Status 3 oder 4 beim Screening • Auswahl von vorhergehend bestrahlten Läsionen ohne klare Zeichen einer Krankheitsprogression als Zielläsionen gemäß RECIST <u>Statistische Methoden zur Bewertung relevanter Zielkriterien:</u> 1. Progressionsfreies Überleben - Schätzung des progressionsfreien Überlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels eines Log-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		rank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2), Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) und vorheriger adjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein) mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 2. Gesamtüberleben - Schätzung des Gesamtüberlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels eines Log-rank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2), Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) und vorheriger adjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein) mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 3. Gesamtansprechrate (ORR) / Krankheitskontrollrate (DCR) - Angabe des Anteils der Patienten mit ORR/DCR - p-Wert für den Gruppenvergleich basierend auf einem Chi-Quadrat-Test 4. Intrakranielle Gesamtansprechrate (OIRR) / Intrakranielle Krankheitskontrollrate (IDCR) - Angabe des Anteils der Patienten mit OIRR/IDCR - p-Wert für den Gruppenvergleich basierend auf einem Chi-Quadrat-Test 5. Zeit bis zum ersten Ansprechen - Schätzung der Zeit bis zum ersten Ansprechen mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode 6. Dauer des (intrakraniellen) Ansprechens - Schätzung der Dauer des Ansprechens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode (nur Responder) 7. Sicherheit - Zusammenfassung der Daten mittels deskriptiver Statistik - Schätzung der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels eines Log-rank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2), Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) und vorheriger adjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein) mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 8. Patientenberichtete Zielgrößen - Schätzung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels eines Log-rank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2), Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) und vorheriger adjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein) mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen:</u> Für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben wurden a priori geplante Subgruppenanalysen zu den folgenden Subgruppenmerkmalen dargestellt: - Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) - Geschlecht (männlich vs. weiblich) - ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) - Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) - Vorherige adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein) - Geographische Region (Südamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik) - Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. schwarz vs. andere) - Raucherstatus (Nie-Raucher vs. Ex-Raucher vs. Raucher) Für das progressionsfreie Überleben erhoben durch das BIRC wurde außerdem eine Analyse des Effekts in den folgenden präspezifizierten Subgruppen durchgeführt: - Tumorlast, evaluiert durch das BIRC (SOD der Zielläsionen < Median vs. SOD der Zielläsionen ≥ Median) - Hirnmetastasen zu Studienbeginn, evaluiert durch das BIRC gemäß den RECIST-Kriterien Version 1.1 (vorhanden vs. nicht vorhanden) Für sicherheitsrelevante Endpunkte wurden a priori geplante Subgruppenanalysen zu den folgenden Merkmalen durchgeführt: - Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) - Geschlecht (männlich vs. weiblich) - ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) - Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) - Vorherige adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein) - Geographische Region (Südamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik) - Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. schwarz vs. andere) Für die Endpunkte aus den Komplexen „Tumoransprechen“, „Krankheitssymptomatik“, „Gesundheitszustand“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Verträglichkeit“ wurden – sofern noch nicht a priori geplant – Subgruppenanalysen zu den folgenden Charakteristika post hoc durchgeführt: - Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) - Geschlecht (männlich vs. weiblich) - ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) - Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) - Geographische Region (Südamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sensitivitätsanalysen: Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurden die folgenden a priori geplanten Sensitivitätsanalysen durchgeführt: - Wiederholung der primären Auswertung (basierend auf der Tumorevaluation durch das BIRC) basierend auf der Tumorevaluation durch den Prüfarzt - Wiederholung der primären Auswertung unter Berücksichtigung der Randomisierungsstrata aus der klinischen Datenbank - Wiederholung der primären Auswertung mit Hilfe einer unstratifizierten Analyse (Cox-Modell und Logrank-Test) - Auswertung des progressionsfreien Überlebens basierend auf Progressionsereignissen festgestellt entweder durch das BIRC oder den Prüfarzt (je nachdem, welches Ereignis früher eintrat) - Wiederholung der primären Auswertung unter Berücksichtigung des Beginns einer neuen antineoplastischen Therapie als Ereignis - Wiederholung der primären Auswertung ohne Berücksichtigung des Beginns einer neuen antineoplastischen Therapie als Zensierungsgrund, da auch nach dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie weiterhin Tumorevaluationen erfolgten - Wiederholung der primären Auswertung unter Berücksichtigung einer Progression nach zwei fehlenden Tumorevaluationen als Ereignis (nur wenn bei mehr als 2% der Patienten in einem der Behandlungsarme mindestens zwei fehlende Tumorevaluationen vor dem PFS Ereignis vorlagen) Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden die folgenden präspezifizierten Sensitivitätsanalysen dargestellt: - Wiederholung der primären Auswertung für die PPS-Population - Wiederholung der primären Auswertung bei gleichzeitiger Adjustierung des Modells für verschiedene Kovariaten wie Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium, Region und Abstammung - Adjustierung des Cross-over-Effekts mit Hilfe der RPSFT (rank-preserving structural failure time)-Methode (188;189) Auch für den Endpunkt „Tumoransprechen“ (ORR, DCR, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens) wurde eine Auswertung basierend auf den Tumorevaluationen durch das BIRC sowie den Prüfarzt durchgeführt. Adjustierung für multiples Testen: Die Auswertung des wichtigsten sekundären Endpunkts „Gesamtüberleben“ sollte nur bei Nachweis eines signifikanten Unterschieds in Bezug auf den primären Endpunkt erfolgen (hierarchische Testprozedur). Außerdem wurde für die Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“ und „Gesamtüberleben“ über alles Interimsanalysen das globale α-Niveau von 2,5% mit Hilfe einer alpha spending Funktion kontrolliert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl der randomisierten Patienten - Ceritinib: n = 189 - Chemotherapie: n = 187 b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten: - Ceritinib: n = 189 - Chemotherapie: n = 175 c) Anzahl der bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten: - Ceritinib: n = 189 - Chemotherapie: n = 187
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Anzahl der Patienten, die die Therapie zum Zeitpunkt der Primäranalyse am 24. Juni 2016 beendet hatten: 1. Ceritinib: 94 von 189 (49,7%) - Krankheitsprogression: n = 51 - Tod: n = 9 - unerwünschtes Ereignis: n = 15 - Entscheidung des behandelnden Arztes: n = 7 - Entscheidung des Patienten: n = 7 - sonstige Gründe: n = 5 2. Chemotherapie: 157 von 187 (84,0%) - Krankheitsprogression: n = 94 - Tod: n = 11 - unerwünschtes Ereignis: n = 18 - Entscheidung des behandelnden Arztes: n = 11 - Entscheidung des Patienten: n = 23 - sonstige Gründe: n = 0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der Einschreibungszeitraum war zwischen Juli 2013 und April 2015. Die Primäranalyse fand am 24. Juni 2016 statt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

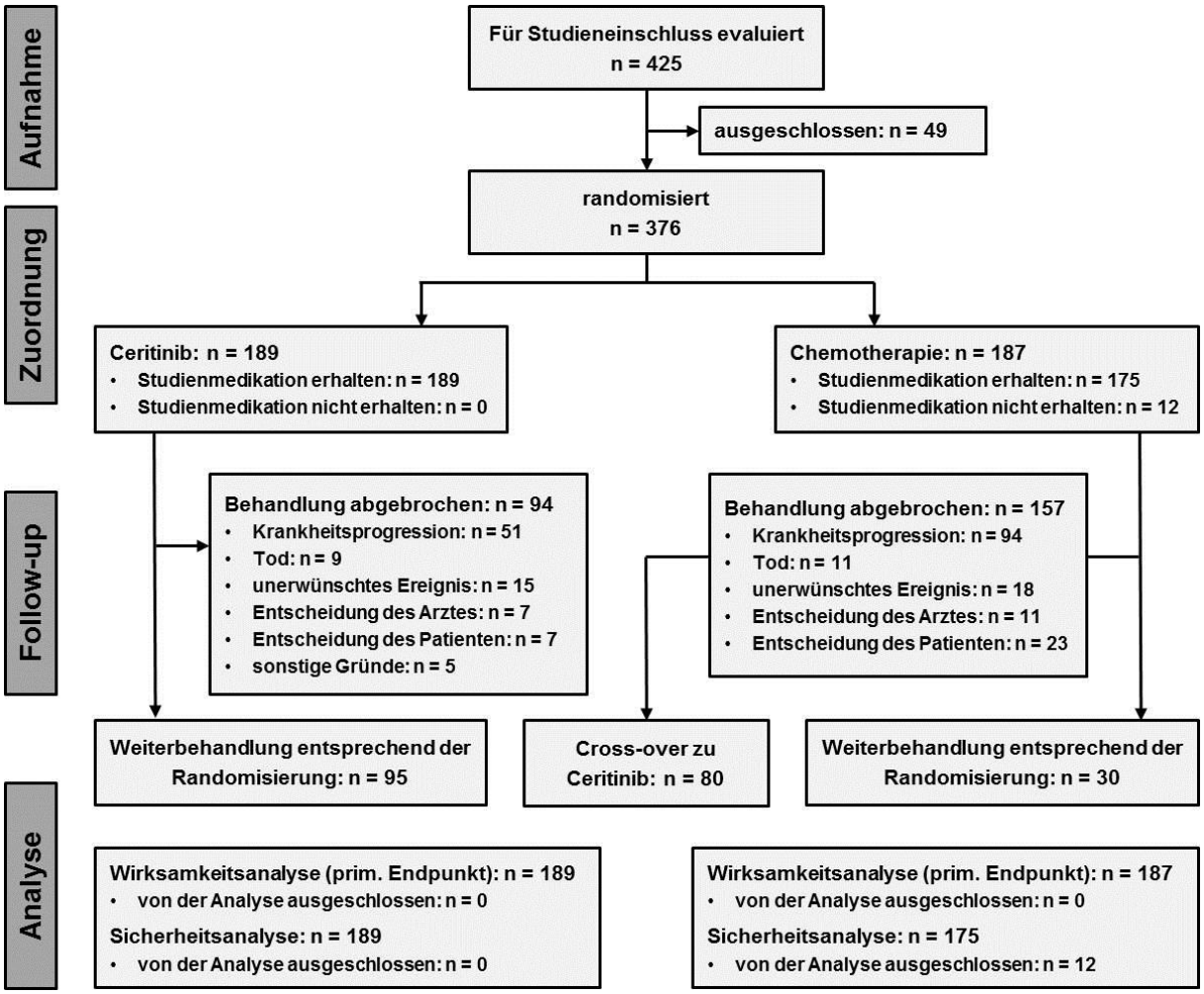

Abbildung 4-73: Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie ASCEND-4 (Primäranalyse vom 24. Juni 2016)

Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROFILE 1014 (A8081014)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Nachweis der Überlegenheit von Crizotinib im Vergleich zur Erstlinienchemotherapie mit Cisplatin/Pemetrexed bzw. Carboplatin/Pemetrexed hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens bei Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-plattenepithelialem NSCLC und einer Translokation oder Inversion des ALK-Genlocus
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Crizotinib im Vergleich zur Erstlinienchemotherapie mit Cisplatin/Pemetrexed bzw. Carboplatin/Pemetrexed bei Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-plattenepithelialem NSCLC und einer Translokation oder Inversion des ALK-Genlocus <u>Behandlungszuteilung:</u> Randomisierung der 343 Patienten im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 / 1 vs. 2), Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch) und Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden): - Interventionsgruppe (N = 172): Crizotinib (250 mg bid) - Vergleichsgruppe (N = 171): Cisplatin (75 mg/m^2) + Pemetrexed (500 mg/m^2) oder Carboplatin (AUC 5-6 mg * min/ml) + Pemetrexed (500 mg/m^2) jeweils am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus <u>Dauer der Behandlung:</u> Die Behandlung erfolgte bis zur Tumorprogression, dem Tod des Patienten, dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Patienten im Crizotinib-Arm konnten die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation auch nach der Progression weiter fortsetzen, wenn sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von einer Therapie profitierten. Crizotinib-Arm: keine maximale Behandlungsdauer Chemotherapie-Arm: maximal 6 Zyklen à 21 Tage <u>Cross-over:</u> Patienten in der Vergleichsgruppe konnten bei Nachweis einer Tumorprogression gemäß den RECIST-Kriterien erhoben durch das unabhängige Expertenkomitee auf die Behandlung mit Crizotinib wechseln.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien),	Insgesamt gab es acht Amendments des Studienprotokolls. Dabei ergaben sich die folgenden wesentlichen Änderungen:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	mit Begründung	Amendment 4 vom 10. Juni 2011: - Ergänzung von „Nierenerkrankung im Endstadium unter Hämodialyse“ zum Ausschlusskriterium 17 Amendment 5 vom 22. Mai 2012: - Festlegung der oberen Altersgrenze in Indien auf 65 Jahre auf Anforderung der indischen Gesundheitsbehörde - Ergänzung der Krankheitskontrollrate nach 12 Wochen sowie der Zeit bis zum Tumoransprechen als Zielkriterien Amendment 8 vom 19. Dezember 2013: - Ergänzung des intrakraniellen Tumoransprechens als Zielkriterium, um die Wirksamkeit von Crizotinib auf Hirnmetastasen zu untersuchen
4	Probanden / Patienten	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-plattenepithelialem NSCLC, die bislang noch keine systemische Behandlung in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Histologisch oder zytologisch gesicherte Diagnose eines lokal fortgeschrittenen, nicht zur lokalen Behandlung geeigneten, rezidivierenden oder metastasierenden, nicht-plattenepithelialen NSCLC 2. Positives Testergebnis für eine Translokation oder Inversion des ALK-Genlocus mittels FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung)-Test 3. Keine vorherige systemische Behandlung der lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Erkrankung mit Ausnahme einer vorherigen adjuvanten Chemotherapie im Stadium I-III oder einer kombinierten Radio-Chemotherapie bei lokal fortgeschrittener Erkrankung, wenn diese mindestens 12 Monate vor dokumentierter Krankheitsprogression abgeschlossen wurde 4. Patienten mit Hirnmetastasen, wenn diese behandelt und neurologisch stabil waren, die keinen anhaltenden Bedarf an Corticosteroiden z. B. Dexamethason für mindestens 2 Wochen hatten und keine kontraindizierten Medikamente der Ausschlusskriterien 12-14 einnahmen 5. Jegliche größere Operationen müssen mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn abgeschlossen sein. Vorhergehende Bestrahlung (außer palliative) oder kleinere chirurgische Eingriffe/Verfahren müssen mindestens 2 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung abgeschlossen sein. Palliative Bestrahlung muss 48 Stunden vor Therapiebeginn mit Crizotinib abgeschlossen sein. Jede akute Toxizität muss auf $\leq$ Grad 1 abgeklungen sein (außer Haarausfall). 6. Messbare Läsionen entsprechend den RECIST-Kriterien (Version 1.1) 7. Weibliche oder männliche Patienten, 18 Jahre oder älter (in Japan war die Zustimmung eines gesetzlichen Vertreters für alle eingeschlossenen Patienten unter 20 Jahren erforderlich; für in Indien eingeschlossene Patienten war die obere

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Altersgrenze 65 Jahre). 8. ECOG-Performance-Status 0-2 9. Ausreichende Organfunktion, definiert nach den folgenden Kriterien: - AST und ALT ≤ 2,5 x ULN oder AST und ALT ≤ 5 x ULN bei Leberfunktionsstörungen infolge zugrundeliegender Tumorerkrankung - Gesamtbilirubin ≤ 1,5 x ULN - Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1,5 x 10^9/l - Thrombozyten ≥ 100 x 10^9/l - Hämoglobin ≥ 9,0 g/dl - Kreatinin-Clearance (basierend auf modifizierter Cockcroft-Gault Formel) ≥ 60 ml/min 10. Nachweis einer persönlich unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung, aus der hervorgeht, dass der Patient (oder ein gesetzlicher Vertreter) über alle einschlägigen Punkte der Studie vor der Aufnahme in die Studie informiert wurde 11. Bereitschaft und Fähigkeit, die geplanten Kontrolltermine, Behandlungspläne, Laboruntersuchungen und andere studienbedingte Maßnahmen zu befolgen 12. Patienten im gebärfähigen Alter müssen zugestimmt haben, während der gesamten Studie und 90 Tage nach der letzten Dosis der zugeteilten Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anzuwenden (bei männlichen Patienten im Chemotherapie-Arm bis 180 Tage nach der letzten Behandlung). <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Patienten, die derzeit in einer anderen klinischen Studie behandelt werden bzw. die gleichzeitig Mitarbeiter oder verwandt mit Mitarbeitern der Studienzentren sind 2. Vorherige Therapie mit einem ALK-Inhibitor 3. Rückenmarkskompression (Ausnahme: gute Schmerzkontrolle unter Behandlung sowie eine stabile oder wiederhergestellte neurologische Funktion) 4. Karzinomatöse Meningitis oder Erkrankungen der weichen Hirnhaut 5. Jede der folgenden Erkrankungen drei Monate vor Behandlungsbeginn in der Studie: Herzinfarkt, schwere/instabile Angina pectoris, koronarer/peripherer arterieller Bypass oder Schlaganfall einschließlich transitorische ischämische Attacke (angemessene Behandlung mit Antikoagulantien erlaubt) 6. Andauernde Herzinsuffizienz 7. Andauernde Herzrhythmusstörungen vom CTCAE-Grad ≥ 2, unkontrolliertes Vorhofflimmern jeglichen Schweregrades oder QTc-Intervall > 470 ms (gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine QT-Verlängerung verursachen, nicht empfohlen) 8. Periphere Neuropathie mit CTCAE-Grad ≥ 1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		9. Vorgeschichte einer disseminierten/bilateralen interstitiellen Fibrose oder einer interstitiellen Lungenerkrankung oder vorhandene interstitielle Fibrose oder interstitielle Lungenerkrankung der Grade 3 oder 4, einschließlich Lungenentzündung, allergische Alveolitis, interstitielle Pneumonie oder Lungenerkrankung, Bronchiolitis obliterans und Lungenfibrose (Ausnahme: Vorgeschichte einer Strahlenpneumonitis) 10. Vorherige Behandlung mit Crizotinib 11. Schwangerschaft oder Stillzeit 12. Verwendung von Medikamenten oder Lebensmitteln, die bekanntlich starke Inhibitoren von CYP3A4 sind, innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis von Crizotinib, einschließlich Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Troleandomycin, Voriconzole und Grapefruit oder Grapefruitsaft; Verwendung von Amprenavir, Delavirdin, Diltiazem, Erythromycin, Miconazol und Verapamil (äußere Anwendung dieser Medikamente erlaubt) 13. Verwendung von Medikamenten, die bekanntlich starke CYP3A4-Induktoren sind, innerhalb von 12 Tagen vor der ersten Dosis von Crizotinib, einschließlich Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampin, und Johanniskraut; Verwendung von Rifapentin, Tipranavir und Ritonavir 14. Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die CYP3A4-Substrate mit eingeschränkter therapeutischer Breite sind, einschließlich Dihydroergotamin, Ergotamin, Pimozid, Astemizol, Cisaprid und Terfenadin; Verwendung von Aripiprazol, Halofantrin und Triazolam 15. Vorherige andere Krebserkrankung innerhalb der letzten 3 Jahre (Ausnahme: Nicht-Melanom-Hautkrebs oder lokal begrenzter Gebärmutterhalskrebs oder lokalisierter und mutmaßlich geheilter Prostatakrebs) 16. Bekannte HIV-Infektion 17. Sonstige schwere akute oder chronische Erkrankungen (einschließlich schwerer Magen-Darm-Erkrankungen wie Durchfall oder Darmgeschwür) oder psychiatrische Erkrankungen oder eine Nierenerkrankung im Endstadium unter Hämodialyse oder Laboranomalien, die nach Einschätzung des Prüfarztes und/oder des Sponsors mit einem erhöhten Risiko einer Studienteilnahme oder einer Verabreichung der Studienmedikation verbunden sind
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	169 Zentren in 31 Ländern (Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Deutschland, Finnland, Frankreich, Hongkong, Indien, Irland, Italien, Japan, Kanada, Luxemburg, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Peru, Portugal, Russland, Schweiz, Singapur, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, UK, Ukraine, USA)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Interventionsgruppe (N = 172):</u> Crizotinib (250 mg bid) zur oralen Einnahme <u>Vergleichsgruppe (N = 171):</u> Nach Wahl des Prüfarztes: Cisplatin (75 mg/m^2) + Pemetrexed (500 mg/m^2) *oder* Carboplatin (AUC 5-6 mg * min/ml) + Pemetrexed (500 mg/m^2); verabreicht intravenös jeweils am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus für maximal 6 Zyklen Die Behandlung erfolgte bis zur Tumorprogression, dem Tod des Patienten, dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Patienten im Crizotinib-Arm konnten die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation auch nach der Progression weiter fortsetzen, wenn sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von einer Therapie profitierten Im Chemotherapie-Arm war die Dauer der Behandlung auf maximal 6 Zyklen à 21 Tage beschränkt. <u>Begleitmedikation</u> Patienten im Vergleichsarm erhielten eine Pemetrexed-Begleitmedikation mit Folsäure, Vitamin B12 und Corticosteroiden. Dabei erhielten alle Patienten bereits ab Tag 7 vor der ersten Dosis eine Prämedikation mit Folsäure und Vitamin B12. Bei Patienten, die in den Crizotinib-Arm randomisiert wurden, wurde diese Begleitmedikation nach der Randomisierung beendet. <u>Dosisreduktionen und Therapieunterbrechungen</u> Bei nicht zu tolerierenden Nebenwirkungen waren in beiden Studienarmen Dosisreduktionen oder Therapieunterbrechungen möglich.
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	<u>Das primäre Zielkriterium war:</u> 1. Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) - Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache - Evaluation der Krankheitsprogression mittels radiologischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee - falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation - bei Patienten, die eine neue antineoplastische Therapie begannen, wurde die Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor dem Beginn der neuen Therapie zensiert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäre Zielkriterien waren: 1. Gesamtüberleben (overall survival, OS) - Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache - falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontakts 2. Tumoransprechen: a) Gesamtansprechrate (ORR), definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) als bestes Ansprechen gemäß den RECIST-Kriterien b) Krankheitskontrollrate (DCR), definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten partiellen Ansprechen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) oder einer stabilen Erkrankung als bestes Ansprechen gemäß den RECIST-Kriterien c) Dauer des Ansprechens, definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR) bis zur Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation - Tumorevaluation mittels radiologischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee 3. Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 und 12 Monaten - geschätzt mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode Erhebungszeitpunkte Tumorevaluation mittels radiologischer Evidenz beim Screening sowie danach alle 6 Wochen bis zur Progression (Ausnahme: Hirnmetastasen wurden nur dann alle 6 Wochen bewertet, wenn diese schon zu Studienbeginn vorhanden waren, ansonsten alle 12 Wochen; Knochenmetastasen wurden alle 12 Wochen bewertet) Auch bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung wurden für alle Patienten alle 2 Monate Daten in Bezug auf ihr Überleben sowie den Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie bis zum Tod oder 18 Monate nach Randomisierung des letzten Patienten erhoben.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Mit Amendment 5 des Studienprotokolls vom 22. Mai 2012 wurden die Krankheitskontrollrate nach 12 Wochen sowie die Zeit bis zum Tumoransprechen als Zielkriterien ergänzt. Um die Wirksamkeit von Crizotinib auf Hirnmetastasen zu untersuchen, wurde mit Amendment 8 des Studienprotokolls vom 19. Dezember 2013 außerdem das intrakranielle Tumoransprechen als Zielkriterum ergänzt.
7	Fallzahl	Geplante Rekrutierungszahl: 334 Zahl der tatsächlich rekrutierten Patienten: 343

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde unter Berücksichtigung des primären Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“ bestimmt. Um eine Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 6 Monaten im Chemotherapie-Arm auf 9 Monate im Crizotinib-Arm bzw. ein Hazard Ratio von 0,50 mit einer Power von 85% und einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 nachweisen zu können, wurde eine Mindestzahl von 229 PFS-Ereignissen errechnet. Unter der weiteren Annahme einer ungleichmäßigen Patienten-Rekrutierung über eine ungefähre Dauer von 25 Monaten und einem Follow-up von mindestens 8 Monaten nach Randomisierung des letzten Patienten ergab sich eine Gesamtzahl von 294 Patienten. Um außerdem zensierte Ereignisse z. B. durch mögliche Unstimmigkeiten zwischen Prüfarzt und dem unabhängigen Expertenkomitee zu berücksichtigen, wurden zusätzliche 40 Patienten eingeplant. Insgesamt ergab sich somit ein Minimum von 334 zu rekrutierenden Patienten für die Randomisierung (167 Patienten pro Studienarm).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimsanalyse war nach Eintreten von 103 PFS-Ereignissen basierend auf der Bewertung durch das unabhängige Expertenkomitee geplant. Zweck der Interimsanalyse war eine vorzeitige Beendigung der Studie bei unzureichender Wirksamkeit von Crizotinib, eine Bewertung der Sicherheit und eine mögliche Neuberechnung der Stichprobengröße. Bei Eintreten von 103 PFS-Ereignissen resultierte daraus eine HR > 0,9303 für einen möglichen Abbruch der Studie aufgrund von unzureichender Wirksamkeit von Crizotinib, wobei die Wahrscheinlichkeit für einen vorzeitigen Abbruch der Studie aus diesem Grund bei circa 64% lag. Eine Beendigung der Studie aufgrund einer klaren Überlegenheit von Crizotinib war nicht geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung mittels Interactive Voice Response System (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Permutierte Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 / 1 vs. 2), Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch) und Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung mittels Interactive Voice Response System (IVRS)
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die	Die Randomisierung erfolgte zentral mit Hilfe eines IVRS, die Rekrutierung und Zuteilung der Patienten wurde durch das jeweilige Studienzentrum vorgenommen. Im Vergleichsarm erfolgte die Wahl zwischen einer Chemotherapie aus Cisplatin/Pemetrexed und Carboplatin/Pemetrexed

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	nach der Randomisierung durch den Prüfarzt.
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?	Da es sich um eine offene Studie handelt, war sowohl Ärzten als auch Patienten die Zuteilung der Studienmedikation bekannt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es wurden folgende relevante Analysepopulationen festgelegt: 1. FAS (Full Analysis Set)-Population - Auswertung aller randomisierten Patienten entsprechend dem ITT-Prinzip 2. Sicherheitspopulation - Auswertung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation („as treated“) <u>Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien:</u> 1. Progressionsfreies Überleben - Schätzung des progressionsfreien Überlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels eines Log-rank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 / 1 vs. 2), Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch) und Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 2. Gesamtüberleben - Schätzung des Gesamtüberlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode (inklusive Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 und 12 Monaten) - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels eines Log-rank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 / 1 vs. 2), Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch) und Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 3. Gesamtansprechrate (ORR) / Krankheitskontrollrate (DCR) - Angabe des Anteils der Patienten mit ORR/DCR - p-Wert für den Gruppenvergleich basierend auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 / 1 vs. 2), Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch) und Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) mit einem zweiseitigen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Signifikanzniveau von 0,05 sowie aus einem unstratifizierten Test (z. B. nach Pearson) mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen:</u> Für alle patientenrelevanten Endpunkte wurden Subgruppen-analysen zu den folgenden Subgruppenmerkmalen durchgeführt: - Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) - Geschlecht (männlich vs. weiblich) - ECOG-Performance-Status (0 / 1 vs. 2) - Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) - Geographische Region (Europa vs. Nordamerika vs. Asien vs. andere) - Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch) <u>Sensitivitätsanalysen:</u> Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurden die folgenden a priori geplanten Sensitivitätsanalysen durchgeführt: - Wiederholung der primären Auswertung mit Hilfe einer unstratifizierten Analyse (Cox-Modell und Logrank-Test) - Wiederholung der primären Auswertung ohne Berücksich-tigung des Beginns einer neuen antineoplastischen Therapie oder einer längeren zeitlichen Lücke zwischen zwei Tumorevaluationen als Zensierungsgrund
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl der randomisierten Patienten - Crizotinib: n = 172 - Chemotherapie: n = 171 b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten: - Crizotinib: n = 171 - Chemotherapie: n = 169 c) Anzahl der bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten: - Crizotinib: n = 172 - Chemotherapie: n = 171
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Anzahl der Patienten, die die Therapie zum Zeitpunkt der Primäranalyse am 30. November 2013 beendet hatten: 1. Crizotinib: 92 von 172 - Krankheitsprogression: n = 52 - Tod: n = 6 - unerwünschtes Ereignis: n = 12 - Verschlechterung des Gesundheitszustandes: n = 12 - Rückzug der Einwilligungserklärung: n = 9 - sonstige Gründe: n = 1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		2. Chemotherapie: 61 von 171 - Krankheitsprogression: n = 25 - Tod: n = 4 - unerwünschtes Ereignis: n = 16 - Verschlechterung des Gesundheitszustandes: n = 6 - Rückzug der Einwilligungserklärung: n = 3 - sonstige Gründe: n = 7
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der Einschreibungszeitraum war zwischen Januar 2011 und Juli 2013. Die Primäranalyse fand am 30. November 2013 statt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde nach Ablauf der Nachbeobachtungszeit beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

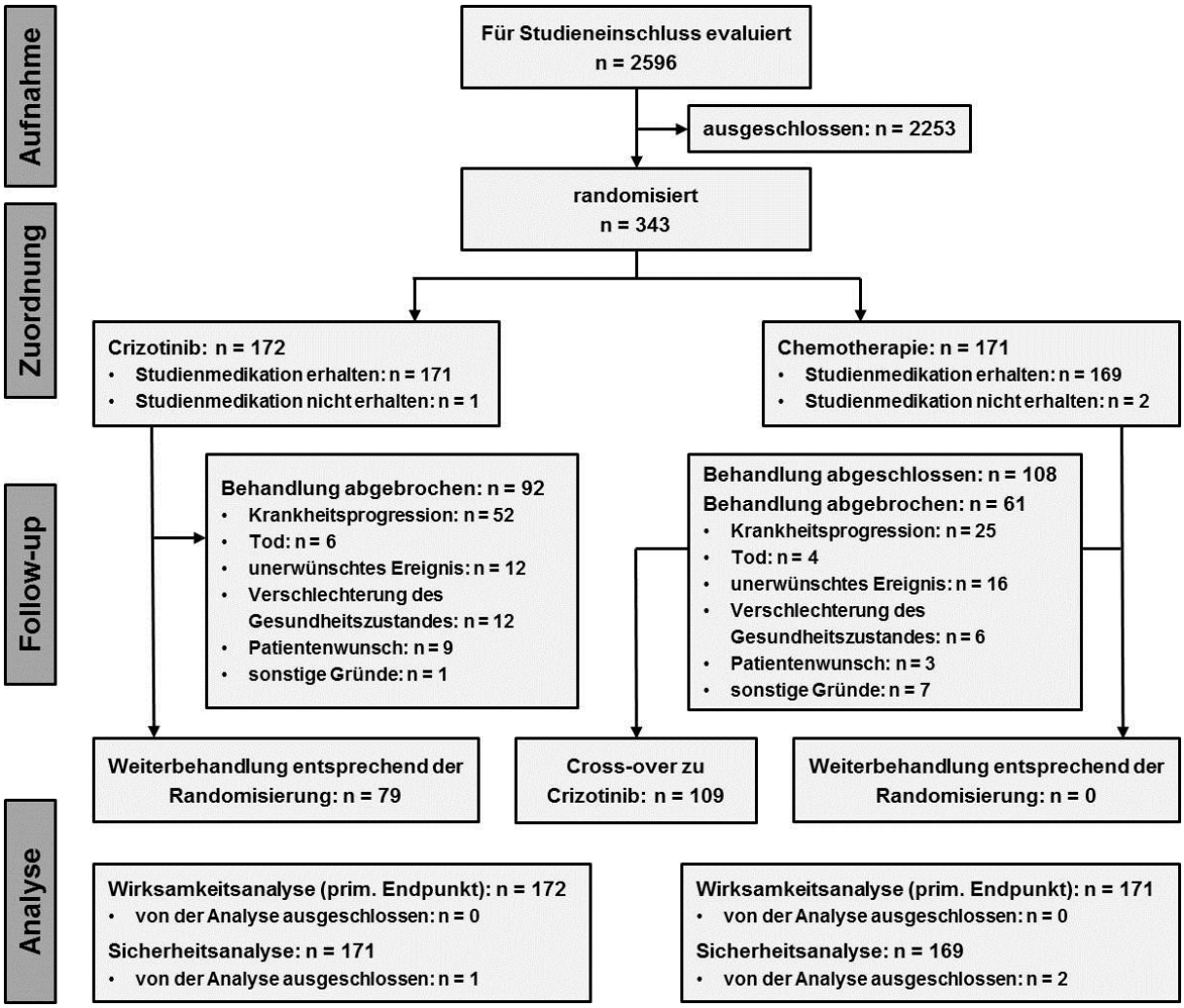

Abbildung 4-74: Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie PROFILE 1014 (Primäranalyse vom 30. November 2013)

Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROFILE 1029 (A8081029)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Nachweis der Überlegenheit von Crizotinib im Vergleich zur Erstlinienchemotherapie mit Cisplatin/Pemetrexed bzw. Carboplatin/Pemetrexed hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens bei ostasiatischen Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-plattenepithelialem NSCLC und einer Translokation oder Inversion des ALK-Genlocus
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Crizotinib im Vergleich zur Erstlinienchemotherapie mit Cisplatin/Pemetrexed bzw. Carboplatin/Pemetrexed bei ostasiatischen Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-plattenepithelialem NSCLC und einer Translokation oder Inversion des ALK-Genlocus <u>Behandlungszuteilung:</u> Randomisierung der 207 Patienten im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 / 1 vs. 2), Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) und Ethnie (Han-chinesisch vs. andere): - Interventionsgruppe (N = 104): Crizotinib (250 mg bid) - Vergleichsgruppe (N = 103): Cisplatin (75 mg/m^2) + Pemetrexed (500 mg/m^2) oder Carboplatin (AUC 5-6 mg * min/ml) + Pemetrexed (500 mg/m^2) jeweils am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus <u>Dauer der Behandlung:</u> Die Behandlung erfolgte bis zur Tumorprogression, dem Tod des Patienten, dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Patienten im Crizotinib-Arm konnten die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation auch nach der Progression weiter fortsetzen, wenn sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von einer Therapie profitierten. Crizotinib-Arm: keine maximale Behandlungsdauer Chemotherapie-Arm: maximal 6 Zyklen à 21 Tage <u>Cross-over:</u> Patienten in der Vergleichsgruppe konnten bei Nachweis einer Tumorprogression gemäß den RECIST-Kriterien auf die Behandlung mit Crizotinib wechseln.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben verfügbar.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	Erwachsene Patienten aus Ostasien mit ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-plattenepithelialem NSCLC, die bislang noch keine systemische Behandlung in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Alter: 18-70 Jahre 2. Histologisch oder zytologisch gesicherte Diagnose eines lokal fortgeschrittenen, nicht zur lokalen Behandlung geeigneten, rezidivierenden oder metastasierenden, nicht-plattenepithelialen NSCLC 3. Positives Testergebnis für eine Translokation oder Inversion des ALK-Genlocus 4. Keine vorherige systemische Behandlung einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Erkrankung 5. Patienten mit Hirnmetastasen, wenn diese behandelt und für mindestens 2 Wochen neurologisch stabil waren und keine in den Ausschlusskriterien genannten, kontraindizierten Medikamente eingenommen wurden 6. Nachweis einer persönlich unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung sowie Bereitschaft und Fähigkeit, die geplanten Kontrolltermine, Behandlungspläne, Laboruntersuchungen und andere studienbedingte Maßnahmen wie das Ausfüllen der Fragebögen zur Erfassung patientenberichteter Zielgrößen zu befolgen <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Gleichzeitige Behandlung in einer anderen klinischen Studie 2. Vorherige Therapie mit einem ALK-Inhibitor 3. Jede der folgenden Erkrankungen drei Monate vor Behandlungsbeginn in der Studie: Herzinfarkt, schwere/instabile Angina pectoris, koronarer/peripherer arterieller Bypass oder Schlaganfall einschließlich transitorische ischämische Attacke (angemessene Behandlung mit Antikoagulantien erlaubt) 4. Andauernde Herzrhythmusstörungen vom CTCAE-Grad ≥ 2, unkontrolliertes Vorhofflimmern jeglichen Schweregrades oder QTc-Intervall > 470 ms 5. Schwangerschaft oder Stillzeit 6. Verwendung von Medikamenten oder Lebensmitteln, die bekanntlich starke Induktoren/Inhibitoren von CYP3A4 sind, oder gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die CYP3A4-Substrate mit eingeschränkter therapeutischer Breite sind 7. Bekannte HIV-Infektion 8. Vorgeschichte einer disseminierten/bilateralen interstitiellen Fibrose oder einer interstitiellen Lungenerkrankung oder vorhandene interstitielle Fibrose oder interstitielle Lungenerkrankung der Grade 3 oder 4, einschließlich Lungenentzündung, allergische Alveolitis, interstitielle Pneumonie oder Lungenerkrankung, Bronchiolitis obliterans und Lungenfibrose (Ausnahme: Vorgeschichte einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Strahlenpneumonitis) 9. Sonstige schwere akute oder chronische Erkrankungen (einschließlich schwerer Magen-Darm-Erkrankungen wie Durchfall oder Darmgeschwür) oder psychiatrische Erkrankungen oder eine Nierenerkrankung im Endstadium unter Hämodialyse oder Laboranomalien, die nach Einschätzung des Prüfarztes und/oder des Sponsors mit einem erhöhten Risiko einer Studienteilnahme oder einer Verabreichung der Studienmedikation verbunden sind
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	35 Zentren in 5 Ländern (China, Hongkong, Malaysia, Taiwan, Thailand)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Interventionsgruppe (N = 104):</u> Crizotinib (250 mg bid) zur oralen Einnahme <u>Vergleichsgruppe (N = 103):</u> Nach Wahl des Prüfarztes: Cisplatin (75 mg/m^2) + Pemetrexed (500 mg/m^2) *oder* Carboplatin (AUC 5-6 mg * min/ml) + Pemetrexed (500 mg/m^2); verabreicht intravenös jeweils am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus für maximal 6 Zyklen Die Behandlung erfolgte bis zur Tumorprogression, dem Tod des Patienten, dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Patienten im Crizotinib-Arm konnten die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation auch nach der Progression weiter fortsetzen, wenn sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von einer Therapie profitierten. Im Chemotherapie-Arm war die Dauer der Behandlung auf maximal 6 Zyklen à 21 Tage beschränkt. <u>Begleitmedikation</u> Keine Angaben verfügbar. <u>Dosisreduktionen und Therapieunterbrechungen</u> Keine Angaben verfügbar.
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	<u>Das primäre Zielkriterium war:</u> 1. Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) - Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache - Evaluation der Krankheitsprogression mittels radiologischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee - falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- bei Patienten, die eine neue antineoplastische Therapie begannen, wurde die Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor dem Beginn der neuen Therapie zensiert <u>Sekundäre Zielkriterien waren:</u> 1. Gesamtüberleben (overall survival, OS) - Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache - falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontakts 2. Gesamtansprechrate (ORR) - definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) als bestes Ansprechen gemäß den RECIST-Kriterien - Tumorevaluation mittels radiologischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee 3. Sicherheit - kontinuierliche Überwachung und Klassifikation unerwünschter Ereignisse nach NCI (National Cancer Institute) CTCAE Version 4.0 bis 28 Tage nach der letzten Behandlung 4. Patientenberichtete Zielgrößen - Erhebung mit Hilfe der Fragebögen EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13, EQ-5D und VSAQ-ALK <u>Erhebungszeitpunkte</u> Tumorevaluation mittels radiologischer Evidenz beim Screening sowie danach alle 6 Wochen bis zur Progression (Ausnahme: Knochenmetastasen wurden alle 12 Wochen bewertet) Zu den Erhebungszeitpunkten für die Erfassung patientenberichteter Zielgrößen sowie zur Nachbeobachtung in Bezug auf das Überleben der Patienten stehen keine Angaben zur Verfügung.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben verfügbar.
7	Fallzahl	Geplante Rekrutierungszahl: 181 Zahl der tatsächlich rekrutierten Patienten: 207
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Um eine Reduktion des Progressions- bzw. Mortalitätsrisikos um 36% mit einer Power von 80% und einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 nachweisen zu können, wurde eine Mindestzahl von 160 PFS-Ereignissen bzw. ein Minimum von 181 zu rekrutierenden Patienten errechnet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben verfügbar.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben verfügbar.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 / 1 vs. 2), Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) und Ethnie (Han-chinesisch vs. andere):
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	Keine Angaben verfügbar.
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?	Zur Durchführung der Randomisierung liegen keine Angaben vor. Im Vergleichsarm erfolgte die Wahl zwischen einer Chemo-therapie aus Cisplatin/Pemetrexed und Carboplatin/Pemetrexed nach der Randomisierung durch den Prüfarzt.
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?	Da es sich um eine offene Studie handelt, war sowohl Ärzten als auch Patienten die Zuteilung der Studienmedikation bekannt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es wurden folgende relevante Analysepopulationen festgelegt: 1. FAS (Full Analysis Set)-Population - Auswertung aller randomisierten Patienten entsprechend dem ITT-Prinzip 2. Sicherheitspopulation - Auswertung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedi-kation („as treated“) <u>Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien:</u> 1. Progressionsfreies Überleben - Schätzung des progressionsfreien Überlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Vergleich der Behandlungsgruppen mittels eines Log-rank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 / 1 vs. 2), Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) und Ethnie (Han-chinesisch vs. andere) mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 2. Gesamtüberleben - Schätzung des Gesamtüberlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels eines Log-rank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 / 1 vs. 2), Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) und Ethnie (Han-chinesisch vs. andere) mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 3. Gesamtansprechrate (ORR) - Angabe des Anteils der Patienten mit ORR - p-Wert für den Gruppenvergleich basierend auf einem Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 4. Sicherheit - Zusammenfassung der Daten mittels deskriptiver Statistik 5. Patientenberichtete Zielgrößen - Deskriptive Darstellung der Skalenwerte sowie deren Veränderung gegenüber Studienbeginn - Gruppenvergleich mit Hilfe eines Modells mit wiederholten Messungen (Mixed-Model Repeated Measures, MMRM) - Schätzung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung für den zusammengesetzten Endpunkt aus den EORTC-QLQ-LC13-Symptomen Schmerz, Dyspnoe und Husten mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode (Gruppenvergleich mit einem unstratifizierten Logrank-Test)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen:</u> Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurden Subgruppenanalysen zu den folgenden Subgruppenmerkmalen durchgeführt: - Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) - Geschlecht (männlich vs. weiblich) - ECOG-Performance-Status (0 / 1 vs. 2) - Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) - Ethnie (Han-chinesisch vs. andere) - Raucherstatus (Nie-Raucher vs. Ex-Raucher vs. Raucher) - Histologie (Adenokarzinom vs. andere) - Erkrankungsdauer (≤ 1 Jahr vs. > 1 Jahr) - Krankheitsstadium (lokal fortgeschritten vs. metastasiert) Zu weiteren Analysen wie Sensitivitätsanalysen oder adjustierten Analysen liegen keine Angaben vor.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl der randomisierten Patienten - Crizotinib: n = 104 - Chemotherapie: n = 103 b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten: - Crizotinib: n = 104 - Chemotherapie: n = 101 c) Anzahl der bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten: - Crizotinib: n = 104 - Chemotherapie: n = 103
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Anzahl der Patienten, die die Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 30. Juni 2015 abgebrochen hatten: 1. Crizotinib: 39 von 104 - Tod: n = 35 - weiteres Follow-up abgelehnt: n = 3 - Lost to Follow-up: n = 1 2. Chemotherapie: 41 von 103 - Tod: n = 35 - weiteres Follow-up abgelehnt: n = 6
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der Einschreibungszeitraum war zwischen September 2012 und Juli 2014. Die Primäranalyse fand am 30. Juni 2015 statt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

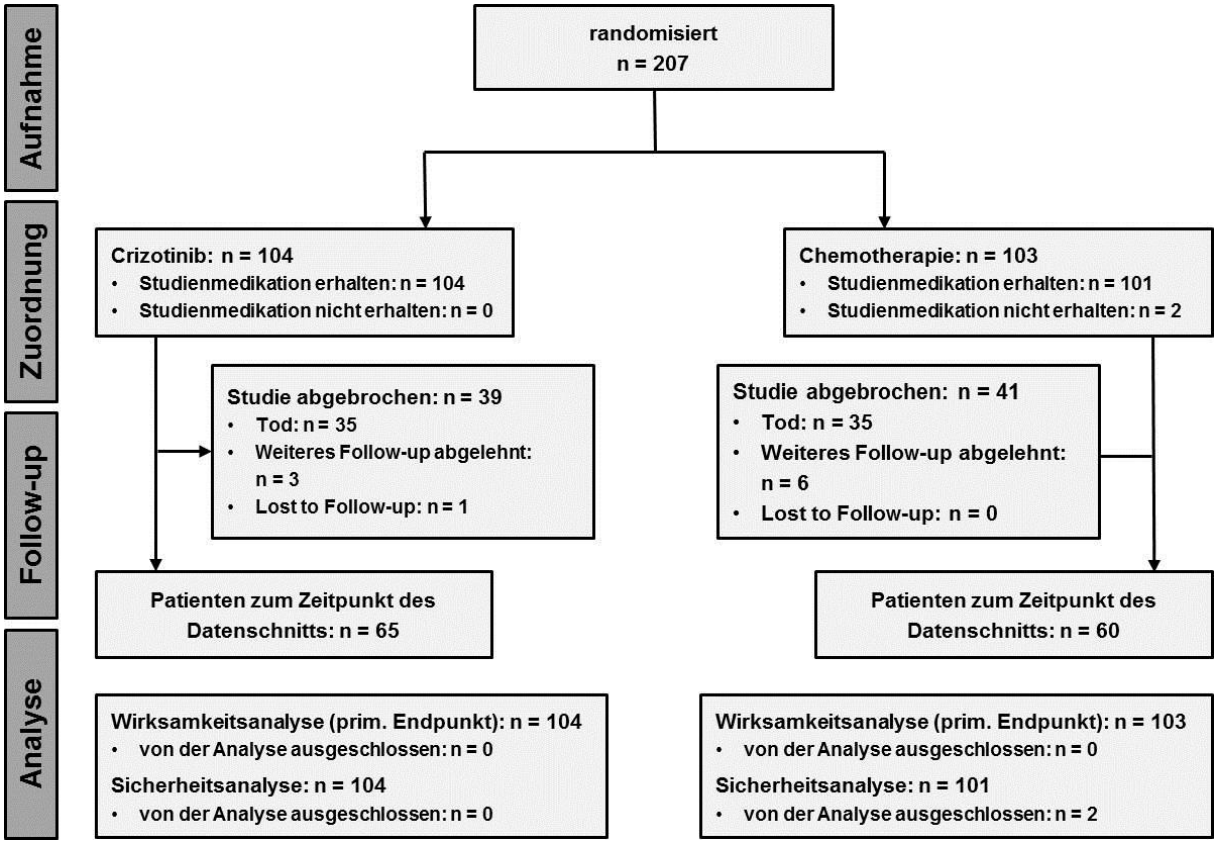

Abbildung 4-75: Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie PROFILE 1029 (Datenschnitt vom 30. Juni 2015)

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 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASCEND-4 (CLDK378A2301)

Studie: ASCEND-4 (CLDK378A2301)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Novartis Pharma GmbH. CLDK378A2301: 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. Clinical Study Report. 2016 Nov 10.	(42)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor (42).

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (42). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Neuro- und Nephrotoxizität unter Cisplatin und Carboplatin) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (42). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Neuro- und Nephrotoxizität unter Cisplatin und Carboplatin) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gab. Da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten wurde ein offenes Studiendesign gewählt, allerdings führt eine fehlende Verblindung – insofern die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung wie im vorliegenden Fall gewährleistet ist – nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei der end-punktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen (5;128-130). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie ASCEND-4 daher als „niedrig“ eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (42). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Neuro- und Nephrotoxizität unter Cisplatin und Carboplatin) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da ein hoher Anteil der Patienten (42,8%) aufgrund der im Studienprotokoll festgelegten Möglichkeit zum Cross-over nach der Krankheitsprogression von der Kontrollbehandlung auf die Therapie mit Ceritinib wechselte (42), muss von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Ceritinib ausgegangen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da die Erhebung des Gesamtüberlebens unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist. Allerdings muss von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden, da ein hoher Anteil der Patienten (42,8%) aufgrund der im Studienprotokoll festgelegten Möglichkeit zum Cross-over nach der Krankheitsprogression von der Kontrollbehandlung auf die Therapie mit Ceritinib wechselte und die Auswirkungen der Ceritinib-Therapie in der ITT-Analyse somit auch in den Vergleichsarm der Studie eingehen. Die beschriebene Verzerrung führt dabei zu einer Überschätzung der Überlebenszeit im Vergleichsarm, wirkt sich also zuungunsten von Ceritinib aus. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Tumoransprechen – Gesamtansprechrate

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Tumoransprechen – Krankheitskontrollrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Tumoransprechen – Zeit bis zum ersten Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Intrakranielles Tumoransprechen – Intrakranielle Gesamtansprechrate

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Evaluation der radiologischen Evidenz zur Beurteilung des intrakraniellen Tumoransprechens erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), dem die Behandlungszuteilung nicht bekannt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, allerdings erfolgte die Evaluation der radiologischen Evidenz durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), so dass bei der Analyse der entsprechenden Zielgrößen von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden kann. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Intrakranielles Tumoransprechen – Intrakranielle Gesamtansprechrate“ daher als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Intrakranielles Tumoransprechen – Intrakranielle Krankheitskontrollrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Evaluation der radiologischen Evidenz zur Beurteilung des intrakraniellen Tumoransprechens erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), dem die Behandlungszuteilung nicht bekannt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, allerdings erfolgte die Evaluation der radiologischen Evidenz durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), so dass bei der Analyse der entsprechenden Zielgrößen von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden kann. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Intrakranielles Tumoransprechen – Intrakranielle Krankheitskontrollrate“ daher als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Intrakranielles Tumoransprechen – Intrakranielle klinische Benefitrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Evaluation der radiologischen Evidenz zur Beurteilung des intrakraniellen Tumoransprechens erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), dem die Behandlungszuteilung nicht bekannt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertungen zur intrakraniellen klinischen Benefitrate erfolgte zwar im Rahmen einer Post-hoc-Analyse berichtet, allerdings wurde dies transparent im Studienbericht dargestellt. Darüber hinaus zeigte sich für diese Operationalisierung kein statistisch signifikantes Ergebnis, was eine ergebnisabhängige Berichterstattung unwahrscheinlich macht.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, allerdings erfolgte die Evaluation der radiologischen Evidenz durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), so dass bei der Analyse der entsprechenden Zielgrößen von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden kann. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Intrakranielles Tumoransprechen – Intrakranielle klinische Benefitrate“ daher als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Intrakranielles Tumoransprechen – Dauer des intrakraniellen Ansprechens

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Die Evaluation der radiologischen Evidenz zur Beurteilung des intrakraniellen Tumoransprechens erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), dem die Behandlungszuteilung nicht bekannt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, allerdings erfolgte die Evaluation der radiologischen Evidenz durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), so dass bei der Analyse der entsprechenden Zielgrößen von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden kann. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Intrakranielles Tumoransprechen – Dauer des intrakraniellen Ansprechens“ daher als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (42). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Neuro- und Nephrotoxizität unter Cisplatin und Carboplatin) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (16,6 Monate vs. 8,1 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (42). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Neuro- und Nephrotoxizität unter Cisplatin und Carboplatin) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (16,6 Monate vs. 8,1 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik (LCSS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (42). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Neuro- und Nephrotoxizität unter Cisplatin und Carboplatin) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (16,6 Monate vs. 8,1 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (LCSS)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (42). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Neuro- und Nephrotoxizität unter Cisplatin und Carboplatin) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (16,6 Monate vs. 8,1 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (42). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Neuro- und Nephrotoxizität unter Cisplatin und Carboplatin) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (16,6 Monate vs. 8,1 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (42). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Neuro- und Nephrotoxizität unter Cisplatin und Carboplatin) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (16,6 Monate vs. 8,1 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (42). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Neuro- und Nephrotoxizität unter Cisplatin und Carboplatin) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (189 der 189 Patienten in der Ceritinib-Gruppe und 175 der 187 Patienten in der Chemotherapie-Gruppe) (42).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die mittlere Behandlungsdauer betrug 61,3 Wochen im Interventionsarm im Vergleich zu 36,7 Wochen im Vergleichsarm. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten ist von einer Verzerrung zuungunsten der Ceritinib-Therapie auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größten Teils objektive Kriterien herangezogen werden, wie zum Beispiel bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses (136). Allerdings ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der deutlich längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm (mittlere Behandlungsdauer 61,3 Wochen) gegenüber dem Vergleichsarm (mittlere Behandlungsdauer 36,7 Wochen) nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können und auch die Hazard Ratios aufgrund einer möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen potenziell verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten der Ceritinib-Therapie führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt (siehe Abschnitt 4.4.1).

Endpunkt: Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (42). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Neuro- und Nephrotoxizität unter Cisplatin und Carboplatin) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (189 der 189 Patienten in der Ceritinib-Gruppe und 175 der 187 Patienten in der Chemotherapie-Gruppe) (42).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die mittlere Behandlungsdauer betrug 61,3 Wochen im Interventionsarm im Vergleich zu 36,7 Wochen im Vergleichsarm. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten ist von einer Verzerrung zuungunsten der Ceritinib-Therapie auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größten Teils objektive Kriterien herangezogen werden, wie zum Beispiel bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses (136). Allerdings ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der deutlich längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm (mittlere Behandlungsdauer 61,3 Wochen) gegenüber dem Vergleichsarm (mittlere Behandlungsdauer 36,7 Wochen) nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können und auch die Hazard Ratios aufgrund einer möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen potenziell verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten der Ceritinib-Therapie führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt (siehe Abschnitt 4.4.1).

Endpunkt: Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (42). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Neuro- und Nephrotoxizität unter Cisplatin und Carboplatin) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (189 der 189 Patienten in der Ceritinib-Gruppe und 175 der 187 Patienten in der Chemotherapie-Gruppe) (42).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die mittlere Behandlungsdauer betrug 61,3 Wochen im Interventionsarm im Vergleich zu 36,7 Wochen im Vergleichsarm. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten ist von einer Verzerrung zuungunsten der Ceritinib-Therapie auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größten Teils objektive Kriterien herangezogen werden, wie zum Beispiel bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses (136). Allerdings ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der deutlich längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm (mittlere Behandlungsdauer 61,3 Wochen) gegenüber dem Vergleichsarm (mittlere Behandlungsdauer 36,7 Wochen) nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können und auch die Hazard Ratios aufgrund einer möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen potenziell verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten der Ceritinib-Therapie führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt (siehe Abschnitt 4.4.1).

Endpunkt: Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (42). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Neuro- und Nephrotoxizität unter Cisplatin und Carboplatin) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (189 der 189 Patienten in der Ceritinib-Gruppe und 175 der 187 Patienten in der Chemotherapie-Gruppe) (42).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die mittlere Behandlungsdauer betrug 61,3 Wochen im Interventionsarm im Vergleich zu 36,7 Wochen im Vergleichsarm. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten ist von einer Verzerrung zuungunsten der Ceritinib-Therapie auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größten Teils objektive Kriterien herangezogen werden, wie zum Beispiel bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses (136). Allerdings ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der deutlich längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm (mittlere Behandlungsdauer 61,3 Wochen) gegenüber dem Vergleichsarm (mittlere Behandlungsdauer 36,7 Wochen) nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können und auch die Hazard Ratios aufgrund einer möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen potenziell verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten der Ceritinib-Therapie führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt (siehe Abschnitt 4.4.1).

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O’Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: