

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Alectinib (Alecensa<sup>®</sup>)*

Roche Pharma AG

## Modul 4 A

*Erstlinienbehandlung des ALK-positiven,  
fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten.*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 21.12.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>16</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	17
4.2 Methodik .....	31
4.2.1 Fragestellung .....	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	32
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	36
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	61
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	62
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	74
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	74
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	75
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....	77
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	79
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	95
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	97
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	97
4.3.1.3.1.1 Mortalität .....	99
4.3.1.3.1.2 Morbidität .....	102
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	158
4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit .....	167
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	200
4.3.1.3.2.1 Morbidität .....	206
4.3.1.3.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	209
4.3.1.3.2.3 Verträglichkeit .....	210

4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	214
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	230
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	230
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	230
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	230
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	231
4.3.2.1.3.1	< Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	231
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	234
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	234
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	234
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	234
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	235
4.3.2.2.3.1	< Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien... ..	235
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	236
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	237
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	237
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	237
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	237
4.3.2.3.3.1	< Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	237
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	238
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	238
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	240
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	240
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	249
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	261
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	262
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	262
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	262
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	262
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	262
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	264
4.7	Referenzliste.....	266
	<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>280</b>
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>287</b>
	<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>290</b>
	<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>	<b>291</b>
	<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>301</b>
	<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>321</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	18
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der RCT ALEX mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Ausmaß des Zusatznutzens .....	26
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	33
Tabelle 4-4: Allgemeinzustand nach ECOG/WHO-Performance-Status [8].....	54
Tabelle 4-5: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in der ALEX-Studie in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten bzw. ≥ 10 Patienten.....	66
Tabelle 4-6: Anzahl durchgeführter Interaktionstests .....	70
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	75
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische und allgemeine Charakteristika der Patienten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	97
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Gesamtüberlebens – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-20: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	102
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-23: Operationalisierung der Zeit bis zum ZNS-Progress – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109
Tabelle 4-26: Operationalisierung des ZNS-Ansprechens – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	113
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt ZNS-Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	114
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt objektive ZNS-Ansprechrates (CORR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	116
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des ZNS-Ansprechens (CDOR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	117
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die beste ZNS-Gesamtansprechrates (CBOR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Tumoransprechens – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	122
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	123
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrates (ORR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Beste Gesamtansprechrates (Best overall response, BOR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	125
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	129
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	129
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	130
Tabelle 4-39: Operationalisierung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	132
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-41: EORTC-QLQ-C30 Rücklaufquoten im Verlauf der Studie ALEX, ITT-Population.....	134

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	136
Tabelle 4-43: Operationalisierung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	142
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-45: EORTC-QLQ-LC13 Rücklaufquoten im Verlauf der Studie ALEX, ITT-Population.....	144
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkt Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	146
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Gesundheitszustands erhoben mittels EQ-5D-VAS – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	153
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-49: EQ-5D-VAS Rücklaufquoten im Verlauf der Studie ALEX, ITT-Population	155
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	156
Tabelle 4-51: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	159
Tabelle 4-53: EORTC-QLQ-C30 Rücklaufquoten im Verlauf der Studie ALEX, ITT-Population.....	160
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Tabelle 4-55: Operationalisierung der Verträglichkeitsendpunkte – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	167
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeitssendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	171
Tabelle 4-57: Ergebnisse zur generellen Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, TTE Analyse .....	173
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit AESI.....	182
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	184
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit hepatobiliären Laborwerterhöhungen und Hepatotoxizität, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	186
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit hämatologischen Abweichungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen der Haut, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	190
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	191
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit muskulären unerwünschten Ereignissen, Anstieg der Kreatinphosphokinase, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Augenerkrankungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	194
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit abnormaler Nierenfunktion, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	196
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen des Nervensystems, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	197
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	198
Tabelle 4-70: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartender Zufallsbefunde bei verschiedenen, gegebenen Signifikanzniveaus .....	201
Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	206
Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Schlafstörungen erhoben mittels EORTC-QLQ-C30, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	207
Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Diarrhoe erhoben mittels EORTC-QLQ-C30, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	207
Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Appetitverlustes erhoben mittels EORTC-QLQ-C30, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	208
Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der peripheren Neuropathie erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	208
Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der sonstigen Schmerzen erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	209
Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion erhoben mittels EORTC-QLQ-C30, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	209
Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	210

Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) Grad $\geq 3$ , aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	210
Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) Grad 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	211
Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) Grad 4, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	211
Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Übelkeit, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	212
Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit arzneimittelbedingter Leberschädigung, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	212
Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Fatigue, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	213
Tabelle 4-85: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der ALEX-Studie.....	223
Tabelle 4-86: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit aus der ALEX-Studie	227
Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	231
Tabelle 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	231
Tabelle 4-89: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>.....	232
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für < Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	232
Tabelle 4-91: Ergebnisse für < Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	233
Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	235
Tabelle 4-93: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>.....	235
Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte für < Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	236
Tabelle 4-95: Operationalisierung von < Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	238
Tabelle 4-96: Charakterisierung der Studienpopulationen der ALEX und PROFILE 1014 Studien: Demografische und allgemeine Charakteristika und Krankheitscharakteristika der Patienten .....	246
Tabelle 4-97: Werte zu Studienbeginn für EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 Fragebögen .....	248
Tabelle 4-98: Zusammenfassung der Ergebnisse der RCT ALEX mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Ausmaß des Zusatznutzens .....	257
Tabelle 4-99: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	261
Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ALEX .....	301

Tabelle 4-101 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten  
für Studie < ALEX> ..... 322

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Abbildung 2: Studiendesign der ALEX-Studie.....	87
Abbildung 3: Patientenfluss der ALEX-Studie zum primären Datenschnitt 09.02.2017 [54] .....	91
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, ITT-Population, stratifizierte Analyse .....	101
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (ITT-Population; IRC basiert).....	105
Abbildung 6: Kumulative Inzidenzkurven für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress, RECIST, (ITT-Population; IRC basiert) .....	110
Abbildung 7: Kumulative Inzidenzkurven für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress, RECIST, (CITT-Population; IRC basiert) .....	111
Abbildung 8: Kumulative Inzidenzkurven für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress, RECIST, (WCITT-Population; IRC basiert).....	111
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dauer des ZNS-Ansprechens (CITT-Population).....	118
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dauer des ZNS-Ansprechens (mCITT-Population).....	119
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) (ITT-Population; IRC basiert) .....	127
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS (ITT-Population).....	131
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Schmerzen erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population).....	137
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Dyspnoe erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population).....	138
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Fatigue erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population).....	138
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Schlafstörungen erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population).....	139
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Diarrhoe erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population).....	139
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Symptomatik, Übelkeit und Erbrechen erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population).....	140
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Appetitverlust erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population).....	140

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Obstipation erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population).....	141
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Dyspnoe erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 (ITT-Population) .....	147
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Husten erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 (ITT-Population) .....	148
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Bluthusten erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 (ITT-Population) .....	148
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Brustschmerzen erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 (ITT-Population) .....	149
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Schmerzen in Arm/Schulter erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 (ITT-Population).....	149
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, sonstige Schmerzen erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 (ITT-Population).....	150
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, wunder Mund erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 (ITT-Population) .....	150
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Dysphagie erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 (ITT-Population) .....	151
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, periphere Neuropathie erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 (ITT-Population).....	151
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Alopezie erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 (ITT-Population) .....	152
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D-VAS (ITT-Population).....	157
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population) .....	163
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, körperliche Funktion erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population) .....	164
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, Rollenfunktion erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population) .....	164
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, emotionale Funktion erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population) .....	165
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, kognitive Funktion erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population)..	165
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, soziale Funktion erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population).....	166
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Patienten mit UE (Safety-Population) .....	174

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Patienten mit UE Grad $\geq 3$ (Safety-Population) .....	175
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Patienten mit UE Grad 3 (Safety-Population) .....	176
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Patienten mit UE Grad 4 (Safety-Population) .....	177
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Patienten mit UE Grad 5 (Safety-Population) .....	178
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) (Safety-Population) .....	179
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE) (Safety-Population) .....	180
Abbildung 45: Patientenfluss der ALEX-Studie zum primären Datenschnitt 09.02.2017 [54] .....	320

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AE	Adverse event (unerwünschtes Ereignis)
AESI	Adverse event of special interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
ALK	Anaplastische-Lymphomkinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
bid	Bis in die (zweimal täglich)
BMI	Body Mass Index
BOR	Best overall response (Beste Gesamtansprechrage)
CBOR	CNS Best overall response (Beste ZNS-Gesamtansprechrage)
CDOR	CNS Duration of response (Dauer des ZNS-Ansprechens)
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CITT	Intention-to-treat-Population mit ZNS-Metastasen
CNS	Central nervous system (Zentralnervensystem)
CONSORT	Consolidated standards of reporting trials
CORR	CNS Objective response rate (objektive ZNS-Ansprechrage)
CR	Complete response (komplettes Ansprechen)
CRF	Case report form (Prüfbogen)
CSR	Clinical study report (Studienbericht)
CT	Computertomographie
CTC	Common terminology criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTP	Clinical trial protocol (Studienprotokoll)
CYP	Cytochrome P450 (Zytochrom P450)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DILI	Drug induced liver injury (Arzneimittel-induzierte Leberschädigung)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DOR	Duration of response (Dauer des Ansprechens)
ECG	Electrocardiogram (Elektrokardiogramm)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	ECOG Performance Status
eCRF	Electronic case report form (Elektronischer Prüfbogen)
eGFR	Epidermal growth factor receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC-QLQ-C30	EORTC Quality of life questionnaire core 30 (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items)
EORTC-QLQ-LC13	EORTC Quality of life questionnaire lung cancer 13 (Lebensqualitätsfragebogen Lungenkrebs mit 13 Items)
EQ-5D-3L	European Quality of Life – 5 Dimensions – 3 Levels
EQ-5D-VAS	European Quality of Life – 5 Dimensions – Visual Analogue Scale
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz In Situ Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GVP	Guideline on good pharmacovigilance practices
HLGT	High Level Group Term
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ILD	Interstitial lung disease (Interstitielle Lungenerkrankung)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent review committee (unabhängiges, verblindetes Reviewkomitee)
ITT	Intention-to-treat
IxRS	Interactive voice or web-based response system
KI	Konfidenzintervall

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
LTFU	Lost to follow up
mCITT	Intention-to-treat-Population mit messbaren ZNS-Metastasen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal important difference (Minimaler klinisch-relevanter Unterschied)
Min-Max	Minimum bis Maximum
MRI	Magnetic resonance imaging (Magnetresonanztomographie)
MTC	Mixed treatment comparison
n.e.	not evaluable (nicht bewertbar): Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar
NCI-CTCAE	National Cancer Institute- Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen)
NSCLC	Non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate (objektive Ansprechrage)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
p.o.	per os
PD	Progressive disease (Fortschreitende Erkrankung)
PFS	Progression free survival (Progressionsfreies Überleben)
PR	Partial response (Partielles Ansprechen)
PRO	Patient reported outcome (Patientenberichteter Endpunkt)
PS	Performance Status
PT	Preferred Term
QLQ	Quality of life questionnaire (Lebensqualitätsfragebogen)
QoL	Quality of life (Lebensqualität)
RANO	Response assessment in neuro-oncology
RCT	Randomized controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
RR	Relatives Risiko
SAE	Serious adverse events (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)
SAF	Safety-Population
SAP	Statistischer Analyseplan

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SD	Stable disease (Stabile Erkrankung)
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standard MedDRA Query
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SOP	Standard operating procedure (Standardvorgehensweise)
SRS	Stereotactic Radiosurgery (Stereotaktische Radiochirurgie)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-emergent adverse event (Unter Therapie auftretendes unerwünschtes Ereignis)
TTE	Time-to-event (Zeit bis zum Ereignis)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union internationale Contre le Cancer
ULN	Upper limit of normal (obere Normwertgrenze)
VAS	Visual Analogue Scale
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WBRT	Whole brain radiotherapy (Ganzhirnbestrahlung)
WCITT	Intention-to-treat-Population ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

#### **4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4**

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

##### **Fragestellung**

Besteht für die Behandlung mit Alectinib als Monotherapie in der zugelassenen Dosierung in der Erstlinientherapie des Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC, Non-small cell lung cancer) bei erwachsenen Patienten ein medizinischer Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT)?

##### **Datenquellen**

Die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib als Monotherapie in der Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten im Vergleich zur ZVT erfolgt anhand einer randomisierten, kontrollierten Studie. Zur Identifikation relevanter randomisierter, kontrollierter Studien (RCT, Randomized controlled trial) mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt und in Studienregistern systematisch nach relevanten Studien gesucht. Die Selektion der für diese Untersuchung relevanten Studien entsprechend den aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

E1/A1	Patientenpopulation (Indikation) <sup>a</sup>	Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten.
E2/A2	Intervention	Alectinib lt. Zulassung (Monotherapie 600 mg zweimal täglich oral)
E3/A3	Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Crizotinib
E4/A4	Zielgrößen/Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortalität</b></li> <li>• <b>Morbidität</b></li> <li>• <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></li> <li>• <b>Verträglichkeit</b></li> </ul>
E5/A5	Studientyp (Design)	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT)
E6/A6	Studiendauer	Keine Einschränkung (Studiendauer hängt in onkologischen Indikationen vom Auftreten der Ereignisse ab)
E7/A7	Sprache	Keine Einschränkung
E8/A8	Informationen verfügbar, die den Anforderungen der Nutzenbewertung (gem. Verfahrensordnung) entsprechen	Ja (Datenanalysen, die für die Beantwortung der Dossierfragestellung ausreichende Primärdaten und entsprechend den Kriterien des Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) Statements geforderte Informationen enthalten) <sup>c</sup>

A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium.  
a: Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.  
b: gemäß Definition der ZVT durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA).  
c: Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

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

Die Aussagekraft der Nachweise für die Nutzenbewertung wird anhand des zur Verfügung stehenden Studienberichtes der identifizierten Studie ALEX (BO28984), der sich auf den Datenschnitt (09.02.2017) für die Primäranalyse bezieht, der Studienprotokolle, der Studienregistereinträge, der Vollpublikation und weiterer Analysen entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung durchgeführt. Der Datenschnitt für die Verträglichkeit erfolgte am 09.05.2017.

Das Verzerrungspotenzial (in Bezug auf Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung, ergebnisgesteuerte Berichterstattung, sonstige Aspekte) wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bewertet.

Zur Bewertung der Konsistenz der Therapieeffekte wurden Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen durchgeführt.

Das Studiendesign und die Durchführung der Studie sind im Anhang des Dossiers nach den Vorgaben von CONSORT beschrieben.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die randomisierte, kontrollierte ALEX-Studie untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK-positiven NSCLC (Stadium IIIB/IV) in der Erstlinie. Sie liefert damit Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib. Im vorliegenden Dossier werden die Daten der ALEX-Studie anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und bewertet.

#### **Mortalität**

Die Daten zum Gesamtüberleben sind aufgrund der niedrigen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt der Primäranalyse als unreif zu betrachten. Es zeigt sich ein Trend zugunsten von Alectinib (Hazard Ratio (HR): 0,76; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,48; 1,20];  $p = 0,2405$ ). Unter Alectinib waren erst 23,0 % der Patienten verstorben und unter Crizotinib 26,5 %, das mediane Überleben ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Für das Gesamtüberleben wird daher von einem *nicht quantifizierbaren Zusatznutzen* von Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib ausgegangen.

#### **Morbidität**

Behandlungsziele in dieser Kategorie sind für Patienten der Zielpopulation sowohl die Verzögerung eines Progresses als auch die Verzögerung der Verschlechterung der Symptomatik. Voraussetzung hierfür ist jeweils das Ansprechen des Tumors auf die Behandlung, bei Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn zusätzlich auch das Ansprechen im zentralen Nervensystem (ZNS-Ansprechen).

#### Progressionsfreies Überleben (PFS, Progression free survival)

Unter Behandlung mit Alectinib trat bei 41,4 % der Patienten ein PFS-Ereignis auf (IRC (Independent review committee) basiert), unter Crizotinib bei 60,9 % der Patienten. Das mediane PFS beträgt 25,7 Monate unter Alectinib (95 %-KI [19,9; n.e. (not evaluable)]) und 10,4 Monate unter Crizotinib (95 %-KI [7,7; 14,6]; HR: 0,50, 95 %-KI: [0,36; 0,70];  $p < 0,0001$ ). Die statistisch signifikante Verbesserung des PFS durch Alectinib um 15 Monate stellt eine außerordentliche Verbesserung im Vergleich zur Behandlung mit Crizotinib dar. Gemäß American Society of Clinical Oncology (ASCO) Guidance gilt eine Verbesserung des PFS von vier Monaten als klinisch relevant. [1] Während das PFS im Crizotinib-Arm mit dem Ergebnis anderer publizierter Studien zu Crizotinib in diesem Therapiesetting vergleichbar ist, stellt die **Verbesserung des PFS** durch Alectinib eine erhebliche klinisch relevante und

patientenrelevante Verbesserung dar. Der statistisch signifikante Vorteil von Alectinib gegenüber Crizotinib bei der Verlängerung der **Zeit bis zu einer medikamentösen oder radiologischen Folgetherapie** untermauert den klinischen Nutzen, den eine Therapie mit Alectinib bringt. Zusammenfassend wird von einem *erheblichen Zusatznutzen* von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib ausgegangen.

#### Zeit bis zum ZNS-Progress

Die Zeit bis zum ZNS-Progress wurde in der Gesamtpopulation (ITT (Intention-to-treat)-Population) und in den Teilpopulationen der Patienten mit bzw. ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn erhoben. In der ITT-Population kam es unter Alectinib bei 11,8 % der Patienten zum ZNS-Progress, unter Crizotinib bei 45,0 %. Alectinib senkte das Risiko für einen ZNS-Progress um 84 % (HR: 0,16, 95 %-KI [0,10; 0,28];  $p < 0,0001$ ). Der Vorteil von Alectinib gegenüber Crizotinib bestätigte sich weiterhin unabhängig davon, ob Patienten zu Studienbeginn ZNS-Metastasen hatten oder nicht. In der Gruppe der Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn hatten unter Alectinib 18,8 % der Patienten einen ZNS-Progress, unter Crizotinib waren es 56,9 %. Das Risiko eines ZNS-Progresses bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn wurde durch Alectinib um 81 % reduziert (HR: 0,19, 95 %-KI [0,09; 0,37];  $p < 0,0001$ ). Eine Auswertung nach RANO-Kriterien bestätigte dieses Ergebnis für Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn. In der Population der Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn verhinderte Alectinib statistisch signifikant häufiger das Auftreten von Hirnmetastasen als Crizotinib. Unter Alectinib trat bei 6,8 % der Patienten ein ZNS-Progress auf, unter Behandlung mit Crizotinib wurde bei 37,6 % der Patienten ein ZNS-Progress festgestellt. Alectinib reduzierte das Risiko eines ZNS-Progresses bei Patienten ohne ZNS-Metastasen bei Studienbeginn im Vergleich zu Crizotinib um 86 % (HR: 0,14, 95 %-KI [0,06; 0,32];  $p < 0,0001$ ).

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Zeit bis zum ZNS-Progress wird deutlich, dass die Therapie mit Alectinib für Patienten ohne ZNS-Metastasen wie auch für Patienten, die bereits ZNS-Metastasen entwickelt haben, signifikante, klinisch bedeutsame und patientenrelevante Vorteile in der Therapie mit sich bringt. Durch die Verlängerung der Zeit bis zum Progress verlängert sich auch die Zeit bis zum Therapiewechsel. Dies ist bei ZNS-Metastasen besonders wichtig, da ein Therapiewechsel eine Ganzhirnbestrahlung zur Folge haben kann und diese langfristig mit irreversiblen Einschränkungen der Lebensqualität verbunden sein kann. Vor allem die Spätfolgen sind meist irreversibel, progredient und können tödlich verlaufen. Dies ist in Anbetracht des jungen Alters der Patienten mit ALK-positivem NSCLC bedeutsam. Gerade aufgrund der Lebenserwartung bedenken die Ärzte die Langzeitschäden einer Strahlentherapie und möchten diese vermeiden. So wird auch in der aktuellen NCCN Leitlinie zu einem geringst möglichen Einsatz der Ganzhirnbestrahlung und insbesondere bei isoliertem Befall zu einer stereotaktischen Radiotherapie und ggf. operativen Therapie einzelner ZNS-Metastasen geraten. Auch wenn mit Crizotinib und Ceritinib im Therapiealgorithmus weitere Optionen hinzugekommen sind, ist die Strahlentherapie weiterhin als Folgetherapie von ZNS-Metastasen nicht ausgeschlossen. Dies ist insbesondere der Tatsache geschuldet, dass die Wirksamkeit im ZNS für Crizotinib nicht ausreichend ist

und mehr als 50 % der Patienten nach einer Crizotinib-Behandlung ZNS-Metastasen aufwiesen. [2] Alectinib ist den bisher verfügbaren Therapien insbesondere hinsichtlich der ZNS-Wirksamkeit überlegen und kann zusammenfassend zu einem geringeren Einsatz von Folgebehandlungen bei Hirnmetastasen inklusive strahlentherapeutischer Verfahren und damit einhergehenden Nebenwirkungen beitragen. [3-7] Für den Endpunkt **Zeit bis zum ZNS-Progress** wird daher von einem klinisch bedeutsamen und patientenrelevanten Vorteil mit *erheblichem Zusatznutzen* von Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib ausgegangen.

### ZNS-Ansprechen

Der patientenrelevante Vorteil von Alectinib gegenüber einer Therapie mit Crizotinib zeigt sich auch im klinisch relevanten Ansprechen von ZNS-Metastasen auf die Behandlung. Die objektive ZNS-Ansprechrates (CORR, Central nervous system (CNS) objective response rate, IRC basiert) beträgt bei Patienten mit ZNS-Metastasen (CITT, gemäß RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors)-Kriterien Version 1.1) unter Alectinib 59,4 % und unter Crizotinib 25,9 %. Von den Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen (mCITT, Intention-to-treat-Population mit messbaren ZNS-Metastasen zu Studienbeginn, gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1) sprachen 81,0 % auf die Behandlung mit Alectinib an, im Crizotinib-Arm lag das ZNS-Ansprechen bei 50 %. Für die Patienten mit Hirnmetastasen bei Studienbeginn ist der Behandlungseffekt von Alectinib statistisch signifikant (CITT: Relatives Risiko (RR): 2,28, 95 %-KI [1,41; 3,69];  $p = 0,0008$ ). Für Patienten mit messbaren Hirnmetastasen zeigt sich ein Trend zugunsten der Therapie mit Alectinib (mCITT: RR: 1,72, 95 %-KI [0,80; 3,72];  $p = 0,1663$ ). Betrachtet man die Daten unter dem Aspekt eines kompletten ZNS-Ansprechens auf die Therapie, zeigt sich auch hier ein Vorteil für Alectinib. In der CITT-Population wurde bei 45,3 % der Patienten unter Alectinib ein komplettes ZNS-Ansprechen erreicht, im Crizotinib-Arm ist der Anteil an Patienten, die komplett auf die Therapie mit Crizotinib ansprechen mit 8,6 % deutlich niedriger. In der mCITT-Population erreichten unter Alectinib 38,1 % der Patienten ein komplettes ZNS-Ansprechen, unter Crizotinib waren dies 4,5 %.

Die mediane Dauer des ZNS-Ansprechens (CDOR, CNS duration of response) bei Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn ist unter Alectinib noch nicht erreicht (CITT: 95 %-KI [17,3; n.e.]). Unter Behandlung mit Crizotinib beträgt sie 3,7 Monate (CITT: 95 %-KI [3,7; 6,8]). Das Risiko für ein Therapieversagen bei ZNS-Metastasen wird durch Alectinib um 77 % gesenkt (CITT: HR: 0,23, 95 %-KI [0,10; 0,53];  $p = 0,0002$ ). Bei Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen beträgt die Dauer des Ansprechens unter Alectinib 17,3 Monate (mCITT: 95 %-KI [14,8; n.e.]) und ist damit 11,8 Monate länger als unter Crizotinib (mCITT: Median: 5,5 Monate; 95 %-KI [2,1; 17,3]); es zeigt sich ein Trend zugunsten der Therapie mit Alectinib (mCITT: HR: 0,43, 95 %-KI [0,15; 1,24];  $p = 0,1084$ ).

Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (CITT) wurde ein Ansprechen unter der Therapie mit Alectinib erreicht. Fast die Hälfte dieser Patienten sprach komplett auf die Therapie an. In der Population der Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (mCITT) sprachen vier von fünf Patienten auf die Behandlung

mit Alectinib an. Bei mehr als einem Drittel dieser Patienten handelte es sich hierbei um ein komplettes Ansprechen. Auf die Therapie mit Crizotinib sprachen erheblich weniger Patienten aus CITT- und mCITT-Population an. Auch hinsichtlich der Dauer des ZNS-Ansprechens war die Alectinib-Therapie der Therapie mit Crizotinib überlegen. Für den Endpunkt **ZNS-Ansprechen** wird daher von einem klinisch bedeutsamen und patientenrelevanten Vorteil mit **erheblichem Zusatznutzen** von Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib ausgegangen.

### Tumoransprechen

Das Tumoransprechen (objektive Ansprechrates, IRC basiert) ist mit 78,9 % unter Alectinib-Therapie höher als unter Crizotinib (72,2 %) (RR: 1,10, 95 %-KI [0,96; 1,24];  $p = 0,1655$ ). Unter Alectinib erlangten zudem mehr als doppelt so viele Patienten ein komplettes Ansprechen auf die Therapie (12,5 % vs. 6,0 %). Die mediane Dauer des Ansprechens ist für die Patienten des Alectinib-Arms noch nicht erreicht, das untere Ende des Konfidenzintervalls liegt bei 24,0 Monaten (95 %-KI [24,0; n.e.]). Für die Patienten, die auf die Therapie mit Crizotinib ansprachen, beträgt die mediane Dauer des Ansprechens 11,1 Monate. Das Risiko für ein Therapieversagen ist unter Alectinib-Therapie um 64 % gesenkt (HR: 0,36, 95 %-KI [0,24; 0,56];  $p < 0,0001$ ). Das Tumoransprechen ist die Grundlage für die Verzögerung eines weiteren Progresses und einer weiteren Verschlechterung der Symptomatik. Für die Patienten kann dies eine Zeit ohne tumorlastbedingte Krankheitssymptome ermöglichen. Auch wird durch das längere Tumoransprechen ein Wechsel auf eine Folgetherapie hinausgezögert, der potentiell mit Nebenwirkungen verbunden ist. Entsprechend wird für den Endpunkt **Tumoransprechen** von einem **erheblichen Zusatznutzen** von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib ausgegangen.

### Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)

Der ECOG-PS ist ein Maß für die Krankheitsschwere und beschreibt das Ausmaß, in dem Patienten körperlich aktiv bzw. arbeitsfähig sind. Das Risiko für die Verschlechterung des ECOG-PS wird durch Alectinib im Vergleich zur Therapie mit Crizotinib signifikant und klinisch relevant um 41 % gesenkt (HR: 0,59, 95 %-KI [0,36; 0,97];  $p = 0,0368$ ). Patienten mit einem ECOG-PS von 0 können eine uneingeschränkte körperliche Aktivität ausüben. Die Verschlechterung auf einen ECOG-PS von 1 bedeutet für diese Patienten eine Einschränkung in ihrer körperlichen Aktivität und ihrer Arbeitsfähigkeit. Patienten mit ECOG-PS 1 müssen durch eine Verschlechterung ihres ECOG-PS auf 2 bis zu 50 % der Tageszeit im Bett bzw. im Sitzen verbringen und sind arbeitsunfähig. Patienten mit ECOG-PS 2 verbringen bei einer Verschlechterung um einen ECOG-PS auf ECOG-PS 3 für mehr als 50 % der Tageszeit im Sitzen oder Liegen und sind auf Pflege und Unterstützung angewiesen. Patienten mit ECOG-PS 4 sind außerstande, ihr Leben selbständig zu führen, und gänzlich auf Bett oder Stuhl angewiesen. [8] Je länger die Zeit ist, die der Patient von seiner Erkrankung nicht beeinflusst ist, desto körperlich aktiver und selbständiger ist er und kann am Arbeitsleben teilnehmen, welches insbesondere für die meist jungen Patienten mit ALK-positivem NSCLC von Bedeutung ist. Alectinib verlängert die Zeit, in der die Erkrankung den Patienten noch nicht

oder nur wenig einschränkt. Aus diesem Grund wird für den Vorteil, den Alectinib in der **Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS** zeigt, von einem *geringen Zusatznutzen* von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib ausgegangen.

### Symptomatik

Die Symptomatik der Patienten wurde mit den validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of life questionnaire core 30) und EORTC-QLQ-LC13 (EORTC – Quality of life questionnaire lung cancer 13) über den Krankheitsprogress hinaus erfasst. Für die Skalen der **gastrointestinalen Symptome** des EORTC-QLQ-C30 und für die Skala zur **Dysphagie** des EORTC-QLQ-LC13 zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zugunsten von Alectinib. Bei der Betrachtung der einzelnen Fragen ergeben sich vier einzelne Symptome, die durch Alectinib statistisch signifikant verbessert wurden. Die Zeit bis zur Verschlechterung der **Diarrhoe** ist unter Alectinib im Vergleich zu Crizotinib um 18 Monate verlängert (HR: 0,28, 95 %-KI [0,19; 0,42];  $p < 0,0001$ ). Die Symptome **Übelkeit und Erbrechen** verschlechtern sich mehr als 13 Monate später als im Vergleichsarm (HR: 0,41, 95 %-KI [0,28; 0,60];  $p < 0,0001$ ). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des **Appetitverlusts** ist unter Alectinib noch nicht erreicht. Das untere Konfidenzintervall liegt bei 21,1 Monaten. Unter Crizotinib beträgt die Zeit bis zur Verschlechterung im Median 13,3 Monate ([5,4; n.e.]). Das Risiko für eine Verschlechterung des Appetitverlusts ist signifikant um 56 % reduziert (HR: 0,44, 95 %-KI [0,28; 0,70];  $p = 0,0004$ ). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der **Dysphagie** war im Alectinib Arm noch nicht erreicht. Das untere Konfidenzintervall beträgt 22,7 Monate. Im Crizotinib-Arm beträgt die Zeit bis zur Verschlechterung im Median 10,2 Monate ([8,1; n.e.]). Der Gewinn an Zeit bis zur Verschlechterung der weiteren Symptome des EORTC-QLQ-C30 und des EORTC-QLQ-LC13 ist vergleichbar mit dem Gewinn an Zeit durch Crizotinib. [9] Da Alectinib in vier Symptomen eine für den Patienten relevante Verbesserung bewirkt, wird für den Endpunkt **Symptomatik** insgesamt von einem *beträchtlichen Zusatznutzen* von Alectinib gegenüber Crizotinib ausgegangen.

### Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS (European Quality of Life – 5 dimensions – visual analogue scale)

Der Gesundheitszustand wurde mit der validierten visuellen Analogskala des Fragebogens EQ-5D-3L (European Quality of Life – 5 dimensions – 3 levels) über den Krankheitsprogress hinaus erfasst. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (HR: 0,97, 95 %-KI [0,67; 1,40];  $p = 0,8613$ ). Die Therapie unter Alectinib zeigt einen vergleichbaren Effekt auf den **Gesundheitszustand** wie die Crizotinib-Therapie. Daher wird für diesen Endpunkt von *keinem Zusatznutzen* von Alectinib gegenüber Crizotinib ausgegangen.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ein weiteres Ziel in der Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC ist der möglichst lange Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese wurde mit dem validierten Fragebogen EORTC-QLQ-C30 über den Krankheitsprogress hinaus gemessen. Für die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand und für die einzelnen Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die Ergebnisse in der Lebensqualität sind vergleichbar mit den Ergebnissen von Crizotinib. Daher ist für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** von Alectinib gegenüber Crizotinib *kein Zusatznutzen* belegt.

## Verträglichkeit

Alectinib ist ein sehr gut verträglicher ALK-Inhibitor. Die Ergebnisse der Studie ALEX verdeutlichen die Überlegenheit der Alectinib-Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib.

Die Betrachtung der generellen Verträglichkeit zeigt für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) statistisch signifikante Vorteile für Alectinib in der Time-to-event (TTE)-Analyse (Patienten mit UE: HR: 0,64, 95 %-KI [0,51; 0,81];  $p = 0,0002$ ). Trotz längerer Therapiedauer im Alectinib-Arm lassen sich numerische Vorteile bei den Inzidenzen schwerer UE (UE Grad  $\geq 3$ : Alectinib 44,7 % vs. Crizotinib 51,0 %) feststellen. Das Risiko von UE Grad  $\geq 3$  unterscheidet sich nicht signifikant (HR: 0,80, 95 %-KI [0,58; 1,12];  $p = 0,1873$ ). UE Grad 3 (HR: 0,76, 95 %-KI [0,52; 1,11];  $p = 0,1527$ ), UE Grad 4 (HR: 1,13, 95 %-KI [0,52; 2,45];  $p = 0,7509$ ), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE; HR: 0,98, 95 %-KI [0,65; 1,48];  $p = 0,9165$ ) und Therapieabbrüche wegen UE (HR: 0,94, 95 %-KI [0,49; 1,79];  $p = 0,8388$ ) traten in beiden Studienarmen mit vergleichbarem Risiko auf. Grad 5 UE traten bei 3,3 % der Patienten im Alectinib-Arm vs. 4,6 % der Patienten im Crizotinib-Arm auf, es liegen keine Unterschiede im zeitadjustierten Risiko vor (HR: 0,69, 95 %-KI [0,22; 2,17];  $p = 0,5195$ ).

Die Vorteile im Sicherheitsprofil für Alectinib werden beim Vergleich ausgewählter UE, die präspezifizierte sowie häufig in der Studie aufgetretene (Inzidenz  $\geq 10$  %) UE umfassen, deutlich. Für eine Therapie mit Crizotinib sind **gastrointestinale Erkrankungen** charakteristisch und für den Patienten belastend. Das Risiko für unerwünschte Ereignisse im Gastrointestinaltrakt war unter Alectinib erheblich geringer: Geschmacksstörung (HR: 0,15, 95 %-KI [0,06; 0,39];  $p < 0,0001$ ), Übelkeit (HR: 0,22, 95 %-KI [0,14; 0,36];  $p < 0,0001$ ), Erbrechen (HR: 0,15, 95 %-KI [0,08; 0,28];  $p < 0,0001$ ) und Diarrhoe (HR: 0,21, 95 %-KI [0,12; 0,34];  $p < 0,0001$ ). Weiterhin ist das Risiko für das Auftreten von **Augenerkrankungen** während der Alectinib-Therapie gegenüber der Crizotinib-Therapie signifikant erniedrigt: Sehstörungen (HR: 0,20, 95 %-KI [0,09; 0,43];  $p < 0,0001$ ) und Sehverschlechterung (HR: 0,16, 95 %-KI [0,05; 0,53];  $p = 0,0006$ ). Durch den signifikanten Unterschied im Auftreten des UE Myalgie (HR: 8,39, 95 %-KI [2,53; 27,88];  $p < 0,0001$ ) fällt die Bewertung der Kategorie **muskuläre UE, Anstieg der Kreatininphosphokinase** nachteilig für Alectinib aus. Diese erhöhte Inzidenz im Alectinib-Arm wird jedoch nur durch

Myalgien Grad 1 hervorgerufen. Kein UE Myalgie war schwer (Grad  $\geq 3$ ), schwerwiegend oder führte zu Folgekomplikationen. Die Bewertung der Kategorie **allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** fällt vorteilhaft für Alectinib aus: Periphere Ödeme wurden mit signifikant geringerem Risiko (HR: 0,52, 95 %-KI [0,32; 0,84];  $p = 0,0065$ ) dokumentiert.

Für alle weiteren betrachteten ausgewählten UE-Kategorien (Hepatobiliäre Laborwerterhöhungen und Hepatotoxizität, hämatologische Laborwertabweichungen, Erkrankungen der Haut, kardiovaskuläre Ereignisse, Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung, abnormale Nierenfunktion) sowie für die Adverse Events of Special Interest (potenzielle Arzneimittel-induzierte Leberschädigung und vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch die Studienmedikation) lässt sich kein erhöhtes Sicherheitsrisiko der Alectinib-Therapie ableiten.

Zusammenfassend zeigen die aufgeführten Daten, dass Alectinib in der Erstlinienbehandlung des ALK-positiven NSCLC gegenüber einer Therapie mit Crizotinib auch hinsichtlich der Verträglichkeit überlegen ist. Es zeigen sich deutliche Vorteile insbesondere bei medizinisch- und patientenrelevanten UEs und stellen damit für die Patienten eine erhebliche Verbesserung dar. So traten unter Alectinib weniger häufig gastrointestinale Beschwerden, Geschmacksstörungen, Augenerkrankungen und Ödeme auf. Diese UEs sind für Crizotinib charakteristisch, sind belastend für den Patienten und schränken ihn in seinem Alltag ein.

Insgesamt ist Alectinib ein sehr gut verträglicher ALK-Inhibitor für die Behandlung des (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, Gegenüber der Therapie mit Crizotinib liegt ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für die **Verträglichkeit** vor.

### Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden für die Merkmale Geschlecht, Alter, ethnische Zugehörigkeit, geographische Region, ECOG-PS, frühere Strahlentherapie des Gehirns, ZNS-Metastasen zu Studienbeginn und Raucherstatus durchgeführt. Nach aktuellem medizinischen Wissensstand und statistischer Beurteilung können die Ergebnisse der Subgruppenanalyse als zufällig eingestuft werden. Keine Subgruppe weist konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit und/oder Veränderung der Lebensqualität auf. Insbesondere wird beim Gesamtüberleben keine Interaktion beobachtet. Die Subgruppenanalysen zeigen dabei ferner, dass die Wirksamkeit unabhängig vom Geschlecht, vom Alter, der ethnischen Zugehörigkeit, der geographischen Region, des ECOG-PS und anderer Risikofaktoren (frühere Strahlentherapie des Gehirns, ZNS-Metastasen zu Studienbeginn und Raucherstatus) ist. Entsprechend wird bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert.

### Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Die Studienpopulation entspricht sowohl hinsichtlich der demographischen als auch der krankheitsspezifischen Basischarakteristika der deutschen Population ALK-positiver

Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC im Anwendungsgebiet und ist deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens, der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verbesserung der Lebensqualität und der Verringerung von Nebenwirkungen. Der Zusatznutzen leitet sich ab über das progressionsfreie Überleben, die Zeit bis zum ZNS-Progress und das ZNS-Ansprechen, die Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS sowie die Symptomatik und Lebensqualität, gemessen mittels EORTC-QLQ-C30/LC13, und die Verträglichkeit. Alle ausgewählten Endpunkte sind unmittelbar patientenrelevant.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der RCT ALEX mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. Crizotinib	Ausmaß des ZN
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	Numerisch positiver Trend für Alectinib, für ein signifikantes Ergebnis sind die Daten noch nicht ausreichend (HR: 0,76, 95 %-KI [0,48; 1,20]; p = 0,2405; Alectinib: 23,0 % verstorben; Crizotinib: 26,5 % verstorben; Mediane nicht erreicht)	Nicht quantifizierbar
<b>Morbidität</b>		
Progressionsfreies Überleben nach RECIST	Risiko für Therapieversagen oder Tod um 50 % gesenkt (HR: 0,50, 95 %-KI [0,36; 0,70]; p < 0,0001) PFS um 15 Monate verlängert	Erheblich
Zeit bis zum ZNS-Progress nach RECIST	Patienten mit und ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn: Risiko für ZNS-Progress um 84 % gesenkt (HR: 0,16, 95 %-KI [0,10; 0,28]; p < 0,0001) Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn: Risiko für ZNS-Progress um 81 % gesenkt (HR: 0,19, 95 %-KI [0,09; 0,37]; p < 0,0001) Ergebnis wird durch Auswertung nach RANO bestätigt Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn: Risiko für Entwicklung von ZNS-Metastasen um 86 % gesenkt (HR: 0,14, 95 %-KI [0,06; 0,32]; p < 0,0001)	Erheblich

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. Crizotinib	Ausmaß des ZN
<p>ZNS-Ansprechen</p> <p>CORR nach RECIST</p> <p>CDOR nach RECIST</p>	<p>Patienten mit ZNS-Metastasen (CITT): ZNS-Ansprechen mehr als verdoppelt: 59,4 % vs. 25,9 % (RR: 2,28, 95 %-KI [1,41; 3,69]; p = 0,0008)</p> <p>Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen (mCITT): Trend zugunsten von Alectinib: 81,0 % vs. 50,0 % (RR: 1,72; 95 %-KI [0,80; 3,72], p = 0,1663) Ergebnis wird durch Auswertung nach RANO bestätigt</p> <p>Patienten mit ZNS-Metastasen (CITT): Risiko für Therapieversagen im ZNS um 77 % gesenkt (HR = 0,23, 95 %-KI [0,10; 0,53]; p = 0,0002)</p> <p>Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen (mCITT): Trend zugunsten von Alectinib (HR: 0,43; 95 %-KI [0,15; 1,24], p = 0,1084) Ergebnis wird durch Auswertung nach RANO bestätigt</p>	Erheblich
<p>Tumoransprechen</p> <p>ORR nach RECIST</p> <p>DOR nach RECIST</p>	<p>Trend zugunsten von Alectinib: 78,9 % vs. 72,2 % (RR: 1,10, 95 %-KI [0,96; 1,24]; p = 0,1655)</p> <p>Risiko für Therapieversagen um 64 % gesenkt (HR: 0,36, 95 %-KI [0,24; 0,56]; p &lt; 0,0001)</p>	Erheblich
<p>Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS</p>	<p>Risiko für die Verschlechterung um einen ECOG-PS um 41 % gesenkt (HR: 0,59, 95 %-KI [0,36; 0,97]; p = 0,0368)</p>	Gering
<p>Symptomatik gemessen mittels EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13</p>	<p>Zeit bis zur Verschlechterung von <b>Diarrhoe</b> um 18 Monate verlängert und Risiko für eine Verschlechterung um 72 % gesenkt (HR: 0,28, 95 %-KI [0,19; 0,42]; p &lt; 0,0001)</p> <p>Zeit bis zur Verschlechterung von <b>Übelkeit und Erbrechen</b> um 13 Monate verlängert und Risiko für eine Verschlechterung um 59 % gesenkt (HR: 0,41, 95 %-KI [0,28; 0,60]; p &lt; 0,0001)</p> <p>Risiko für eine Verschlechterung von <b>Appetitverlust</b> um 56 % gesenkt (HR: 0,44, 95 %-KI [0,28; 0,70]; p = 0,0004; Median unter Alectinib nicht erreicht)</p> <p>Risiko für eine Verschlechterung von <b>Dysphagie</b> um 51 % gesenkt (HR: 0,49, 95 %-KI [0,30; 0,79]; p = 0,0026; Median unter Alectinib nicht erreicht)</p>	Beträchtlich

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Alectinib vs. Crizotinib</b>	<b>Ausmaß des ZN</b>
Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D-VAS	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Kein Zusatznutzen
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
QoL gemessen mittels EORTC- QLQ-C30	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Kein Zusatznutzen

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. Crizotinib	Ausmaß des ZN
<b>Verträglichkeit</b>		
UE zur generellen Verträglichkeit  UE zur spezifischen Verträglichkeit	<p>Risiko für das Auftreten von UE um 36 % gesenkt (HR: 0,64, 95 %-KI [0,51; 0,81], p = 0,0002)</p> <p>Risiken für das Auftreten von UE Grad <math>\geq</math> 3, UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5, SUE, Behandlungsabbruch wegen UE ohne statistisch signifikante Unterschiede</p> <p>Gastrointestinale Erkrankungen</p> <p>Geschmacksstörungen: Risiko um 85 % gesenkt (HR: 0,15, 95 %-KI [0,06; 0,39], p &lt; 0,0001)</p> <p>Übelkeit: Risiko um 78 % gesenkt (HR: 0,22, 95 %-KI [0,14; 0,36], p &lt; 0,0001)</p> <p>Erbrechen: Risiko um 85 % gesenkt (HR: 0,15, 95 %-KI [0,08; 0,28], p &lt; 0,0001)</p> <p>Diarrhoe: Risiko um 79 % gesenkt (HR: 0,21, 95 %-KI [0,12; 0,34], p &lt; 0,0001)</p> <p>Hepatobiliäre Laborwerterhöhungen</p> <p>Erhöhung AST: Risiko um 45 % gesenkt (HR: 0,55, 95 %-KI [0,33; 0,92], p = 0,0214)</p> <p>Erhöhung ALT: Risiko um 55 % gesenkt (HR: 0,45, 95 %-KI [0,27; 0,73], p = 0,0010)</p> <p>Hyperbilirubinämie: Risiko erhöht (klinisch nicht bedeutsam, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2.2b) (HR: 13,43, 95 %-KI [3,18; 56,72], p &lt; 0,0001)</p> <p>Hämatologische Abweichungen</p> <p>Anämie: Risiko erhöht (klinisch nicht bedeutsam, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2.2c) (HR: 3,56, 95 %-KI [1,69; 7,47], p = 0,0003)</p> <p>Neutropenie: Risiko um 69 % gesenkt (HR: 0,31, 95 %-KI [0,11; 0,86], p = 0,0177)</p> <p>Erkrankungen der Haut</p> <p>Photosensibilität (Alectinib: 5,9 %; Crizotinib: 0,0 %)</p> <p>Kardiovaskuläre Ereignisse</p> <p>Verlängerung des QT-Intervalls (Alectinib: 0,0 %; Crizotinib: 5,3 %)</p> <p>Muskuläre UE, Anstieg der Kreatinphosphokinase</p> <p>Myalgie: Risiko erhöht (klinisch nicht bedeutsam, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2.2f) (HR: 8,39, 95 %-KI [2,53; 27,88], p &lt; 0,0001)</p>	Beträchtlich

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. Crizotinib	Ausmaß des ZN
	<p>Augenerkrankungen</p> <p>Sehstörungen: Risiko um 80 % gesenkt (HR: 0,20, 95 %-KI [0,09; 0,43], p &lt; 0,0001)</p> <p>Sehverschlechterung: Risiko um 84 % gesenkt (HR: 0,16, 95 %-KI [0,05; 0,53], p = 0,0006)</p> <p>Abnormale Nierenfunktion</p> <p>Verminderte Kreatinin-Clearance (Alectinib: 0,7 %; Crizotinib: 0,0 %)</p> <p>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</p> <p>Periphere Ödeme: Risiko um 48 % gesenkt (HR: 0,52, 95 %-KI [0,32; 0,84], p = 0,0065)</p>	

Der **Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Crizotinib** basiert auf Vorteilen in den Kategorien Morbidität und Verträglichkeit. Alectinib verlängert das progressionsfreie Überleben deutlich. Bei Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn verhindert Alectinib sehr effizient die Entwicklung von ZNS-Metastasen. Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn sprechen signifikant besser auf die Therapie mit Alectinib an; auch das Risiko für einen Progress im ZNS ist drastisch reduziert. Alectinib unterstützt die Patienten in ihrer Mobilität und Selbständigkeit, sodass ihr ECOG-PS länger erhalten bleibt. Unter Alectinib-Therapie ist zudem das Risiko für eine Verschlechterung von gastrointestinalen Symptomen sowie Dysphagie geringer. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist vergleichbar mit Crizotinib und wird von einer deutlich besseren Verträglichkeit speziell bei den für diese Substanzklasse typischen unerwünschten Ereignissen begleitet. Insgesamt entspricht dies einem **beträchtlichen Zusatznutzen**. Die randomisierte, kontrollierte ALEX-Studie hat eine hohe qualitative Ergebnissicherheit und zeigt statistisch signifikante Effekte. Daher ist die Aussagesicherheit für den Zusatznutzen ein **Hinweis**.

## 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.*

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers lautet:

Besteht für die Behandlung mit Alectinib als Monotherapie in der zugelassenen Dosierung in der Erstlinientherapie des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten ein medizinischer Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Crizotinib?

#### **Patientenpopulation**

Entsprechend der Zulassung von Alectinib erfolgt die Bewertung bei erwachsenen Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in der Erstlinientherapie.

#### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist Alectinib in der Erstlinientherapie. Für die Nutzenbewertung werden Studien verwendet, in denen Alectinib als Monotherapie gemäß den Angaben in der Fachinformation (2 x täglich 600 mg) verabreicht wurde.

## Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet von Alectinib wurde vom G-BA am 27.07.2017 im Rahmen eines Beratungsgesprächs bestimmt:

Für Alectinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie: Crizotinib [10]

## Endpunkte

Gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der Nutzen eines Arzneimittels aus einer Verbesserung des Gesundheitszustands, einer Verkürzung der Krankheitsdauer, einer Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Studien berücksichtigt, die Ergebnisse zu mindestens einem Endpunkt berichten, der diesen Kategorien entspricht. Eine detaillierte Begründung für die Wahl der betrachteten Endpunkte, deren Patientenrelevanz und Validität befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

## Studientypen

Zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Alectinib soll die jeweils bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden. Sobald die jeweils bestverfügbare klinische Evidenz als gesichert identifiziert gilt, werden Quellen und Daten niedrigerer Evidenzstufen aus der Bewertung ausgeschlossen.

### 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.*

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Alectinib herangezogen werden, orientieren sich an den zuvor genannten Kriterien: Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte und Studientyp (siehe Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

E1/A1	Patientenpopulation (Indikation) <sup>a</sup>	Alectinib wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten.
E2/A2	Intervention	Alectinib lt. Zulassung (Monotherapie 600 mg zweimal täglich oral)
E3/A3	Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Crizotinib
E4/A4	Zielgrößen/Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortalität</b></li> <li>• <b>Morbidität</b></li> <li>• <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></li> <li>• <b>Verträglichkeit</b></li> </ul>
E5/A5	Studientyp (Design)	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT)
E6/A6	Studiendauer	Keine Einschränkung (Studiendauer hängt in onkologischen Indikationen vom Auftreten der Ereignisse ab)
E7/A7	Sprache	Keine Einschränkung
E8/A8	Informationen verfügbar, die den Anforderungen der Nutzenbewertung (gem. Verfahrensordnung) entsprechen	Ja (Datenanalysen, die für die Beantwortung der Dossierfragestellung ausreichende Primärdaten und entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements geforderte Informationen enthalten <sup>c</sup> )

A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium.  
a: Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.  
b: Gemäß Definition der ZVT durch den G-BA.  
c: Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

### 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 nach RCT (zu bewertendes Arzneimittel Alectinib) wurde in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE®
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- EMBASE®

Für jede Datenbank wurde auf Basis der datenbankspezifischen Syntax ein separater, auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus entwickelt. Dieser basierte je nach Datenbank und Rechercheziel auf ein bis zwei Blöcken (Intervention und Studientyp); siehe dazu auch Anhang 4-A.

Die Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® wurden über die Suchoberfläche von ProQuest® Dialog® abgefragt (<http://search.proquest.com/professional/advanced>), die Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages (The Cochrane Library: <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced>).

Syntax und Suchalgorithmen inkl. der resultierenden Trefferzahlen sind Anhang 4-A detailliert aufgelistet.

Die bibliografischen Literaturrecherchen wurden am 02.10.2017 in MEDLINE®, CENTRAL und EMBASE® durchgeführt.

Es wurden keine Einschränkungen nach Sprache oder Jahrgang vorgenommen.

Die Auswahl der Treffer erfolgte analog dem Standardvorgehen bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4-3) untersucht. Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer der Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen (Vorselektion).

Danach wurden die Volltexte der verbleibenden Treffer erneut anhand der definierten Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit eines Ausschlusses ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert (siehe Anhang 4-C, Anhang 4-C1).

#### 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](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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 Unternehmen 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.*

In einer systematischen Recherche wurden die Studienregister clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), EU Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie Klinische Prüfungen PharmNet.Bund durchsucht. Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Filter- bzw. Auswahloptionen der jeweiligen Suchoberfläche. Pro Register wurde mit den folgenden Suchbegriffen nach klinischen Studien gesucht:

“alectinib OR Alecensa OR RG7853 OR "RG 7853" OR AF802 OR "AF 802" OR AF-802 OR RO5424802 OR "RO 542 4802" OR "RO542 4802" OR "RO 5424802" OR CH5424802 OR "CH 542 4802" OR "CH542 4802" OR "CH 5424802”

Die Suche in den Studienregistern erfolgte am 04.10.2017. Es wurde keine zeitliche Einschränkung der Suche vorgenommen.

Die detaillierten Suchstrategien für die Studienregister befinden sich in Anhang 4-B (Abschnitte 4-B1).

Soweit sich in dieser Suche die Notwendigkeit eines Ausschlusses ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert (siehe Anhang 4-D, Abschnitt 4-D1).

#### **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 Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die Auswahl der Treffer erfolgte analog dem Standardvorgehen bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien untersucht (Tabelle 4-3 ). Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen (Vorselektion).

Die verbleibenden Treffer wurden auf Basis der entsprechenden Registereinträge anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit eines Ausschlusses ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert.

Die Auswahl erfolgte durch zwei Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden 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):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Gemäß den Allgemeinen Methoden des des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Version 5.0 wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. [11] Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt 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.

Die Bewertung der ALEX-Studie erfolgte anhand des Studienprotokolls, des statistischen Analyseplans, des Studienberichts und der Vollpublikation in zwei Schritten: Extraktion bewertungsrelevanter Studiencharakteristika und darauf basierende Bewertung des studienbezogenen und end-punktspezifischen Verzerrungspotenzials.

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Beide Schritte werden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und das Resultat anschließend verglichen. Etwaige Diskrepanzen bezüglich der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern gelöst. Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.2.2

zusammengefasst. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird zu Beginn der Ergebnisdarstellung jedes Endpunktes in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

## 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)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> 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.*

Auf Basis der Angaben im Studienbericht inklusive eventueller Addenda und zusätzlicher Analysen wurden alle Informationen zum Studiendesign und zu den Ergebnissen extrahiert und in den vorgesehenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Die vorgegebenen Tabellen zu Design und Durchführung der Studie wurden nach den Vorgaben von CONSORT ausgefüllt (siehe Anhang 4-E).

### 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.

---

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

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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**

Gemäß der definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion relevanter Studien (Tabelle 4-3) umfasst die Studienpopulation im Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in der Erstlinientherapie.

Die folgenden therapie relevanten Patientencharakteristika wurden in den Studien zu Alectinib erhoben und sind entsprechend in den dafür vorgesehenen Abschnitten dargestellt:

#### 1. Demografische und allgemeine Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)
- Region
- Body mass index (BMI) bei Studienbeginn
- ECOG-PS bei Studienbeginn
- Raucherstatus bei Screening

#### 2. Krankheitscharakteristika

- Stadium der Erkrankung (jeweils bei erster Diagnose und zu Studienbeginn)
- Histologie
- Art der vorangegangenen Chemotherapie
- Vorangegangene chirurgische Therapie
- Vorangegangene Strahlentherapie von ZNS-Metastasen
- ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (gemäß IRC)
- Anzahl der Läsionen pro Patient zu Studienbeginn (gemäß IRC)

- Anzahl der Zielläsionen zu Studienbeginn (gemäß IRC)
- ALK-Translokationsstatus

## **Patientenrelevante Endpunkte**

Nachfolgend werden die patientenrelevanten Endpunkte der ALEX-Studie aufgeführt und für jeden patientenrelevanten Endpunkt die Operationalisierung und die jeweilige Bedeutung für den Patienten, ggf. inklusive der entsprechenden Validität dargestellt. Gemäß der aktuellen Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln nach §§ 35a und 35b Sozialgesetzbuch (SGB) V, § 3 Nutzen und Zusatznutzen) ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder der Verbesserung der Lebensqualität. [12]

### **I. Mortalität**

I.a) Gesamtüberleben

### **II. Morbidität**

II.a) Progressionsfreies Überleben

II.b) Kontrolle der ZNS-Metastasierung

II.b) 1. Zeit bis zum ZNS-Progress

II.b) 2. ZNS-Ansprechen (objektive ZNS-Ansprechrage, Dauer des ZNS-Ansprechens)

II.c) Tumoransprechen (objektive Ansprechrage, Dauer des Ansprechens)

II.d) Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS

II.e) Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13

II.f) Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

### **III. Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

III.a) Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30

### **IV. Verträglichkeit**

IV.a) Generelle Verträglichkeit

IV.b) Spezifische Verträglichkeit

## I. Mortalität

### I.a) Gesamtüberleben (OS, Overall Survival)

Operationalisierung: Das Gesamtüberleben (OS) war definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache.

Bewertung: Der Endpunkt Gesamtüberleben erfasst die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod und misst damit, wie lange Patienten ab Beginn ihrer jeweiligen Behandlung im Rahmen der Studie überleben. Die methodische Erhebung (Dokumentation der Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache) ist unstrittig. Gemäß IQWiG gilt als patientenrelevant, wie sich ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann und ob er überlebt. [11, 13] Entsprechend ist der Endpunkt Gesamtüberleben unmittelbar patientenrelevant.

In der vorliegenden ALEX Studie wurde das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erhoben. Es ist eine Herausforderung, in einer solchen komparativen Erstlinienstudie beim ALK-positiven NSCLC einen OS-Vorteil zwischen den Behandlungsarmen zu zeigen. Die Überlebenszeiten sind durch die modernen zielgerichteten Folgetherapien nach Progress oftmals so lange, dass der Effekt auf das Gesamtüberleben durch die auf die Erstlinientherapie folgende(n) Behandlung(en) mit beeinflusst wird. Um die Verzerrung des Endpunktes Gesamtüberleben zu verringern, wurde im Design der ALEX-Studie ein Behandlungswechsel vom Crizotinib-Arm in den Alectinib-Arm nicht erlaubt, der Effekt durch Folgetherapien nach Progress bleibt hiervon jedoch unberührt.

Neben dem Einfluss der Folgetherapien auf das Gesamtüberleben erschwert auch die Seltenheit der Erkrankung das Design einer Studie, in der ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben gezeigt werden kann.

Das mediane Überleben wurde laut Studien-Analyseplan für Crizotinib auf 24 Monate und für Alectinib auf 30 Monate geschätzt, was zu einem Hazard Ratio von 0,80 führt. Basierend auf diesem Hazard Ratio bräuchte eine Studie mit 80 % Power und einem zweiseitigen Test mit 5 % Signifikanzniveau 631 Ereignisse, um einen signifikanten Überlebensvorteil für Alectinib zu zeigen. Bei einer Studiendauer von weiterhin 33 Monaten und einer konstanten Rekrutierung ergibt sich eine benötigte Fallzahl von 1434 Patienten. Die Annahme einer nicht-linearen Rekrutierung (wie im Studienprotokoll für PFS vorgesehen) resultiert in weiteren zusätzlichen Fällen und führt zu einer Erhöhung der Patientenzahl.

Die Rekrutierung dieser Anzahl von ALK-positiven NSCLC Patienten in dieser epidemiologisch seltenen Erkrankung wäre schwer umzusetzen. Es ist den geringen Patientenzahlen in dieser Indikation geschuldet, dass eine Studie in dieser Indikation keine Signifikanz im Endpunkt erreichen kann.

## II. Morbidität

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib in der Kategorie Morbidität werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Endpunkte progressionsfreies Überleben, die Zeit bis zum ZNS-Progress, das ZNS-Ansprechen, das Tumoransprechen, die Verschlechterung des ECOG-PS, Endpunkte zur Symptomatik sowie zum Gesundheitszustand herangezogen.

### II.a) Progressionsfreies Überleben (PFS, progression free survival)

Operationalisierung: PFS ist definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod. Eine Krankheitsprogression wird nach den RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt. Zusätzlich wird die Zeit bis zur Folgetherapie (medikamentöse Therapie oder Radiotherapie) analysiert.

Bewertung: Die Patienten der Zielpopulation im vorliegenden Dossier befinden sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit palliativem Therapieziel. Im Vordergrund der Therapie steht daher ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression. [14] Im Falle einer Progression kann es beim fortgeschrittenen NSCLC zu einer Vergrößerung des Primärtumors kommen, bereits vorhandene Metastasen können progredient werden, oder es können neue Metastasen auftreten. Egal, ob die Progression das Weiterwachsen von Primärtumor oder Metastasen oder das neue Auftreten von Tumormetastasen bedeutet, impliziert das Fortschreiten der Grunderkrankung für den Patienten eine Symptomverschlechterung oder aber Beeinträchtigungen durch neue Symptome. Neben den bereits oben beschriebenen ZNS-Metastasen kommt es beim Lungenkarzinom häufig in Knochen, Leber, Nebenniere, Pleura und Rückenmark zu einer Metastasierung. [15] Primärtumor und für das Lungenkarzinom häufige Metastasierungsorte sind ursächlich dafür, dass Patienten mit Lungenkarzinom eine sehr hohe Belastung an Symptomen durch ihre Grunderkrankung haben können und dadurch in ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität stark eingeschränkt werden. [16, 17] So kann der Primärtumor neben Husten und Brustschmerzen die vom Patienten als bedrohlich empfundene Atemnot verursachen. Knochenmetastasen können zu massiven lokalen Schmerzen und Frakturen führen. Die Leberfunktion kann durch Metastasierungen beeinträchtigt werden. Pleurale Metastasierungen gehen oft mit Punktions-erfordernden Ergussbildungen und zunehmender Atemnot einher. Wirbelsäulen- bzw. Rückenmarks-metastasen können neben massiven Schmerzbeeinträchtigungen Lähmungserscheinungen bis hin zu Querschnittsymptomaten auslösen. [18] Ungeachtet aller durch den Tumor und seine Metastasierungen ausgelösten Symptome, Schmerzen, Organ- oder Funktionseinschränkungen kommt die psychische Belastung des Patienten mit der Realisierung des Verlustes der Krankheitskontrolle hinzu.

In vielen Fällen führt die Krankheitsprogression auch zu einer Therapieumstellung, die Nebenwirkungen und Folgekomplikationen für den Patienten bedeuten kann. Der Wert des PFS und der Zeit bis zur medikamentösen oder radiologischen Folgetherapie in der palliativen Therapiesituation wird daher von Arzt und Patient gleichermaßen sowohl im Verzögern der Verschlechterung tumorbedingter Symptomatik als auch im Verzögern eventueller

therapiebedingter Nebenwirkungen gesehen. In Anbetracht des Therapieziels im palliativen Stadium stehen daher für die Patienten die Vermeidung eines symptomatischen Progresses einschließlich nachfolgender Komplikationen und das Hinauszögern einer Folgetherapie im Mittelpunkt.

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) bewertet ein verlängertes PFS als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt. [19] Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) betrachtet PFS ebenfalls als patientenrelevanten Endpunkt, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte. [20] Eine Patientenpräferenzstudie (Discrete Choice Experiment) mit 211 deutschen NSCLC Patienten zeigt zudem, dass PFS zu den entscheidenden Kriterien für eine Therapieentscheidung gehört. [21] Bei einer weiteren Patientenbefragung wurde ebenfalls PFS als der mit Abstand wichtigste Aspekt einer Therapie genannt. [22, 23] Die Ergebnisse sind nicht überraschend, da es sich bei der Zielpopulation meist um jüngere Patienten handelt, die oft noch im Arbeitsleben stehen oder Kinder zu versorgen haben. Sie wünschen sich daher ein möglichst langes und weitgehend beschwerdefreies Leben.

Zusammenfassend zeigt sich, dass das progressionsfreie Überleben aus Perspektive des Patienten aber auch aus der des behandelnden Arztes eine hohe Patientenrelevanz hat.

## II.b) Kontrolle der ZNS-Metastasierung

Bis zu 70 % der Patienten mit ALK-positivem NSCLC entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung ZNS-Metastasen, die die ungünstige Prognose dieser Patienten noch weiter verschlechtern und extreme Auswirkungen auf die Lebensqualität von betroffenen Patienten haben können. [24] Als mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung von ZNS-Metastasen wird das jüngere Alter der betroffenen Patienten (< 60 Jahre) und die Histologie des Adenokarzinoms angesehen. [25, 26] In der Literatur wird eine Inzidenz für ZNS-Metastasen von 25 – 40 % bei Erstdiagnose berichtet. [27-30] Mit Fortschreiten der Tumorerkrankung steigt dieser Anteil der Patienten auf 45 – 70 % an. [31-34] Letztlich steigert auch die durch zielgerichtete Therapie ermöglichte längere Überlebenszeit der Patienten mit ALK-positivem NSCLC das Risiko für die Entwicklung von ZNS-Metastasen und damit die Inzidenz von ZNS-Metastasen. [35]

ZNS-Metastasen können zunächst auch asymptomatisch auftreten oder ihre Symptomatik kann sehr unspezifisch sein. Größe und Lage von ZNS-Metastasen korrelieren nicht immer mit der klinischen Symptomatik, so können ZNS-Metastasen, die in Größe und Lage vergleichbar sind, bei einem Patienten symptomatisch, bei anderen Patienten asymptomatisch sein. [36] Deshalb lässt sich der Effekt einer Therapie auf ZNS-Metastasen allein anhand von Symptomen nicht valide messen. Je nach Anzahl und Lokalisation der ZNS-Metastasen können diese jedoch bereits auch ohne Begleitsymptomatik einen Therapiewechsel erfordern. Eine Messung der Symptomatik ist in diesen Fällen allein nicht geeignet, um die ZNS-Wirksamkeit einer Behandlung zu bewerten, sondern als Zusatzinstrument zu verstehen. Das wesentliche Verfahren zur Bewertung der Wirksamkeit einer Behandlung bei ZNS-Metastasen sollte daher das ZNS-Ansprechen und seine jeweilige Dauer basierend auf

bildgebenden Verfahren sein. Die Bewertung der ZNS-Wirksamkeit von neuen Therapieoptionen anhand des ZNS-Ansprechens durch bildgebende Verfahren ist der diagnostische Standard im Versorgungsalltag. [37]

Daher wurde im vorliegenden Dossier die Wirksamkeit der Therapie im ZNS anhand der differenzierten Endpunkte „Zeit bis zum ZNS-Progress“, „objektive ZNS-Ansprechrage“ (CORR) inkl. der „besten ZNS-Gesamtansprechrage“ (CBOR) und „Dauer des ZNS-Ansprechens“ (CDOR) gemessen.

## II.b) 1. Zeit bis zum ZNS-Progress

Operationalisierung: Die Zeit bis zum ZNS-Progress ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum radiologischen Nachweis eines ZNS-Progresses. Die Erhebung wurde sowohl für die Gesamtpopulation, als auch für Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn und für Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) durchgeführt. Zusätzlich zur bildgebenden Erhebung nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) wurde die Zeit bis zum ZNS-Progress über RANO-Kriterien erhoben. Hierbei handelt es sich um eine Bewertung, die zusätzlich zur Bildgebung den Kortikosteroid-Verbrauch und den klinischen Status des Patienten berücksichtigt. RANO steht für Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria und ist ein Instrument zur Bewertung des Ansprechens von Hirnmetastasen auf eine Therapie. Die Besonderheit bei diesem Verfahren liegt neben der spezifischen Betrachtung der Bildgebung von ZNS-Metastasen in der Berücksichtigung des klinischen (neurologischen) Status des Patienten und der erforderlichen Kortisondosis. In der Bildgebung wird außerdem das radiologische Phänomen der Pseudoprogression berücksichtigt. Insbesondere in den ersten drei Monaten nach einer Radio(chemo)therapie kommt es bei einer Pseudoprogression aufgrund erhöhter Permeabilität des Tumors zu einem Ödem, welches fälschlicherweise als Progress in der Bildgebung gedeutet werden kann. Daher wird bei dem Verfahren nach RANO innerhalb der ersten 12 Wochen nach Radiotherapie eine neu auftretende Dichteanhebung im Gewebe nach Kontrastmittelgabe im Bestrahlungsfeld nicht automatisch als Progress gewertet. [38, 39]

Bewertung: Für Patienten mit einer malignen Grunderkrankung mit hoher ZNS-Metastasierungstendenz - wie beim ALK-positiven NSCLC – ist es ein besonders patientenrelevantes therapeutisches Ziel, das Auftreten von ZNS-Metastasierungen entweder zu verhindern oder ihr Auftreten so lange wie möglich hinauszuzögern. Hirnmetastasen beeinträchtigen die Lebensqualität besonders stark und reduzieren die verbleibende Lebenserwartung erheblich. [40] Deshalb wird auf die Subgruppe der Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn bei Analyse der Zeit bis zum ZNS-Progress ein besonderes Augenmerk gelegt. [41] Die verfügbaren Chemotherapien - aber auch die speziell beim ALK-positiven NSCLC zugelassenen ALK-Inhibitoren – verhindern die Entwicklung von Hirnmetastasen nicht oder nur unvollständig, weil diese entweder die Blut-Hirnschranke nicht überwinden können, oder aber weil die Substanzen über aktive Efflux-Mechanismen wieder aus dem ZNS ausgeschleust werden und somit ihre Wirkung auf Metastasen im ZNS nicht entfalten können. [2, 42, 43] Das hat vielfach zur Folge, dass sich bei diesen Patienten relativ rasch ein ZNS-Progress manifestiert.

Auch das Weiterwachsen von bereits vorhandenen Hirnmetastasen soll so lange wie möglich verzögert werden, da dies den Patienten neben der negativen prognostischen Implikation mit einer Verschlechterung von belastenden Symptomen und des Allgemeinzustandes beeinträchtigt. Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Koordinationsverlust, sensorische Störungen als zunächst unspezifische, oft dann aber auch typische Symptomatik belasten den betroffenen Patienten. Mögliche Veränderungen von Wahrnehmung und Kognition, Angst oder depressive Verstimmungen haben eindeutig lebensqualitätsbeeinträchtigende Auswirkungen. [44] Zur Metastasensymptomatik kann bei einem ZNS-Progress je nach Lage und Größe der Metastasen die Notwendigkeit eines Therapiewechsels bis hin zur Ganzhirnbestrahlung entstehen. [45] So ist eine Therapie mittels palliativer Ganzhirnbestrahlung bei Vorliegen von multiplen ZNS-Metastasen, hoher extrakranieller Krankheitsaktivität oder schlechtem Allgemeinzustand indiziert. Die damit verbundenen meist langfristigen, irreversiblen Einschränkungen der Lebensqualität sollten so lange wie möglich hinausgezögert werden. Bei isolierten Hirnmetastasen wird ebenfalls eine Strahlentherapie mittels stereotaktischer Präzisionsstrahlentherapie oder eine operative Behandlung und Nachbestrahlung empfohlen. [46] Dies ist umso wichtiger, da mit der Zulassung der ALK-Inhibitoren die Überlebenszeit der Patienten mit ALK-positivem NSCLC deutlich verlängert werden konnte und die Lebensqualität betroffener Patienten infolge einer Ganzhirnbestrahlung damit über lange Zeit eingeschränkt sein kann. [47] Diese Auswirkungen und Konsequenzen einer ZNS-Metastasierung stellen daher zusätzlich zu den Symptomen, die durch den Primärtumor verursacht werden, oftmals eine gravierende Belastung für Patienten dar. Viele dieser zerebral bedingten Symptome und Beschwerden führen zu Einschränkungen der Selbstständigkeit, weil die Patienten z.B. nicht mehr Auto fahren dürfen oder sich nur unsicher alleine bewegen können. Im Falle einer Absiedelung von ZNS-Metastasen im Rückenmark oder in der Wirbelsäule mit sekundärer Beteiligung des Spinalkanals sind Symptome von zunehmenden Rückenschmerzen bis hin zur Querschnittssymptomatik möglich. [37] Rückenmarksmetastasierungen betreffen etwa 4 - 14 % der Patienten, meist in fortgeschrittenen Therapiestadien. Daher verschlechtert sich bei Patienten, die ZNS-Metastasen entwickeln bzw. bei denen diese weiter wachsen, nicht nur die Prognose der zugrundeliegenden Erkrankung. Sie müssen auch in der ihnen verbleibenden Lebenszeit mit starken Einschränkungen der Lebensqualität aufgrund der Symptomatik rechnen und diese durchleben. So reduziert der ZNS-Progress die aktive Teilnahme am Alltagsleben und lässt in vielen Fällen das Ausüben von Hobbies und Freizeitgestaltung nicht weiter zu. [48-53] Somit ist die Zeit bis zum ZNS-Progress für den Patienten von hoher Relevanz – egal ob es sich um die Zeit bis zu einer Erstmanifestation im ZNS (bei Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn) oder um die Zeit bis zum Fortschreiten der ZNS-Erkrankung (bei Patienten mit messbaren oder nicht-messbaren ZNS-Metastasen zu Studienbeginn) handelt.

Die Auswertung der Zeit bis zum ZNS-Progress über RANO-Kriterien fügt diesem Endpunkt eine weitere Dimension hinzu. Da in diesem Verfahren zusätzlich zur bildgebenden Bewertung von ZNS-Metastasen der klinische (neurologische) Status des Patienten und seine verordnete Kortisondosis mit berücksichtigt wird, lässt sich ein direkter Rückschluss auf seinen Gesundheitszustand ziehen.

## II.b) 2. ZNS-Ansprechen

*Objektive ZNS-Ansprechrates (CORR, CNS objective response rate)*

Operationalisierung: Die CORR ist definiert als der Anteil der Patienten, der über Bildgebung ein partielles (PR) oder komplettes Ansprechen (CR) der ZNS-Läsionen gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) zeigte, die zu Studienbeginn befundet worden waren.

Die Auswertung erfolgte in zwei Patientengruppen: Eine Gruppe umfasste Patienten mit messbaren und nicht messbaren ZNS-Läsionen zu Studienbeginn (CITT, Intention-to-treat-Population mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn). Nichtmessbare Befunde sind dabei definiert als kleine Tumorknoten im ZNS mit einem Durchmesser von unter einem Zentimeter oder definitive nicht-messbare Tumorherde wie leptomeningeale Läsionen. [54] Bei Patienten mit nicht-messbaren Läsionen zu Studienbeginn kann ein partielles Ansprechen (PR) nicht gemessen werden, weshalb als Ansprechen bei diesem Subkollektiv der Patienten mit nicht-messbaren ZNS-Metastasen nur ein komplettes Ansprechen (CR) gewertet wird. In die zweite Analyse-Gruppe wurden diejenigen Patienten, die zu Studienbeginn messbare ZNS-Läsionen aufwiesen (mCITT, Intention-to-treat-Population mit messbaren ZNS-Metastasen zu Studienbeginn) eingeschlossen.

Eine Übersicht zum besten ZNS-Tumoransprechen gibt die beste ZNS-Gesamtansprechrates (CBOR). Die CBOR ist definiert als der jeweilige Anteil der Patienten, der zu Studienbeginn ZNS-Metastasen aufwies und als bestes Tumoransprechen ein bestätigtes komplettes Ansprechen (CR), ein partielles Ansprechen (PR), eine stabile Erkrankung (SD, stable Disease) oder aber eine fortschreitende Erkrankung (PD, progressive Disease) oder eine nicht evaluierbare Erkrankung (NE, Not-Evaluable) gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) erreichte. Diese Analyse zur CBOR wurde für Patienten der CITT und der mCITT-Population durchgeführt. Zusätzlich zur bildgebenden Erhebung nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) wurde die CORR über RANO-Kriterien (Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria) erhoben. Hierbei handelt es sich um eine Bewertung, die zusätzlich zur Bildgebung den Kortikosteroid-Verbrauch und den klinischen Status des Patienten berücksichtigt. RANO ist ein Instrument zur Bewertung des Ansprechens von Hirnmetastasen auf eine Therapie. Die Besonderheit bei diesem Verfahren liegt neben der spezifischen Betrachtung der Bildgebung von ZNS-Metastasen in der Berücksichtigung des klinischen (neurologischen) Status des Patienten und seiner Kortisontherapie. Die Kortisontherapie bei ZNS-Metastasen erfolgt in der Regel aufgrund des Begleitödems. Dieses kann je nach Ausmaß durch das Verdrängen und den erhöhten Druck auf das Gewebe zu Übelkeit und Erbrechen führen und auch schwerwiegende neurologische Symptome nach sich ziehen. Andererseits kann eine gesteigerte Kortisontherapie mit kurz- und langfristigen Nebenwirkungen einhergehen. Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC haben eine Lebensspanne, in der sich medikamentös bedingte Langzeitschäden zeigen können. Eine Minimierung der Kortisontherapie ist daher unmittelbar relevant für den Patienten. [37, 55] In der Bildgebung wird außerdem das radiologische Phänomen der Pseudoprogression berücksichtigt. Insbesondere in den ersten drei Monaten nach einer Radio(chemo)therapie kommt es bei der Pseudoprogression aufgrund erhöhter Permeabilität des Tumors zu einem Ödem, welches fälschlicherweise als Progress in

der Bildgebung gedeutet werden kann. Daher wird bei dem Verfahren nach RANO innerhalb der ersten 12 Wochen nach Radiotherapie eine neu auftretende Dichteanhebung im Gewebe nach Kontrastmittelgabe im Bestrahlungsfeld nicht automatisch als Progress gewertet. [38, 39]

Bewertung: Ohne ausreichendes Ansprechen ist eine wirksame Kontrolle von Tumorwachstum und -ausbreitung im ZNS nicht möglich. Die Lebensqualität und Lebenserwartung der Patienten werden eingeschränkt, die Behandlungsintensität nimmt zu, Patient und Angehörige haben hohen psychologischen Stress.

Die CORR misst den Anteil der Patienten, bei dem sich die ZNS-Metastasen infolge der Therapie zurückbilden. Sie ist ein direktes Maß für das Ansprechen auf die Therapie und die Verringerung der intrakraniellen Tumorlast. [56] Das ZNS-Ansprechen ist die Voraussetzung für die Reduktion der ZNS-Metastasen und die Kontrolle ihres Wachstums. Dadurch kann eine Progression verzögert und die Prognose der Patienten verbessert werden. [14] Bei Patienten mit symptomatischen ZNS-Metastasen ist die CORR zudem ein Indikator dafür, dass die Verschlechterung der Symptomatik verzögert bzw. sogar eine Verbesserung der bestehenden Beschwerden erreicht werden kann. [57] Bei asymptomatischen Patienten mit ZNS-Metastasen kann durch das Therapieansprechen die Entwicklung von Symptomen verzögert werden. Gerade angesichts der schnell wachsenden ZNS-Metastasen ist daher eine hohe ZNS-Ansprechrare wünschenswert [58], um metastasenbedingte Symptomaten und eine belastende Folgetherapie wie die Ganzhirnbestrahlung möglichst hinauszuzögern bzw. zu vermeiden. Daher ist die objektive ZNS-Ansprechrare sowohl für asymptomatische wie auch für symptomatische Patienten relevant. Die beste ZNS-Gesamtansprechrare (CBOR) zeigt das jeweils größte Ausmaß des ZNS-Ansprechens der Patienten. Ergänzend zur objektiven ZNS-Ansprechrare (CORR), für die die Patienten mit komplettem und partiellem ZNS-Ansprechen zusammengefasst werden, liefert sie detaillierte Informationen zur Anzahl der Patienten mit komplettem ZNS-Ansprechen und partiellem ZNS-Ansprechen. Sie gibt auch eine Übersicht zur Anzahl der Patienten, bei denen die Erkrankung im ZNS stabilisiert werden konnte oder eine fortschreitende Erkrankung im ZNS gemessen bzw. kein Ansprechen auf die Therapie im ZNS erreicht wurde. Eine Reduktion der Tumorlast im ZNS bis hin zur kompletten Remission ist direkt patientenrelevant, da ein vollständiger Rückgang von ZNS-Metastasen die Entwicklung eines symptomatischen Verlaufs und die Notwendigkeit von strahlentherapeutischen Maßnahmen verhindert, die mit schweren Nebenwirkungen einhergehen können. [48-50] Die CBOR, insbesondere das komplette ZNS-Ansprechen, ist damit als Parameter für die Morbidität der Patienten in hohem Maße patientenrelevant.

*Dauer des ZNS-Ansprechens (CDOR, CNS duration of response)*

Operationalisierung: Die CDOR wurde sowohl für Patienten der CITT-Population als auch für Patienten der mCITT-Population erhoben. Dabei ist die CDOR definiert als die Zeit von der ersten Beobachtung eines ZNS-Ansprechens (PR, Partial response, partielles Ansprechen oder CR, Complete response, komplettes Ansprechen) bis zur ersten Beobachtung eines ZNS-Progresses oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache. Die Auswertung erfolgte durch das IRC nach den RECIST-Kriterien (Version 1.1). Zusätzlich zur bildgebenden Erhebung nach

RECIST-Kriterien (Version 1.1) wurde die CDOR über RANO-Kriterien erhoben. Hierbei handelt es sich um eine Bewertung, die ergänzend zur Bildgebung auch den Kortikosteroid-Verbrauch und den klinischen Status berücksichtigt.

Bewertung: Neben einer wirkungsvollen Tumorkontrolle aufgrund eines guten Ansprechens auf die Behandlung ist für den Patienten auch die Dauer des Ansprechens (CDOR) entscheidend. Diese Ansprechdauer ist relevant, um eine langfristige Reduzierung der Tumormasse und der damit assoziierten ZNS-Symptome zu gewährleisten oder um eine Symptomentwicklung zu verhindern oder diese möglichst zeitlich zu verzögern. Je länger der positive Effekt der Therapie auf die ZNS-Metastasen anhält, umso länger wird eine ZNS-Progression und das Auftreten von ZNS-Symptomen bzw. deren Verschlechterung verzögert. [14, 57] Kann der Progress aufgehalten werden, lässt sich auf diese Weise meist eine hirnchirurgische Intervention oder eine Ganzhirnbestrahlung hinauszögern, die für die Patienten mit langfristigen Spätfolgen und irreversiblen Einschränkungen der Lebensqualität verbunden sein kann. [46] Mit der Vermeidung eines Progresses und dem deutlichen zeitlichen Hinauszögern einer weiteren Intervention wie der Ganzhirnbestrahlung ist es dem Patienten möglich ein andauerndes und weitgehend beschwerdefreies Leben zu führen sowie seinen aktuellen gesundheitsbezogenen Lebensqualität beizubehalten. Somit ist die Dauer des ZNS-Ansprechens von großer Patientenrelevanz.

## II.c) Tumoransprechen

Das Ansprechen eines Tumors auf eine Therapie kann zu einer kompletten Rückbildung und einer damit einhergehenden Nicht-Nachweisbarkeit eines Tumorgeschehens (CR, Complete response, komplettes Ansprechen) oder zu einer Größenreduktion des Primärtumors und der Metastasen (PR, Partial response, partielles Ansprechen) oder zu einer Kontrolle des Tumorwachstums (SD, Stable disease, stabile Erkrankung) führen. Die Kontrolle des Tumorwachstums bedeutet den Stillstand einer ansonsten progredienten Entwicklung. Bei Erreichen einer Größenreduktion des Tumors werden in der Regel auch die von den Tumorknoten ausgehenden Symptomatik positiv beeinflusst oder verschwinden komplett. Eine unzureichende Tumorkontrolle hingegen führt im Verlauf der Erkrankung zu einer Zunahme an tumor-assoziierten Symptomen, die die Patienten immer mehr belasten und zu massiven Beeinträchtigungen ihres täglichen Lebens führen können. [59, 60]

Mit dem Ansprechen eines Tumors auf eine Therapie, werden die tumor-assoziierten Symptome bekämpft, die Zeit bis zum Progress verlängert und damit auch die Zeit bis zur Verschlechterung einer Symptomatik und auch die Lebenszeit des Patienten prolongiert. Sehr oft impliziert das eine Stabilisierung des Gesundheitszustandes der Patienten bzw. ein zunächst noch stabiler Gesundheitszustand bleibt über einen längeren Zeitraum erhalten. Somit ist das Tumoransprechen patientenrelevant.

Im vorliegenden Dossier wird das Tumoransprechen anhand der Endpunkte objektive Ansprechrate (ORR) inkl. beste Gesamtansprechrate (BOR) und Dauer des Ansprechens (DOR) gemessen. Es wird gemäß dem Positionspapier der DGHO im Kontext von progressionsfreiem Überleben und dem Einfluss auf die Symptomatik bewertet. [61]

*Objektive Ansprechrate (ORR, Objective response rate)*

Operationalisierung: Die ORR umfasst Patienten, die ein komplettes Ansprechen oder ein partielles Ansprechen erreicht haben. Die Ansprechraten wurden gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) beurteilt. Patienten, für die nach Studienbeginn keine weiteren Messungen vorlagen, wurden als Non-Responder eingestuft. Die beste Gesamtansprechrate (BOR, Best overall response) war definiert als der jeweilige Anteil der Patienten, der als bestes Tumorsprechen zwischen dem Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation sowie dem Wiederauftreten bzw. der Progression des Tumors ein bestätigtes komplettes Ansprechen, ein partielles Ansprechen, eine stabile Erkrankung, eine fortschreitende Erkrankung (PD, Progressive disease) oder keine evaluierbare Erkrankung (NE, Not-evaluable) gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) erreichte.

Bewertung: Die ORR misst den Anteil der Patienten, bei denen sich der Tumor infolge der Therapie zurückbildet. Sie ist ein direktes Maß für das Ansprechen auf die Therapie und die Verringerung der Tumormasse. [56] Dadurch kann eine Tumordivertierung verzögert und die Prognose der Patienten verbessert werden. [14] Gleichzeitig ist die ORR ein Indikator dafür, in welchem Maß die Therapie das Tumorzustand kontrollieren und damit die Symptomlast beeinflussen kann. [57]

Die Betrachtung der ORR schließt ausschließlich Patienten mit komplettem und partiellem Ansprechen ein. Die beste Gesamtansprechrate (BOR) zeigt das höchste erreichte Ausmaß des Tumorsprechens der Patienten und liefert zusätzlich detaillierte Informationen zur Anzahl der Patienten mit komplettem Ansprechen und partiellem Ansprechen. Sie gibt auch eine Übersicht zur Anzahl der Patienten, bei denen die Erkrankung stabilisiert werden konnte oder eine fortschreitende Erkrankung gemessen bzw. kein Ansprechen auf die Therapie erreicht wurde. Eine Reduktion der Tumormasse bis hin zur kompletten Remission ist direkt patientenrelevant.

Eine unzureichende Tumorkontrolle geht einher mit zunehmenden unspezifischen und Lungenkarzinom-typischen Symptomen wie Husten, Dyspnoe, Dysphagie, Brustschmerzen, Atemnot, Gewichtsverlust und Fieber, die für die Patienten häufig eine hohe Belastung darstellen und ihre Lebensqualität reduzieren. [15, 59, 60]

Führt hingegen eine Therapie zu einem kompletten oder partiellen Tumorsprechen beim Patienten, ist eine Verbesserung seiner Symptomatik möglich. Je besser die Tumorsprechrate, desto besser ist auch die Symptomkontrolle (CR > PR > SD). Für die Patienten bedeutet somit eine hohe Tumorsprechrate (ORR) eine deutliche Verbesserung ihres Gesundheitszustandes verbunden mit einer Verbesserung ihrer Symptomatik und Prognose. Als Parameter für die Morbidität des Patienten sind daher das Tumorsprechen (ORR) in hohem Maße patientenrelevant.

*Dauer des Ansprechens (DOR, Duration of response)*

Operationalisierung: Für Patienten, die ein partielles oder komplettes Ansprechen gezeigt haben (PR bzw. CR), wurde die DOR definiert als Zeit von der ersten Feststellung des Ansprechens bis zum ersten dokumentierten Krankheitsprogress – festgestellt mittels bildgebender Verfahren gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) – oder Tod aufgrund jeglicher Ursache. Die Daten für Patienten ohne Progression oder Tod nach PR oder CR wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumormessung zensiert.

Bewertung: Je länger der positive Effekt der Therapie auf den Tumor und damit das Tumorsprechen anhält, umso länger lässt sich auch die Beeinträchtigung durch tumorbedingte Symptome reduzieren bzw. eine Verschlechterung der Symptomatik verzögern. [57] Die Mehrzahl der ALK-positiven Patienten befindet sich im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, in dem in der Regel nur noch eine palliative Behandlung möglich ist. Das Therapieziel ist neben der Lebenszeitverlängerung vor allem auf eine Reduktion der tumorbedingten Symptome und den möglichst langen Erhalt der Lebensqualität ausgerichtet. [62] Je länger die Zeitspanne eines möglichst beschwerdefreien Lebens ist, in dem belastende Symptome zeitlich hinausgezögert oder ganz vermieden werden, desto mehr profitieren die Patienten davon. In diesem Kontext sollte auch der psychisch stabilisierende Effekt auf den Patienten nicht unerwähnt bleiben, der durch einen Zeitraum ohne Krankheitssymptomatik und dem daraus resultierenden Erlebnis der Krankheitskontrolle für den Patienten erreicht wird. Eine möglichst lange Dauer des Tumorsprechens ist für die Patienten relevant, um ihren Gesundheitszustand und die Lebensqualität zu erhalten.

## II.d) Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS

Operationalisierung: Die Veränderungen des ECOG-PS – gemäß der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status-Skalierung - über den Studienverlauf werden deskriptiv beschrieben. Dabei werden Unterscheidungen vom uneingeschränkt aktiven Patienten, ohne Limitierungen in Bezug auf seinen körperlichen Zustand vor der Erkrankung bis hin zur kompletten körperlichen Einschränkung ohne Möglichkeit einer Selbstversorgung und einer ausschließlichen Bettlägrigkeit/oder sitzenden Lagerung bis hin zum Tod des Individuums getroffen. [8] Eine Verschlechterung des ECOG-PS um einen Punkt gilt dabei als eine relevante Veränderung.

Tabelle 4-4: Allgemeinzustand nach ECOG/WHO-Performance-Status [8]

ECOG/WHO-Performance-Status	Grad
Normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität	0
Mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität und Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig	1
Arbeitsunfähig, meist selbstständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50% bettlägerig	2
Weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, mehr als 50% bettlägerig	3
100% bettlägerig, völlig pflegebedürftig	4
Tod	5

**Bewertung:** Die Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS beschreibt die Zeit in der sich der Aktivitätslevel eines Patienten in Bezug auf die Fähigkeit seiner Selbstversorgung, der Möglichkeit alltäglichen Aktivitäten nachzugehen und den physischen Aktivitäten (wie Gehen, Arbeiten etc.) gegenüber dem Status zu Studienbeginn nicht negativ verändert. Eine Verzögerung der Verschlechterung des ECOG-PS führt also zur Vermeidung von zusätzlichen Einschränkungen der körperlichen Fähigkeiten und ist direkt patientenrelevant.

#### II.e) Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13

**Operationalisierung:** Im vorliegenden Dossier wird die Symptomatik der Erkrankung anhand der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 (Version 3) und EORTC-QLQ-LC13 erfasst. Hierbei handelt es sich um validierte Patientenfragebögen zur Selbsteinschätzung von gesundheitsbezogener Lebensqualität und Symptomatik. Der EORTC-QLQ-C30 misst neben der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die für Patienten mit Krebserkrankungen typischen Symptome Dyspnoe, Schmerzen, Fatigue und Schlafstörungen sowie Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhoe und die von Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung durch die Behandlung. [63] Der EORTC-QLQ-LC13 wurde speziell für die Indikation Lungenkarzinom entwickelt. Er misst die für Lungenkarzinom-typischen Symptome Dyspnoe bei verschiedenen Aktivitäten (Ruhebedingungen, Gehen, Treppensteigen), Dysphagie, Husten, Bluthusten, Brustschmerzen und Schmerzen in Arm/Schulter sowie die Symptome wunder Mund, periphere Neuropathie, Alopezie und sonstige Schmerzen. Zusätzlich wird der Einsatz von Schmerzmedikation erfasst. Der EORTC-QLQ-LC13 gilt als eines der Standardmessinstrumente beim Lungenkarzinom. [64]

Für die Bewertung der Symptomatik werden im vorliegenden Dossier die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 und die Symptomskalen des EORTC-QLQ-LC13 herangezogen. Beide Fragebögen werden gemäß ihrer Validierung ausgewertet. Die Werte für Subskalen und Einzelitems werden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Für alle Subskalen und Einzelitems zur Symptomatik entspricht ein höherer Wert einer höheren Belastung. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant. [65, 66]

Bewertung: Die anhand von validierten Patientenfragebögen erfasste Veränderung in der Symptomatik ist gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV ein patientenrelevanter Therapieeffekt. [13] Die Besserung der Symptomatik gilt auch gemäß IQWiG-Methodenpapier und G-BA Verfahrensordnung als patientenrelevant. [11, 12] Die beiden zur Bewertung der Symptomatik verwendeten Messinstrumente sind hinreichend validiert und bereits in anderen Nutzenbewertungen beim Lungenkarzinom akzeptiert worden. [67, 68]

In einer Patientenbefragung werden neben PFS die tumor-assoziierten Symptome und die therapiebedingten Nebenwirkungen als die wichtigsten Kriterien für die Therapiewahl genannt. Häufiges Auftreten von Übelkeit und Erbrechen hat in der Wahrnehmung der Patienten einen besonders negativen Einfluss auf ihre täglichen Aktivitäten. [21, 69] In einer weiteren Patientenbefragung wird Fatigue als das am meisten belastende Symptom genannt. [22] Führt die Therapie nicht zu einer ausreichenden und dauerhaften Reduzierung der Tumorlast, werden die Patienten nur unzureichend von den tumor-assoziierten Symptomen befreit. Dies ist besonders für die meist jüngeren Patienten mit ALK-positivem NSCLC von großer Bedeutung, um ihren familiären und beruflichen Verpflichtungen nachgehen zu können. [70] Für die Patienten ist somit eine Verbesserung bzw. ein zeitliches Hinauszögern der extrem belastenden Symptomatik in hohem Maße relevant.

## II.f) Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

Operationalisierung: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des Patientenfragebogens EQ-5D-3L erhoben. Er ist ein generischer, krankheitsübergreifender Patientenfragebogen und erfasst fünf Dimensionen: die Mobilität des Patienten, seine Möglichkeit der Selbstversorgung, die Fähigkeit alltäglichen und gewohnten Aktivitäten nachzugehen, Schmerzen und Unwohlsein wie auch Angst und Depressionen. Der Patient kann die Dimensionen jeweils mit keiner Beeinträchtigung, mit einer gewissen Beeinträchtigung oder mit ausgeprägter Beeinträchtigung bewerten. Eine zweite Komponente des EQ-5D ist die visuelle Analogskala (VAS), auf der die Befragten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester möglicher Gesundheitszustand) bis 100 (best möglicher Gesundheitszustand) angeben. [71] Die Veränderungen zu Studienbeginn wurden bei Einsatz dieses Instrumentes mittels ihrer jeweiligen Veränderung von Erhebung zu Erhebung erfasst. Als klinisch relevante Veränderungen werden bei der VAS-Bewertung dabei Verschlechterungen der Punktwerte von 7 und 10 Punkten betrachtet. [72]

Bewertung: Der EQ-5D stellt ein validiertes und patientenrelevantes Instrument zur Bewertung des Gesundheitszustandes dar, welches eine gute Korrelation zum klinischen Verlauf einer Erkrankung und dem Gesamtüberleben ermöglicht [73] und daher in onkologischen Studien zum Einsatz kommt. [74] Die persönliche Beurteilung des individuellen Gesundheitszustands durch den Patienten selbst ist ein direktes Maß für die Morbidität. Die Veränderung des Gesundheitszustands ist gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV ein patientenrelevanter Therapieeffekt. [13] Das zur Bewertung des Gesundheitszustands verwendete Messinstrument ist hinreichend validiert und bereits in anderen Nutzenbewertungen beim Lungenkarzinom akzeptiert worden. Veränderungen des

Gesundheitszustands um mindestens 7 Punkte sind als klinisch relevant zu bewerten. [72] Damit ist die Erfassung des Gesundheitszustandes durch den EQ-5D-VAS patientenrelevant.

### **III. Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30**

#### III.a) Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30

Operationalisierung: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des EORTC-QLQ-C30 gemessen. Dieser Patientenfragebogen zur Selbsteinschätzung wurde von der EORTC entwickelt und validiert und ist ein allgemein anerkanntes Instrument, das in zahlreichen onkologischen Studien zum Einsatz kommt. [63] Der Fragebogen misst neben der Symptomatik die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion sowie des globalen Gesundheitsstatus.

Der EORTC-QLQ-C30 wird gemäß seiner Validierung ausgewertet. Die Ergebnisse für die Subskalen und Einzelitems werden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht dabei einer besseren Lebensqualität. Hierbei gilt eine Veränderung von mindestens 10 Punkten als klinisch relevant. [65, 66] Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die o.g. Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion sowie der globale Gesundheitsstatus herangezogen.

Bewertung: Direkt von Patienten berichtete Veränderungen der Lebensqualität gelten gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV, IQWiG-Methodenpapier und G-BA Verfahrensordnung als patientenrelevant. [11-13] Die Lebensqualität sollte in klinischen Studien mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst werden. [11] Diese Anforderung ist für den QLQ-C30 erfüllt. Das Instrument ist hinreichend validiert und bereits in anderen Nutzenbewertungen beim Lungenkarzinom akzeptiert worden. [67, 68]

Auch der Nationale Krebsplan formuliert das Ziel, die Lebensqualität von Krebspatienten zu erhöhen. [75] Fortschritte in der Behandlung werden zukünftig neben dem reinen Überleben auch immer mehr unter dem Aspekt der Lebensqualität von Krebspatienten zu messen sein.

Gerade für die meist jüngeren Patienten mit ALK-positiven NSCLC steht die Erhaltung der individuellen Lebensqualität im Mittelpunkt. Der möglichst lange Erhalt der Lebensqualität im Verlauf der Erkrankung gerade auch angesichts der verlängerten Überlebenszeit unter einer zielgerichteten Therapie ist patientenrelevant.

### **IV. Verträglichkeit**

Der Endpunkt Verträglichkeit wird anhand von unerwünschten Ereignissen (UE) bewertet, die die generelle Verträglichkeit sowie das substanzspezifische Sicherheitsprofil von Alectinib und Crizotinib abbilden.

#### IV.a) Generelle Verträglichkeit

Die generelle Verträglichkeit leitet sich aus folgenden Endpunkten ab:

- Patienten mit unerwünschten Ereignissen
- Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad  $\geq 3$
- Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 3
- Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 4
- Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 5
- Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen
- Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

#### IV.b) Spezifische Verträglichkeit

UE von speziellem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI):

Bei diesen handelt es sich um UE, die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen (ALK-Inhibitoren) vor Studienbeginn vom Studiensponsor für Alectinib definiert wurden:

- Fälle von potenzieller Arzneimittel-induzierter Leberschädigung, die einen erhöhten Alanin-Aminotransferase (ALT)- oder Aspartat-Aminotransferase (AST)-Wert in Kombination mit erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht einschließen, definiert nach Hy's Law.
- Vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch die Studienmedikation, wie folgt definiert: Jeglicher pathogener oder nicht-pathogener Organismus, Virus oder infektiöser Partikel (z.B. Prion-Protein übertragene transmissible spongiforme Enzephalopathie) wird als Infektionserreger betrachtet. Eine Übertragung eines Infektionserregers wird auf Basis klinischer Symptome oder Laborwertabweichungen vermutet, die auf eine Infektion bei Patienten, welche ein medizinisches Produkt erhielten, hinweisen. Dieser Term trifft nur zu, wenn eine Kontamination der Studienmedikation vermutet wird.

Ausgewählte UE (Selected Adverse Events):

Zusätzlich zu den AESI wurden im Studienprotokoll bestimmte UE Kategorien, die für die Studienmedikation besonders relevant sind, als ausgewählte UE beschrieben. Für jede dieser Kategorien (z.B. Gastrointestinale Erkrankungen) werden diejenigen UE als Preferred Term (PT) (z.B. Geschmacksstörung) dargestellt, die mit einer Inzidenz  $\geq 10\%$  in mind. einem der

beiden Studienarme aufgetreten sowie in Abschnitt 4.4 der Fachinformationen (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) von Alectinib und Crizotinib gelistet sind.

- Gastrointestinale Erkrankungen
  - Geschmacksstörungen
  - Übelkeit
  - Erbrechen
  - Diarrhoe
  - Obstipation
  - Gastrointestinale Perforation
- Hepatobiliäre Laborwerterhöhungen und Hepatotoxizität
  - Erhöhung Aspartat-Aminotransferase (AST)
  - Erhöhung Alanin-Aminotransferase (ALT)
  - Hyperbilirubinämie
  - Erhöhung der alkalischen Phosphatase
  - Arzneimittelbedingte Leberschädigung
- Hämatologische Laborwertabweichungen
  - Anämie
  - Neutropenie
  - Leukopenie
- Erkrankungen der Haut
  - Hautausschlag
  - Photosensibilität

- Kardiovaskuläre Ereignisse
  - Verlängerung des QT-Intervalls
  - Bradykardie
  - Herzinsuffizienz
- Muskuläre UE, Anstieg der Kreatinphosphokinase
  - Myalgie
  - Erhöhung der Kreatininphosphokinase
  - Arthralgie
- Augenerkrankungen
  - Sehstörung
  - Sehverschlechterung
- Interstitielle Lungenerkrankung
  - Interstitielle Lungenerkrankung
  - Pneumonitis
- Abnormale Nierenfunktion
  - Erhöhung Kreatinin (Blut)
  - Verminderte Kreatinin-Clearance

Weitere UE mit einer Inzidenz  $\geq 10$  %:

Alle weiteren UE, die im Studienverlauf mit einer Inzidenz  $\geq 10$  % in mind. einem der beiden Arme aufgetreten sind, werden zugeordnet nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) als PT dargestellt:

- Erkrankungen des Nervensystems
  - Schwindel
  - Schlaflosigkeit

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
  - Fatigue
  - Periphere Ödeme

Mit diesem Vorgehen werden alle Verträglichkeitsendpunkte dargestellt, die geeignet sind, das Verträglichkeitsprofil von Alectinib qualitativ zu charakterisieren und mit dem von Crizotinib zu vergleichen.

Bewertung: Die Verringerung von Nebenwirkungen wird in § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV, im IQWiG-Methodenpapier und auch durch den G-BA als patientenrelevanter therapeutischer Effekt beschrieben. [11-13] Leichte Abweichungen eines Laborparameters, die vom Patienten nicht wahrgenommen werden, stellen nicht unbedingt ein patientenrelevantes Ereignis dar. Demgegenüber ist bei UE höherer Schweregrade (z.B. nach NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), schwerwiegenden UE und UE, die zum Therapieabbruch führen, sowie ausgewählten UE unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen.

#### 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<sup>4</sup> 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

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

kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> 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<sup>6</sup> 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 randomisierte kontrollierte Studie für die Nutzenbewertung vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

---

<sup>5</sup> 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.

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

Zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse wurden in der ALEX-Studie die folgenden Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt PFS (gemäß Prüfarzt) im Studienbericht (CSR) spezifiziert.

Zusätzlich zu der Hauptanalyse wurde eine Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes PFS mit folgenden Änderungen der Zensierungsregeln durchgeführt:

- Patienten, die bereits vor dem Progress Anti-Krebs-Therapien erhalten haben, die nicht im Protokoll spezifiziert waren, wurden zur letzten Tumormessung vor dem ersten Tag der Behandlung mit der Therapie zensiert.
- Patienten, für die der dokumentierte Progress oder Tod nach  $\geq 2$  fehlenden Tumormessungen auftrat, wurden zur letzten Tumormessung vor den fehlenden Tumormessungen zensiert.
- Patienten, die vor einem Progress die Studienbehandlung abbrechen (aus persönlichen Gründen, wegen Toxizität, Kontaktverlust oder Rücknahme des Einverständnisses) wurden zensiert.

Es wurden zwei weitere Sensitivitätsanalysen des PFS durchgeführt:

- Der Effekt fehlender Tumormessungen wurde bewertet, wenn in einem der beiden Armen mehr als 5 % der Tumormessungen fehlten. Bei Patienten mit einer Progression, die nach einer oder mehreren fehlenden Tumormessungen festgestellt wurde, wurde die Progression zur ersten fehlenden Messung zurückdatiert.
- Der Effekt der fehlenden Nachbeobachtung wurde abhängig von der Anzahl der Lost-to-follow-up Patienten ausgewertet. Falls mehr als 5 % der Patienten in einem der Behandlungsarme bzgl. PFS Lost-to-follow-up waren, wurde eine worst-case Analyse durchgeführt. In diesem wurde den Lost-to-follow-up-Patienten eine Progression zum letzten bekannten Zeitpunkt, bei dem sie noch progressionsfrei waren, dokumentiert.

Im Kontext der Sensitivitätsanalysen werden im vorliegenden Dossier u.a. weitere Bewertungen der Endpunkte durch den Prüfarzt, weitere Bewertungen mittels RANO-Kriterien und zusätzliche Analysen zur MID dargestellt.

#### **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-

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.*

Subgruppen und mögliche Effektmodifikationen werden im vorliegenden Dossier hinsichtlich folgender Aspekte betrachtet:

- Untersuchte Subgruppen mit Rationale
- Kombinatorische Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen
- Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen, die häufiger auffällige Interaktionstests liefern

### **Untersuchte Subgruppen mit Rationale**

Um Anhaltspunkte für die Konsistenz des Therapieeffektes von Alectinib in der Erstlinientherapie zu erhalten, werden im vorliegenden Dossier die folgenden Subgruppen bzw. Effektmodifikatoren für die patientenrelevanten Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität analysiert:

In den Studienunterlagen der ALEX-Studie präspezifizierte Subgruppen (a priori definierte Subgruppen):

- Geschlecht
- Alter
- Ethnische Zugehörigkeit (Stratifizierungsfaktor)
- ECOG-PS (als Maß für die Krankheitsschwere; Stratifizierungsfaktor)
- Frühere Strahlentherapie des Gehirns
- ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)
- Raucherstatus

Weitere Subgruppen (um alle in der Dossievorlage geforderten Subgruppen darzustellen und darüber hinaus weitere mögliche Einflüsse auf den Therapieeffekt zu untersuchen):

- Geographische Region (post hoc, da vom G-BA gefordert)

Für die Endpunkte zur Verträglichkeit werden die nach SGB V relevanten Subgruppen Alter, Geschlecht, geographische Region und Krankheitsschwere (ECOG-PS) auf mögliche Effektmodifikationen untersucht.

Die Begründungen für die Wahl der Subgruppen und der jeweiligen Trennpunkte werden nachfolgend ausgeführt.

#### *Geschlecht*

Das ALK-positive NSCLC zeigt im Vergleich zu einem unselektierten NSCLC-Kollektiv einen höheren Anteil an weiblichen Patienten. [76-78] Betrachtet man die unselektierten NSCLC-Kollektive, so zeigen Frauen eine höhere 5-Jahresüberlebensrate (21 %) gegenüber männlichen Patienten (16 %). [75] Diese Besonderheiten veranlassen zu einer Untersuchung auf Effektmodifikation durch das Geschlecht.

#### *Alter*

Der Trennpunkt zur Unterscheidung von jüngeren und älteren Patienten ist die Altersgrenze von 65 Jahren. Diese ist sowohl im Studienprotokoll der ALEX-Studie präspezifiziert als auch von Zulassungsbehörden anerkannt. Sowohl die europäische als auch die amerikanische Zulassungsbehörde fordern ausdrücklich eine gesonderte Betrachtung von älteren Patienten. Dies gilt insbesondere, da der Anteil älterer Menschen an der Gesamtpopulation zunimmt und ältere Patienten aufgrund ihrer Komorbiditäten, möglicher Begleitmedikation und unter Umständen eingeschränkter Organfunktionen ein höheres Risiko haben, Nebenwirkungen zu

entwickeln oder aber Nebenwirkungen zu zeigen, die in jüngeren Patientengruppen nicht oder in anderer Häufigkeit beobachtet werden. [79, 80]

### *Ethnische Zugehörigkeit*

In den Analysen für das vorliegende Dossier wird die ethnische Zugehörigkeit der Patienten anhand der Kategorien „asiatisch“ und „nicht-asiatisch“ unterschieden. Bei globalen Studien fordern die internationalen Zulassungsbehörden entsprechende Differenzierungen. [81, 82] Grund für diese Unterscheidung sind beobachtete Unterschiede in der Wirksamkeit von Arzneimitteln bei ethnischen Subgruppen. Als Gründe hierfür werden intrinsische Faktoren, wie z.B. Unterschiede im Metabolismus oder in der Ausscheidung von Arzneimitteln sowie äußere Faktoren (Diät oder Umweltfaktoren) oder eine Kombination aus beidem angenommen. In der ALEX-Studie beträgt der Anteil an Kaukasiern 91 % in der Kategorie „nicht-asiatisch“ in jedem Studienarm.

### *Geographische Region (anstelle von Zentrums- und Ländereffekten)*

Im Hinblick auf Zentrums- und Ländereffekte erfolgten keine Subgruppenanalysen, da die Darstellung von Zentrums- und Ländereffekten in internationalen und multizentrischen Studien aus folgenden Gründen nicht immer sinnvoll ist:

Mortalitätsstudien in der Onkologie, in denen es keinen Anlass für die Annahme gibt, dass der Zentrumseffekt einen Einfluss auf die Primär- und Sekundärvariablen hat. [83]

#### Zentren:

Bei einem hohen Anteil kleiner Zentren (d.h. mit wenigen Patienten) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Zudem können Zentren zum Teil sehr heterogen sein (niedergelassener Arzt vs. große Klinik mit vielen unterschiedlichen Sub-Prüfärzten) und daher nicht als gleichwertig betrachtet werden. [83]

#### Länder:

Bei einem hohen Anteil kleiner Länder (d.h. mit wenigen Patienten) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Der Anteil der Patienten, die in einzelnen Ländern rekrutiert werden, hängt von der Rekrutierungsgeschwindigkeit und der Anzahl der teilnehmenden Zentren ab, sodass in internationalen Studien in einzelnen Ländern häufig nur sehr wenige Patienten vertreten sind.

Ist der Anteil kleiner Zentren bzw. Länder mit wenigen Patienten hoch, wird ein Fokus auf diese nicht als sinnvoll erachtet. [83]

Speziell in Studien mit erwartungsgemäß kleinen Zentren, die überwiegend wenige Patienten pro Zentrum aufweisen, sollte deshalb ein „Pooling“ von Zentren präspezifiziert werden und verblindet erfolgen. Die Regeln für ein Pooling sollten zum Ziel haben, Homogenität für wichtige Einflussfaktoren auf die Messung und das Ergebnis der Primärvariablen zu erhalten

(ICH, International council for harmonisation, E9). [84] Ein Pooling von kleinen Zentren über verschiedene geographische oder politische Einheiten hinweg, bei gleichzeitiger Beibehaltung großer Zentren ist deshalb nicht angebracht. Ein Pooling auf der Ebene „geographische Region“ hingegen ist nicht nur in der ICH E9 angelegt, sondern auch sinnvoll, wenn diese Regionen in sich homogen hinsichtlich wichtiger Einflussfaktoren sind. Im vorliegenden Dossier wurde ein Pooling auf Ebene der geographischen Regionen („Westeuropa“, „USA“, „Asien“, „Andere“) durchgeführt, da viele kleine Zentren beteiligt sind und eine Regionsdefinition gewählt wurde, die nach medizinischen Überlegungen homogen im Hinblick auf die Behandlungseffekte ist.

Tabelle 4-5: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in der ALEX-Studie in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten bzw.  $\geq 10$  Patienten

Kategorie	Zentrum			Länder			Region		
	n	%	% randomisierter Patienten	n	%	% randomisierter Patienten	n	%	% randomisierter Patienten
Gesamt	98	100	100	29	100	100	4	100	100
< 10 Pat./Arm	98	100	100	22	76	44,9	0	0	0
$\geq 10$ Pat./Arm	0	0	0	7	24	55,1	4	100	100

Die Ländern, in denen sowohl weniger als 10 Patienten in einem Studienarm sowie mehr als 10 Patienten in dem anderen Studienarm eingeschlossen waren, wurden zur Kategorie „ $\geq 10$  Pat./Arm“ zugerechnet (4 Länder).  
Quelle: [85]

Die ALEX-Studie wurde weltweit in den Regionen „Westeuropa“, „USA“, „Asien“ und „Andere“ durchgeführt. Generell zielt ein Studienprotokoll darauf ab, möglichst homogene Voraussetzungen für die Bewertung der Effektivität und Verträglichkeit einer neuen experimentellen Therapie zu gewährleisten. Dennoch können sich medizinische Standards in unterschiedlichen Ländern und Regionen der Welt aufgrund der lokalen Vorgehensweise unterscheiden.

Darüber hinaus müssen ausreichend hohe Patientenzahlen vorhanden sein, um gesicherte Aussagen über mögliche Unterschiede zu machen. Ein Pooling unterhalb der Ebene von Regionen ist deshalb nicht möglich und eine gesonderte Auswertung nach Zentrums- und Ländereffekten aufgrund der hohen Zentrenzahl mit jeweils wenigen Patienten nicht sinnvoll. Tabelle 4-5 macht deutlich, dass erst auf Ebene der Regionen ein Großteil der Kategorien (Zentren, Länder, Regionen) mehr als 10 Patienten pro Arm aufweist und deshalb belastbare Schätzer ergibt.

#### ECOG-PS (0 vs. 1 vs. 2)

Der ECOG-PS ist ein von IQWiG und G-BA anerkanntes Maß für die Krankheitsschwere. Die Patienten werden gemäß ECOG-Definition eingeteilt. Patienten mit einem ECOG-PS von 0 können eine normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität ausüben. Patienten mit einem ECOG-PS von 1 sind in ihrer körperlichen Aktivität und ihrer Arbeitsfähigkeit durch ihre

Erkrankung eingeschränkt. Patienten mit einem ECOG-PS von 2 sind arbeitsunfähig und bettlägerig bis zu 50 % der Tageszeit. Sie sind auf Pflege und Unterstützung trotz meist selbständiger Lebensführung angewiesen. [8] In der ALEX-Studie ist der ECOG-PS als Stratifizierungsfaktor zur Randomisierung in der Aufteilung 0/1 vs. 2 verwendet. Die Datenanalysen erfolgten nicht nach ECOG-PS stratifiziert, da die Patientenzahl mit ECOG-PS 2 in beiden Therapiearmen jeweils unter 7 % lag.

### *Frühere Strahlentherapie des Gehirns*

Bei Patienten mit NSCLC kommt als Strahlentherapie je nach Zahl und Lage der Läsionen entweder eine Ganzhirnbestrahlung (WBRT, Whole Brain Radiotherapy) oder eine stereotaktische Radiochirurgie (SRS, Stereotactic Radiosurgery) in Betracht. Diese Interventionen weisen eine limitierte Wirksamkeit auf. [45, 86-88] Neurokognitive Nebenwirkungen sind dabei gefürchtete unerwünschte Effekte der WBRT und äußern sich akut als Fatigue, Kopfschmerzen, Übelkeit und Haarausfall. Im Verlauf können dann Somnolenz, Einschränkungen des Kurzzeitgedächtnisses oder eine akute Leukoencephalopathie hinzukommen. [5, 86, 87] Darüber hinaus beeinträchtigen Strahlentherapien das von den ionisierenden Strahlen getroffene Gewebe und können so ein verändertes Ansprechen, aber auch ein von nicht bestrahlten Patienten abweichendes Nebenwirkungsmuster applizierter Medikamente zeigen. So ist die Morbidität der Risikoorgane (Ösophagus, Knochenmark und Lunge) nach Strahlentherapie erhöht. [45] Zudem gibt es Hinweise aus Studien, dass ZNS-Metastasen, die bereits strahlentherapeutisch behandelt wurden, möglicherweise schlechter auf die darauf folgende systemische Therapie ansprechen. [89]

### *ZNS-Metastasen zu Studienbeginn*

In der Literatur wird bei Patienten mit einem ALK-positivem NSCLC eine Inzidenz für ZNS-Metastasen von 25 % bis 40 % bei Erstdiagnose berichtet und steigt mit Fortschreiten der Tumorerkrankung auf 45 % bis 70 % an. [27-34] Das Vorhandensein von ZNS-Metastasen verschlechtert die ungünstige Prognose der Patienten noch weiter und kann gravierende Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten haben. [24] Die Symptome können je nach Lokalisation der ZNS-Metastasen sehr unterschiedlich sein. Zu den für den Patienten belastenden Anfangssymptomen von ZNS-Metastasierungen gehören Kopfschmerzen, Veränderungen von Wahrnehmung und Kognition, Koordinationsverlust, Übelkeit und Erbrechen sowie sensorische Störungen. Hinzu kommen Angst und depressive Verstimmung, da Patienten ZNS-Metastasen als besonders bedrohlich empfinden. Mit Zunahme der Größe und je nach Lage der Metastasen können Anzeichen von erhöhtem intrakranialen Druck, fokale neurologische Symptome wie Hemiparesen, Aphasien, Ataxien, Sehstörungen oder auch Hirnstammsymptomatiken, epileptische Anfälle und neurokognitive Defizite zur Erstsymptomatik hinzukommen. [3, 45, 46, 90, 91] Das Vorliegen von ZNS-Metastasen (ja/nein) wurde in der ALEX-Studie als Stratifizierungsfaktor definiert. [54] Die Bewertung erfolgte durch das IRC.

### *Raucherstatus*

Der Raucherstatus gehört zu den wichtigsten prognostischen Kriterien des NSCLC. Er wird im Rahmen der Diagnostik bei klinischem und/oder radiologischem Verdacht auf ein Lungenkarzinom erhoben. [45] Patienten mit ALK-positivem NSCLC sind allerdings überwiegend Nichtraucher oder Ex-Raucher. [92] In der ALEX-Studie wurden zur Beurteilung des Raucherstatus die Kategorien „Raucher“, „Ex-Raucher“ und „Nie-Raucher“ unterschieden. Aufgrund des von in unselektierten NSCLC-Kollektiven abweichenden Anteils an Nie- bzw. Ex-Rauchern unter den ALK-positiven NSCLC-Patienten ist eine Analyse der verschiedenen oben definierten Subgruppen im Hinblick auf ihr Rauchverhalten und ggf. daraus resultierende Interaktionen in Bezug auf die Ergebnisparameter sinnvoll.

## **Kombinatorische Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen**

### *Interaktionstests für Subgruppen*

Im Nutzendossier sollen Interaktionstests für alle wichtigen Subgruppenanalysen (Treatment-by-subgroup) für alle patientenrelevanten Endpunkte dargestellt werden. Es erfolgt die inhaltliche Prüfung der Interaktionstests aufgrund kombinatorischer, statistischer und medizinischer Überlegungen, die sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene durchgeführt werden. Im Zuge des Designs der Studie gibt es einige wesentliche statistische Aspekte, die Einfluss auf die Interaktionstests haben.

### *Beurteilung von Subgruppenergebnissen: Vorgehen anhand medizinisch-methodischer Aspekte*

Die Beurteilung von Subgruppenergebnissen basiert nicht einzig auf den Überlegungen zur Multiplizität. Die Beurteilung von Subgruppenergebnissen ist aus Sicht von Roche komplex und basiert auf folgendem Gedankengang:

#### *Studienebene*

- Definition (post-hoc vs. a priori), Gold-Standard-Kriterien berücksichtigt: ja/nein

Post-hoc gebildete Subgruppen haben keinen Beweischarakter. Ihre Ergebnisse basieren nicht auf einer methodisch korrekten Prüfung der entsprechenden Hypothesen. [11] Hierfür gibt es u.a. folgende, lediglich auf die post-hoc Definition bezogene, Gründe:

- Nichtbeachtung des Selektionsbias. Dessen Einfluss ist umso größer, je kleiner die Subgruppen sind.
- Annahme der Subgruppen als vergleichbar, wenn sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in prognostischen Faktoren zeigen.

- Geringere Schätzgenauigkeit in Subgruppen aufgrund geringerer Fallzahl. Damit sind die Schätzungen nicht sehr belastbar und die Ergebnisse können stark variieren.
  - Multiplizität/Typ I Fehlerinflation
- Keiner der Interaktionstests war präspezifiziert oder von einer der Zulassungsbehörden gefordert.

### *Endpunktebene*

- Umfang der verfügbaren Information (z.B. limitierte Anzahl von zeitabhängigen Ereignissen bei bestimmten Subgruppen)
- Konsistenz der Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg (unabhängig davon, ob diese vom IQWiG als patientenrelevant klassifiziert wurden)
- Vorhandensein einer medizinischen Rationale, um eine inhaltlich korrekte Interpretation zu gewährleisten.

Der Goldstandard für Subgruppenanalysen sind Auswertungen von a priori gebildeten Subgruppen, für die eine für die Datenanalyse adäquate statistische Methode (Homogenitätstest, Interaktionstest) angewendet wird. Dieser Goldstandard ist in der ALEX-Studie für die folgenden Subgruppen erfüllt:

- Geschlecht
- Alter
- Ethnische Zugehörigkeit (Stratifizierungsfaktor)
- ECOG-PS (als Maß für die Krankheitsschwere; Stratifizierungsfaktor)
- Frühere Strahlentherapie des Gehirns
- ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)
- Raucherstatus

Die Anzahl der inhaltlich sinnvollen Interaktionstests lässt sich wie folgt darstellen (Tabelle 4-6).

Tabelle 4-6: Anzahl durchgeführter Interaktionstests

	<b>Wirksamkeit</b>	<b>Verträglichkeit</b>
Anzahl der Endpunkte	37	41
Anzahl der Subgruppen	8	4
Durchgeführte Subgruppenanalysen insgesamt <sup>a</sup>	<b>247</b>	<b>95</b>
	<b>342</b>	
Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha = 0,05$	<b>17</b>	
<sup>a</sup> Berücksichtigt wurden alle Subgruppenanalysen, bei denen ein sinnvoll interpretierbarer Interaktions-p-Wert vorlag.		

Damit ergeben sich insgesamt 342 medizinisch relevante und hinsichtlich der Fallzahlen belastbare Einzeltests. Dies entspricht nicht dem ursprünglich geplanten globalen zweiseitigen 5 %-Signifikanzniveau, sondern gemäß  $\alpha^* = 1 - (1 - \alpha)^k$  mit  $[\alpha = 0,05$  (zweiseitig) und  $k = \text{Anzahl der Vergleiche}]$  einem Niveau von mehr als 99,9 %. Entsprechend beträgt die Wahrscheinlichkeit von mindestens einer falsch positiven Entscheidung nahezu 100 %. Wird nicht adjustiert, ergeben sich 17 zu erwartende falsch-positive Testergebnisse.

Subgruppen, deren tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionen kleiner, gleich oder nur minimal größer ist, als die rein zufällig erwartete Anzahl solcher signifikanter Interaktionen, werden nicht als Effektmodifikatoren betrachtet, sondern als Zufallsbefund.

### **Methodik zur Subgruppenanalyse**

#### *Interaktionstests*

Für alle Subgruppen wurden in einem ersten Schritt Tests auf Interaktionen durchgeführt. Diese Tests wurden für die Time-to-event-Analysen in SAS mit ‚PROC PHREG‘ durchgeführt. Dafür wurde ein Interaktionsterm (treatment\*subgroup) ins Modell eingefügt und ein Likelihood-Ratio-Test nach dem Modell ohne Interaktionsterms berechnet. Es wurden Typ 3-Tests mit der Option Likelihood-Ratio-Test spezifiziert. Die Methode zum Auflösen von Bindungen wurde mit ‚ties = efron‘ spezifiziert. Die Interaktionstests für das Relative Risiko (RR) wurden in SAS mit ‚PROC GENMOD‘ durchgeführt. Die p-Werte wurden mittels eines Likelihood-Ratio-Tests auf Interaktion des Behandlungseffektes in einem logistischen Modell berechnet. Es wurden Typ 3-Tests mit der Option Likelihood-Ratio-Test und der zusätzlichen Option ‚coding = effect‘ spezifiziert.

**Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen, die häufiger auffällige Interaktionstests liefern**

Neben der statistischen Signifikanz muss auf Ebene der Einzelvariablen eine biologische bzw. medizinische Rationale für die Interaktion vorliegen, damit diese als relevant bewertet wird.

Aus dem Verständnis medizinisch-biologischer Zusammenhänge können die in klinischen Studien identifizierten Interaktionen von Ergebnissen mit Effektmodifikatoren in vielen Fällen begründet werden. Allerdings lässt sich nicht jede Interaktion durch eine medizinisch-biologische Rationale erklären. Selbst bei Vorliegen einer „potenziellen“ Rationale muss diese nicht immer zutreffen. Deshalb ist es wichtig, die Gesamtschau aller vorgefundenen Interaktionen zu betrachten und zu prüfen, ob sich ein vermuteter medizinisch-biologischer Zusammenhang auch konsistent über alle Ergebnisse in diesem Kontext hinweg erklären lässt.

#### 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<sup>7</sup>. 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“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, 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<sup>11</sup>.

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<sup>12</sup>.

*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.*

---

<sup>7</sup> 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.

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

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

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

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>12</sup> 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.

- *Genauere 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.*

Da ein direkter Vergleich gegenüber der ZVT möglich ist, wird auf die Darstellung und die Beschreibung der Methodik von indirekten Vergleichen verzichtet.

In die entsprechenden Abschnitte wird „nicht zutreffend“ eingetragen.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ALEX BO28984 NCT02075840	ja	ja	laufend	Beginn: 08.2014	Arm A: Alectinib Arm B: Crizotinib
ALESIA YO29449 NCT02838420	nein	ja	laufend	Beginn: 08.2016	Arm A: Alectinib Arm B: Crizotinib
J-ALEX JO28928 JPRN-JapicCTI- 132316	ja	ja	abgeschlossen	Beginn: 11.2013 Ende: 06.2018	Arm A: Alectinib Arm B: Crizotinib

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

Aufgelistet sind alle RCTs für das zu bewertende Arzneimittel mit finanzieller Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers, die im Anwendungsgebiet von Alectinib geplant, laufend oder durchgeführt worden sind. Stand: 01.10.2017.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ALESIA YO29449 NCT02838420	A8: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen noch keine Daten vor. (Geplante Auswertung zum primären Endpunkt im Dezember 2019)
J-ALEX JO28928	A3: Alectinib wird nicht in der in Deutschland zugelassenen Dosierung verabreicht

#### 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.

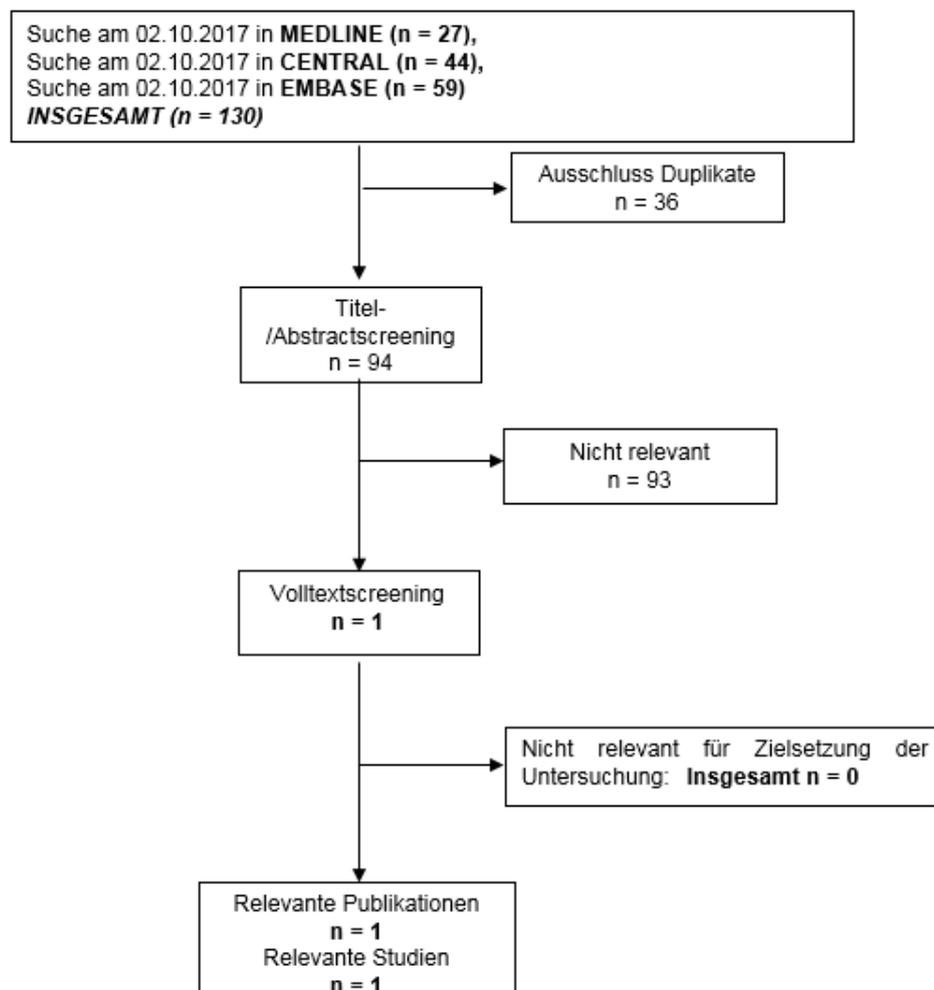


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Alectinib wurde am 02.10.2017 in MEDLINE®, CENTRAL und EMBASE® durchgeführt.

Die Erstellung der Suchalgorithmen sowie die Selektion der relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-3) wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und abgestimmt.

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract eine Publikation, die im Volltext gesichtet wurde. Dabei handelt es sich um eine Publikation zur RCT ALEX. [93]

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ALEX	clinicaltrials.gov [94] ICTRP [95, 96] <sup>b</sup> EU-CTR [97] PharmNet.Bund [98]	ja	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.  
b: ICTRP: PER-064-14. Auflage durch peruanische Behörde. Es sind keine Patienten eingeschlossen worden.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Suche in den Studienregistern am 04.10.2017 ergab insgesamt 72 Treffer (siehe Anhang 4-B). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien basierend auf den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-3) wurde eine relevante Studie identifiziert. [94-98] Diese Registereinträge sind der Zulassungsstudie ALEX zuzuordnen.

#### **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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
Nicht zutreffend						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
<b>ALEX</b> NCT02075840 2013-004133-33 U1111-1160-7882 BO28984 PER-064-14	ja	ja	nein	ja [54]	ja [94-98]	ja [93]
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

#### 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.*

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ALEX	RCT, offen, parallel	Nicht vorbehandelte Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (Stadium IIIb/IV) ALK-positivem NSCLC	Alectinib 600 mg bid p.o. (n = 152)  Crizotinib 250 mg bid p.o. (n = 151)	08/2014 - noch laufend  <i>First-patient in:</i> 19.08.2014  <i>Last-patient in:</i> 20.01.2016  Primäranalyse: 09.02.2017 (nach 164 PFS- Ereignissen)  Sicherheitsanalyse: 09.05.2017  Survival-Follow-Up ca. 42 Monate nachdem der erste Patient in die Studie eingetreten ist.  <u>Studienphasen:</u>  Screeningphase: bis zu 28 Tagen  Behandlungsphase: bis zur Krankheits- progression  Post-Progressphase: nach radiologisch dokumentiertem isoliertem asymptomatischem	Multizentrisch, international; 98 Zentren in 29 Ländern weltweit: Ägypten (1) Australien (5) Bosnien- Herzegovina (1) Brasilien (1) Chile (1) China (2) Costa Rica (1) Frankreich (4) Großbritannien (3) Guatemala (1) Hongkong (5) Israel (2) Italien (9) Kanada (4) Mexiko (1) Neuseeland (1) Polen (4) Portugal (3) Russland (4) Schweiz (4) Serbien (3) Singapur (2) Spanien (5) Südkorea (6) Taiwan (4) Thailand (5) Türkei (4) Ukraine (2)	<b>Primärer Endpunkt:</b> -Progressionsfreies Überleben (PFS; Prüfarzt-basiert)  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> -PFS, IRC-basiert -Zeit bis zum ZNS-Progress (IRC-basiert) -Objektive Ansprechrates (ORR, Prüfarzt-basiert) -Dauer des Ansprechens (DOR) -Gesamtüberleben (OS) -ZNS-Ansprechen (CORR, IRC-basiert) -Dauer des ZNS-Ansprechens (CDOR, IRC-basiert)  <b>Weitere Endpunkte</b> -Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13 -Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben durch EORTC-QLQ-C30 -Sicherheit und Verträglichkeit (UE, SUE, AESI, Laborwerte, Vitalzeichen, EKG, etc.) - Pharmakokinetische Analysen  <b>Explorative Endpunkte:</b> -Gesundheitszustand mittels EQ-5D-3L

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				ZNS-Progress Post- Behandlungsphase	USA (10)  Studienperiode: 08/2014 - noch laufend	
Quelle: [54]						

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

Studie	Alectinib-Arm	Crizotinib-Arm	Behandlungscharakteristika
ALEX	Alectinib 600 mg (entsprechend 4 Kapseln à 150 mg) bid p.o. Kapseln zu den Mahlzeiten (morgens und abends)	Crizotinib 250 mg (entsprechend 1 Kapseln à 250 mg) bid p.o. Kapseln zu oder unabhängig von den Mahlzeiten (morgens und abends)	-Keine NSCLC- Vorbehandlung erlaubt -Das Studienprotokoll enthält exakte Vorgaben zu Dosisreduktionen bzw. Behandlungspausen bei Aufreten von spezifischen UEs -Empfehlung von Sonnenschutz -Grundsätzlich ausgeschlossen waren weitere zytostatisch wirksame Therapien, experimentelle Therapien und potente CYP3A- Inhibitoren und -Induktoren einschließlich Grapefruit und Grapefruitsaft, sowie Substanzen, die das QT- Intervall verlängern.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische und allgemeine Charakteristika der Patienten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie ALEX</b>	<b>Gesamtpopulation</b>	<b>Alectinib</b>	<b>Crizotinib</b>
<b>N</b>	<b>303</b>	<b>152</b>	<b>151</b>
<b>Alter (Jahre)</b>			
Mittelwert	55,0	56,3	53,8
SD	12,8	12,0	13,5
Median	56	58,0	54,0
Min-Max	18,0 – 91,0	25 – 88	18 – 91
<b>Altersgruppe (Anzahl [%])</b>			
< 65	233 (76,9)	115 (75,7)	118 (78,1)
≥ 65	70 (23,1)	37 (24,3)	33 (21,9)
<b>Geschlecht (Anzahl [%])</b>			
Männlich	132 (43,6)	68 (44,7)	64 (42,4)
Weiblich	171 (56,4)	84 (55,3)	87 (57,6)
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Anzahl [%])</b>			
Kaukasier	151 (49,8)	76 (50,0)	75 (49,7)
Asiaten	138 (45,5)	69 (45,4)	69 (45,7)
Andere	14 (4,6)	7 (4,6)	7 (4,6)
<b>Region (Anzahl [%])</b>			
Westeuropa	58 (19,1)	30 (19,7)	28 (18,5)
USA	24 (7,9)	11 (7,2)	13 (8,6)
Asien	124 (40,9)	67 (44,1)	57 (37,7)
Andere	97 (32,0)	44 (28,9)	53 (35,1)
<b>BMI zu Studienbeginn</b>			
N	291	148	143
Mittelwert	24,3	24,7	24,0
SD	4,5	5,1	3,6
Median	23,9	24,0	23,7
Min-Max	15,4 - 45,7	15,4 - 45,7	16,8 - 36,1
<b>ECOG-PS zu Studienbeginn (Anzahl [%])</b>			
0	97 (32,0)	43 (28,3)	54 (35,8)
1	186 (61,4)	99 (65,1)	87 (57,6)
2	20 (6,6)	10 (6,6)	10 (6,6)

<b>Studie ALEX</b>	<b>Gesamtpopulation</b>	<b>Alectinib</b>	<b>Crizotinib</b>
<b>N</b>	<b>303</b>	<b>152</b>	<b>151</b>
<b>Raucherstatus bei Screening (Anzahl [%])</b>			
Aktiver Raucher	17 (5,6)	12 (7,9)	5 (3,3)
Nichtraucher	190 (62,7)	92 (60,5)	98 (64,9)
Ex-Raucher	96 (31,7)	48 (31,6)	48 (31,8)
Durch Rundungen bedingt kann es zu Abweichungen bei den Prozentangaben in der Summe kommen (99,9 % bzw. 100,1 % statt 100,0 %). [54, 85]			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALEX	Gesamtpopulation	Alectinib	Crizotinib
<b>N</b>	<b>303</b>	<b>152</b>	<b>151</b>
<b>Stadium der Erkrankung bei erster Diagnose (Anzahl [%])</b>			
I	8 (2,6)	6 (3,9)	2 (1,3)
IIA	9 (3,0)	2 (1,3)	7 (4,6)
IIB	2 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)
IIIA	23 (7,6)	12 (7,9)	11 (7,3)
IIIB	20 (6,6)	9 (5,9)	11 (7,3)
IV	241 (79,5)	122 (80,3)	119 (78,8)
<b>Stadium der Erkrankung zu Studienbeginn (Anzahl [%])</b>			
IIIB	10 (3,3)	4 (2,6)	6 (4,0)
IV	293 (96,7)	148 (97,4)	145 (96,0)
<b>Histologie (Anzahl [%])</b>			
Adenokarzinom	278 (91,7)	136 (89,5)	142 (94,0)
Andere	25 (8,3)	16 (10,5)	9 (6,0)
<b>Art der vorangegangenen Chemotherapie (Anzahl [%])</b>			
Neoadjuvant	9 (3,0)	3 (2,0)	6 (4,0)
Adjuvant	21 (6,9)	10 (6,9)	11 (7,3)
Fehlende Angaben	2 (0,7)	0 (0,0)	2 (1,3)
<b>Vorangegangene chirurgische Therapie (Anzahl [%])</b>			
Ja	103 (34,0)	55 (36,2)	48 (31,8)
Nein/fehlende Angaben	200 (66,0)	97 (63,8)	103 (68,2)
<b>Vorangegangene Strahlentherapie von ZNS-Metastasen (Anzahl [%])</b>			
Ja	47 (15,5)	26 (17,1)	21 (13,9)
Nein	256 (84,5)	126 (82,9)	130 (86,1)
<b>ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (Anzahl [%]; gemäß IRC)</b>			
Ja	122 (40,3)	64 (42,1)	58 (38,4)
Nein	181 (59,7)	88 (57,9)	93 (61,6)
<b>Anzahl der Läsionen pro Patient zu Studienbeginn (Anzahl [%]; gemäß IRC)</b>			
1-3	76 (25,1)	35 (23,0)	41 (27,2)
> 3	227 (74,9)	117 (77,0)	110 (72,8)
<b>Anzahl der Zielläsionen zu Studienbeginn (Anzahl [%]; gemäß IRC)</b>			
1-3	236 (77,9)	119 (78,3)	117 (77,5)
> 3	55 (18,2)	27 (17,8)	28 (18,5)

Studie ALEX	Gesamtpopulation	Alectinib	Crizotinib
N	303	152	151
<b>ALK-Translokationsstatus (Anzahl [%])</b>			
Positiv	303 (100,0)	152 (100,0)	151 (100,0)
Durch Rundungen bedingt kann es zu Abweichungen bei den Prozentangaben in der Summe kommen (99,9 % bzw. 100,1 % statt 100,0 %). [54]			

*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.*

### **ALEX-Studie**

#### **Studiendesign**

Die Studie ALEX (BO28984) ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte und offene multizentrische internationale Phase III-Studie. Sie untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib bei nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC (Stadium IIIB/IV). Die Studienpatienten durften noch keine Therapie gegen das NSCLC erhalten haben. Die detaillierten Ein- und Ausschlusskriterien sind in der CONSORT Tabelle im Anhang 4-E aufgeführt.

Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 in den Alectinib-Arm (152 Patienten) bzw. den Crizotinib-Arm (151 Patienten) der Studie. Hierbei wurde eine Stratifizierung nach ECOG-PS (0/1 vs. 2), ethnischer Zugehörigkeit (Asiaten vs. Nicht-Asiaten) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein) vorgenommen.

Bei Krankheitsprogression schieden die Patienten aus der Studie aus und konnten nach Entscheidung des Prüfarztes weitere Therapien nach lokalem Standard erhalten. Patienten mit isoliertem, asymptomatischem ZNS-Progress konnten bei lokaler Metastasentherapie (chirurgische Resektion oder SRS) bis zur symptomatischen ZNS-Progression oder systemischen Progression in der Studie verbleiben. Patienten, die vor einer Krankheitsprogression die Behandlung abbrachen (Rücknahme Einverständniserklärung, Toxizität, etc.), wurden bis zur Krankheitsprogression und hinsichtlich Gesamtüberleben ungeachtet ggf. Folgetherapien weiter verfolgt.

Der Datenschnitt für die Primäranalyse wurde am 09.02.2017 durchgeführt, als 164 PFS-Ereignisse (Prüfarzt basiert) eingetreten waren. Am 09.05.2017 erfolgte ein weiterer Datenschnitt für die Verträglichkeitsendpunkte. Die Endpunkte zur Wirksamkeit wurden im vorliegenden Dossier auf Basis der Primäranalyse dargestellt. Weitere Ergebnisse liegen nicht

vor. Die Darstellung der Verträglichkeitsendpunkte erfolgte auf Basis der letztverfügbaren Daten zum 09.05.2017.

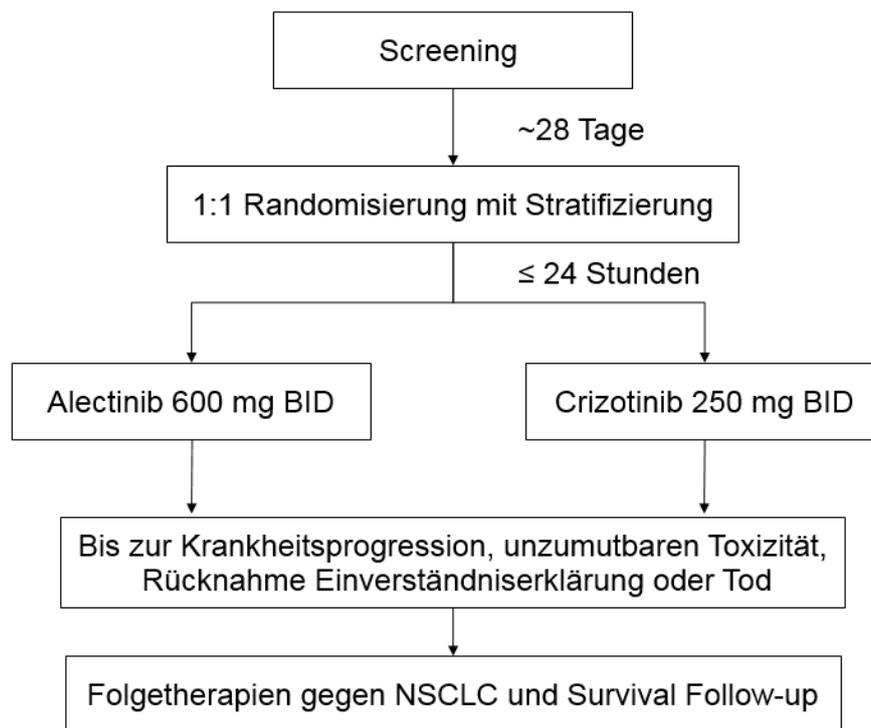


Abbildung 2: Studiendesign der ALEX-Studie

### Studienziel und Endpunkte

Das primäre Studienziel war die Bewertung der Wirksamkeit von Alectinib vs. Crizotinib anhand des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS Prüfarzt basiert).

Weitere sekundäre Studienziele waren die Bewertung von:

- PFS, IRC basiert
- Zeit bis zum ZNS-Progress, IRC basiert
- Tumoransprechen: objektive Ansprechrate (ORR) und Dauer des Ansprechens (DOR), jeweils Prüfarzt basiert
- Gesamtüberleben (OS)
- ZNS-Ansprechen: objektive ZNS-Ansprechrate (CORR), und Dauer des ZNS-Ansprechens (CDOR), jeweils IRC basiert
- Verträglichkeit

Zudem wurden Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und der Gesundheitszustand aus Patientensicht anhand von validierten Fragebögen erfasst (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13, EQ-5D-3L).

### **Stichprobenumfang**

Die ursprüngliche Fallzahlberechnung basierte auf der Annahme eines PFS für Crizotinib in der Zweitlinie von 7,7 Monaten (95 % KI: [6,0; 8,8], aus Studie PROFILE 1007) und einer daraus resultierenden Schätzung für das PFS in der Erstlinie von 9,8 Monaten (Protokoll Version 1). Erstlinienergebnisse lagen zu diesem Zeitpunkt nicht vor. Dieser Wert wurde anhand der Ergebnisse der PROFILE 1014-Studie (Crizotinib Erstlinie) mit Amendment 1 auf 10,9 Monate korrigiert. Für den Unterschied zwischen Alectinib und Crizotinib wurde ein HR von 0,65 angestrebt, d.h. eine Verlängerung des medianen PFS von 10,9 auf 16,8 Monate. Bei einem Signifikanzniveau  $\alpha$  von 0,05 und einer Power von 80 % für einen zweiseitigen log-rank-Test beträgt die notwendige Anzahl an PFS-Ereignissen schätzungsweise 170 in beiden Armen.

Bei 286 eingeschlossenen Patienten sollte der Einschluss in die Studie innerhalb von 24 Monaten abgeschlossen sein. Das Eintreten von 170 PFS-Ereignissen wurde nach ca. 33 Monaten erwartet.

### **Studienphasen**

Die Studie bestand aus einer Screeningphase, einer Behandlungsphase, einer optionalen Post-Progressphase für Patienten mit isoliertem asymptomatischen ZNS-Progress und einer Post-Behandlungsphase nach Behandlungsende.

Screeningphase: Die Screeningphase dauerte von Tag -28 bis Tag 0 vor Studienbeginn.

Behandlungsphase: Die Behandlungsphase begann mit dem ersten Tag, an dem die Patienten die Studienmedikation erhielten. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zum radiologisch dokumentierten Progress oder bis zum Auftreten von nicht tolerabler Toxizität, der Rücknahme der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme oder dem Tod je nachdem welches Ereignis früher auftrat.

Post-Progressphase: Patienten konnten nach radiologisch dokumentiertem isoliertem asymptomatischen ZNS-Progress eine lokale Therapie der Metastase erhalten (chirurgische Resektion oder SRS) und die Behandlung mit Alectinib bzw. Crizotinib im jeweiligen Behandlungsarm bis zum Auftreten von symptomatischem Progress oder systemischem Krankheitsprogress fortführen.

Post-Behandlungsphase: Nach Ende der Behandlung mit Studienmedikation wurden alle Patienten hinsichtlich Folgetherapien für das NSCLC, auf Patient reported outcomes (PRO) und die Gesamtüberlebenszeit weiterbeobachtet.

## Datenschnitte

Die vorliegenden Ergebnisse basieren auf der Primäranalyse der Studie. Der Datenschnitt hierfür wurde am 09.02.2017 durchgeführt, als 164 PFS-Ereignisse (Prüfarzt basiert) eingetreten waren. Zu diesem Zeitpunkt waren 303 Patienten in die Studie randomisiert. Dieser wird für alle Wirksamkeitsendpunkte verwendet. Der Datenschnitt für die Verträglichkeit ist der 09.05.2017. Eine explorative PFS-Analyse ist geplant, sobald bei 50 % der Patienten im Alectinib-Arm ein PFS-Ereignis eingetreten ist. Ein weiterer Datenschnitt wird zum Ende der Studie erfolgen.

## Studienmedikation

Jede Studienmedikation wurde entsprechend der jeweiligen Fachinformation verabreicht. Patienten im Alectinib-Arm erhielten kontinuierlich zweimal täglich oral 600 mg Alectinib in Form von 4 Kapseln zu je 150 mg mit dem Frühstück und dem Abendessen. Patienten im Crizotinib-Arm erhielten kontinuierlich zweimal täglich (morgens und abends) oral 250 mg Crizotinib in Form von einer Kapsel zu 250 mg zusammen mit oder unabhängig von den Mahlzeiten. Beim Auftreten von Toxizitäten konnten die Dosierungen der jeweiligen Substanzen nach den Vorgaben des Studienprotokolls in beiden Behandlungsarmen reduziert oder unterbrochen werden.

## Analysepopulationen

Folgende Analysepopulationen wurden für die Studie definiert:

Die ***Intention-to-treat-Population (ITT)*** ist die primäre Population für die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit. Sie umfasst alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben (n = 303). Patienten werden in dem Studienarm ausgewertet, zu dem sie per Randomisierung zugeteilt wurden (Alectinib: n = 152, Crizotinib: n = 151).

Für die ***Intention-to-treat-Population mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn*** (im vorliegenden Dossier als ***CITT***-Population bezeichnet) werden alle Patienten berücksichtigt, bei denen zu Studienbeginn messbare und nicht-messbare ZNS-Metastasen (IRC basiert nach RECIST-Kriterien Version 1.1) vorlagen (Alectinib: n = 54, Crizotinib: n = 58).

In der ***Intention-to-treat-Population mit messbaren ZNS-Metastasen zu Studienbeginn*** (im vorliegenden Dossier als ***mCITT***-Population bezeichnet) werden die Patienten für die Auswertung berücksichtigt, bei denen zu Studienbeginn messbare ZNS-Metastasen (IRC basiert nach RECIST-Kriterien Version 1.1) vorlagen (Alectinib: n = 21, Crizotinib: n = 22).

Die ***Intention-to-treat-Population ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn*** (im vorliegenden Dossier als ***WCITT***-Population (without) bezeichnet) umfasst alle Patienten der ITT-Population, bei denen zu Studienbeginn keine ZNS-Metastasen (IRC basiert) vorlagen (Alectinib: n = 88, Crizotinib: n = 93).

Die **Safety-Population (SAF)** ist die primäre Population zur Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit und umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der jeweiligen Studienmedikation in beliebiger Höhe erhalten haben. Dies trifft für alle randomisierten Patienten zu. (Alectinib: n = 152, Crizotinib: n = 151).

Zusätzlich wurden die Analysepopulation Response-evaluable-Population, PRO-evaluable-Population, FISH-positive-Population, ECG-evaluable-Population und die Pharmacokinetic-evaluable-Population im Studienbericht definiert. Für das vorliegende Dossier haben diese Analysepopulationen keine Relevanz.

### **Patientenfluss**

Nachfolgend ist die Verteilung der Patienten auf die Studienarme sowie im Studienverlauf dargestellt.

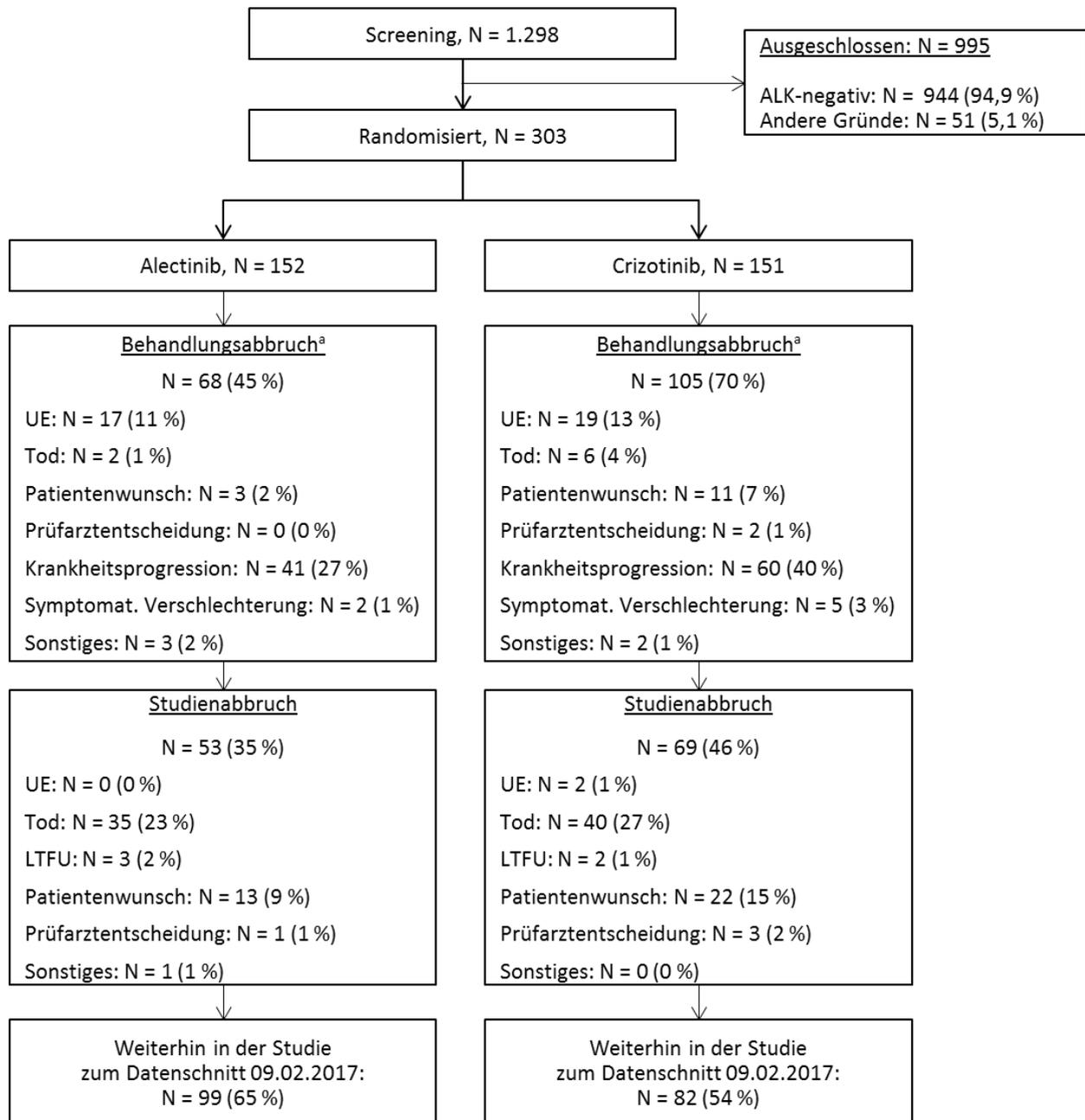


Abbildung 3: Patientenfluss der ALEX-Studie zum primären Datenschnitt 09.02.2017 [54]

a: Patienten mit Behandlungsabbruch wurden hinsichtlich Sicherheit und OS weiterverfolgt und konnten in der Studie bleiben. LTFU: Lost to follow up; N: Anzahl Patienten; UE: unerwünschte Ereignisse

1.298 Patienten wurden zum Einschluss in die Studie gescreent. 995 wurden dabei ausgeschlossen, mehrheitlich weil sie ALK-negativ (95 %) waren. Insgesamt wurden 303 Patienten im Verhältnis 1:1 in die Studie randomisiert: 151 Patienten im Crizotinib-Arm und 152 Patienten im Alectinib-Arm. Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts am 09.02.2017 hatten mehr Patienten im Crizotinib-Arm (70 %) im Vergleich zum Alectinib-Arm (45 %) die Behandlung abgebrochen. Hauptgründe dafür waren Krankheitsprogression (40 % vs. 27 %) und UE (13 % vs. 11 %). Weiterhin brachen mehr Patienten die Studie im Crizotinib-Arm (46 %) im Vergleich zum Alectinib-Arm (35 %) ab. Hauptgrund dafür war Tod

(27 % vs. 23 %). Nach einem isolierten asymptomatischen ZNS Progress durften die Patienten nach Protokoll weiter mit der jeweiligen Studienmedikation behandelt werden, solange der behandelnde Arzt von einem Nutzen durch die Therapie ausging. Im Crizotinib-Arm trat bei 40 Patienten ein isolierter asymptomatischer ZNS Progress auf und bei 30 der 40 Patienten wurde die Behandlung mit Crizotinib fortgeführt. Im Alectinib Arm traten bei 5 Patienten ein isolierter asymptomatischer ZNS Progress auf, alle 5 Patienten erhielten weiter Alectinib. [85]

### **Patientenpopulation**

Die folgenden therapie relevanten Patientencharakteristika wurden in der ALEX-Studie erhoben (siehe Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14) und wurden im vorliegenden Dossier dargestellt:

#### 1. Demografische und allgemeine Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)
- Region
- BMI zu Studienbeginn
- ECOG-PS zu Studienbeginn
- Raucherstatus bei Screening

#### 2. Krankheitscharakteristika

- Stadium der Erkrankung (bei erster Diagnose und zu Studienbeginn)
- Histologie
- Art der vorangegangener Chemotherapie
- Vorangegangene chirurgische Therapie
- Vorangegangene Strahlentherapie von ZNS-Metastasen
- ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (IRC basiert)
- Anzahl der Läsionen pro Patient zu Studienbeginn (IRC basiert)
- Anzahl Zielläsionen zu Studienbeginn (IRC basiert)
- ALK-Translokationsstatus

Die in die ALEX-Studie eingeschlossenen Patienten hatten folgende Merkmale zu Studienbeginn: Sie waren im Schnitt 54-56 Jahre alt, über die Hälfte der Patienten waren

weiblich (56 %), entweder Kaukasier (50 %) oder Asiaten (46 %) und überwiegend Nichtraucher (63 %). Von der regionalen Verteilung her kamen 19 % aus Westeuropa und 41 % aus Asien. Die Studienpatienten zeigten mehrheitlich einen ECOG-PS von 1 (61 %), sowie 32 % einen ECOG-PS von 0. Weniger als 7 % wiesen einen ECOG-PS von 2 auf. Zu Studienbeginn waren 97 % der Patienten im UICC (Union Internationale Contre le Cancer) Stadium IV, die Erstdiagnose bei 80 % der Studienpatienten war ebenfalls UICC Stadium IV. 92 % der Patienten hatte histologisch betrachtet ein Adenokarzinom. Aktive Raucher waren 6 % der Patienten, der Anteil der Ex-Raucher betrug 32 % und der Großteil der Patienten waren Nichtraucher (63 %).

Weitere Krankheitscharakteristika waren: ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (40 % mit und 60 % ohne), Läsionen (25 % mit 1 - 3 und 75 % mit > 3), vorangegangene Strahlentherapie von ZNS-Metastasen (16 % mit).

Grundsätzlich sind die demographischen und die Krankheitscharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

#### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Das ALK-positive NSCLC ist eine relativ neu erkannte und gezielt therapierbare Entität innerhalb der Gesamtheit der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome. Daher wurde das ALK-positive NSCLC auch bisher in den deutschen Krebsregistern noch nicht separat erfasst. In Folge dessen lässt sich eine repräsentative Patientenpopulation nur durch Literaturbelege bzw. durch vergleichbare Studien im selben Therapiegebiet beschreiben. Gridelli und Perez [92, 99] charakterisieren das Patientenkollektiv der ALK-positiven NSCLC-Patienten wie folgt: Die Patienten zeigen in der Regel keine plattenepitheliale Histologie. Ihre Tumore bestehen infolge dessen - gemäß der American Cancer Society [100] - im überwiegenden Maße aus Adenokarzinomen. Außerdem gehören ALK-positive NSCLC-Patienten häufiger zu den Nie-Rauchern oder haben bereits längere Zeit mit dem Rauchen aufgehört. Sie sind zudem jünger, häufiger weiblich und zeigen in der Regel keine EGFR- oder KRAS-Mutationen.

Die im Folgenden beschriebenen Vergleiche aus deutschen Registern und Studien beziehen sich jeweils auf die nicht selektierten NSCLC-Patientenkollektive, die sich jedoch - wie oben dargelegt - von dem ALK-positiver NSCLC-Patienten unterscheiden. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der ALEX-Studie erfolgt sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Raucherstatus als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie ECOG-PS, Histologie und dem Stadium der Erkrankung über die Bewertung der vergleichbaren Erstlinien-Studien der anderen in Deutschland zugelassenen ALK-Inhibitoren Crizotinib und Ceritinib.

Das mittlere Alter der im Münchener Tumorregister erfassten unselektierten NSCLC-Patienten (Auswertung 2007-2015) lag bei 68,4 Jahren für Männer und 67,1 Jahren für Frauen. [101] Die Daten des Tumorregisters beschreiben alle erfassten NSCLC-Patienten unabhängig vom Performance- und Krankheits-Status. Die Daten einer deutschen Beobachtungsstudie [102] beschreiben ein unselektiertes NSCLC-Patientenkollektiv von

Erstlinienpatienten mit einem medianen Alter von 65 Jahren, ebenfalls unabhängig von ihrem körperlichen Leistungszustand. Patienten, bei denen ein ALK-positives NSCLC im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird, sind in der Regel jünger als NSCLC-Patienten ohne ALK-Translokation. [92, 99, 103] In der ALEX-Studie betrug das mediane Alter der Studienpopulation – im Alectinib-Arm 58 Jahre und im Crizotinib-Arm 54 Jahre und liegt damit im Bereich des für diese Entität zu erwartenden Erkrankungsalters in der Versorgung. In den Firstline-Studien zu den ALK-Inhibitoren Ceritinib (ASCEND-4; Median 55 Jahre (Ceritinib-Arm) bzw. 54 Jahre (Chemo-Arm)) und Crizotinib (PROFILE 1014; Median 52 Jahre (Crizotinib-Arm) bzw. 54 Jahre (Chemo-Arm)) zeigen die eingeschlossenen Patienten vergleichbare Werte. [9, 30, 43]

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung ist bekannt, dass der Anteil an Frauen beim ALK-positiven NSCLC höher ist als beim NSCLC generell. [92, 99] Die beiden Phase III-Studien zur Erstlinien-Therapie mit Crizotinib bzw. Ceritinib zeigten daher einen hohen Anteil an weiblichen Patienten. Der Anteil weiblicher Patienten im Rahmen der PROFILE 1014 lag im Crizotinib-Arm bei 60 %, im Chemotherapiearm bei 63 % (Crizotinib, PROFILE 1014) bzw. in der ASCEND-4-Studie bei 54 % im Ceritinib-Arm und 61 % im Chemotherapiearm (Ceritinib, ASCEND-4). [9, 30, 43] In der ALEX-Studie zur Erstlinientherapie mit Alectinib waren 55 % der Patienten im Alectinib-Arm und 58 % der Patienten im Crizotinib-Arm weiblich. Damit ist der Anteil weiblicher Patienten in der ALEX-Studie vergleichbar mit anderen Studien in dieser Indikation und repräsentativ für die Erkrankung.

Ein weiteres Merkmal des ALK-positiven NSCLC ist der höhere Anteil von Nie-Rauchern bzw. ehemaligen Rauchern im Vergleich zu einem unselektierten NSCLC-Kollektiv. In einem Kollektiv unselektierter deutscher NSCLC-Patienten in der Palliation befanden sich nur 17,9 % Nie-Raucher. [9, 30, 43] In der ALEX-Studie waren 61 % der Patienten unter Alectinib Nie-Raucher, im Crizotinib-Arm waren es 65 %, sowie jeweils 32 % im Alectinib- bzw. Crizotinib-Arm Ex-Raucher. In den vergleichbaren Erstlinien-Studien zu Crizotinib und Ceritinib waren 62 % im Crizotinib-Arm und 65 % der Patienten im Chemotherapiearm (PROFILE 1014) bzw. 57 % im Ceritinib-Arm und 65 % der Patienten im Chemotherapiearm (ASCEND-4) Nie-Raucher. [30, 43]

Der Allgemeinzustand der Patienten wurde in der ALEX-Studie anhand des ECOG-PS erfasst. Da es sich bei dem Patientenkollektiv - wie oben beschrieben - um eher jüngere Patienten in der ersten palliativen Therapielinie handelt, sollte erwartungsgemäß der Großteil der Patienten einen guten ECOG-PS zu Behandlungsbeginn aufweisen. So hatten 93 % der Patienten der ALEX-Studie in beiden Studienarmen einen ECOG-PS von 0 oder 1, 7 % der Patienten zeigten einen ECOG-PS von 2. In der PROFILE 1014 zeigten 94 % der Patienten im Crizotinib-Arm und 95% der Patienten im Chemotherapie-Arm einen ECOG-PS von 0 - 1 und 6 % im Crizotinib, sowie 5% im Chemotherapie-Arm einen ECOG-PS von 2. In der ASCEND-4-Studie hatten 94 % der Patienten im Ceritinib-Arm, sowie 93% der Patienten im Vergleichsarm einen ECOG-PS 0 - 1, 7 % bzw. 6% einen ECOG-PS von 2. [30, 43]

Bei etwa 2-7 % der Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen sind chromosomale Translokationen mit Beteiligung des ALK-Gens nachweisbar. [104] Die ALK-

Translokationen werden vor allem in Adenokarzinomen identifiziert und kommen bei Plattenepithelkarzinomen äußerst selten vor. [76] Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit der ALK-Translokation bei bestimmten Ethnien wurden bislang nicht beschrieben. [105] Der prädominante histologische Subtyp des ALK-positiven NSCLC ist das Adenokarzinom. [92, 99, 103] In der ALEX-Studie betrug der Anteil an Patienten mit Adenokarzinom 92 % und entspricht somit dem für diese Indikation typischen Anteil.

Zu Studienbeginn wiesen 97 % der Patienten des Alectinib-Armes und 96% der Patienten des Vergleichsarmes der ALEX-Studie eine Erkrankung im Stadium IV und 3 % der Patienten im Alectinib-Arm, sowie 4 % der Patienten im Crizotinib-Arm ein Stadium IIIB auf. In den Firstline-Studien zu Crizotinib hatten 98 % in den jeweiligen Studienarmen der PROFILE 1014-Studie und 95 % der Patienten im Ceritinib-Arm, bzw. 97 % der Patienten im Chemotherapie-Arm der ASCEND-4-Studie eine metastasierte Erkrankung (Stadium IV) und 2 % (PROFILE 1014) bzw. 5 % (Ceritinib-Arm) bzw. 3 % (Chemotherapie-Arm) der ASCEND-4-Studie ein lokal fortgeschrittenes ALK-positives (Stadium IIIB) NSCLC. [30, 43]

In der Gesamtbetrachtung der bewerteten Einzelmerkmale kann resümiert werden, dass die Patienten der ALEX-Studie zu den im Anwendungsgebiet typischen Patienten passen, wenn man den Abgleich auf Basis der verfügbaren Studien in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC zugrunde legt. Ein direkter Abgleich auf den deutschen Versorgungskontext ist nicht weitergehend möglich, da bislang keine Versorgungsdaten zum ALK-positiven NSCLC in Deutschland zur Verfügung stehen. Die Studienpopulation entspricht sowohl hinsichtlich der demographischen als auch der krankheitsspezifischen Basischarakteristika den Studienkollektiven der Studien im Anwendungsgebiet und entspricht den in der Literatur zum Patientenkollektiv beschriebenen Charakteristika einer Population ALK-positiver Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC.

#### **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 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ALEX (BO28984)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In der randomisierten, kontrollierten, offenen Parallelgruppenstudie ALEX wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme verteilt. Die Randomisierung erfolgte als Zuteilung der Patienten auf die Arme und wurde mittels eines Interactive Voice or web-based Response Systems (IxRS) umgesetzt.

Die Studie wurde in einem offenen Studiendesign durchgeführt. Die Patienten nahmen zweimal täglich je vier Kapseln Alectinib bzw. je eine Kapsel Crizotinib zu sich. Da Crizotinib nur in der zweitgrößten Kapselgröße verfügbar ist, kann eine Verblindung gegenüber der Studienmedikation nur durch Verkapselung der Alectinib- und Crizotinibkapseln in der größten Kapselgröße erfolgen. Das hätte zur zweimal täglichen Einnahme von fünf sehr großen Kapseln geführt. Viele Patienten können diese sehr großen Kapseln nicht oder nur sehr schlecht schlucken. Aus diesem Grund war eine Verblindung für die Patienten nicht zumutbar und hätte dazu noch ein hohes Risiko an Non-Compliance impliziert. Ein weiterer Aspekt bei einem verblindeten Studiendesign ist die Komplexität der Dosisanpassungen. Die unterschiedlichen Dosisanpassungsschritte von Alectinib gegenüber Crizotinib hätten zu einer hohen Fehleranfälligkeit führen können.

Durch die fehlende Verblindung besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial für die dargestellten Ergebnisse. Das Verzerrungspotenzial ist aus diesem Grund endpunktspezifisch zu betrachten. Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54, 93] Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene daher mit „niedrig“ beurteilt. Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F zu finden.

### 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 4-16: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
ALEX	-OS	-PFS -Zeit bis zum ZNS-Progress -ZNS-Ansprechen -Tumoransprechen -Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS -Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30 -Symptomatik mittels EORTC-QLQ-LC13 -Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS	-QoL mittels EORTC-QLQ-C30	-Generelle Verträglichkeit -Spezifische Verträglichkeit

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – 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.

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.

#### 4.3.1.3.1.1 Mortalität

##### 4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Gesamtüberlebens – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
ALEX	Das Gesamtüberleben (OS, Overall survival) war definiert als Zeit zwischen der Randomisierung und dem Tod durch jegliche Ursache. Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem sie nachweislich noch am Leben waren. Patienten, für die keine Follow-up Informationen vorlagen, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Die Analyse erfolgte für alle randomisierten Patienten (ITT-Population) basierend auf dem Datenschnitt vom 09.02.2017.

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 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
ALEX (BO28984)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird trotz offenem Studiendesign mit „niedrig“ beurteilt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54, 93] Weitere das

Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F zu finden.

*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 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio* [95 %-KI]	p-Wert
<b>Mortalität: Gesamtüberleben (OS)</b>						
ITT	35/152 (23,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	40/151 (26,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,76 [0,48; 1,20]	0,2405
ITT: Intention-to-treat-Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar): Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar p-Wert: aus (zweiseitigem) stratifiziertem log-rank-Test; Hazard Ratio (HR): Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach ethnischer Zugehörigkeit (Asiaten vs. Nicht-Asiaten) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein) *p-Wert und Hazard Ratio kommen von verschiedenen Tests/Modellen, der Effekt der Intervention wird über das Hazard Ratio dargestellt. Daher wird die Signifikanz über das KI des HR definiert. [54, 85]						

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren unter Alectinib 23,0 % der Patienten verstorben und unter Crizotinib 26,5 %. Das mediane Überleben wurde weder im Alectinib-Arm noch im Crizotinib-Arm erreicht. Der Unterschied war nicht signifikant (HR: 0,76; 95 %-KI [0,48; 1,20]; p = 0,2405).

Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen eine Trennung der Kurven. Die 1-Jahres-Überlebenschancen betrug im Alectinib-Arm 84,3 % und im Crizotinib-Arm 82,5 % (siehe Abbildung 4).

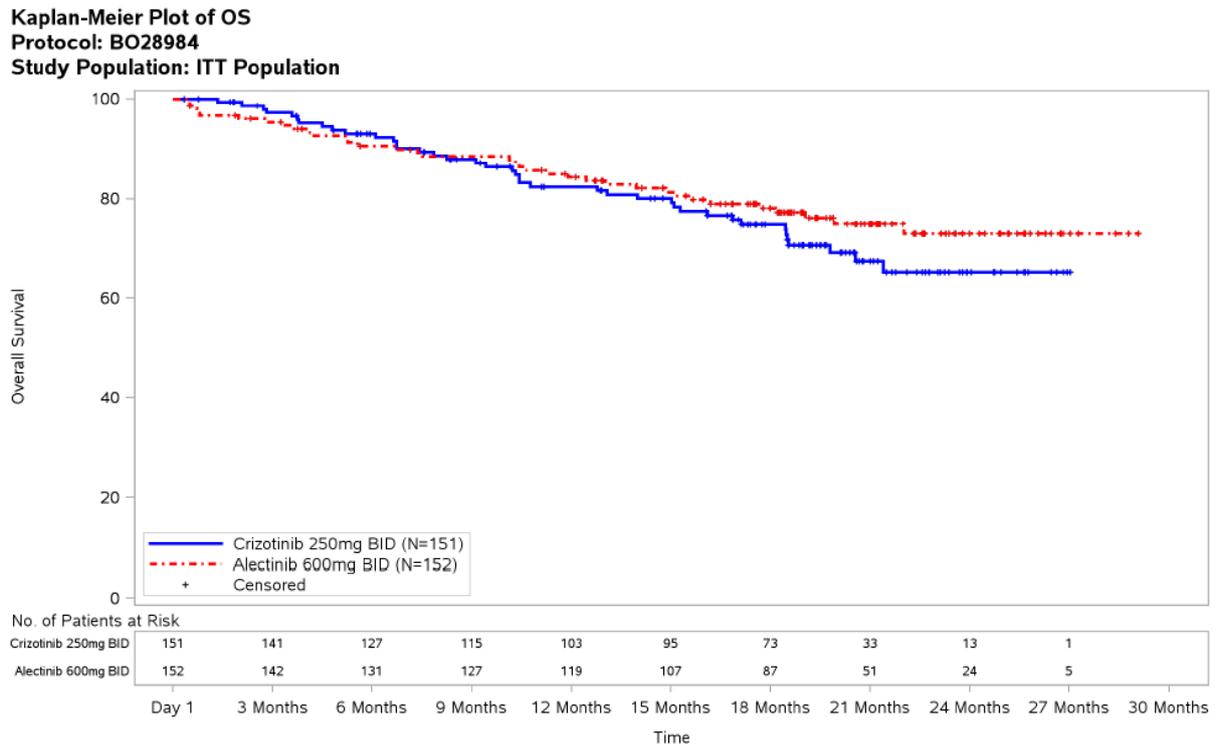


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, ITT-Population, stratifizierte Analyse

*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 randomisierte kontrollierte Studie für die Nutzenbewertung vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

#### 4.3.1.3.1.2 Morbidität

##### 4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
ALEX	<p>PFS war definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Datum des ersten dokumentierten Krankheitsprogresses oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher auftrat. Ein Krankheitsprogress wurde nach den RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes IRC bestimmt (sekundärer Endpunkt) oder Prüfarzt basiert (primärer Endpunkt).</p> <p>Patienten ohne Ereignis, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumoruntersuchung zensiert, entweder während des Follow-ups oder während der Behandlungsphase. Patienten, für die nach Studienbeginn keine weitere Untersuchung mehr durchgeführt wurde, wurden zum Datum der Randomisierung zensiert.</p> <p>Patienten welche die Behandlung vor der Krankheitsprogression abbrachen (z.B wegen Toxizität) wurden weiter in der Studie geführt und bis zum PFS und OS weiterbeobachtet, unabhängig davon ob sie Folgetherapien gegen das NSCLC erhielten.</p> <p>Die Untersuchung hinsichtlich eines Progresses erfolgte nach Studienbeginn alle <math>8 \pm 1</math> Wochen bei jeder Tumoruntersuchung mittels einer körperlichen Untersuchung und bildgebender Verfahren (mindestens Computertomographie (CT)/Magnetresonanztomographie (MRI, Magnetic resonance imaging) von Thorax und Abdomen) sowie eines Gehirnschans. Patienten mit Vorliegen von oder Verdacht auf Knochenmetastasen sollten auch einen Radionuklidknochenscan erhalten.</p> <p>Aus Konsistenzgründen musste die Untersuchungsmethode über den gesamten Studienverlauf beibehalten und nach Möglichkeit auch immer von derselben auswertenden Person durchgeführt werden.</p> <p>Als zusätzliche Analyse zum PFS wurde die Zeit bis zur Folgetherapie ausgewertet. Hierbei wurde die Zeit zwischen Randomisierung und Folgetherapie oder Tod erhoben, je nachdem welches Ereignis früher auftrat. Als Folgetherapie zählten hier sowohl medikamentöse Therapien als auch Radiotherapien. Die Zensierung der Patienten erfolgte analog zum Vorgehen bei der Analyse des PFS.</p> <p>Die Analyse erfolgte für alle randomisierten Patienten (ITT-Population) für den Datenschnitt am 09.02.2017.</p>

*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 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
ALEX (BO28984)	niedrig	ja <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Beurteilung des progressionsfreien Überlebens wurde durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Komitee (IRC) vorgenommen.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird trotz offenem Studiendesign mit „niedrig“ beurteilt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunkts progressionsfreies Überleben (IRC basiert) erfolgte durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Reviewkomitee. Zudem erfolgte die Einschätzung anhand von klar definierten, objektiven Kriterien (RECIST, Version 1.1). Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54, 93] Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt progressionsfreies Überleben als niedrig eingestuft. Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F zu finden.

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 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALEX	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio* [95 %-KI]	p-Wert
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS), RECIST, IRC basiert</b>						
ITT	63/152 (41,4)	25,7 [19,9; n.e.]	92/151 (60,9)	10,4 [7,7; 14,6]	0,50 [0,36; 0,70]	< 0,0001
<p>IRC: unabhängiges, verblindetes Reviewkomitee; ITT: Intention-to-treat-Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar): Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar</p> <p>p-Wert: aus (zweiseitigem) stratifiziertem log-rank-Test; Hazard Ratio (HR): Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach ethnischer Zugehörigkeit (Asiaten vs. Nicht-Asiaten) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein) [54, 85]</p> <p>* p-Wert und Hazard Ratio kommen von verschiedenen Tests/Modellen, der Effekt der Intervention wird über das Hazard Ratio dargestellt. Daher wird die Signifikanz über das KI des HR definiert.</p>						

Gemäß IRC trat bei 41,4 % der Patienten im Alectinib-Arm und bei 60,9 % der Patienten im Crizotinib-Arm ein PFS-Ereignis auf. Das mediane PFS betrug 25,7 Monate unter Alectinib (95 %-KI [19,9; n.e.]) und 10,4 Monate unter Crizotinib (95 %-KI [7,7; 14,6]). Das Risiko für das Auftreten eines PFS-Ereignisses war im Alectinib-Arm signifikant um 50 % geringer als im Crizotinib-Arm (HR: 0,50; 95 %-KI [0,36; 0,70];  $p < 0,0001$ ). Durch Alectinib wurde das PFS (IRC basiert) somit statistisch signifikant um 15,3 Monate verlängert und hat sich im Vergleich zu Crizotinib mehr als verdoppelt.

Die Wirksamkeitsunterschiede zwischen Alectinib und Crizotinib zeigen sich auch in den Kaplan-Meier-Kurven zugunsten von Alectinib durch eine deutliche Trennung beider Kurvenverläufe (siehe Abbildung 5).

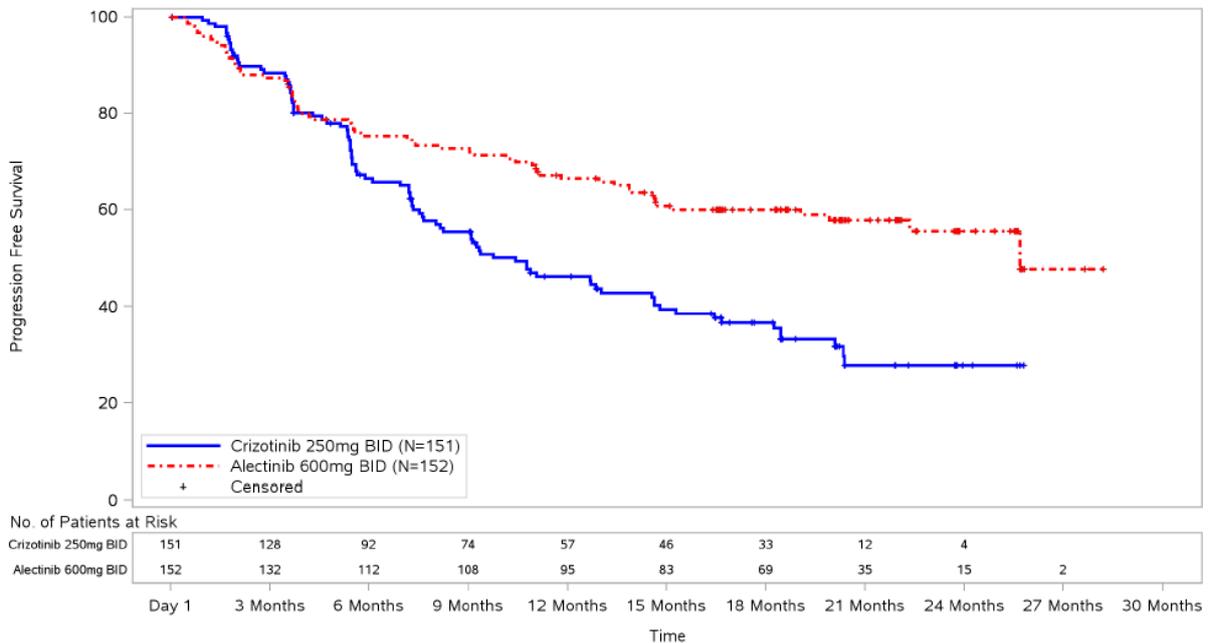
**Kaplan Meier Plot of Progression Free Survival (IRC, RECIST)****STUDY: BO28984 (t28984a)****Study Population: Intent to Treat Population**

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (ITT-Population; IRC basiert)

### Sensitivitätsanalysen

Die Prüfarzt-basierte Auswertung des PFS (primärer Endpunkt der Studie) zeigt ebenfalls den statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Alectinib (HR: 0,47; 95 %-KI [0,34; 0,65];  $p < 0,0001$ ). Das mediane PFS betrug unter Crizotinib 11,1 Monate (95 %-KI [9,1; 13,1]), unter Alectinib wurde es nicht erreicht. Das untere Konfidenzintervall lag bei Alectinib bei 17,7 Monaten (HR: n.e.; 95 %-KI [17,7; n.e.]). [54, 85]

Als ergänzende Analyse zum PFS wurde die Zeit bis zur Folgetherapie ausgewertet. Auch hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib (HR: 0,59; 95 %-KI [0,40; 0,85];  $p < 0,0042$ ). Die mediane Zeit bis zur Folgetherapie wurde im Alectinib-Arm noch nicht erreicht (95 %-KI [n.e.; n.e.]), im Crizotinib-Arm betrug sie 18,5 Monate (95 %-KI [15,0; n.e.]). [98]

*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 randomisierte kontrollierte Studie für die Nutzenbewertung vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

**4.3.1.3.1.2.2 Zeit bis zum ZNS-Progress – RCT**

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung der Zeit bis zum ZNS-Progress – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
ALEX	<p>Die Zeit bis zum ZNS-Progress war definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Datum des ersten radiologischen Nachweises eines Krankheitsprogresses im ZNS, gemäß IRC-Bewertung nach den RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p> <p>Die Bewertung des Tumoransprechens erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings, zu Studienbeginn und nachfolgend alle <math>8 \pm 1</math> Wochen bei jeder Tumoruntersuchung auf Basis einer körperlichen Untersuchung und bildgebender Verfahren, vorzugsweise Computertomographie (CT) mit intravenöser Kontrastmittelgabe, sowie eines Gehirnschans. Bei Patienten mit bekannten ZNS-Metastasen musste eine neurologische Untersuchung erfolgen. Patienten mit Vorliegen von oder Verdacht auf Knochenmetastasen sollten auch einen Radionuklidknochenscan erhalten. Aus Konsistenzgründen musste die Untersuchungsmethode über den gesamten Studienverlauf beibehalten und nach Möglichkeit auch immer von derselben auswertenden Person durchgeführt werden.</p> <p>Der ZNS-Progress war definiert als Progression durch neu auftretende ZNS-Tumorkläsionen und/oder das Fortschreiten von bereits zu Studienbeginn gemessenen Tumorkläsionen (PD, Progressive disease). Die zu Studienbeginn vorhandenen Tumorkläsionen konnten hierbei messbar oder nicht-messbar sein. Die fortschreitende Erkrankung ist charakterisiert durch den Zuwachs um mindestens 20 % der Summe der Durchmesser aller Zielläsionen im Vergleich zum niedrigsten Wert während der Studienlaufzeit, einschließlich der Messung zu Studienbeginn. Zusätzlich muss die Summe der Durchmesser aller Zielläsionen um mindestens 5 mm zugenommen haben. Alternativ wird auch ein eindeutiger Progress von Nicht-Zielläsionen als fortschreitende Erkrankung gewertet. Bei Patienten ohne ZNS-Tumorkläsionen zu Studienbeginn werden eine oder mehrere neue ZNS-Läsionen als ZNS-Progress gewertet. Die Zeit bis zum ZNS-Progress wurde bei Patienten der ITT-Population, der CITT-Population (alle Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn) und zusätzlich auch bei Patienten der WCITT-Population (alle Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn) gemessen.</p> <p>Als ergänzende Analyse wird die Zeit bis zum ZNS-Progress zusätzlich nach den RANO-Kriterien für Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn bewertet. RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria) ist ein Instrument zur Bewertung des Ansprechens von Hirnmetastasen auf eine Therapie. Zusätzlich zur Bildgebung von ZNS-Metastasen wird für die RANO Auswertung bei jeder Visite der klinische (neurologische) Status des Patienten erhoben, der vom Arzt als „verbessert“, „stabil“ oder „verschlechtert“ gewertet wird. Die Dosis eines Kortikosteroids wird zusätzlich zur Kontrolle der ZNS-Metastasen im Vergleich zur vorherigen Krankheitskontrolle gemessen und nach „erhöht“, „unverändert“ oder „vermindert“ kategorisiert. In der Bildgebung nach RANO wird innerhalb der ersten 12 Wochen nach Radiotherapie eine neu auftretende Dichteanhebung im Gewebe nach Kontrastmittelgabe im Bestrahlungsfeld nicht automatisch als Progress gewertet. Dadurch wird das radiologische Phänomen der Pseudoprogression berücksichtigt. [38, 39]</p> <p>Die Analyse erfolgte zum Datenschnitt am 09.02.2017.</p>

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 Zeit bis zum ZNS-Progress 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
ALEX (BO28984)	niedrig	ja <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Beurteilung der Zeit bis zum ZNS-Progress wurde durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Komitee (IRC) vorgenommen.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird trotz offenem Studiendesign mit „niedrig“ beurteilt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunkts Zeit bis zum ZNS-Progress (IRC basiert) erfolgte durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Reviewkomitee. Zudem erfolgte die Einschätzung anhand von klar definierten, objektiven Kriterien (RECIST, Version 1.1). Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54, 93] Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress als niedrig eingestuft. Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F zu finden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress 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 Zeit bis zum ZNS-Progress aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Cause-specific Hazard Ratio* [95 %-KI]; p-Wert
<b>Zeit bis zum ZNS-Progress, RECIST, IRC basiert</b>			
Gesamtpopulation (ITT)	18/152 (11,8)	68/151 (45,0)	0,16 [0,10; 0,28]; < 0,0001
<i>Zeit bis zum ZNS-Progress: Auswertungen in zusätzlichen Patientenpopulationen</i>			
Patienten mit ZNS-Metastasen (CITT)	12/64 (18,8)	33/58 (56,9)	0,19 [0,09; 0,37]; < 0,0001
Patienten ohne ZNS-Metastasen (WCITT)	6/88 (6,8)	35/93 (37,6)	0,14 [0,06; 0,32]; < 0,0001
<p>CITT: Intention-to-treat-Population mit ZNS-Metastasen (messbar und nicht-messbar); IRC: verblindetes Reviewkomitee; ITT: Intention-to-treat-Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar): Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; WCITT: Intention-to-treat-Population ohne ZNS-Metastasen</p> <p>p-Wert: aus (zweiseitigem) stratifiziertem log-rank-Test; Hazard Ratio (HR): Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach ethnischer Zugehörigkeit (Asiaten vs. Nicht-Asiaten) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein)</p> <p>Für die Berechnung des Cause-specific Hazards wurde eine konkurrierende Risikoanalyse mit ZNS Progress, nicht-ZNS Progress und Tod als konkurrierende Risiken durchgeführt. Es wurde jeweils das erste Ereignis gezählt. Die Cause-specific Hazard Analysen für die ITT-Population ergaben für Nicht-ZNS Progress HR: 0,81 [0,49; 1,31]; p = 0,3832 und für Tod HR: 0,68, 95 %-KI [0,26; 1,77]; p = 0,4307. Die Cause-specific Hazard Analysen für die CITT-Population ergaben für Nicht-ZNS Progress HR: 0,38, 95 %-KI [0,16; 0,90], p = 0,0154 und für Tod HR: 0,62, 95 %-KI [0,16; 2,42]; p = 0,4920. Die Cause-specific Hazard Analysen für die WCITT Population ergaben für Nicht-ZNS Progress HR: 1,17, 95 %-KI [0,64; 2,14]; p = 0,6019 und für Tod HR: 0,74, 95 %-KI [0,20; 2,81]; p = 0,6615. [54, 85]</p> <p>*p-Wert und Hazard Ratio kommen von verschiedenen Tests/Modellen, der Effekt der Intervention wird über das Hazard Ratio dargestellt. Daher wird die Signifikanz über das KI des HR definiert.</p>			

Die Zeit bis zum ZNS-Progress wurde sowohl in der ITT-Population als auch in der CITT- (Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn) und der WCITT-Population (Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn) untersucht.

In der ITT-Population wurden unter Alectinib deutlich weniger Progressse dokumentiert (11,8 %) als unter Crizotinib (45,0 %). Das Risiko eines ZNS-Progresses unter Behandlung mit Alectinib war statistisch signifikant um 84 % reduziert (HR: 0,16, 95 %-KI [0,10; 0,28]; p < 0,0001). Die Wirksamkeitsunterschiede zwischen Alectinib und Crizotinib zeigen sich

auch in der graphischen Darstellung der kumulativen Inzidenzen zugunsten von Alectinib durch eine klare Trennung beider Kurvenverläufe (siehe Abbildung 6).

Protocol: BO28984

Study Population: Intent to Treat Population

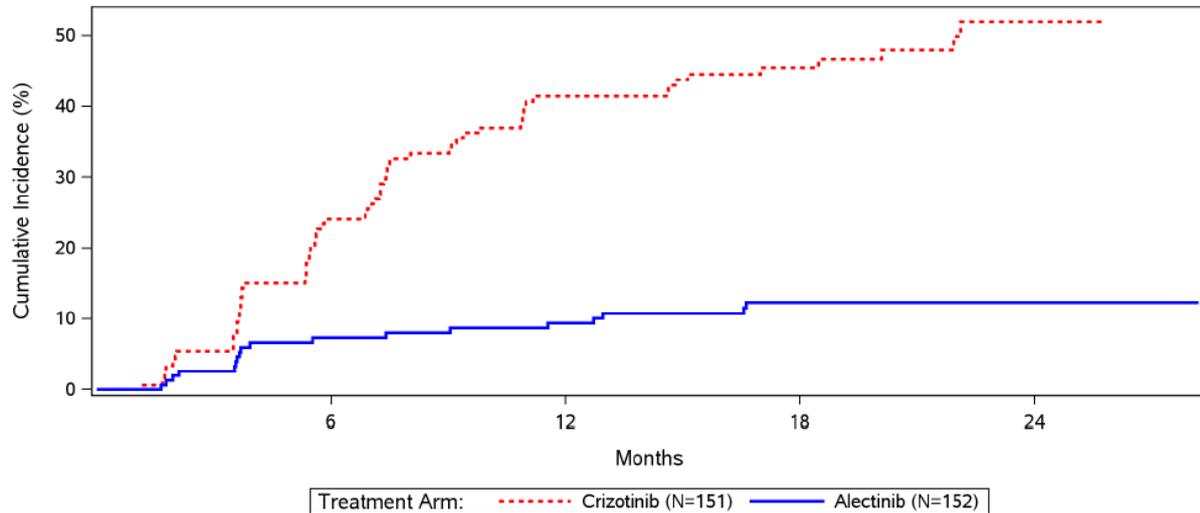


Abbildung 6: Kumulative Inzidenzkurven für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress, RECIST, (ITT-Population; IRC basiert)

Bei Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (CITT) war der Anteil der Patienten mit einem ZNS-Progress unter Alectinib ebenfalls deutlich geringer (18,8 %) als unter Crizotinib (56,9 %). Durch die Behandlung mit Alectinib wurde das Risiko eines ZNS-Progresses um 81 % reduziert (HR: 0,19, 95 %-KI [0,09; 0,37];  $p < 0,0001$ ). Die graphische Darstellung der kumulativen Inzidenzen zeigt eine deutliche Trennung der beiden Kurvenverläufe (siehe Abbildung 7).

Protocol: BO28984

Study Population: Intent to Treat Population, Measurable and/or Non-Measurable CNS Lesions at Baseline

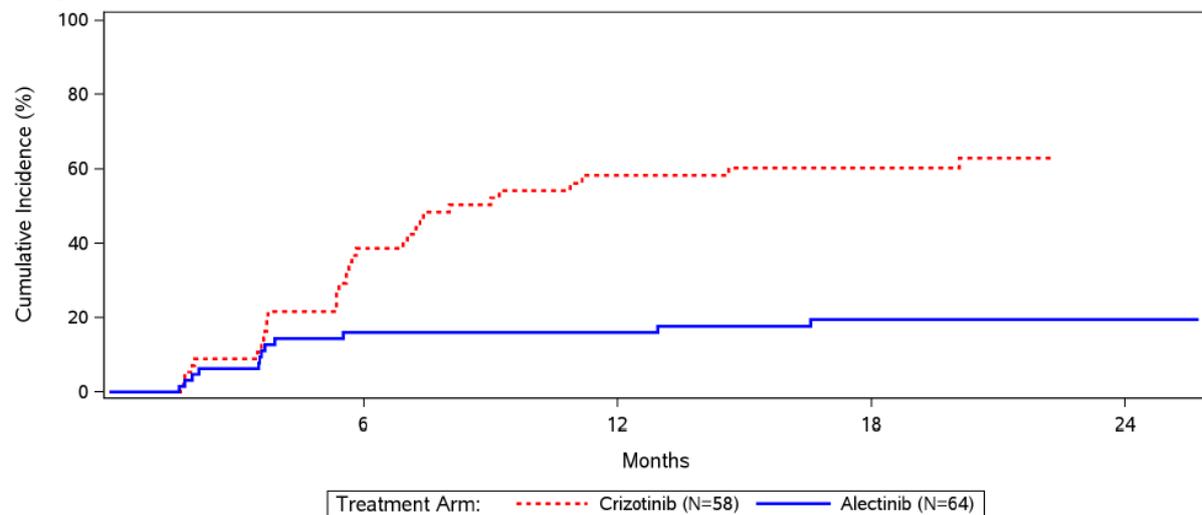


Abbildung 7: Kumulative Inzidenzkurven für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress, RECIST, (CITT-Population; IRC basiert)

Auch in der Analysepopulation der Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (WCITT) kam es unter Alectinib (6,8 %) bei deutlich weniger Patienten zu einem ZNS-Progress als unter Crizotinib (37,6 %). Durch die Behandlung mit Alectinib wurde das Risiko eines ZNS-Progresses um 86 % reduziert (HR: 0,14, 95 %-KI [0,06; 0,32];  $p < 0,0001$ ). Dies zeigen auch die klar getrennten Kurvenverläufe in der graphische Darstellung der kumulativen Inzidenzen (siehe Abbildung 8).

Protocol: BO28984

Study Population: Intent to Treat Population, Patients without CNS Lesions at Baseline

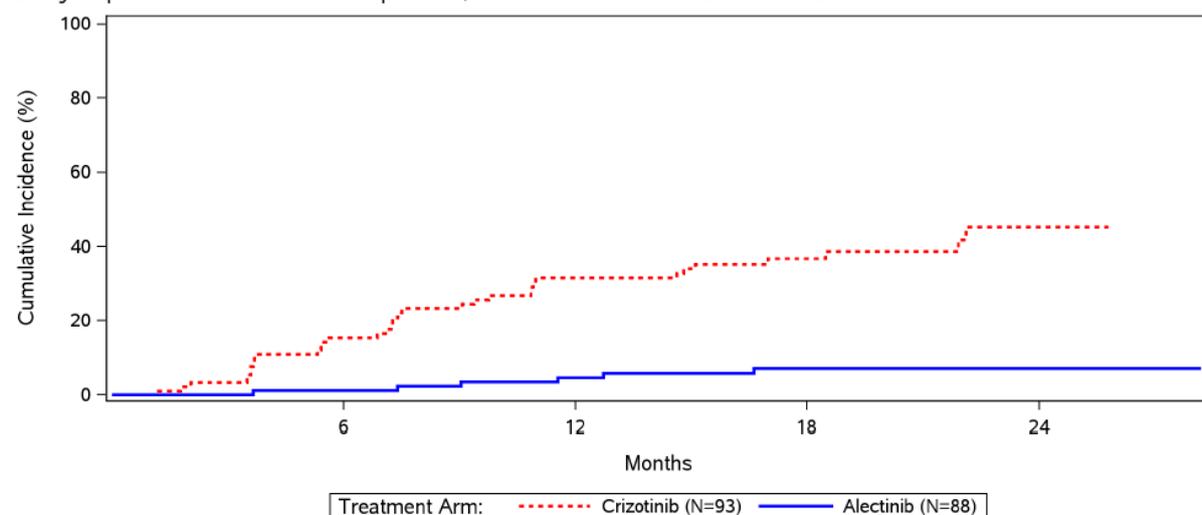


Abbildung 8: Kumulative Inzidenzkurven für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress, RECIST, (WCITT-Population; IRC basiert)

### Ergänzende Analyse

Die RANO-basierte ergänzende Analyse bestätigt die Ergebnisse für Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn. Unter Alectinib kam es bei 20,8 % der Patienten zu einem ZNS-Progress, unter Crizotinib bei 56,9 % (HR: 0,20, 95 %-KI [0,09; 0,42];  $p < 0,0001$ ). [85]

*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 randomisierte kontrollierte Studie für die Nutzenbewertung vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

**4.3.1.3.1.2.3 ZNS-Ansprechen – RCT**

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung des ZNS-Ansprechens – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
ALEX	<p>Das ZNS-Ansprechen wurde mittels folgender Endpunkte gemessen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objektive ZNS-Ansprechrates (CORR, CNS objective response rate)</li> <li>• Dauer des ZNS-Ansprechens (CDOR, CNS duration of response)</li> </ul> <p>Alle Bewertungen erfolgten jeweils IRC basiert nach RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p> <p>Die <b>CORR</b> war definiert als Anteil der Patienten, die als CBOR über alle Tumoruntersuchungen hinweg ein partielles Ansprechen (PR, Partial response) oder ein komplettes Ansprechen (CR, Complete response) erreichten. Patienten ohne Tumoruntersuchung nach Studienbeginn galten als Non-Responder.</p> <p>Die Bewertung des Tumorsprechens erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings, zu Studienbeginn und nachfolgend alle <math>8 \pm 1</math> Wochen bei jeder Tumoruntersuchung auf Basis einer körperlichen Untersuchung und bildgebender Verfahren, vorzugsweise Computertomographie (CT) mit intravenöser Kontrastmittelgabe, sowie eines Gehirnschans. Bei Patienten mit bekannten ZNS-Metastasen musste eine neurologische Untersuchung erfolgen. Patienten mit Vorliegen von oder Verdacht auf Knochenmetastasen sollten auch einen Radionuklidknochenscan erhalten. Aus Konsistenzgründen musste die Untersuchungsmethode über den gesamten Studienverlauf beibehalten und nach Möglichkeit auch immer von der gleichen auswertenden Person durchgeführt werden.</p> <p>Das ZNS-Ansprechen wurde nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) wie folgt bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplettes Ansprechen (CR, Complete response): sämtliche Tumorkläsionen (Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen) sind nicht mehr nachweisbar sowie sämtliche Lymphknoten <math>&lt; 10</math> mm in der kurzen Achse</li> <li>• Partielles Ansprechen (PR, Partial response): Rückgang um mindestens 30 % der Summe der Durchmesser aller Zielläsionen im Vergleich zu Studienbeginn</li> <li>• Fortschreitende Erkrankung (PD, Progressive disease): Zuwachs um mindestens 20 % der Summe der Durchmesser aller Zielläsionen im Vergleich zum niedrigsten Wert während der Studienlaufzeit, einschließlich der Messung zu Studienbeginn. Zusätzlich muss die Summe der Durchmesser aller Zielläsionen um mindestens 5 mm zugenommen haben. Alternativ: Eindeutiger Progress von Nicht-Zielläsionen. Ebenso werden eine oder mehrere neue Läsionen als Progress gewertet.</li> <li>• Stabile Erkrankung (SD, Stable disease): Verläufe, die weder den Kriterien für ein Ansprechen noch für eine fortschreitende Erkrankung entsprechen</li> </ul> <p>Patienten ohne Tumoruntersuchung nach Studienbeginn galten als Non-Responder.</p> <p>Nicht messbare Tumorkläsionen umfassen sowohl kleine Läsionen (längster Durchmesser <math>&lt; 10</math> mm oder pathologische Lymphknoten mit einer Länge 10 mm bis <math>&lt; 15</math> mm in der kurzen Achse) als auch Läsionen, die nicht vermessen werden können, wie z.B. leptomeningealer Befall.</p> <p>Es wurden sowohl Ergebnisse zur CITT-Population (alle Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn) sowie zur mCITT-Population (Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen zu Studienbeginn) dargestellt.</p> <p>Da die CITT-Population auch Patienten mit nicht-messbaren ZNS-Metastasen enthält, für die ein partielles Ansprechen nicht bewertet werden kann, ist der Anteil der Patienten mit stabiler Erkrankung in dieser Population höher als in der mCITT-Population.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die <b>CDOR</b> war definiert als die Zeit zwischen der ersten Beobachtung eines ZNS-Ansprechens (PR, Partial response, partielles Ansprechen oder CR, Complete response, komplettes Ansprechen) und der ersten Beobachtung eines ZNS-Progresses oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache. Die Auswertung erfolgte durch das IRC nach den RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die CDOR wurde ebenso sowohl in der Population aller Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (CITT) als auch in der Population der Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (mCITT) bewertet.</p> <p>Die <b>CBOR</b> wurde für ein detaillierteres Bild des ZNS-Ansprechens ausgewertet und wird lediglich deskriptiv dargestellt. CBOR war definiert als der jeweilige Anteil Patienten, der zu Studienbeginn messbare oder evaluierbare, nicht-messbare Tumorerläsionen aufwies und als bestes bestätigtes Tumoransprechen CR, PR, PD oder SD erreichte.</p> <p>Als ergänzende Analysen wurden die CORR (inkl. CBOR) und die CDOR nach den RANO-Kriterien bewertet. In die Bewertung nach RANO fließen zusätzlich zur Bildgebung die Kriterien Kortikosteroid-Verbrauch und das klinische Gesamtbild des Patienten ein.</p> <p>Die Analyse erfolgte zum Datenschnitt am 09.02.2017.</p>

*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 ZNS-Ansprechen 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
Objektive ZNS-Ansprechrates (CORR, CNS objective response rate)						
ALEX (BO28984)	niedrig	ja <sup>a</sup>	ja <sup>b</sup>	ja	ja	niedrig
Dauer des ZNS-Ansprechens (CDOR, CNS duration of response)						
ALEX (BO28984)	niedrig	ja <sup>a</sup>	ja <sup>c</sup>	ja	nein	hoch
<p>a: Die Beurteilung des ZNS-Ansprechens wurde durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Komitee (IRC) vorgenommen.</p> <p>b: Per Definition konnten hier nur Patienten mit ZNS-Metastasen in die Auswertung mit einbezogen werden.</p> <p>c: Per Definition konnten hier nur Patienten, die ein komplettes oder partielles ZNS-Ansprechen zeigten, in die Auswertung einbezogen werden.</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird trotz offenem Studiendesign mit „niedrig“ beurteilt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung der Endpunkte objektive ZNS-Ansprechrates (CORR, IRC basiert) und Dauer des ZNS-Ansprechens (CDOR, IRC basiert) erfolgte durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Reviewkomitee. Zudem erfolgte die Einschätzung anhand von klar definierten, objektiven Kriterien (RECIST, Version 1.1). Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Alle Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn gingen in die Auswertung zur CORR mit ein (CITT-Population). Alle Patienten mit komplettem oder partiellem ZNS-Ansprechen gingen in die Auswertung zur CDOR mit ein. Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und den Publikationen ergaben keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54, 93] Für die CORR wurden keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt CORR als niedrig eingestuft. Für die CDOR kann das Verzerrungspotenzial erhöht sein. Dies liegt daran, dass nur Patienten mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen in die Analyse eingegangen sind. Das Ansprechen kann in den unterschiedlichen Armen durch unterschiedliche Confounder mitbeeinflusst werden. Dies kann zu einem Vergleich von unbalancierten Kohorten führen (Bruch der Randomisierung). Die CDOR umfasst per Definition nur Patienten mit komplettem oder partiellem ZNS-Ansprechen. Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft. Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F zu finden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt ZNS-Ansprechen 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 objektive ZNS-Ansprechrates (CORR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALEX	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Objektive ZNS-Ansprechrates (CORR), RECIST, IRC-basiert</b>				
Patienten mit ZNS-Metastasen (CITT)	38/64 (59,4)	15/58 (25,9)	2,28 [1,41; 3,69] 4,15 [1,92; 8,99] 0,33 [0,17; 0,50]	0,0008
<i>CORR: Auswertung in zusätzlicher Patientenpopulation</i>				
Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen (mCITT)	17/21 (81,0)	11/22 (50,0)	1,72 [0,80; 3,72] 4,67 [1,14; 19,13] 0,37 [0,07; 0,68]	0,1663
ARR: absolute Risikoreduktion; CITT: Intention-to-treat-Population mit ZNS-Metastasen (messbar und nicht-messbar); IRC: verblindetes Reviewkomitee; KI: Konfidenzintervall; mCITT: Intention-to-treat-Population mit messbaren ZNS-Metastasen; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko p-Wert: Wald Test; logistisches Regressionsmodell mit Kovariablen-Behandlung, ethnischer Zugehörigkeit (Asiaten vs. Nicht-Asiaten) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein) [54, 85]				

Der patientenrelevante Vorteil einer Behandlung mit Alectinib gegenüber Crizotinib zeigt sich auch im klinisch signifikanten Ansprechen von ZNS-Metastasen (IRC basiert). Die objektive ZNS-Ansprechrates wurde für die CITT-Population und die mCITT-Population bewertet. In der CITT-Population wurden Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen und Patienten mit nicht-messbaren ZNS-Metastasen gemäß RECIST Version 1.1 eingeschlossen. Die nicht-messbaren ZNS-Metastasen können gemäß Operationalisierung nur als komplettes Ansprechen, eine stabile oder eine fortschreitende Erkrankung bewertet werden. Die Kriterien für die Bewertung der mCITT-Population unterscheiden sich davon. Hier ist neben dem kompletten Ansprechen auch eine Bewertung des partiellen Ansprechens gemäß RECIST Version 1.1 möglich. Durch die Berücksichtigung von Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen ist die ZNS-Ansprechrates der CITT-Population vergleichsweise geringer.

Die objektive ZNS-Ansprechrates beträgt unter Alectinib 59,4 % bei Patienten der CITT-Population und 81,0 % bei Patienten der mCITT-Population. Unter Crizotinib waren es jeweils 25,9 % (CITT) und 50,0 % (mCITT). Der Behandlungseffekt durch Alectinib war für

die CITT-Population statistisch signifikant (CITT: RR: 2,28, 95 %-KI [1,41; 3,69];  $p = 0,0008$ ; mCITT: RR: 1,72, 95 %-KI [0,80; 3,72];  $p = 0,1663$ ).

### Ergänzende Analyse zur CORR

Die RANO-basierte ergänzende Analyse bekräftigt den Behandlungsvorteil von Alectinib gegenüber Crizotinib bei der objektiven ZNS-Ansprechrates für Patienten mit messbaren Hirnmetastasen zu Studienbeginn (mCITT: Alectinib: 53,3 % vs. Crizotinib: 29,4 %), ohne dabei statistische Signifikanz zu erreichen (RR: 2,00, 95 %-KI [0,85; 4,67];  $p = 0,1115$ ). [85]

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des ZNS-Ansprechens (CDOR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 % KI]	Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert
<b>ALEX</b>					
<b>Dauer des ZNS-Ansprechens (CDOR), RECIST, IRC basiert</b>					
Patienten mit ZNS-Metastasen (CITT)	11/38 (28,9)	n.e. [17,3; n.e.]	13/15 (86,7)	3,7 [3,2; 6,8]	0,23 [0,10; 0,53] 0,0002
<i>CDOR: Auswertung in zusätzlicher Patientenpopulation</i>					
Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen (mCITT)	6/17 (35,3)	17,3 [14,8; n.e.]	9/11 (81,8)	5,5 [2,1; 17,3]	0,43 [0,15; 1,24] 0,1084
<p>CITT: Intention-to-treat-Population mit ZNS-Metastasen (messbar und nicht-messbar); IRC: verblindetes Reviewkomitee; KI: Konfidenzintervall; mCITT: Intention-to-treat-Population mit messbaren ZNS-Metastasen; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar): Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar</p> <p>p-Wert: aus (zweiseitigem) stratifiziertem log-rank-Test; Hazard Ratio (HR): Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach ethnischer Zugehörigkeit (Asiaten vs. Nicht-Asiaten) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein) [54, 85]</p> <p>Die Analyse erfolgte für alle Patienten der ITT-Population mit einem partiellen oder kompletten ZNS-Ansprechen.</p> <p>*p-Wert und Hazard Ratio kommen von verschiedenen Tests/Modellen, der Effekt der Intervention wird über das Hazard Ratio dargestellt. Daher wird die Signifikanz über das KI des HR definiert.</p>					

Die mediane Dauer des ZNS-Ansprechens in der CITT-Population wurde unter Alectinib noch nicht erreicht. Das untere Konfidenzintervall betrug bereits 17,3 Monate. Unter Crizotinib betrug die mediane Dauer des ZNS-Ansprechens 3,7 Monate (95 %-KI [3,2; 6,8]). Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Alectinib (HR: 0,23, 95 %-KI [0,10; 0,53];  $p = 0,0002$ ).

Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen eine deutliche Trennung der Behandlungsdauer unter Alectinib gegenüber Crizotinib (siehe Abbildung 9).

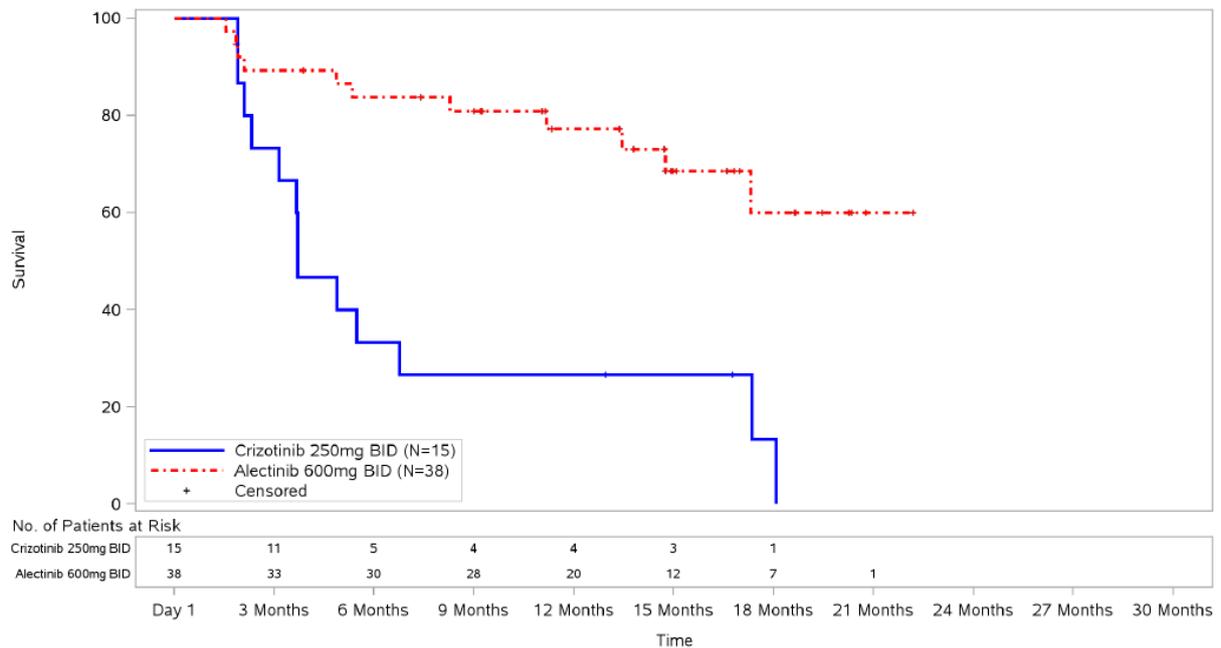
**Kaplan Meier Plot of CNS Duration of Response (IRC, CNS RECIST)****STUDY: BO28984 (t28984a)****Study Population: Patients with Measurable or Non-Measurable CNS Lesions at Baseline and CNS Objective Response**

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dauer des ZNS-Ansprechens (CITT-Population)

In der mCITT-Population betrug die mediane Dauer des ZNS-Ansprechens unter Alectinib 17,3 Monate (95 %-KI [14,8; n.e.]) und unter Crizotinib 5,5 Monate (95 %-KI [2,1; 17,3]). Der numerische Vorteil unter Alectinib war nicht statistisch signifikant (HR: 0,43, 95 %-KI [0,15; 1,24];  $p = 0,1084$ ). Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen eine deutliche Trennung der Behandlungsdauer unter Alectinib gegenüber Crizotinib (siehe Abbildung 10).

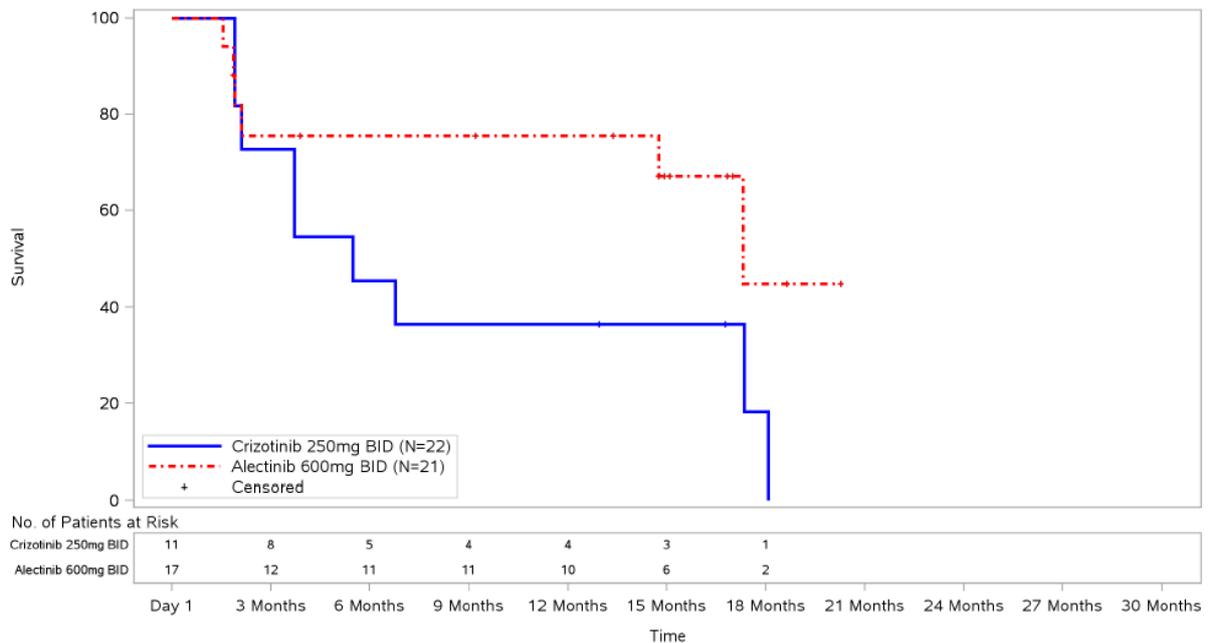
**Kaplan Meier Plot of CNS Duration of Response (IRC, CNS RECIST)****STUDY: BO28984 (t28984a)****Study Population: Measurable CNS Lesions at Baseline, Intent to Treat Population**

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dauer des ZNS-Ansprechens (mCITT-Population)

Ergänzende Analyse zur CDOR

In der IRC basierten Auswertung nach RANO für die mediane Dauer des ZNS-Ansprechens wurde der Median unter Alectinib bei Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen (mCITT) noch nicht erreicht, das untere Konfidenzintervall betrug bereits 12,7 Monate. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug unter Crizotinib 17,3 Monate (95 %-KI [5,7; 19,9]). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR: 0,93, 95 %-KI [0,13; 6,63];  $p = 0,9429$ ). [85]

Zusätzliche Analyse: Beste ZNS-Gesamtansprechrage (CBOR)

Für ein detaillierteres Bild des ZNS-Ansprechens wurde für Patienten, die ein Ansprechen auf die Therapie gezeigt haben, das jeweils beste Ansprechen ausgewertet. Die Ergebnisse sind deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die beste ZNS-Gesamtansprechrates (CBOR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALEX	Alectinib	Crizotinib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
<b>Beste ZNS-Gesamtansprechrates (CBOR)</b>		
<b>RECIST basiert</b>		
Patienten mit ZNS-Metastasen (CITT; gemäß IRC)		
Komplettes Ansprechen (CR)	29/64 (45,3)	5/58 (8,6)
Partielles Ansprechen (PR)	9/64 (14,1)	10/58 (17,2)
Stabile Erkrankung (SD)	16/64 (25,0)	32/58 (55,2)
Fortschreitende Erkrankung (PD)	4/64 (6,3)	6/58 (10,3)
Nicht evaluiert (NE)	6/64 (9,4)	5/58 (8,6)
Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen (mCITT; gemäß IRC)		
Komplettes Ansprechen (CR)	8/21 (38,1)	1/22 (4,5)
Partielles Ansprechen (PR)	9/21 (42,9)	10/22 (45,5)
Stabile Erkrankung (SD)	1/21 (4,8)	7/22 (31,8)
Fortschreitende Erkrankung (PD)	2/21 (9,5)	3/22 (13,6)
Nicht evaluiert (NE)	1/21 (4,8)	1/22 (4,5)
CITT: Intention-to-treat-Population mit ZNS-Metastasen (messbar und nicht-messbar); IRC: verblindetes Reviewkomitee; KI: Konfidenzintervall; mCITT: Intention-to-treat-Population mit messbaren ZNS-Metastasen; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse [54, 85]		

In der Population der Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (CITT, messbare und nicht-messbare ZNS-Metastasen nach RECIST Version 1.1) erreichten unter Alectinib 45,3 % der Patienten ein komplettes und 14,1 % ein partielles ZNS-Ansprechen. Unter Crizotinib waren dies nur 8,6 % mit einem kompletten und 17,2 % mit einem partiellen ZNS-Ansprechen. In dieser Analysepopulation war der Anteil der Patienten, deren ZNS-Metastasen unter der Therapie mit Crizotinib maximal stabil waren oder progredient wurden, mit 55,2 % bzw. 10,3 % deutlich höher als der Anteil unter der Behandlung mit Alectinib (25,0 % bzw. 6,3 %).

Die Ergebnisse zur besten ZNS-Gesamtansprechrates zeigen, dass unter Alectinib bei 38,1 % der Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (mCITT) ein komplettes Ansprechen gemessen wurde, unter Crizotinib war dies nur bei 4,5 % der Patienten der Fall. In dieser Analysepopulation war der Anteil der Patienten, deren messbare ZNS-Metastasen unter der Therapie mit Crizotinib maximal stabil waren oder progredient wurden, mit 31,8 % bzw. 13,6 % deutlich höher als der Anteil unter der Behandlung mit Alectinib (4,8 % bzw. 9,5 %).

### Ergänzende Analyse zur CBOR

Die Ergebnisse in der Population der Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (mCITT) nach RANO zeigen vergleichbare Anteile an Patienten mit einem kompletten ZNS-Ansprechen gegenüber der Bewertung nach RECIST Version 1.1 (Alectinib: 38,1 % nach RECIST Version 1.1 vs. 33,3 % nach RANO; Crizotinib: 4,5 % vs. 0,0 %). In dieser Analysepopulation war der Anteil der Patienten, deren ZNS-Metastasen unter der Therapie progredient wurden, ebenfalls vergleichbar (Alectinib: 13,3 %; Crizotinib: 11,8 %). Unterschiede zwischen beiden Bewertungskriterien zeigen sich bei der Beurteilung des partiellen Ansprechens (Alectinib: 20,0 %; Crizotinib: 29,4 %) sowie der stabilen Erkrankung (Alectinib: 26,7 %; Crizotinib: 58,8 %). [85]

*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 randomisierte kontrollierte Studie für die Nutzenbewertung vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

#### 4.3.1.3.1.2.4 Tumoransprechen – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Tumoransprechens – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
ALEX	<p>Das Tumoransprechen wurde mittels folgender Endpunkte gemessen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objektive Ansprechrate (ORR, Objective response rate)</li> <li>• Dauer des Ansprechens (DOR, Duration of response)</li> </ul> <p>Alle Bewertungen erfolgten jeweils IRC basiert nach RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p> <p>Die Definitionen für <b>ORR</b> und BOR entsprechen den Kriterien für CORR und CBOR (siehe Tabelle 4-26) und beziehen sich auf die Messungen zu Studienbeginn. Patienten ohne Tumoruntersuchung nach Studienbeginn galten als Non-Responder. BOR wurde als zusätzliche Analyse durchgeführt und die Ergebnisse werden deskriptiv dargestellt.</p> <p>Die Bewertung des Tumoransprechens erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings, zu Studienbeginn und nachfolgend alle <math>8 \pm 1</math> Wochen bei jeder Tumoruntersuchung auf Basis einer körperlichen Untersuchung und bildgebender Verfahren, vorzugsweise Computertomographie (CT) mit intravenöser Kontrastmittelgabe, sowie eines Gehirnschans. Bei Patienten mit bekannten ZNS-Metastasen musste eine neurologische Untersuchung erfolgen. Patienten mit Vorliegen von oder Verdacht auf Knochenmetastasen sollten auch einen Radionuklidknochenscan erhalten. Aus Konsistenzgründen musste die Untersuchungsmethode über den gesamten Studienverlauf beibehalten und nach Möglichkeit auch immer von der gleichen auswertenden Person durchgeführt werden.</p> <p>Die <b>DOR</b> war definiert als die Zeit zwischen der ersten Tumoruntersuchung eines Patienten, welche eine ORR (CR oder PR) dokumentiert und dem Datum des ersten dokumentierten Krankheitsprogresses oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten Tumoruntersuchung zensiert.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wurden die BOR, die ORR und die DOR auch vom Prüfarzt bewertet.</p> <p>Die Analyse erfolgte zum Datenschnitt am 09.02.2017.</p>

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 4-32: 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
Objektive Ansprechrates (ORR, Objective response rate)						
ALEX (BO28984)	niedrig	ja <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig
Dauer des Ansprechens (DOR, Duration of response)						
ALEX (BO28984)	niedrig	ja <sup>a</sup>	ja <sup>b</sup>	ja	nein	hoch
a: Die Beurteilung des Tumoransprechens wurde durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Komitee (IRC) vorgenommen.						
b: Per Definition konnten hier nur Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen zeigten, in die Auswertung einbezogen werden.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird trotz offenem Studiendesign mit „niedrig“ beurteilt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunkts objektive Ansprechrates (ORR, IRC basiert) und Dauer des Ansprechens (DOR, IRC basiert) erfolgte durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Reviewkomitee. Zudem erfolgte die Einschätzung anhand von klar definierten, objektiven Kriterien (RECIST, Version 1.1). Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Alle Patienten gingen in die Auswertung zur ORR mit ein. Alle Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen gingen in die Auswertung zur DOR mit ein. Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54, 93] Für die ORR wurden keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ORR als niedrig eingestuft. Für die DOR kann das Verzerrungspotenzial erhöht sein. Dies liegt daran, dass nur Patienten mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen in die Analyse eingegangen sind. Das Ansprechen kann in den unterschiedlichen Armen durch unterschiedliche Confounder mitbeeinflusst werden. Dies kann zu einem Vergleich von unbalancierten Kohorten führen (Bruch der Randomisierung). Die DOR umfasst per Definition nur Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen. Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft. Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F zu finden.

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 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Objektive Ansprechrate (ORR), RECIST, IRC basiert</b>				
ITT	120/152 (78,9)	109/151 (72,2)	1,10 [0,96; 1,24] 1,46 [0,86; 2,48] 0,07 [-0,03; 0,17]	0,1655
<p>ARR: absolute Risikoreduktion; IRC: unabhängiges, verblindetes Reviewkomitee; ITT: Intention-to-treat-Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar): Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko</p> <p>p-Wert: Wald Test; logistisches Regressionsmodell mit Kovariablen Behandlung, ethnischer Zugehörigkeit (Asiaten vs. Nicht-Asiaten) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein) [54, 85]</p>				

Unter Alectinib zeigten 78,9 % der Patienten ein objektives Ansprechen (IRC basiert), unter Crizotinib 72,2 % der Patienten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist trotz numerischen Vorteils unter Alectinib nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR: 1,10; 95 %-KI [0,96; 1,24]; p = 0,1655).

#### Sensitivitätsanalyse zu ORR

Die Prüfarzt-basierte Auswertung bestätigt die IRC basierten Daten zum objektiven Ansprechen (Alectinib: 82,9 % vs. Crizotinib: 75,5 %), ohne dabei statistische Signifikanz zu erreichen (RR = 1,09; 95 %-KI [0,97; 1,22]; p = 0,1552). [85]

#### Zusätzliche Analyse: Beste Gesamtansprechrate (BOR)

Für ein detaillierteres Bild des Tumoransprechens wurde für Patienten, die ein Ansprechen auf die Therapie gezeigt haben, das jeweils beste Ansprechen ausgewertet. Die Ergebnisse sind deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Beste Gesamtansprechrates (Best overall response, BOR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALEX	Alectinib	Crizotinib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
<b>Beste Gesamtansprechrates, RECIST</b>		
ITT – IRC basiert		
Komplettes Ansprechen (CR)	19/152 (12,5)	9/151 (6,0)
Partielles Ansprechen (PR)	101/152 (66,4)	100/151 (66,2)
Stabile Erkrankung (SD)	13/152 (8,6)	26/151 (17,2)
Fortschreitende Erkrankung (PD)	13/152 (8,6)	13/151 (8,6)
Nicht evaluiert (NE)	6/152 (3,9)	3/151 (2,0)
ITT: Intention-to-treat-Population; IRC: unabhängiges, verblindetes Reviewkomitee; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse. [54, 85]		

Die Ergebnisse zur besten Gesamtansprechrates (IRC basiert) zeigen, dass unter Alectinib bei doppelt so vielen Patienten (12,5 %) ein komplettes Ansprechen gemessen wurde wie unter Crizotinib (6,0 %). Gleichzeitig war der Anteil der Patienten mit partiellem Ansprechen zwischen Alectinib und Crizotinib vergleichbar. Unter Crizotinib hatten 17,2 % der Patienten eine stabile Erkrankung und 8,6 % wurden progredient, unter Alectinib waren es jeweils 8,6 %.

#### Sensitivitätsanalyse zur BOR

Die Ergebnisse zur BOR gemäß Bewertung durch den Prüfarzt bestätigen den Vorteil von Alectinib hinsichtlich komplettem Ansprechen (3,9 % bei Alectinib vs. 1,3 % bei Crizotinib). Das partielle Ansprechen zeigt in dieser Auswertung ebenfalls einen Vorteil unter Alectinib (78,9 % vs. 74,2 % unter Crizotinib). Unter Crizotinib hatten 15,9 % der Patienten eine stabile Erkrankung und 6,6 % wurden progredient, unter Alectinib waren es jeweils 5,3 % und 5,9 %. [85]

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 % KI]	Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert
<b>Dauer des Ansprechens (DOR), RECIST, IRC basiert</b>					
ITT	37/120 (30,8)	n.e. [24,0.; n.e.]	59/109 (54,1)	11,1 [7,4; 16,6]	0,36 [0,24; 0,56] < 0,0001
<p>IRC: unabhängiges, verblindetes Reviewkomitee; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar): Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar</p> <p>p-Wert: aus (zweiseitigem) stratifiziertem log-rank-Test; Hazard Ratio (HR): Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach ethnischer Zugehörigkeit (Asiaten vs. Nicht-Asiaten) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein) [54, 85]</p> <p>Die Analyse erfolgte für alle Patienten der ITT-Population mit einem partiellen oder kompletten Ansprechen.</p> <p>*p-Wert und Hazard Ratio kommen von verschiedenen Tests/Modellen, der Effekt der Intervention wird über das Hazard Ratio dargestellt. Daher wird die Signifikanz über das KI des HR definiert.</p>					

Die mediane Dauer des Ansprechens wurde unter Alectinib nicht erreicht. Das untere Konfidenzintervall betrug 24,0 Monate. Im Vergleich dazu war die mediane Dauer des Ansprechens unter Crizotinib mit 11,1 Monaten wesentlich kürzer. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Alectinib (HR: 0,36; 95 %-KI [0,24; 0,56];  $p < 0,0001$ ). Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen eine deutliche Trennung der Behandlungsdauer unter Alectinib gegenüber Crizotinib (siehe Abbildung 11).

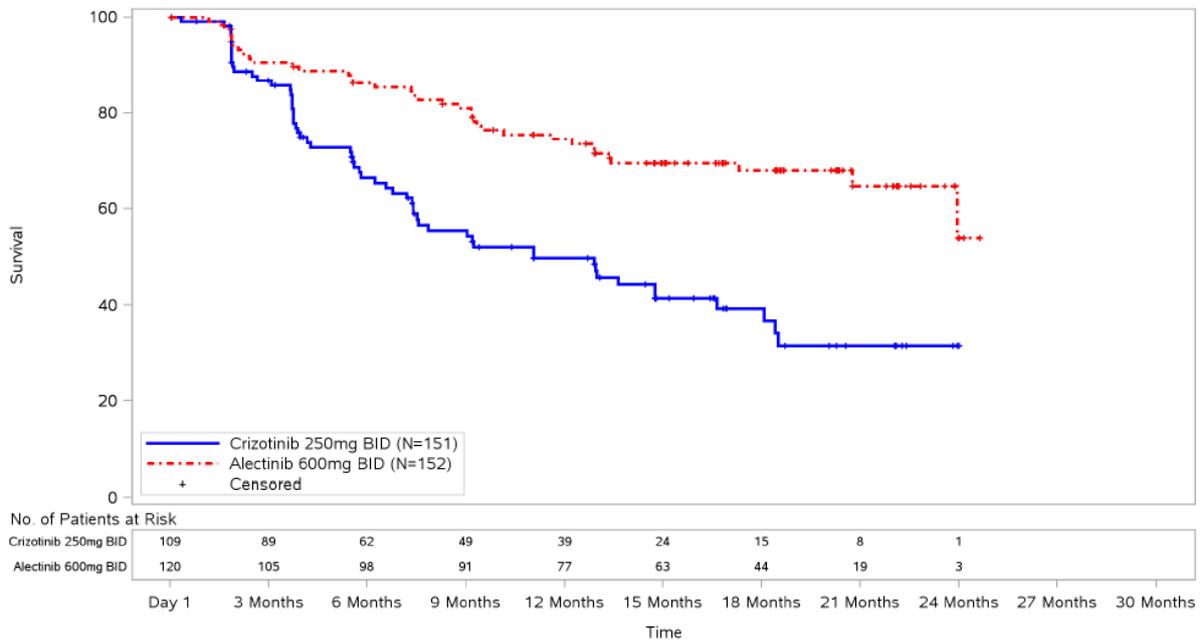
**Kaplan Meier Plot of Duration of Response (IRC, RECIST)****STUDY: BO28984 (t28984a)****Study Population: Intent to Treat Population**

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) (ITT-Population; IRC basiert)

Sensitivitätsanalysen zur DOR

Die Ergebnisse der Bewertung durch den jeweiligen Prüfarzt zeigen ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil in der Dauer des Ansprechens unter Alectinib im Vergleich zu Crizotinib (HR: 0,36; 95 %-KI [0,24; 0,53];  $p < 0,0001$ ). [85]

*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 randomisierte kontrollierte Studie für die Nutzenbewertung vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

**4.3.1.3.1.2.5 Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS – RCT**

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
ALEX	<p>Der ECOG-PS wurde gemäß der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status-Skalierung zu Baseline und zu jeder Studienvisite (zu Woche 4, Woche 8 und danach alle 8 Wochen) bis zum Studienende erhoben. Dabei beschreibt der ECOG-PS 0 einen Patienten, der vollständig aktiv ist, wie vor der Erkrankung. Ein Patient mit ECOG-PS 1 ist bei körperlicher Anstrengung eingeschränkt, jedoch ist er gehfähig und kann leichte körperliche Arbeit ausführen. Ein ECOG-PS von 2 bedeutet, dass der Patient gehfähig ist, sich selbst versorgen kann, aber nicht arbeitsfähig ist und mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen kann. Ein Patient mit ECOG-PS 3 kann sich nur begrenzt selbst versorgen und ist zu 50 % oder mehr seiner Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden. ECOG-PS 4 bedeutet, dass der Patient völlig pflegebedürftig ist, keinerlei Selbstversorgung möglich ist und er völlig an Bett oder Stuhl gebunden ist. ECOG-PS 5 bedeutet Tod.</p> <p>Analysiert wird die Zeit bis zur Verschlechterung um einen ECOG PS.</p> <p>Die Analyse erfolgte für alle randomisierten Patienten (ITT-Population) basierend auf dem Datenschnitt vom 09.02.2017.</p>

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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS 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
ALEX (BO28984)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird trotz offenem Studiendesign mit „niedrig“ beurteilt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Der Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-

PS wurde vom Prüfarzt berichtet. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54] Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft. Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F zu finden.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALEX	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert
Verschlechterung um einen ECOG-PS					
ITT	27/152 (17,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	38/151 (25,2)	n.e. [22,1; n.e.]	0,59 [0,36; 0,97] 0,0368
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention-to-treat-Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar): Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar p-Wert: aus (zweiseitigem) stratifiziertem log-rank-Test; Hazard Ratio (HR): Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach ethnischer Zugehörigkeit (Asiaten vs. Nicht-Asiaten) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein) [54, 85] *p-Wert und Hazard Ratio kommen von verschiedenen Tests/Modellen, der Effekt der Intervention wird über das Hazard Ratio dargestellt. Daher wird die Signifikanz über das KI des HR definiert.					

Die Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS war statistisch signifikant zugunsten von Alectinib (HR: 0,59, 95 %-KI [0,36; 0,97]; p = 0,0368).

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS wurde weder unter Alectinib noch unter Crizotinib erreicht. Unter Alectinib trat bei weniger Patienten ein Ereignis auf als unter Crizotinib (17,8 % vs. 25,2 %).

Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen durch eine Trennung beider Kurvenverläufe zugunsten von Alectinib (siehe Abbildung 12).

**Kaplan Meier Plot of Time to Confirmed Deterioration of ECOG with MID  $\geq$  1**  
**STUDY: BO28984 (t28984a)**  
**Study Population: Intent to Treat Population**

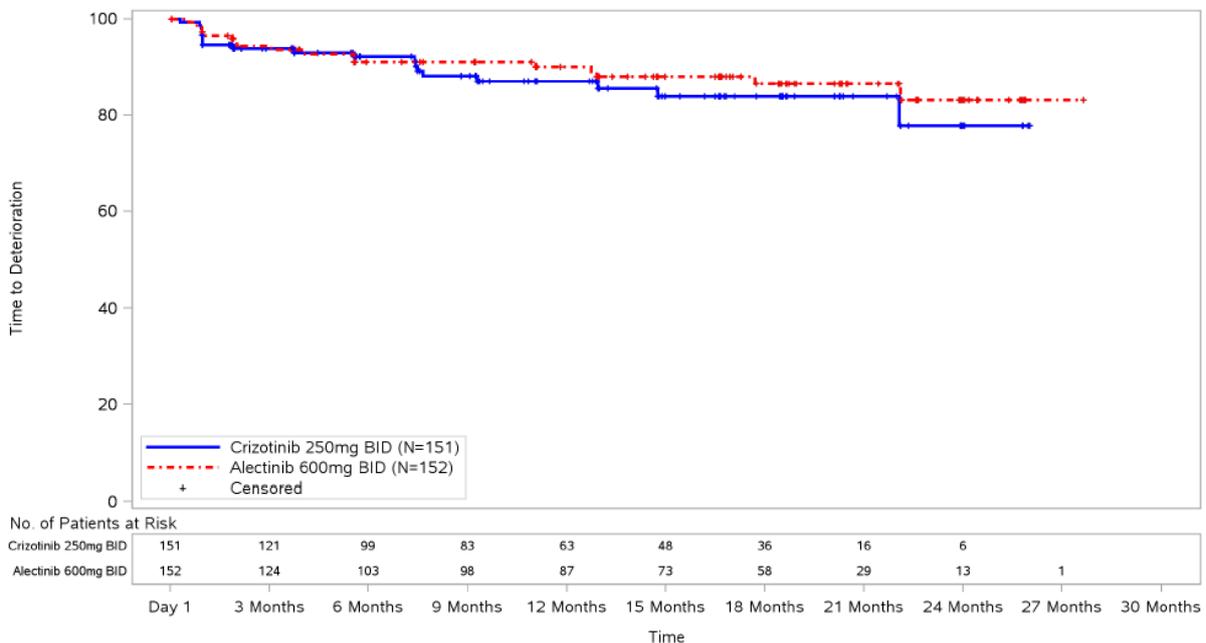


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS (ITT-Population)

*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 randomisierte kontrollierte Studie für die Nutzenbewertung vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

**4.3.1.3.1.2.6 Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30 – RCT**

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung																		
ALEX	<p>Der EORTC-QLQ-C30 ist der validierte und akzeptierte Kernfragebogen eines integrierten Systems zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten, die an internationalen klinischen Studien teilnehmen. Er besteht aus 30 Items und erfasst die Domänen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, die Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Obstipation sowie finanzielle Schwierigkeiten durch die Behandlung. Einige Domänen werden als Multi-Item-Skalen ausgewertet, andere als Einzelitems.</p> <p>In der ALEX-Studie wurde der EORTC-QLQ-C30 zu folgenden Messzeitpunkten eingesetzt: zu Studienbeginn, in Woche 4 (Visite 1), und im Folgenden alle 4 Wochen bis zur Behandlungsabschlussvisite 4 Wochen nach Behandlungsende. Nach Behandlungsende wurde der Fragebogen für einen Zeitraum von 6 Monaten alle 8 Wochen erhoben, danach alle 12 Wochen.</p> <p>Im Falle eines isolierten, asymptomatischen ZNS-Progresses, nach dem die Patienten weiterhin ihre Studienmedikation erhalten konnten, wurde der EORTC-QLQ-C30 Fragebogen weiterhin alle 4 Wochen ausgefüllt, bis ein systemischer und/oder symptomatischer Progress auftrat.</p> <p>Bei Patienten, die ohne Progress die Studienbehandlung abbrachen, wurde der Fragebogen alle 4 Wochen ausgefüllt, bis zum Progress. Trat dieser in den ersten 6 Monaten nach Behandlungsabbruch ein, verlängerte sich ab dem Progress das Beobachtungsintervall auf 8 Wochen, bis 6 Monate nach Behandlungsende erreicht waren.</p> <p>Die Patienten dokumentierten ihre Symptomatik in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens mittels eines tragbaren elektronischen Gerätes. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen.</p> <p>Für die Bewertung der Symptomatik in der vorliegenden Nutzenbewertung werden die einzelnen Symptomskalen herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Validierung des Fragebogens. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Belastung durch die Symptome. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant. [66, 106]</p> <table border="1" data-bbox="354 1480 1082 1912"> <thead> <tr> <th>Symptomskalen</th> <th>Anzahl Fragen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Schmerzen</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Dyspnoe</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Schlafstörungen</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Diarrhoe</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Übelkeit und Erbrechen</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Appetitverlust</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Obstipation</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>	Symptomskalen	Anzahl Fragen	Schmerzen	2	Dyspnoe	1	Schlafstörungen	1	Fatigue	3	Diarrhoe	1	Übelkeit und Erbrechen	2	Appetitverlust	1	Obstipation	1
Symptomskalen	Anzahl Fragen																		
Schmerzen	2																		
Dyspnoe	1																		
Schlafstörungen	1																		
Fatigue	3																		
Diarrhoe	1																		
Übelkeit und Erbrechen	2																		
Appetitverlust	1																		
Obstipation	1																		

Studie	Operationalisierung
	<p>Im vorliegenden Dossier werden Time-to-event Analysen (Zeit bis zur Zunahme des Wertes um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) dargestellt. Nur wenn mindestens die Hälfte der Fragen einer Skala beantwortet war, wurde ein Score berechnet, anderenfalls wurde der Score als „fehlend“ gewertet“. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p>Die Analyse erfolgte für alle Patienten der ITT-Population, für die ein ausgefüllter Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorlag.</p> <p>Der Datenschnitt erfolgte am 09.02.2017.</p>

*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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik erhoben mittels 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
ALEX (BO28984)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird trotz offenem Studiendesign mit „niedrig“ beurteilt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Der Endpunkt Symptomatik (EORTC-QLQ-C30) wurde vom Patienten berichtet. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54] Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik (EORTC-QLQ-C30) aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft. Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F zu finden.

Tabelle 4-41: EORTC-QLQ-C30 Rücklaufquoten im Verlauf der Studie ALEX, ITT-Population

Studie ALEX	Alectinib		Crizotinib	
	N	Maximum n in %	N	Maximum n in %
Baseline	152	69,7*	151	64,2*
Woche 4	148	83,8	151	86,8
Woche 8	146	82,9	150	82,7
Woche 12	143	68,5	146	78,8
Woche 16	139	74,1	142	77,5
Woche 20	137	68,6	140	68,6
Woche 24	130	74,6	131	80,9
Woche 28	135	63,0	137	62,8
Woche 32	123	74,0	120	78,3
Woche 36	129	62,8	131	64,9
Woche 40	117	77,8	110	71,8
Woche 44	122	64,7	119	55,5
Woche 48	114	74,6	95	68,4
Woche 52	113	65,5	103	55,3
Woche 56	109	75,2	90	70,0
Woche 60	105	61,0	93	53,8
Woche 64	103	70,9	82	63,4
Woche 68	101	64,4	84	54,8
Woche 72	95	73,7	78	57,7
Woche 76	92	60,9	73	50,7
Woche 80	79	69,7	59	50,8
Woche 84	68	67,6	49	53,1
Woche 88	61	77,0	39	56,4
Woche 92	52	73,1	33	51,5
Woche 96	41	65,9	27	51,9
Woche 100	32	65,6	27	44,4
Woche 104	25	64,0	20	50,0
Woche 108	21	57,1	16	56,3
Woche 112	15	66,7	10	40,0
Woche 116	9	44,4	6	50,0
Woche 120	3	100	1	0,0
Woche 122	2	100	1	0,0

Studie ALEX	Alectinib		Crizotinib	
	N	Maximum n in %	N	Maximum n in %
Woche 128	0	-	1	0,0

N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Maximum der Rücklaufquoten für jegliches Symptom zum Erhebungszeitpunkt; ITT: Intention-to-treat-Population [85]

\*Diskrepanzen im Ausmaß der Rücklaufquoten zum CSR sind dadurch bedingt, dass im CSR nur Patienten berücksichtigt wurden, die einen Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite ausgefüllt hatten.

Es sind alle Fragebögen in die Auswertung eingegangen, die mindestens eine beantwortete Frage aufwiesen.

Nach Progress änderte sich der Abstand der PRO-Erhebungen. Dies kann dazu führen, dass sich die Anzahl der Studienteilnehmer zum Erhebungszeitpunkt, von denen ein PRO-Fragebogen erwartet wird, kurzfristig erhöht. [85]

Ergänzende Informationen zu den Werten zu Studienbeginn und zur Validität der Ergebnisse sind in Abschnitt 4.4.1 zu finden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik erhoben mittels 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 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALEX	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert
<b>EORTC-QLQ-C30, ITT</b>					
Schmerzen	54/152 (35,5)	11,0 [5,6; 25,8]	56/151 (37,1)	10,0 [5,6; 13,1]	0,86 [0,59; 1,25] 0,4175
Dyspnoe	40/152 (26,3)	n.e. [15,5; n.e.]	33/151 (21,9)	n.e. [16,3; n.e.]	1,15 [0,72; 1,82] 0,5588
Fatigue	57/152 (37,5)	6,8 [3,7; 13,6]	65/151 (43,0)	4,4 [2,6; 5,7]	0,79 [0,55; 1,13] 0,1761
Schlafstörungen	34/152 (22,4)	25,8 [25,8; n.e.]	37/151 (24,5)	21,0 [12,6; n.e.]	0,81 [0,50; 1,30] 0,3791
Diarrhoe	42/152 (27,6)	21,0 [12,8; n.e.]	73/151 (48,3)	2,7 [1,6; 3,7]	0,28 [0,19; 0,42] < 0,0001
Übelkeit und Erbrechen	49/152 (32,2)	15,7 [9,2; n.e.]	68/151 (45,0)	1,9 [1,0; 4,4]	0,41 [0,28; 0,60] < 0,0001
Appetitverlust	32/152 (21,1)	n.e. [21,1; n.e.]	48/151 (31,8)	13,3 [5,4; n.e.]	0,44 [0,28; 0,70] 0,0004
Obstipation	70/152 (46,1)	1,8 [1,0; 3,6]	74/151 (49,0)	1,7 [1,0; 2,8]	0,81 [0,58; 1,12] 0,1809
<p>ITT: Intention-to-treat-Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar): Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar</p> <p>p-Wert: aus (zweiseitigem) stratifiziertem log-rank-Test; Hazard Ratio (HR): Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach ethnischer Zugehörigkeit (Asiaten vs. Nicht-Asiaten) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein); Patienten ohne Wert zu Studienbeginn oder ohne mindestens eine Folgevisite wurden zu Studienbeginn zensiert. [54, 85]</p> <p>*p-Wert und Hazard Ratio kommen von verschiedenen Tests/Modellen, der Effekt der Intervention wird über das Hazard Ratio dargestellt. Daher wird die Signifikanz über das KI des HR definiert.</p>					

Für Patienten unter Behandlung mit Alectinib war die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Diarrhoe in der stratifizierten Analyse signifikant länger als für Patienten im Crizotinib-Arm (HR: 0,28; 95 %-KI [0,19; 0,42];  $p < 0,0001$ ). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug unter Alectinib 21,0 Monate (95 %-KI [12,8; n.e.]) und unter Crizotinib 2,7 Monate (95 %-KI [1,6; 3,7]).

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen war unter Alectinib in der stratifizierten Analyse ebenfalls statistisch signifikant länger als unter Crizotinib (HR: 0,41; 95 %-KI [0,28; 0,60];  $p < 0,0001$ ). Sie betrug unter Alectinib 15,7 Monate (95 %-KI [9,2; n.e.]) und für Patienten im Crizotinib-Arm 1,9 Monate (95 %-KI [1,0; 4,4]).

Ebenfalls statistisch signifikant länger war für Patienten unter Behandlung mit Alectinib die Zeit bis zur Verschlechterung des Appetitverlusts in der stratifizierten Analyse im Vergleich zu Patienten im Crizotinib-Arm (HR: 0,44; 95 %-KI [0,28; 0,70];  $p = 0,0004$ ). Für Patienten im Alectinib-Arm wurde der Median nicht erreicht. Das untere Konfidenzintervall betrug 21,1 Monate. Im Crizotinib-Arm lag der Median lediglich bei 13,3 Monaten (95 %-KI [5,4; n.e.]).

Die Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen, Dyspnoe, Fatigue, Schlafstörungen und Obstipation war zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

In Abbildung 13 bis Abbildung 20 sind die Kaplan-Meier-Kurvenverläufe der einzelnen Symptome dargestellt.

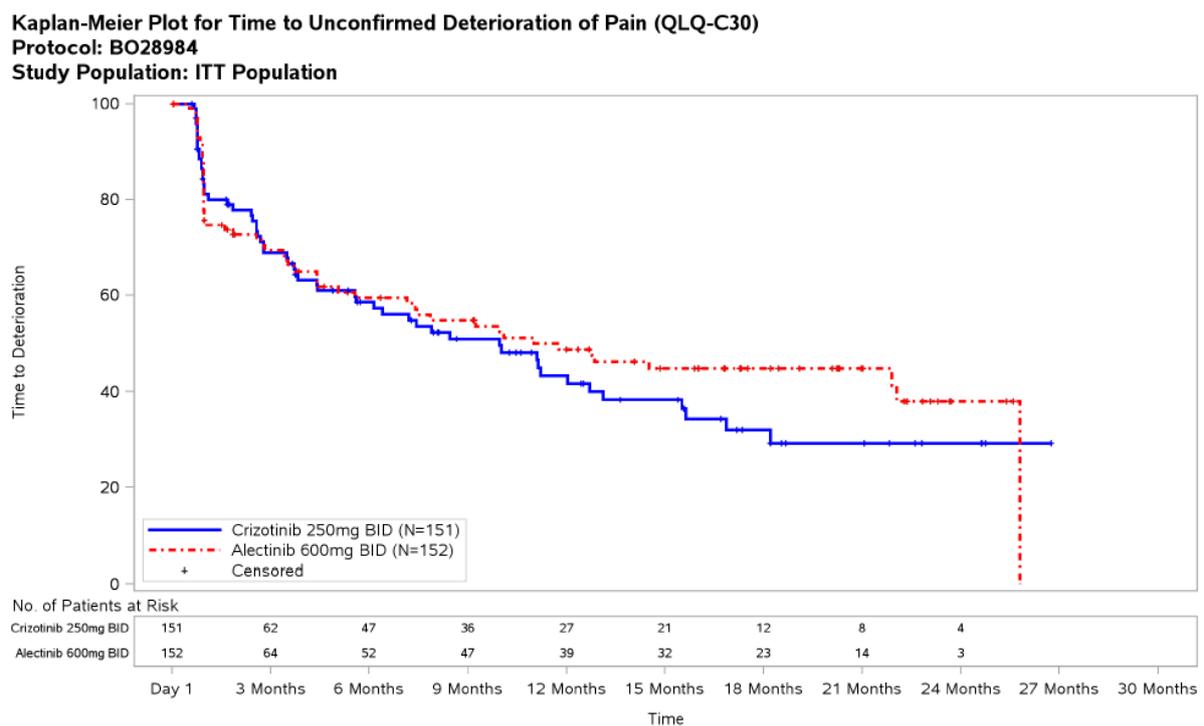


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Schmerzen erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population)

**Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Dyspnoea (QLQ-C30)**  
**Protocol: BO28984**  
**Study Population: ITT Population**

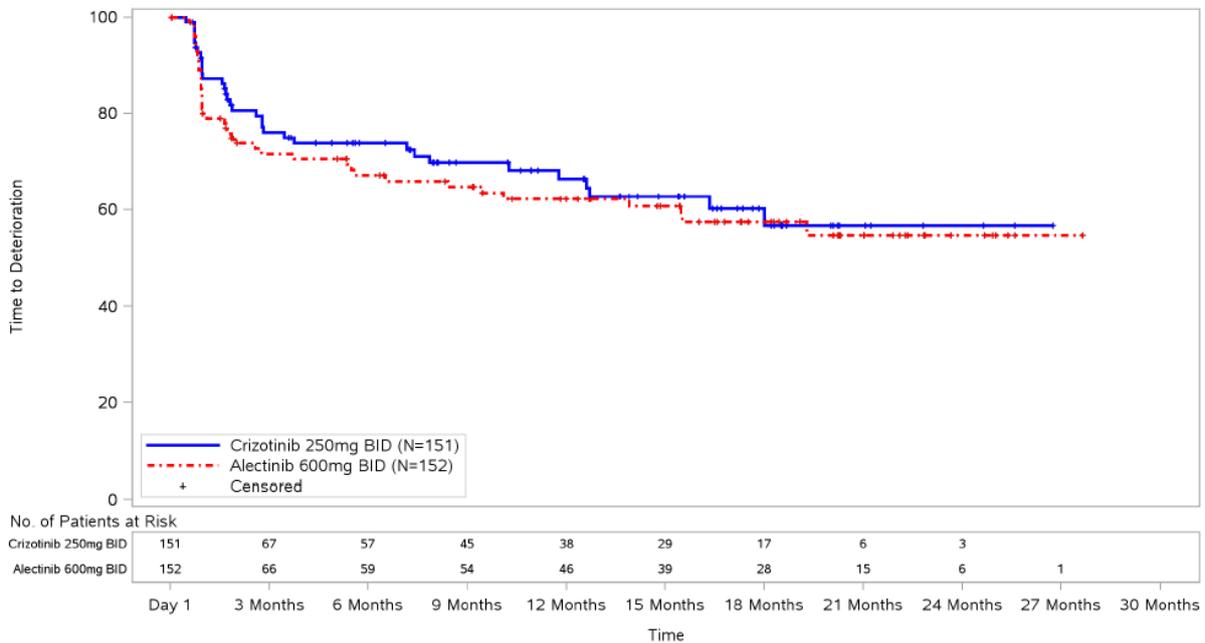


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Dyspnoe erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population)

**Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Fatigue (QLQ-C30)**  
**Protocol: BO28984**  
**Study Population: ITT Population**

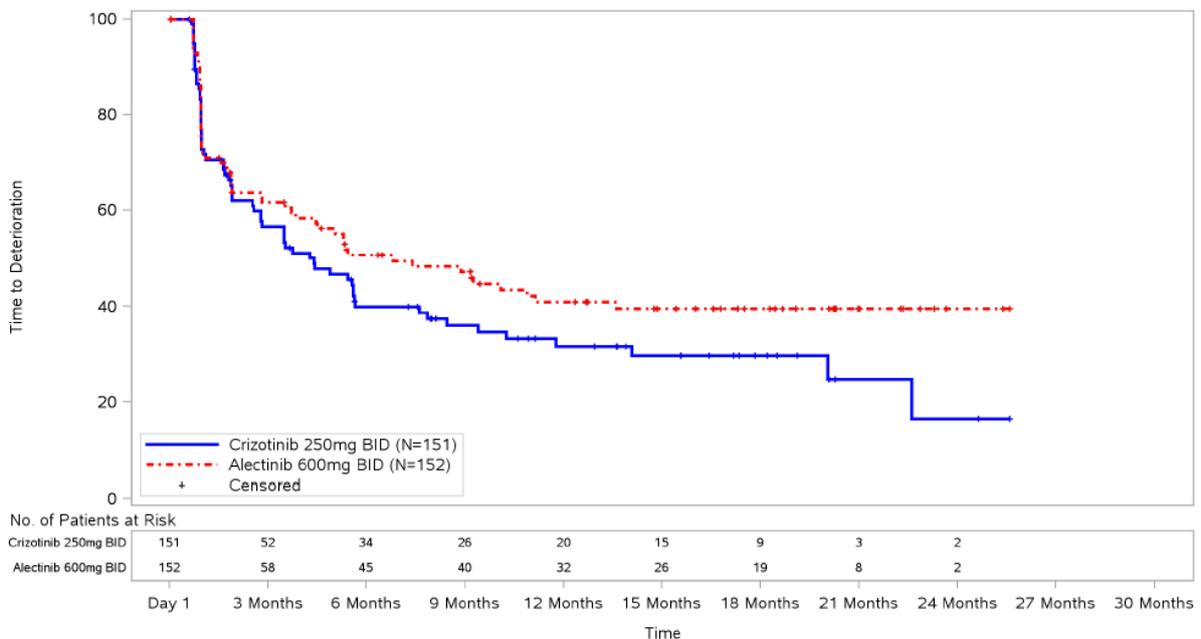


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Fatigue erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population)

**Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Insomnia (QLQ-C30)**  
**Protocol: BO28984**  
**Study Population: ITT Population**

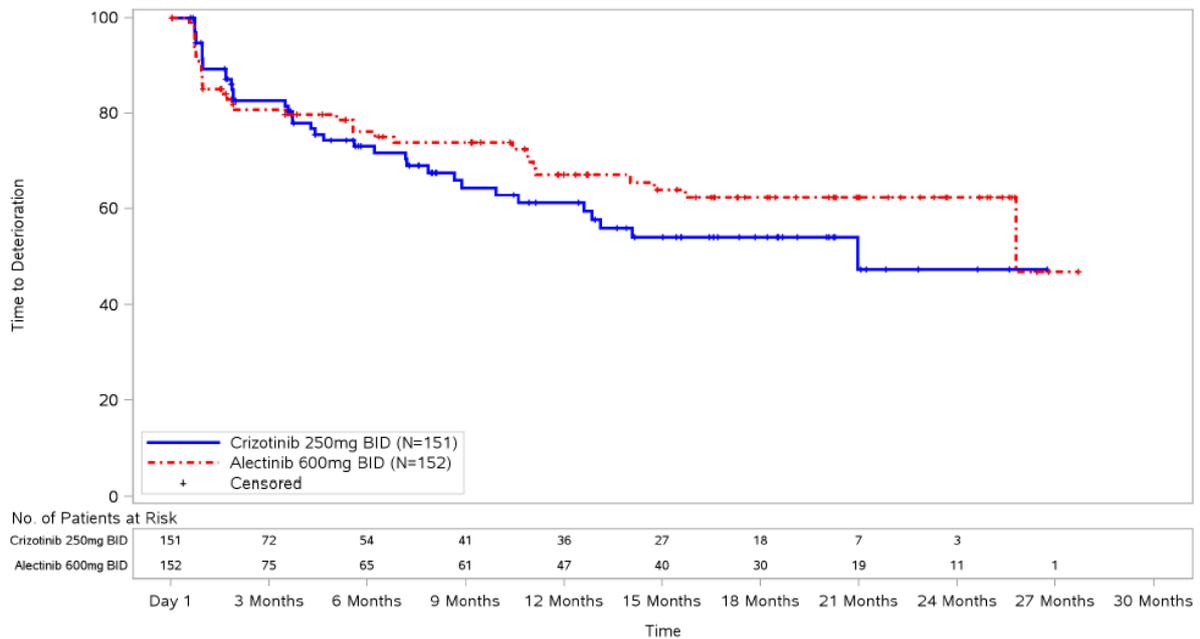


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Schlafstörungen erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population)

**Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Diarrhoea (QLQ-C30)**  
**Protocol: BO28984**  
**Study Population: ITT Population**

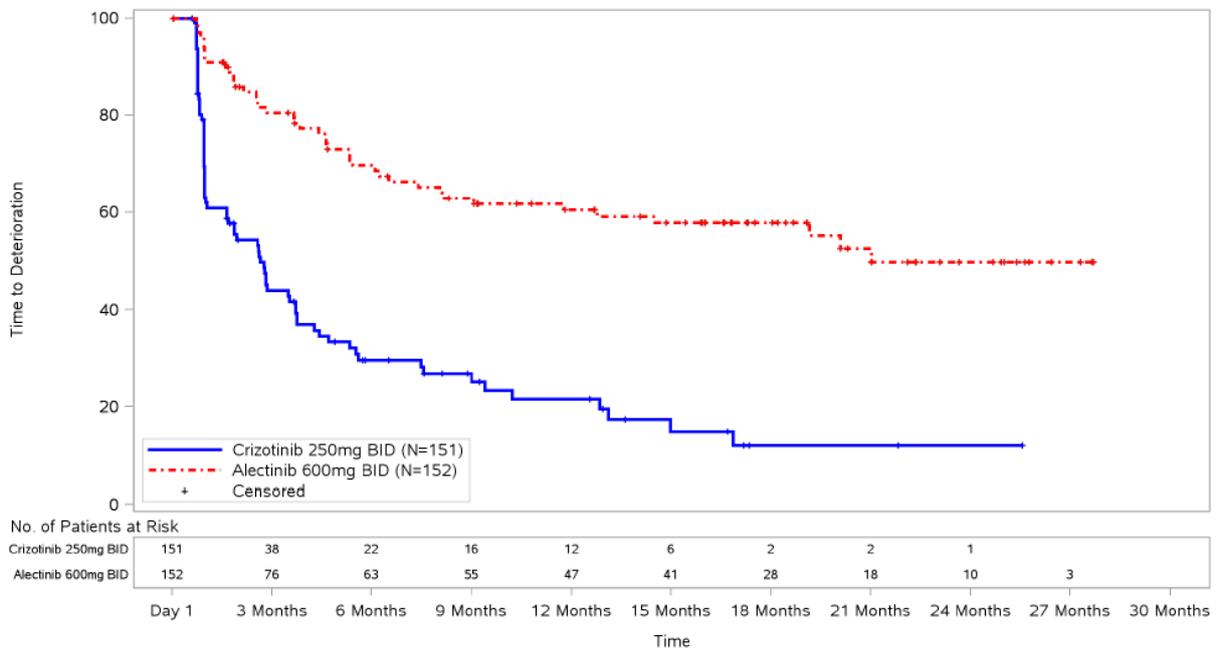


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Diarrhoe erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population)

**Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Nausea and Vomiting (QLQ-C30)**  
**Protocol: BO28984**  
**Study Population: ITT Population**

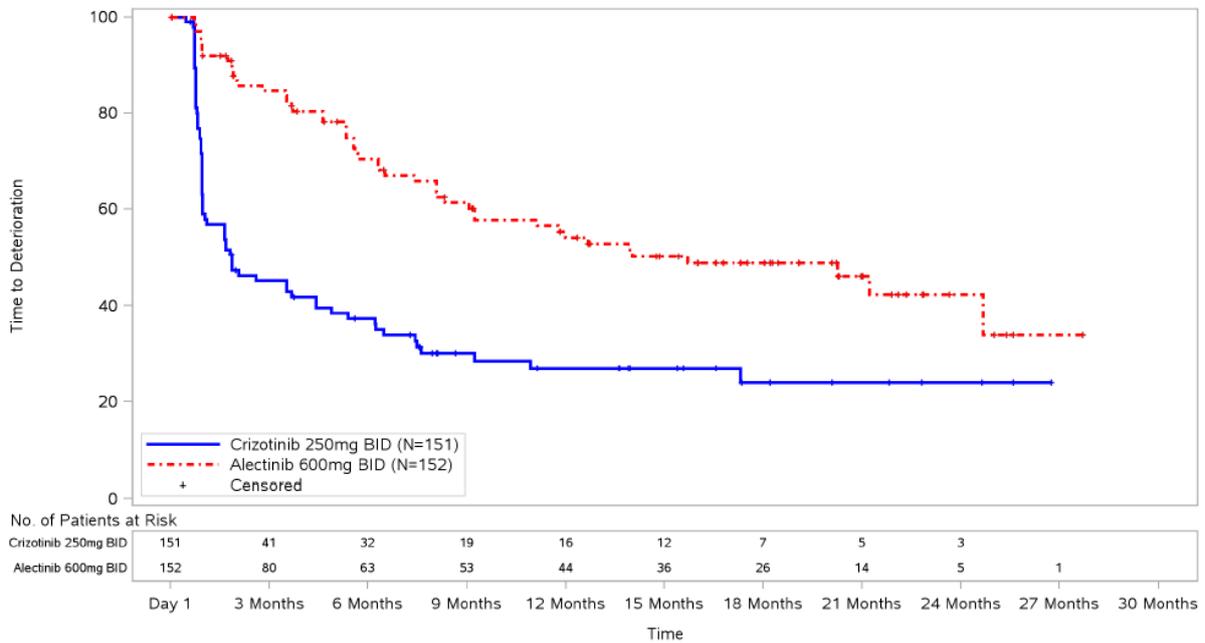


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Symptomatik, Übelkeit und Erbrechen erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population)

**Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Appetite Loss (QLQ-C30)**  
**Protocol: BO28984**  
**Study Population: ITT Population**

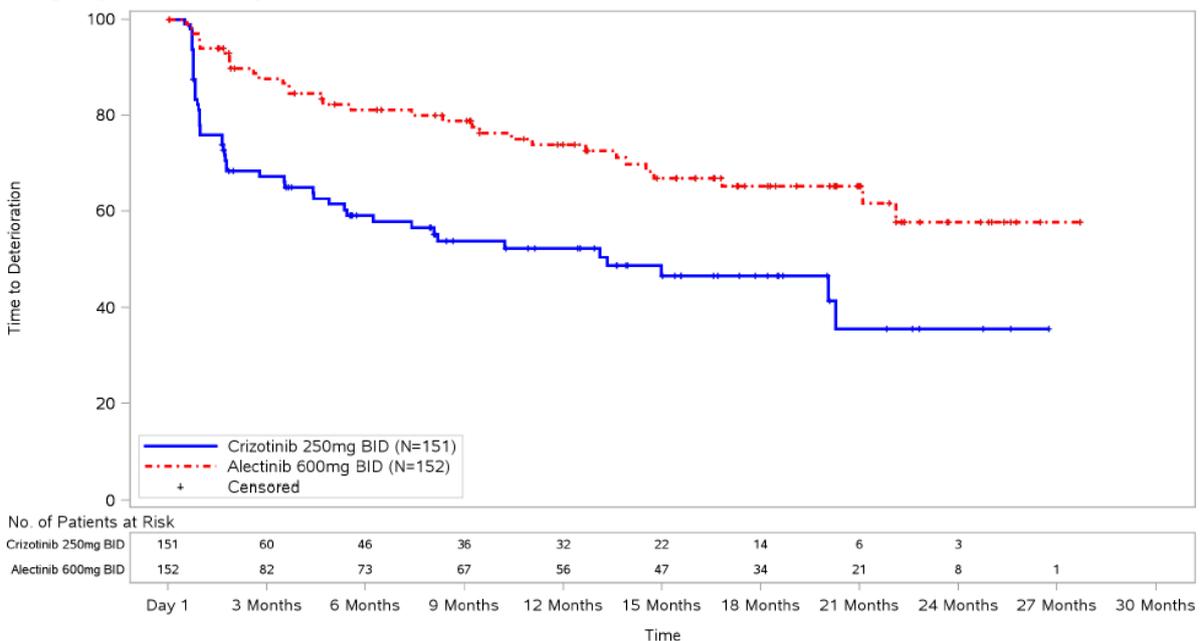


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Appetitverlust erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population)

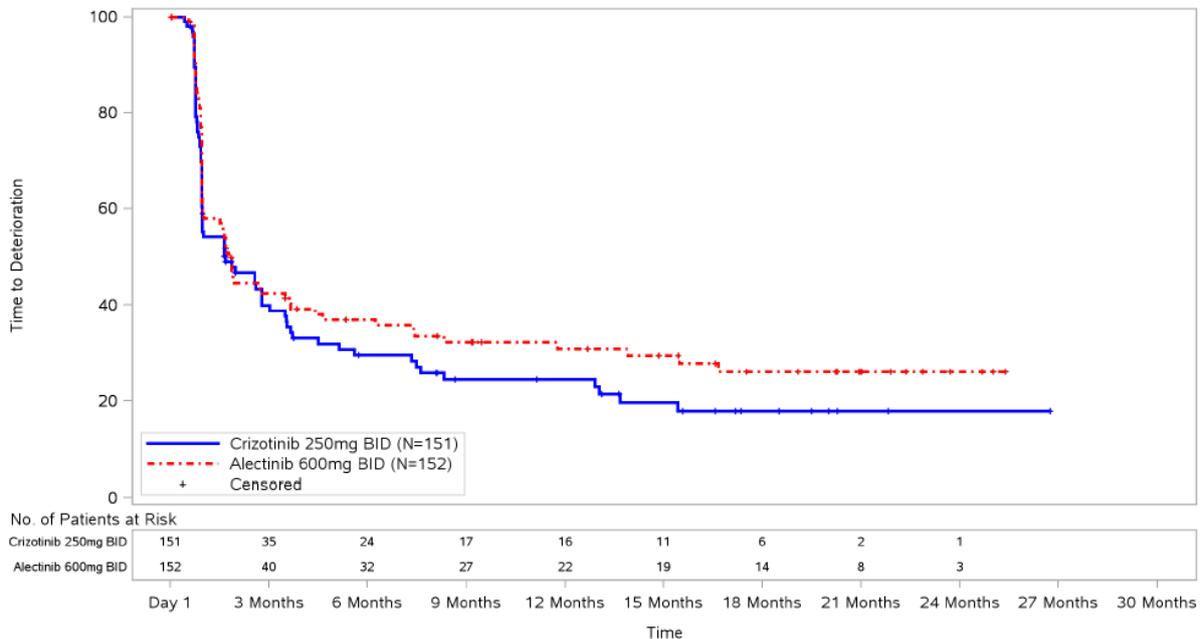
**Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Constipation (QLQ-C30)****Protocol: BO28984****Study Population: ITT Population**

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Obstipation erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population)

*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 randomisierte kontrollierte Studie für die Nutzenbewertung vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

**4.3.1.3.1.2.7 Symptomatik mittels EORTC-QLQ-LC13 – RCT**

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung																						
ALEX	<p>Der EORTC-QLQ-LC13 ist ein validierter Fragebogen zu Erfassung der lungenkrebspezifischen Lebensqualität. Er ist ein ergänzendes Modul des validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten. Anhand von 13 Items erfasst der EORTC-QLQ-LC13 die Symptome Husten, Bluthusten, Dyspnoe, Brustschmerzen, Schmerzen in Arm/Schulter, sonstige Schmerzen, wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie und Alopezie sowie den Einsatz von Schmerzmedikation. Die Domäne Dyspnoe wird als Multi-Item-Skala ausgewertet, alle weiteren Domänen als Einzelitems.</p> <p>In der ALEX-Studie wurde der EORTC-QLQ-LC13 zu folgenden Messzeitpunkten eingesetzt: zu Studienbeginn, in Woche 4 (Visite 1), und im Folgenden alle 4 Wochen bis zur Behandlungsabschlussvisite 4 Wochen nach Behandlungsende. Nach Behandlungsende wurde der Fragebogen für einen Zeitraum von 6 Monaten alle 8 Wochen erhoben, danach alle 12 Wochen.</p> <p>Im Falle eines isolierten, asymptomatischen ZNS-Progresses, nach dem die Patienten weiterhin ihre Studienmedikation erhalten konnten, wurde der EORTC-QLQ-LC13 Fragebogen weiterhin alle 4 Wochen ausgefüllt, bis ein systemischer und/oder symptomatischer Progress auftrat.</p> <p>Bei Patienten, die ohne Progress die Studienbehandlung abbrechen, wurde der Fragebogen alle 4 Wochen ausgefüllt, bis zum Progress. Trat dieser in den ersten 6 Monaten nach Behandlungsabbruch ein, verlängerte sich ab dem Progress das Beobachtungsintervall auf 8 Wochen, bis 6 Monate nach Behandlungsende erreicht waren.</p> <p>Die Patienten dokumentierten ihre Symptomatik in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens mittels eines tragbaren elektronischen Gerätes. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen.</p> <p>Für die Bewertung der Symptomatik in der vorliegenden Nutzenbewertung werden die einzelnen Symptomskalen herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Validierung des Fragebogens. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Belastung durch die Symptome. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant. [66, 106]</p> <table border="1" data-bbox="354 1480 1082 2002"> <thead> <tr> <th>Symptomskalen</th> <th>Anzahl Fragen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dyspnoe</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Husten</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Bluthusten</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Brustschmerzen</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Schmerzen in Arm/Schulter</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Sonstige Schmerzen</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Wunder Mund</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Dysphagie</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Periphere Neuropathie</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Alopezie</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>	Symptomskalen	Anzahl Fragen	Dyspnoe	3	Husten	1	Bluthusten	1	Brustschmerzen	1	Schmerzen in Arm/Schulter	1	Sonstige Schmerzen	1	Wunder Mund	1	Dysphagie	1	Periphere Neuropathie	1	Alopezie	1
Symptomskalen	Anzahl Fragen																						
Dyspnoe	3																						
Husten	1																						
Bluthusten	1																						
Brustschmerzen	1																						
Schmerzen in Arm/Schulter	1																						
Sonstige Schmerzen	1																						
Wunder Mund	1																						
Dysphagie	1																						
Periphere Neuropathie	1																						
Alopezie	1																						

Studie	Operationalisierung
	<p>Im vorliegenden Dossier werden Time-to-event Analysen (Zeit bis zur Zunahme des Wertes um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) dargestellt. Nur wenn alle Fragen einer Skala beantwortet waren, wurde ein Score berechnet, anderenfalls wurde der Score als „fehlend“ gewertet“. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p>Die Analyse erfolgte für alle Patienten der ITT-Population, für die ein ausgefüllter Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorlag.</p> <p>Der Datenschnitt erfolgte am 09.02.2017.</p>

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik erhoben mittels 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
ALEX (BO28984)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird trotz offenem Studiendesign mit „niedrig“ beurteilt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Der Endpunkt Symptomatik (EORTC-QLQ-LC13) wurde vom Patienten berichtet. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54] Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik (EORTC-QLQ-LC13) aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft. Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F zu finden.

Tabelle 4-45: EORTC-QLQ-LC13 Rücklaufquoten im Verlauf der Studie ALEX, ITT-Population

Studie ALEX	Alectinib		Crizotinib	
	N	Maximum n in %	N	Maximum n in %
Baseline	152	69,7*	151	63,6*
Woche 4	148	83,8	151	86,8
Woche 8	146	82,9	150	82,7
Woche 12	143	68,5	145	78,6
Woche 16	139	74,1	142	77,5
Woche 20	137	68,6	140	68,6
Woche 24	130	73,8	131	80,9
Woche 28	135	63,0	137	62,8
Woche 32	123	74,0	120	78,3
Woche 36	129	62,8	131	64,9
Woche 40	117	77,8	110	71,8
Woche 44	122	64,8	119	55,5
Woche 48	114	74,6	95	68,4
Woche 52	113	65,5	103	55,3
Woche 56	109	75,2	90	70,0
Woche 60	105	61,0	93	53,8
Woche 64	103	70,9	82	63,4
Woche 68	101	64,4	84	54,8
Woche 72	95	73,7	78	57,7
Woche 76	92	60,9	73	50,7
Woche 80	79	69,7	59	50,8
Woche 84	68	67,6	49	53,1
Woche 88	61	77,0	39	56,4
Woche 92	52	73,1	33	51,5
Woche 96	41	65,9	27	51,9
Woche 100	32	65,6	27	44,4
Woche 104	25	64,0	20	50,0
Woche 108	21	57,1	16	56,3
Woche 112	15	66,7	10	40,0
Woche 116	9	44,4	6	50,0
Woche 120	3	100	1	0,0
Woche 124	2	100	1	0,0

Studie ALEX	Alectinib		Crizotinib	
	N	Maximum n in %	N	Maximum n in %
Woche 128	0	-	1	0,0

N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Maximum der Rücklaufquoten für jegliches Symptom zum Erhebungszeitpunkt.; ITT: Intention-to-treat-Population [85]

\*Diskrepanzen im Ausmaß der Rücklaufquoten zum CSR sind dadurch bedingt, dass im CSR nur Patienten berücksichtigt wurden, die einen Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite ausgefüllt hatten.

Nach Progress änderte sich der Abstand der PRO Erhebungen. Dies kann dazu führen, dass sich die Anzahl der Studienteilnehmer zum Erhebungszeitpunkt, von denen ein PRO-Fragebogen erwartet wird, kurzfristig erhöht. [85]

Ergänzende Informationen zu den Werten zu Studienbeginn und zur Validität der Ergebnisse sind in Abschnitt 4.4.1 zu finden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik erhoben mittels 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 4-46: Ergebnisse für Endpunkt Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALEX	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert
<b>EORTC-QLQ-LC13, ITT</b>					
Dyspnoe	54/152 (35,5)	9,1 [3,5; n.e.]	43/151 (28,5)	21,0 [5,6; n.e.]	1,36 [0,91; 2,03] 0,1374
Husten	36/152 (23,7)	23,9 [20,3; n.e.]	37/151 (24,5)	n.e. [14,4; n.e.]	0,81 [0,51; 1,28] 0,3651
Bluthusten	12/152 (7,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	3/151 (2,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	3,33 [0,93; 11,83] 0,0493
Brustschmerzen	32/152 (21,1)	n.e. [22,0; n.e.]	39/151 (25,8)	21,0 [9,9; n.e.]	0,65 [0,40; 1,03] 0,0675
Schmerzen in Arm/Schulter	41/152 (27,0)	n.e. [11,0; n.e.]	40/151 (26,5)	20,0 [11,1; n.e.]	0,97 [0,63; 1,51] 0,9028
Sonstige Schmerzen	45/152 (29,6)	18,3 [9,4; n.e.]	50/151 (33,1)	7,6 [5,7; 18,2]	0,78 [0,52; 1,17] 0,2196
Wunder Mund	42/152 (27,6)	23,3 [11,8; n.e.]	43/151 (28,5)	15,2 [7,2; n.e.]	0,77 [0,50; 1,19] 0,2307
Dysphagie	31/152 (20,4)	n.e. [22,7; n.e.]	43/151 (28,5)	10,2 [8,1; n.e.]	0,49 [0,30; 0,79] 0,0026
Periphere Neuropathie	54/152 (35,5)	8,3 [4,7; 17,2]	62/151 (41,1)	5,3 [2,6; 10,9]	0,74 [0,51; 1,06] 0,1007
Alopezie	46/152 (30,3)	14,8 [11,8; n.e.]	38/151 (25,2)	18,0 [11,8; n.e.]	1,10 [0,72; 1,70] 0,6537
<p>ITT: Intention-to-treat-Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar): Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar</p> <p>p-Wert: aus (zweiseitigem) stratifiziertem log-rank-Test; Hazard Ratio (HR): Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach ethnischer Zugehörigkeit (Asiaten vs. Nicht-Asiaten) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein); Patienten ohne Wert zu Studienbeginn oder ohne mindestens eine Folgevisite wurden zu Studienbeginn zensiert. [54, 85]</p> <p>*p-Wert und Hazard Ratio kommen von verschiedenen Tests/Modellen, der Effekt der Intervention wird über das Hazard Ratio dargestellt. Daher wird die Signifikanz über das KI des HR definiert.</p>					

Für die Messung der Zeit bis zur Verschlechterung der Dysphagie zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Alectinib in der stratifizierten Analyse (HR: 0,49, 95 %-KI [0,30; 0,79]; p = 0,0026). Für Patienten im Alectinib-Arm wurde die mediane Zeit bis zur

Verschlechterung nicht erreicht. Das untere Konfidenzintervall lag bei 22,7 Monaten. Für Patienten im Crizotinib-Arm betrug die mediane Zeit 10,2 Monate (95 %-KI [8,1; n.e.]).

Die Zeit bis zur Verschlechterung von Dyspnoe, Husten, Bluthusten, Brustschmerzen, Schmerzen in Arm/Schulter, sonstige Schmerzen, wunder Mund, periphere Neuropathie und Alopezie war zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant unterschiedlich.

In Abbildung 21 bis Abbildung 30 sind die Kaplan-Meier-Kurvenverläufe der einzelnen Symptome dargestellt.

#### Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Dyspnoea (QLQ-LC13)

Protocol: BO28984

Study Population: ITT Population

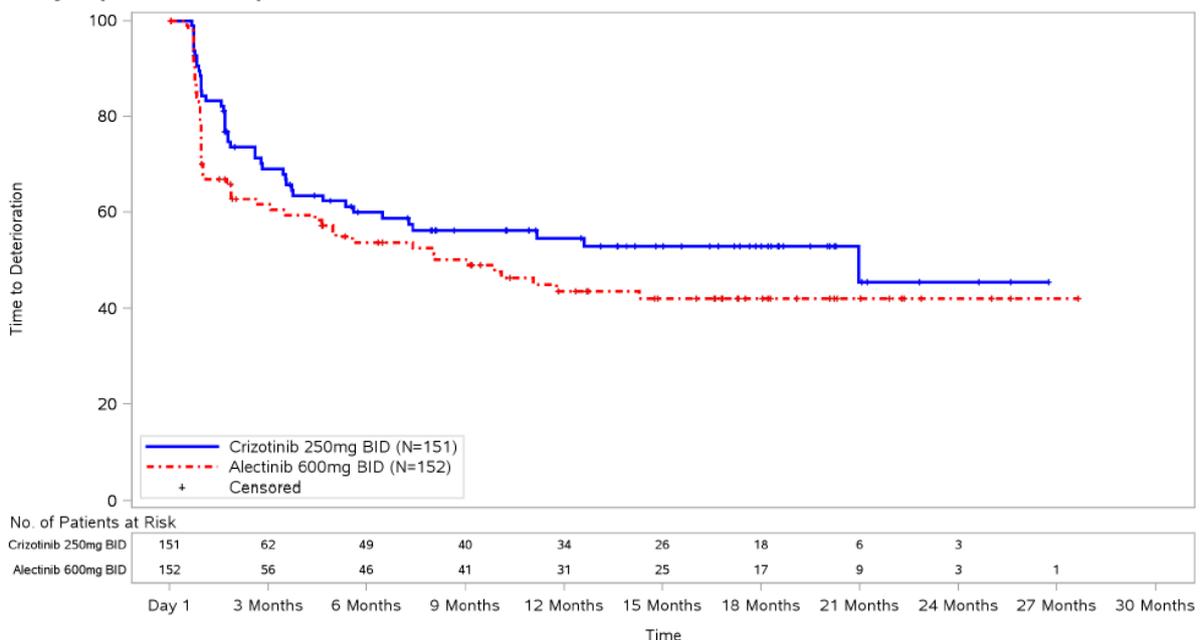


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Dyspnoe erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 (ITT-Population)

**Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Coughing (QLQ-LC13)**  
**Protocol: BO28984**  
**Study Population: ITT Population**

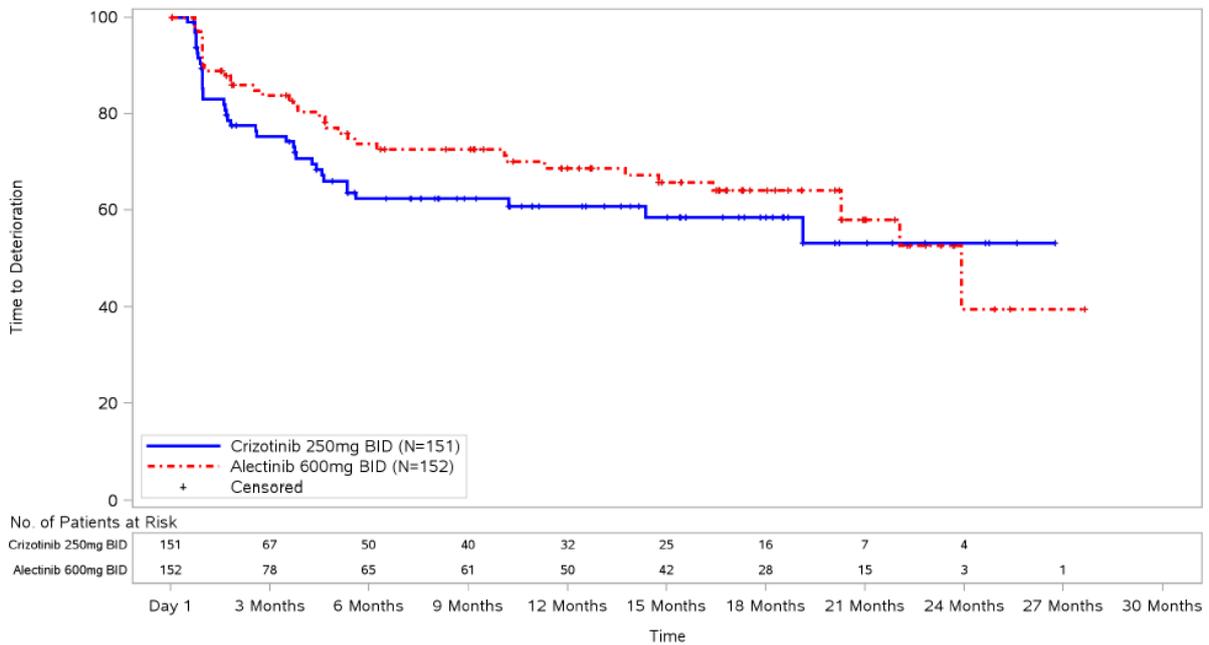


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Husten erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 (ITT-Population)

**Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Haemoptysis (LC13)**  
**Protocol: BO28984**  
**Study Population: ITT Population**

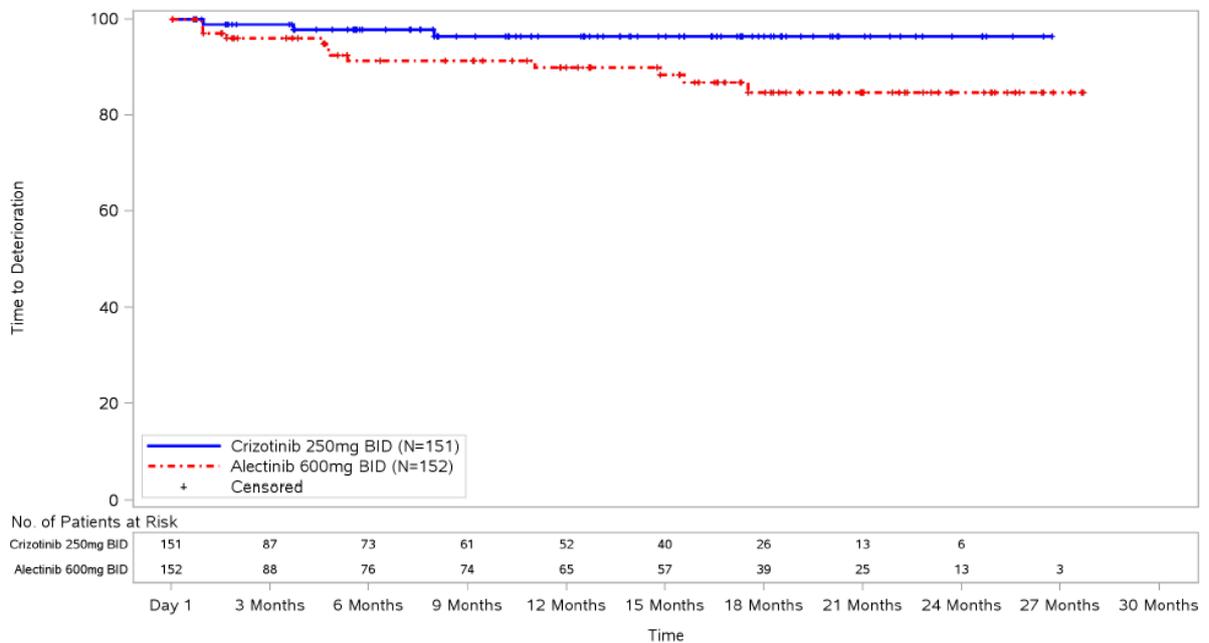


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Bluthusten erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 (ITT-Population)

**Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Chest Pain (QLQ-LC13)**  
**Protocol: BO28984**  
**Study Population: ITT Population**

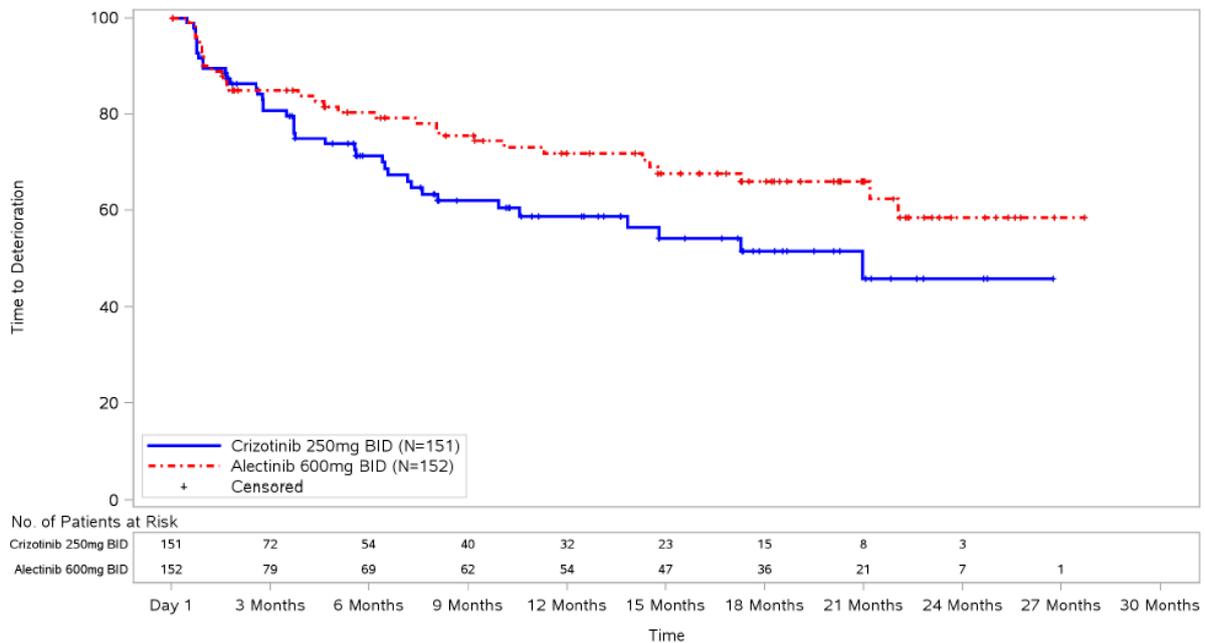


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Brustschmerzen erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 (ITT-Population)

**Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Arm/Shoulder Pain (LC13)**  
**Protocol: BO28984**  
**Study Population: ITT Population**

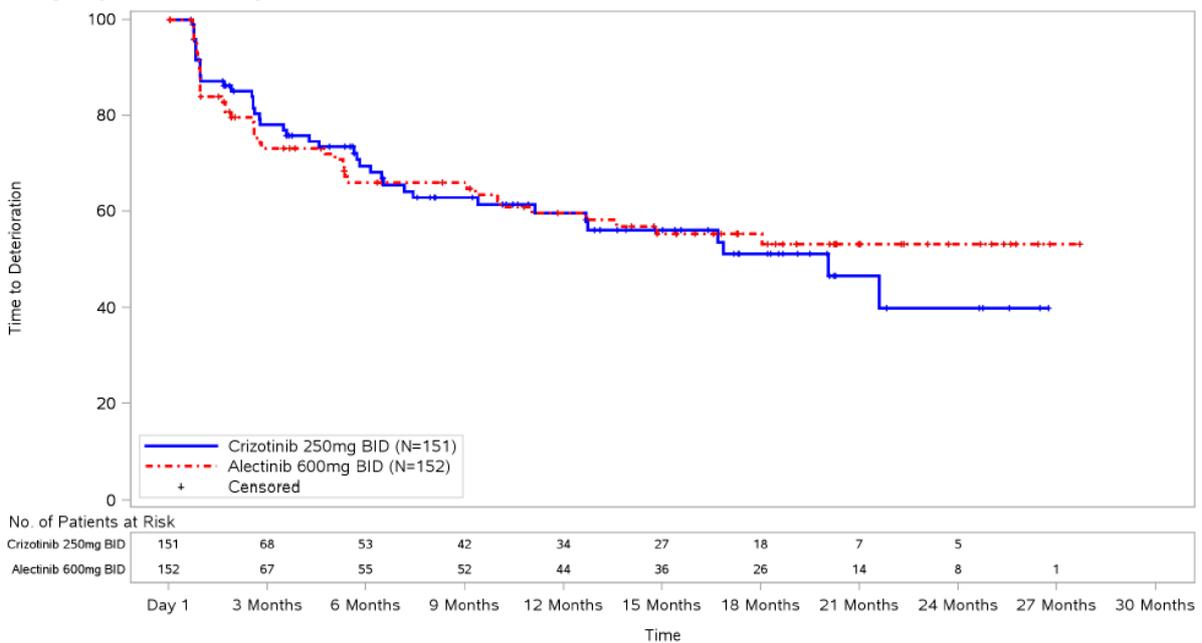


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Schmerzen in Arm/Schulter erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 (ITT-Population)

**Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Pain in Other Parts (QLQ-LC13)**  
**Protocol: BO28984**  
**Study Population: ITT Population**

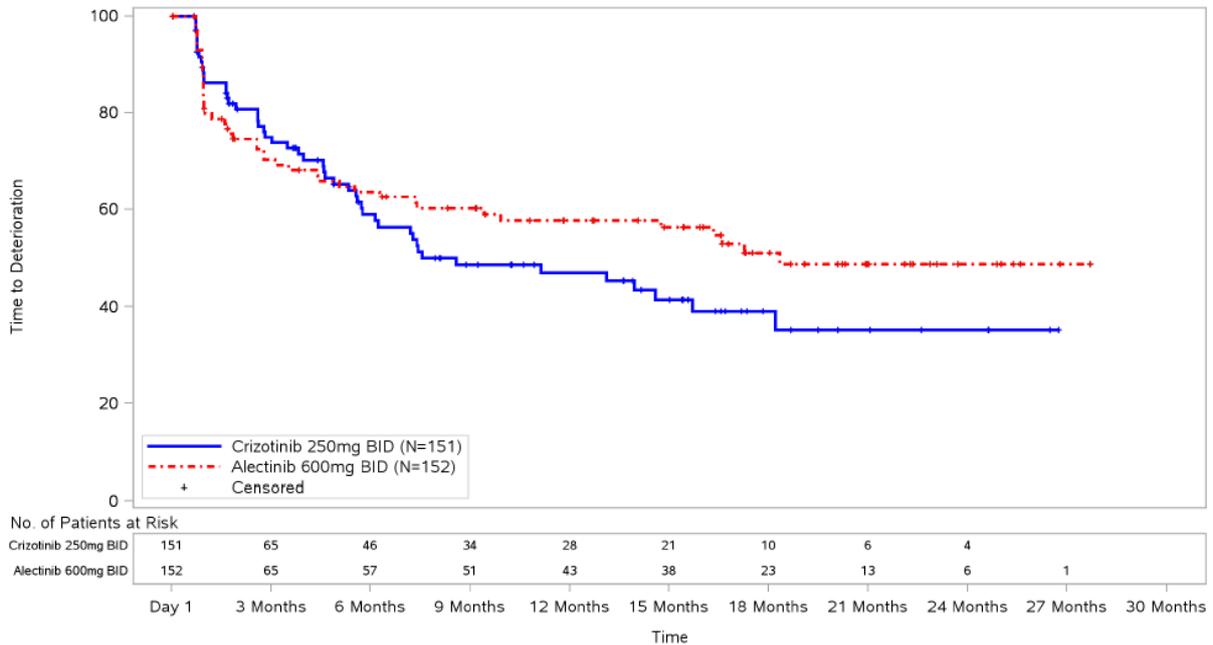


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, sonstige Schmerzen erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 (ITT-Population)

**Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Sore Mouth (QLQ-LC13)**  
**Protocol: BO28984**  
**Study Population: ITT Population**

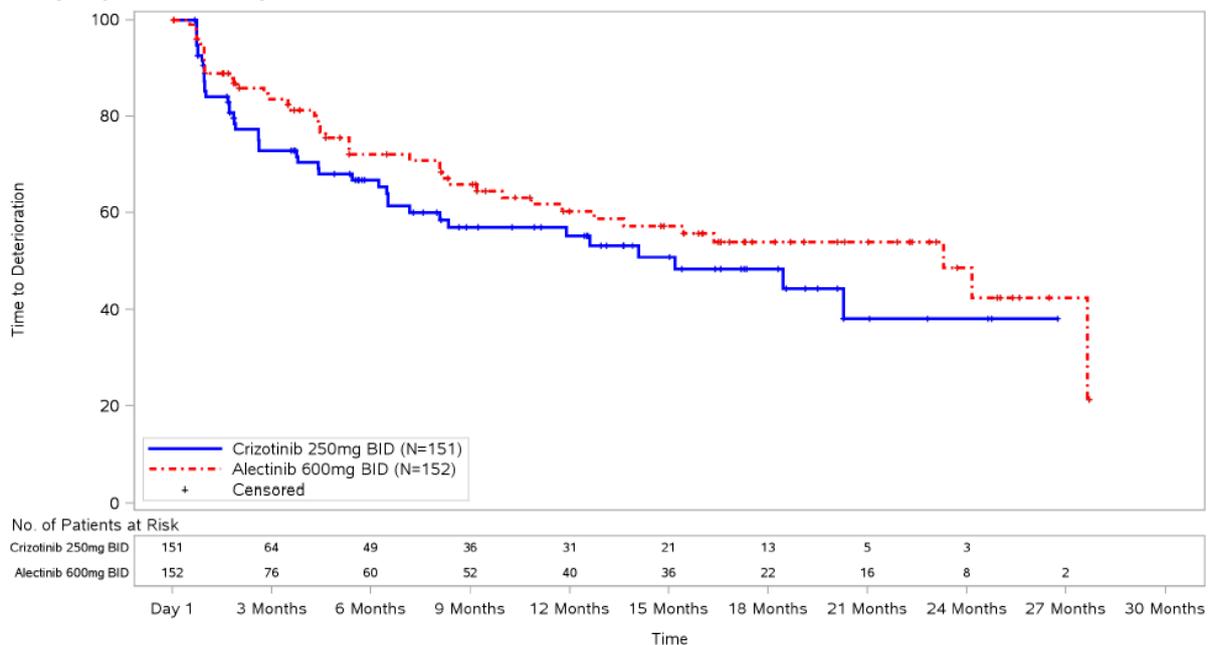


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, wunder Mund erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 (ITT-Population)

**Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Dysphagia (QLQ-LC13)**  
**Protocol: BO28984**  
**Study Population: ITT Population**

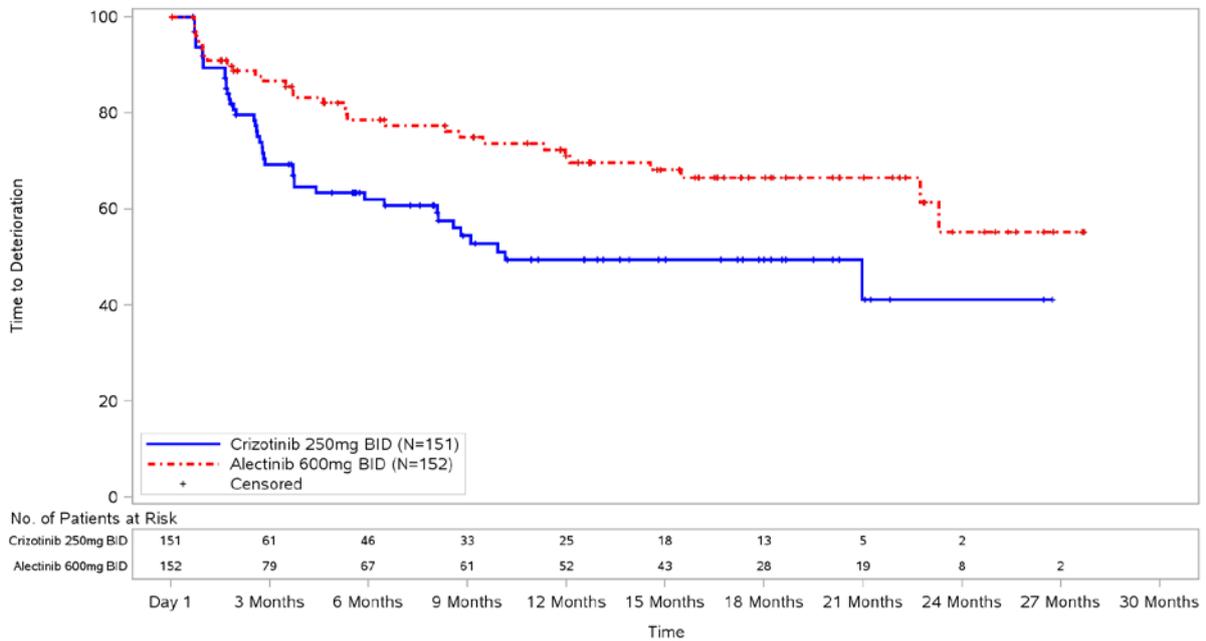


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Dysphagie erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 (ITT-Population)

**Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Peripheral Neuropathy (QLQ-LC13)**  
**Protocol: BO28984**  
**Study Population: ITT Population**

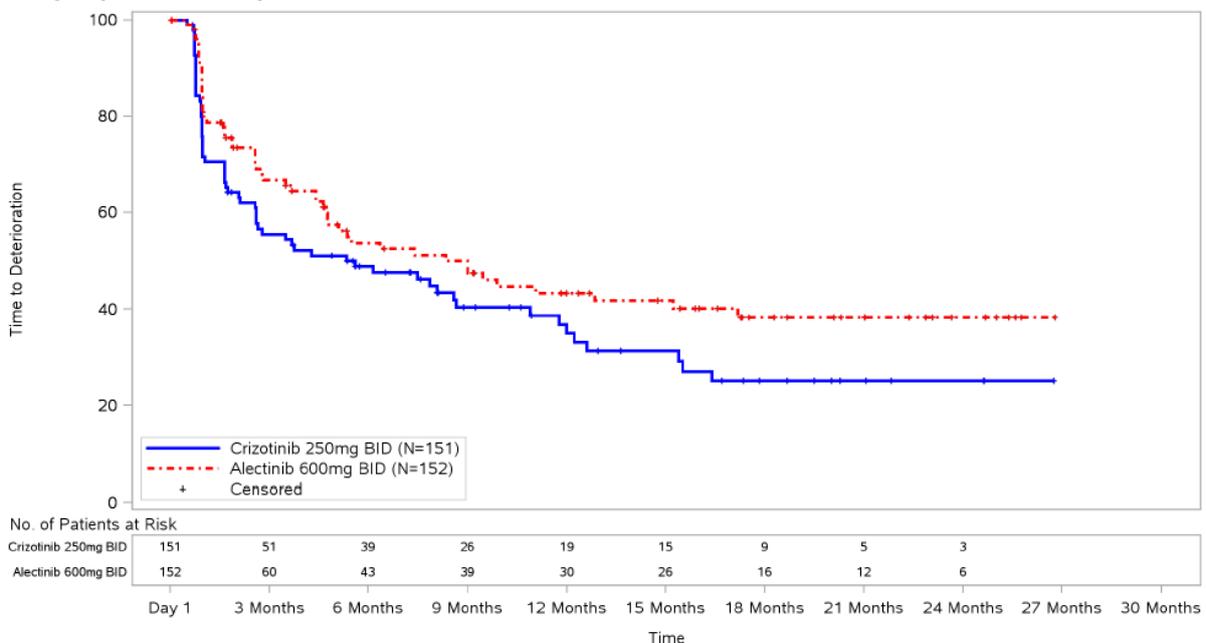


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, periphere Neuropathie erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 (ITT-Population)

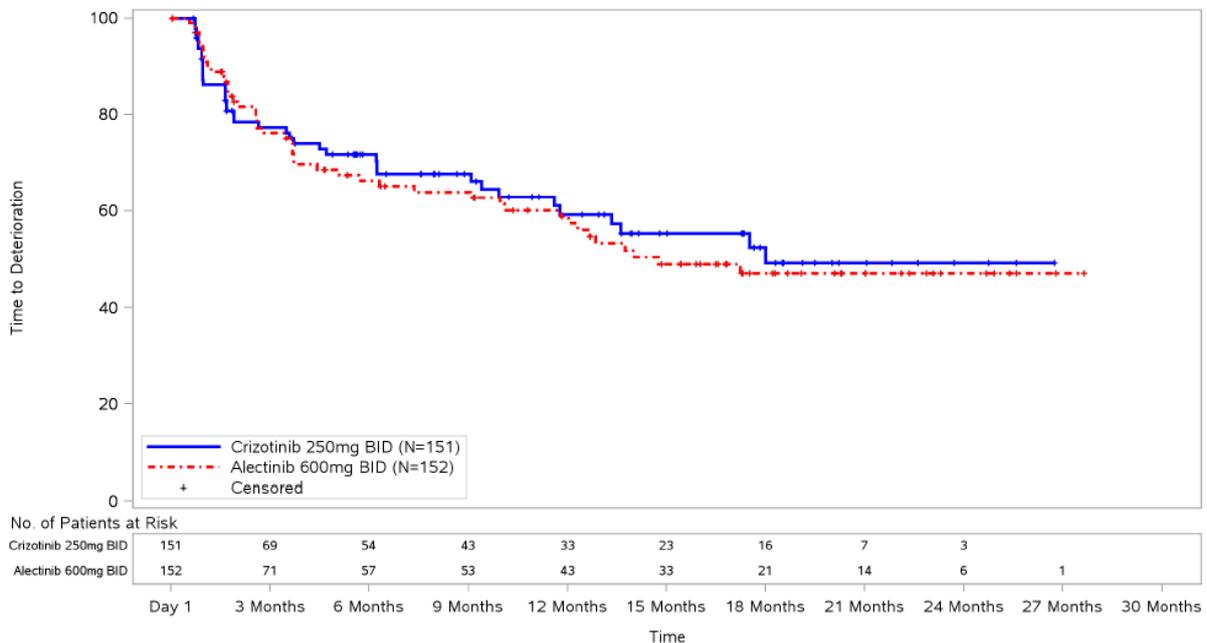
**Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Alopecia (LC13)****Protocol: BO28984****Study Population: ITT Population**

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik, Alopezie erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 (ITT-Population)

*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 randomisierte kontrollierte Studie für die Nutzenbewertung vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

**4.3.1.3.1.2.8 Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS – RCT**

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Gesundheitszustands erhoben mittels EQ-5D-VAS – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
ALEX	<p>Der EQ-5D-3L ist ein generischer, krankheitsübergreifender Patientenfragebogen - entwickelt von der Euro-QoL-Group - zur Erfassung verschiedener gesundheitsbezogener Dimensionen in zwei Modalitäten. Die Mobilität des Patienten, seine Möglichkeit der Selbstversorgung, die Fähigkeit alltäglichen und gewohnten Aktivitäten nachzugehen, Schmerzen und Unwohlsein wie auch Angst und Depressionen werden jeweils zwischen keiner Beeinträchtigung, einer gewissen Beeinträchtigung und ausgeprägter Beeinträchtigung individuell erfasst. Zusätzlich gibt der Patient im Rahmen der EQ-5D-Erfassung mit Hilfe einer visuellen Analogskala seinen aktuellen Gesundheitszustand in einem Bereich zwischen 0 (schlecht möglicher Gesundheitszustand) bis 100 (best möglicher Gesundheitszustand) an.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wird ausschließlich die visuelle Analogskala herangezogen. Diese erfasst den aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100.</p> <p>Die Patienten dokumentierten die Wahrnehmung ihres derzeitigen Gesundheitszustandes in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens mittels eines tragbaren elektronischen Gerätes. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen.</p> <p>In der ALEX-Studie wurde der EQ-5D zu folgenden Messzeitpunkten eingesetzt: zu Studienbeginn, in Woche 4 (Visite 1), und im Folgenden alle 4 Wochen bis zur Behandlungsabschlussvisite 4 Wochen nach Behandlungsende. Nach Behandlungsende wurde der Fragebogen für einen Zeitraum von 6 Monaten alle 8 Wochen erhoben, danach alle 12 Wochen.</p> <p>Im Falle eines isolierten, asymptomatischen ZNS-Progresses, nach dem die Patienten weiterhin ihre Studienmedikation erhalten konnten, wurde der EQ-5D-Fragebogen weiterhin alle 4 Wochen ausgefüllt, bis ein systemischer und / oder symptomatischer Progress auftrat.</p> <p>Bei Patienten, die ohne Progress die Studienbehandlung abbrachen, wurde der Fragebogen alle 4 Wochen bis zum Progress ausgefüllt. Trat dieser in den ersten 6 Monaten nach Behandlungsabbruch ein, verlängerte sich ab dem Progress das Beobachtungsintervall auf 8 Wochen, bis 6 Monate nach Behandlungsende erreicht waren.</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden Time-to-event Analysen (Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D-VAS-Scores um die MID von 7 Punkten gegenüber dem Ausgangswert) dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wird auch eine MID von 10 Punkten dargestellt.</p> <p>Die Analyse erfolgte für alle Patienten der ITT-Population, für die ein ausgefüllter Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorlag.</p> <p>Der Datenschnitt erfolgte am 09.02.2017.</p>

*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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitszustand erhoben mittels 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
ALEX (BO28984)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird trotz offenem Studiendesign mit „niedrig“ beurteilt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) wurde vom Patienten berichtet. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54] Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS) aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft. Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F zu finden.

Tabelle 4-49: EQ-5D-VAS Rücklaufquoten im Verlauf der Studie ALEX, ITT-Population

Studie ALEX	Alectinib		Crizotinib	
	N	Maximum n in %	N	Maximum n in %
Baseline	152	69,7*	151	63,6*
Woche 4	148	87,8	151	90,7
Woche 8	146	85,6	150	87,3
Woche 12	143	69,2	145	77,9
Woche 16	139	79,1	142	83,8
Woche 20	137	70,1	140	67,9
Woche 24	130	78,5	132	84,1
Woche 28	135	63,7	137	63,5
Woche 32	123	77,2	120	81,7
Woche 36	129	63,6	131	66,4
Woche 40	117	82,1	111	76,6
Woche 44	122	63,9	119	56,3
Woche 48	114	77,2	95	72,6
Woche 52	113	66,4	103	57,3
Woche 56	109	78,0	90	73,3
Woche 60	105	62,9	93	54,8
Woche 64	103	75,7	82	65,9
Woche 68	101	65,3	84	54,8
Woche 72	95	75,8	78	61,5
Woche 76	92	62,0	73	50,7
Woche 80	79	70,9	59	54,2
Woche 84	68	69,1	49	53,1
Woche 88	61	78,7	39	61,5
Woche 92	52	73,1	33	51,5
Woche 96	41	75,6	27	51,9
Woche 100	32	68,8	27	44,4
Woche 104	25	68,0	20	55,0
Woche 108	21	57,1	16	56,3
Woche 112	15	80,0	10	50,0
Woche 116	9	44,4	6	50,0
Woche 120	3	100,0	1	0,0

N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Rücklaufquote ; ITT: Intention-to-treat-Population [85]  
 \*Diskrepanzen im Ausmaß der Rücklaufquoten zum CSR sind dadurch bedingt, dass im CSR nur Patienten

Studie ALEX	Alectinib		Crizotinib	
Visite	N	Maximum n in %	N	Maximum n in %
berücksichtigt wurden, die einen Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite ausgefüllt hatten.				
Nach Progress änderte sich der Abstand der PRO Erhebungen. Dies kann dazu führen, dass sich die Anzahl der Studienteilnehmer zum Erhebungszeitpunkt, von denen ein PRO-Fragebogen erwartet wird, kurzfristig erhöht.				

Ergänzende Informationen zu den Werten zu Studienbeginn und zur Validität der Ergebnisse sind in Abschnitt 4.4.1 zu finden.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels 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 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALEX	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert
<b>EQ-5D-VAS, ITT</b>					
MID 7	59/152 (38,8)	9,0 [3,7; 14,8]	57/151 (37,7)	7,9 [2,9; 15,5]	0,97 [0,67; 1,40] 0,8613
ITT: Intention-to-treat-Population; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimaler klinisch-relevanter Unterschied (minimal important difference); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse p-Wert: aus (zweiseitigem) stratifiziertem log-rank-Test; Hazard Ratio (HR): Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach ethnischer Zugehörigkeit (Asiaten vs. Nicht-Asiate) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein); Patienten ohne Wert zu Studienbeginn oder ohne mindestens eine Folgevisite wurden zu Studienbeginn zensiert. [54, 85] *p-Wert und Hazard Ratio kommen von verschiedenen Tests/Modellen, der Effekt der Intervention wird über das Hazard Ratio dargestellt. Daher wird die Signifikanz über das KI des HR definiert.					

Die Ergebnisse zum Gesundheitszustand ermittelt mit dem Fragebogen EQ-5D-VAS (MID von 7) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In Abbildung 31 sind die Kaplan-Meier-Kurven graphisch dargestellt.

**Kaplan Meier Plot of Time to Decrease of 7 Points in EQ-5D VAS**  
**STUDY: BO28984 (t28984a)**  
**Study Population: Intent to Treat Population**

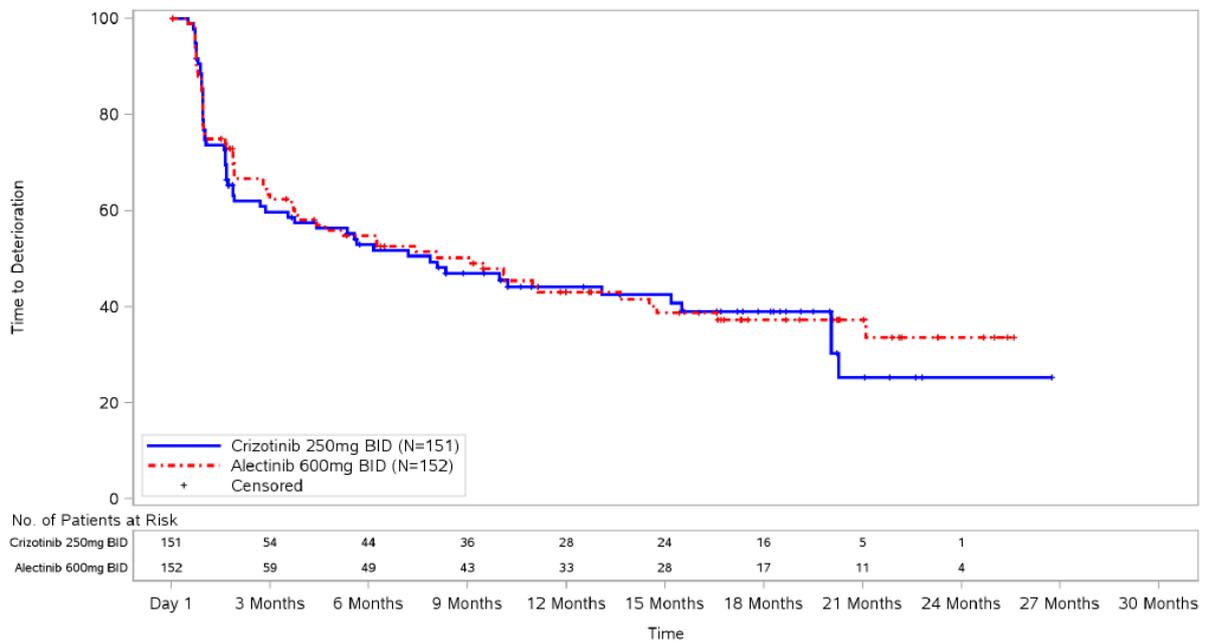


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D-VAS (ITT-Population)

### Sensitivitätsanalyse

Die Sensitivitätsanalyse mit einer MID von 10 bestätigte dieses Ergebnis (HR: 0,95, 95 %-KI [0,65; 1,39];  $p = 0,7882$ ). [85]

*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 randomisierte kontrollierte Studie für die Nutzenbewertung vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

### 4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### 4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 – RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung														
ALEX	<p>Der EORTC-QLQ-C30 ist der validierte Kernfragebogen eines integrierten Systems zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten, die an internationalen klinischen Studien teilnehmen. Er besteht aus 30 Items und erfasst die Domänen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, die Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Obstipation sowie finanzielle Schwierigkeiten durch die Behandlung. Einige Domänen werden als Multi-Item-Skalen ausgewertet, andere als Einzelitems.</p> <p>In der ALEX-Studie wurde der EORTC-QLQ-C30 zu folgenden Messzeitpunkten eingesetzt: zu Studienbeginn, in Woche 4 (Visite 1), und im Folgenden alle 4 Wochen bis zur Behandlungsabschlussvisite 4 Wochen nach Behandlungsende. Nach Behandlungsende wurde der Fragebogen für einen Zeitraum von 6 Monaten alle 8 Wochen erhoben, danach alle 12 Wochen.</p> <p>Im Falle eines isolierten, asymptomatischen ZNS-Progresses, nach dem die Patienten weiterhin ihre Studienmedikation erhalten konnten, wurde der EORTC-QLQ-C30 Fragebogen weiterhin alle 4 Wochen ausgefüllt, bis ein systemischer und/oder symptomatischer Progress auftrat.</p> <p>Bei Patienten, die ohne Progress die Studienbehandlung abbrechen, wurde der Fragebogen alle 4 Wochen ausgefüllt, bis zum Progress. Trat dieser in den ersten 6 Monaten nach Behandlungsabbruch ein, verlängerte sich ab dem Progress das Beobachtungsintervall auf 8 Wochen, bis 6 Monate nach Behandlungsende erreicht waren.</p> <p>Die Patienten dokumentierten ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens mittels eines tragbaren elektronischen Gerätes. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen</p> <p>Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Nutzenbewertung werden die fünf Funktionsskalen und die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand/ Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30 herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Validierung. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer besseren Lebensqualität. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant. [66, 106]</p> <table border="1" data-bbox="354 1641 1082 2004"> <thead> <tr> <th>EORTC-QLQ-C30</th> <th>Anzahl Fragen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Körperliche Funktion</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Rollenfunktion</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Emotionale Funktion</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Kognitive Funktion</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Soziale Funktion</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>	EORTC-QLQ-C30	Anzahl Fragen	Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	2	Körperliche Funktion	5	Rollenfunktion	2	Emotionale Funktion	4	Kognitive Funktion	2	Soziale Funktion	2
EORTC-QLQ-C30	Anzahl Fragen														
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	2														
Körperliche Funktion	5														
Rollenfunktion	2														
Emotionale Funktion	4														
Kognitive Funktion	2														
Soziale Funktion	2														

Studie	Operationalisierung
	<p>Im vorliegenden Dossier werden Time-to-event Analysen (Zeit bis zur Abnahme des Wertes um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) dargestellt. Nur wenn mindestens die Hälfte der Fragen einer Skala beantwortet war, wurde ein Score berechnet, anderenfalls wurde der Score als „fehlend“ gewertet“. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p>Die Analyse erfolgte für alle Patienten der ITT-Population, für die ein ausgefüllter Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorlag.</p> <p>Der Datenschnitt erfolgte am 09.02.2017.</p>

*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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels 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
ALEX (BO28984)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird trotz offenem Studiendesign mit „niedrig“ beurteilt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) wurde vom Patienten berichtet. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung der nicht ausgeschlossen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54] Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft. Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F zu finden.

Tabelle 4-53: EORTC-QLQ-C30 Rücklaufquoten im Verlauf der Studie ALEX, ITT-Population

Studie ALEX	Alectinib		Crizotinib	
	N	Maximum n in %	N	Maximum n in %
Baseline	152	69,7*	151	64,2*
Woche 4	148	83,8	151	86,8
Woche 8	146	82,9	150	82,7
Woche 12	143	68,5	146	78,8
Woche 16	139	74,1	142	77,5
Woche 20	137	68,6	140	68,6
Woche 24	130	74,6	131	80,9
Woche 28	135	63,0	137	62,8
Woche 32	123	74,0	120	78,3
Woche 36	129	62,8	131	64,9
Woche 40	117	77,8	110	71,8
Woche 44	122	64,7	119	55,5
Woche 48	114	74,6	95	68,4
Woche 52	113	65,5	103	55,3
Woche 56	109	75,2	90	70,0
Woche 60	105	61,0	93	53,8
Woche 64	103	70,9	82	63,4
Woche 68	101	64,4	84	54,8
Woche 72	95	73,7	78	57,7
Woche 76	92	60,9	73	50,7
Woche 80	79	69,7	59	50,8
Woche 84	68	67,6	49	53,1
Woche 88	61	77,0	39	56,4
Woche 92	52	73,1	33	51,5
Woche 96	41	65,9	27	51,9
Woche 100	32	65,6	27	44,4
Woche 104	25	64,0	20	50,0
Woche 108	21	57,1	16	56,3
Woche 112	15	66,7	10	40,0
Woche 116	9	44,4	6	50,0
Woche 120	3	100	1	0,0
Woche 122	2	100	1	0,0

Studie ALEX	Alectinib		Crizotinib	
	N	Maximum n in %	N	Maximum n in %
Woche 128	0	-	1	0,0

N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Maximum der Rücklaufquoten für jegliches Symptom zum Erhebungszeitpunkt; ITT: Intention-to-treat-Population [85]

\*Diskrepanzen im Ausmaß der Rücklaufquoten zum CSR sind dadurch bedingt, dass im CSR nur Patienten berücksichtigt wurden, die einen Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite ausgefüllt hatten.

Nach Progress änderte sich der Abstand der PRO-Erhebungen. Dies kann dazu führen, dass sich die Anzahl der Studienteilnehmer zum Erhebungszeitpunkt, von denen ein PRO-Fragebogen erwartet wird, kurzfristig erhöht.

Ergänzende Informationen zu den Werten zu Studienbeginn und zur Validität der Ergebnisse sind in Abschnitt 4.4.1 zu finden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels 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 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert
<b>Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30, ITT</b>					
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	43/152 (28,3)	n.e. [10,4; n.e.]	42/151 (27,8)	22,6 [8,1; n.e.]	0,89 [0,58; 1,37] 0,5995
<b>Funktionsskalen</b>					
Körperliche Funktion	51/152 (33,6)	10,1 [5,1; n.e.]	47/151 (31,1)	17,3 [6,5; n.e.]	1,07 [0,72; 1,60] 0,7359
Rollenfunktion	61/152 (40,1)	5,6 [3,4; 9,5]	54/151 (35,8)	10,2 [4,9; 14,6]	1,16 [0,80; 1,68] 0,4314
Emotionale Funktion	40/152 (26,3)	n.e. [11,8; n.e.]	41/151 (27,2)	17,3 [9,9; n.e.]	0,80 [0,52; 1,24] 0,3242
Kognitive Funktion	64/152 (42,1)	5,6 [4,5; 9,9]	62/151 (41,1)	6,5 [3,7; 9,3]	0,88 [0,62; 1,26] 0,4965
Soziale Funktion	56/152 (36,8)	8,6 [5,1; 14,3]	53/151 (35,1)	7,6 [2,9; 17,6]	0,90 [0,62; 1,13] 0,5772
ITT: Intention-to-treat-Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar): Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar					
p-Wert: aus (zweiseitigem) stratifiziertem log-rank-Test; Hazard Ratio (HR): Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach ethnischer Zugehörigkeit (Asiaten vs. Nicht-Asiaten) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein); Patienten ohne Wert zu Studienbeginn oder ohne mindestens eine Folgevisite wurden zu Studienbeginn zensiert. [54, 85]					
*p-Wert und Hazard Ratio kommen von verschiedenen Tests/Modellen, der Effekt der Intervention wird über das Hazard Ratio dargestellt. Daher wird die Signifikanz über das KI des HR definiert.					

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt mit dem Fragebogen EORTC-QLQ-C30 zeigen weder beim allgemeinen Gesundheitszustand noch bei den einzelnen Funktionsskalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In Abbildung 32 bis Abbildung 37 sind die Kaplan-Meier-Kurvenverläufe des allgemeinen Gesundheitszustands und der einzelnen Funktionsskalen dargestellt.

**Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Global Health/QoL (QLQ-C30)**

**Protocol: BO28984**

**Study Population: ITT Population**

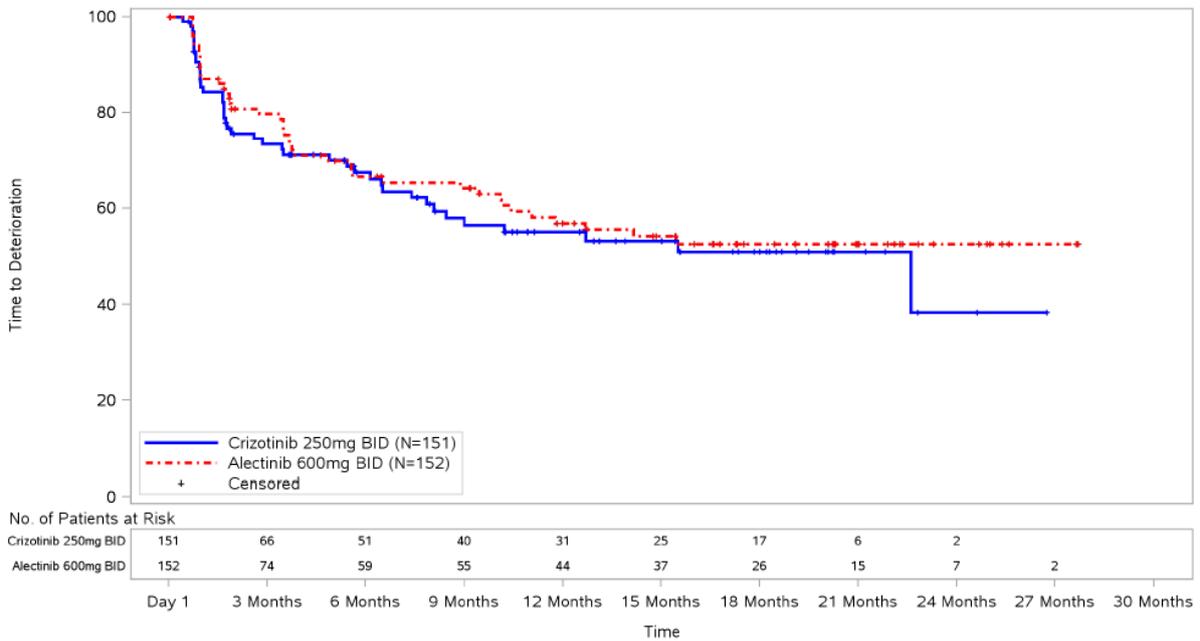


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population)

**Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Physical Functioning (QLQ-C30)**  
**Protocol: BO28984**  
**Study Population: ITT Population**

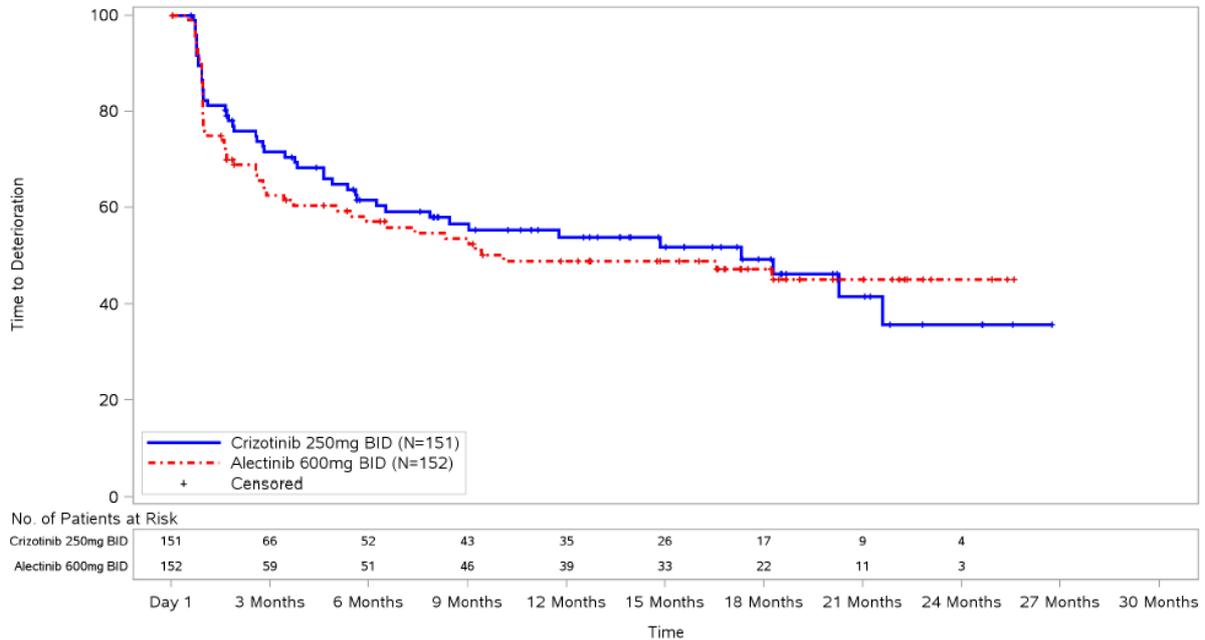


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, körperliche Funktion erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population)

**Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Role Functioning (QLQ-C30)**  
**Protocol: BO28984**  
**Study Population: ITT Population**

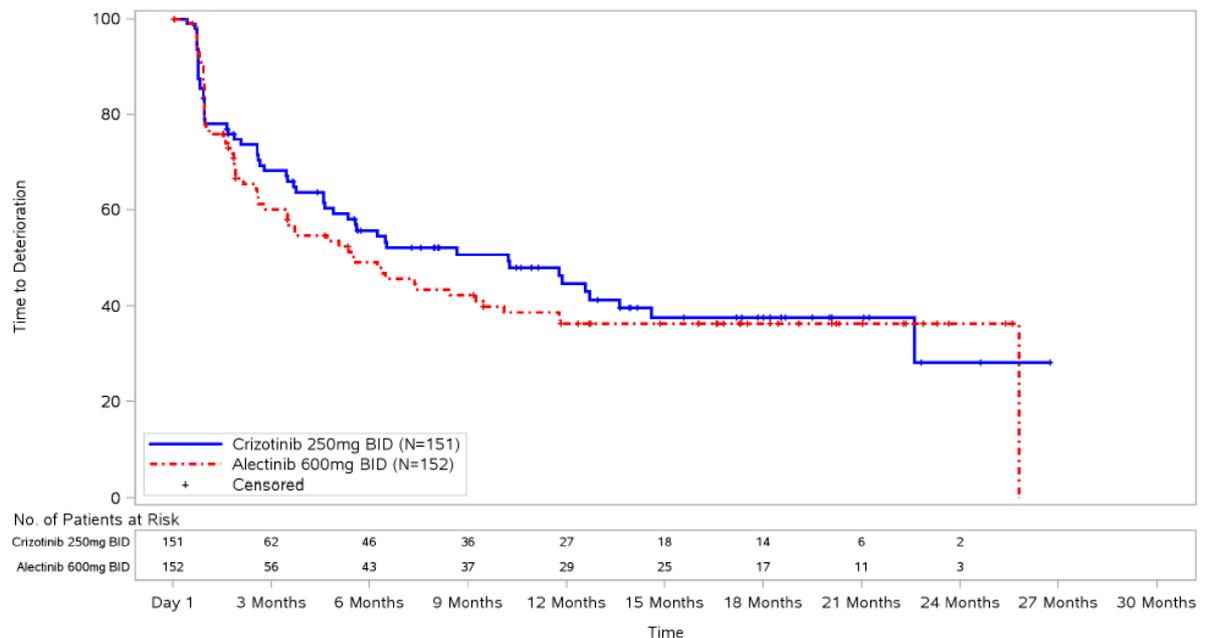


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, Rollenfunktion erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population)

**Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Emotional Functioning (QLQ-C30)**  
**Protocol: BO28984**  
**Study Population: ITT Population**

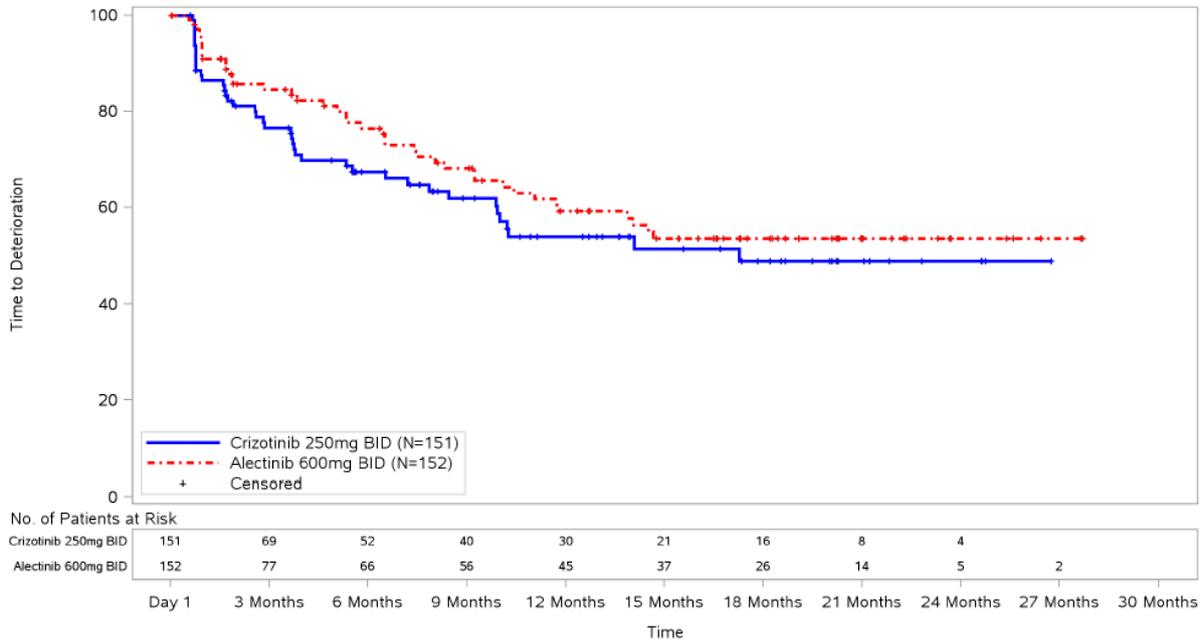


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, emotionale Funktion erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population)

**Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Cognitive Function (QLQ-C30)**  
**Protocol: BO28984**  
**Study Population: ITT Population**

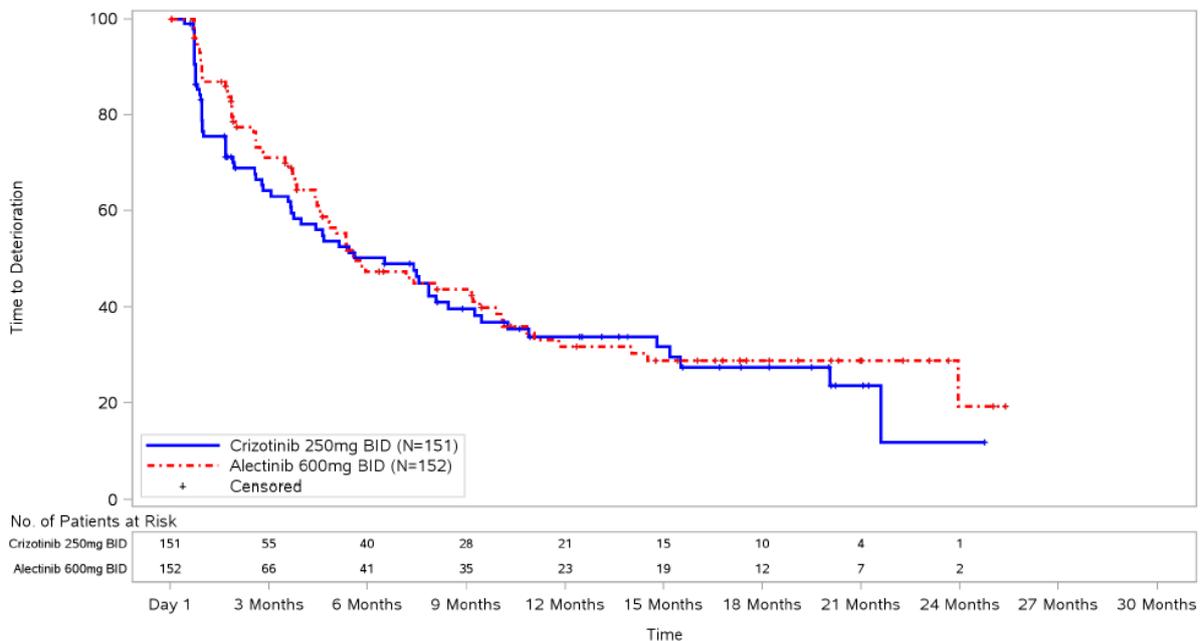


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, kognitive Funktion erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population)

**Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Social Functioning (QLQ-C30)**  
**Protocol: BO28984**  
**Study Population: ITT Population**

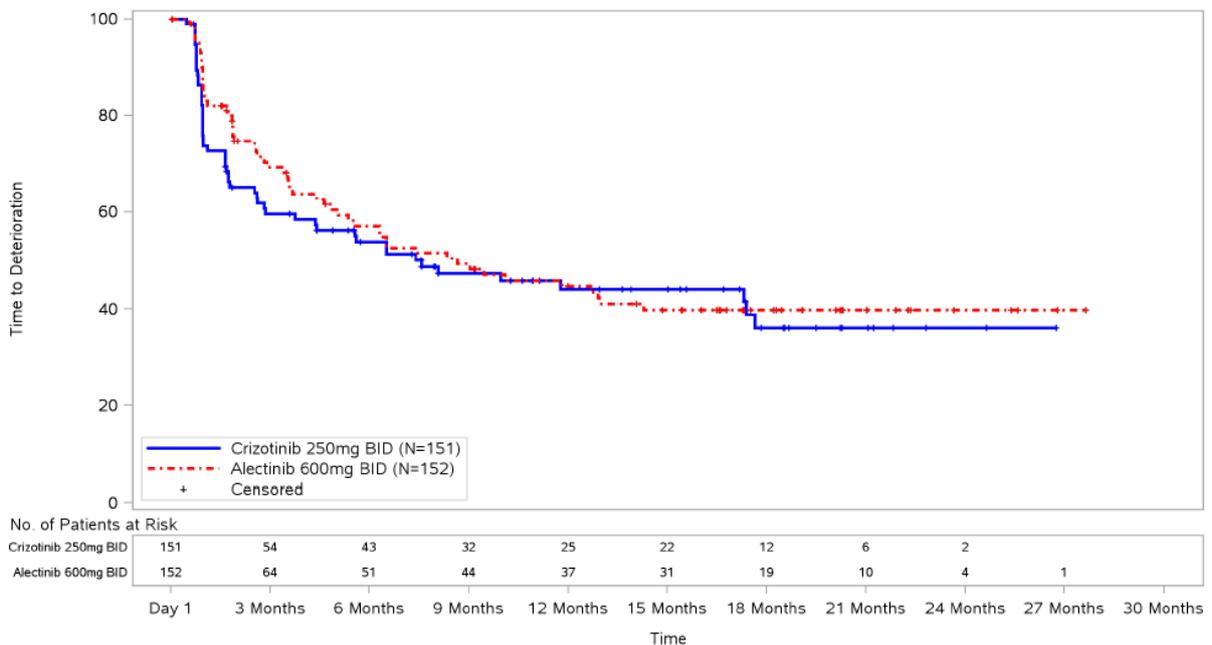


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, soziale Funktion erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (ITT-Population)

*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 randomisierte kontrollierte Studie für die Nutzenbewertung vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

**4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit**

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung der Verträglichkeitsendpunkte – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
ALEX (BO28984)	<p><b><u>Generelle Verträglichkeit</u></b></p> <p><b><u>Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)</u></b></p> <p>Ein UE umfasst jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung.</p> <p>Sämtliche UE, die nach der ersten Gabe der Studienmedikation bis einschließlich 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten, wurden im elektronischen Prüfbogen (eCRF, Electronic case report form) dokumentiert, gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 19.1) klassifiziert und durch den Prüfarzt bzgl. den Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und dem Schweregrad nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute (NCI-CTCAE, Version 4.0) eingestuft. Es werden Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) dargestellt.</p> <p>Patienten, bei denen verschiedene Ereignisse unterschiedlichen Schweregrades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt.</p> <p>Ein Progress des Primärtumors sowie das Auftreten neuer Läsionen wurden als Wirksamkeitsparameter berücksichtigt und nicht als UE berichtet.</p> <p><b><u>Patienten mit schweren UE Grad <math>\geq</math> 3, Patienten mit UE Grad 3, Patienten mit UE Grad 4, Patienten mit UE Grad 5</u></b></p> <p>Die Einstufung des Schweregrades eines UE erfolgte gemäß der CTCAE des NCI und wurde detailliert im eCRF berichtet.</p> <p><b><u>Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)</u></b></p> <p>Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tödlich,</li> <li>• lebensbedrohlich,</li> <li>• einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd,</li> <li>• zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend,</li> <li>• eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend,</li> <li>• medizinisch signifikant oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.</li> </ul> <p>Patienten, bei denen mehrere SUE unterschiedlichen Grades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende SUE wurden auch nach Studienende erhoben und berichtet.</p> <p><b><u>Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE</u></b></p> <p>Mit dem Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE wurden alle Abbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten.</p>

Studie	Operationalisierung										
	<p data-bbox="371 277 687 309"><b><u>Spezifische Verträglichkeit</u></b></p> <p data-bbox="371 315 1410 472">Bei den UE zur Bewertung der spezifischen Verträglichkeit handelt es sich um UE von speziellem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI) und UE, die mit einer Inzidenz von <math>\geq 10\%</math> in der ALEX-Studie aufgetreten sind. Darüber hinaus werden die gemäß Studienprotokoll ausgewählten UE (Selected Adverse Events, bestimmte UE-Kategorien) genauer analysiert.</p> <ul data-bbox="421 483 1398 1256" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="421 483 1398 790">• „Adverse Events of Special Interest, AESI“ sind aus Sicht der Arzneimittelsicherheit speziell für die Prüfmedikation (hier Alectinib) definierte UE, die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen (ALK-Inhibitoren) vor Studienbeginn vom Sponsor im Studienprotokoll präzise definiert werden, um deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pharmazeutischen Unternehmers zu gewährleisten. Dies gilt auch, wenn die UE gemäß üblicher regulatorischer Kriterien als nicht schwerwiegend eingestuft werden. Bei den „Adverse Events of Special Interest, AESI“ handelt es sich um kombinierte Endpunkte, für die keine gesonderte MedDRA-Codierung vorliegt (s.u).</li> <li data-bbox="421 824 1398 1160">• „Selected Adverse Events“ (ausgewählte UE) umfassen UE-Kategorien (z.B. Gastrointestinale Erkrankungen), die vom Sponsor im Studienprotokoll als besonders relevante UE der Studienmedikation eingestuft wurden. Für diese UE-Kategorien erfolgt die tabellarische Darstellung jener Preferred Terms (PT), die häufig (Inzidenz <math>\geq 10\%</math>) in einem der beiden Studienarme aufgetreten (z.B. Diarrhoe) oder die in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung) der Fachinformationen von Alectinib oder Crizotinib genannt sind. „Selected Adverse Events“ wurden in UE-Kategorien nach MedDRA Klassifizierung: SMQ (Standard MedDRA Query), SOC (System Organ Class), HLTG (High Level Group Term), oder HLT (High Level Term) dargestellt. Den jeweiligen UE-Kategorien zugehörige UE wurden mittels PT (Preferred Term) oder SMQ kodiert.</li> <li data-bbox="421 1193 1398 1256">• UE, die mit einer Inzidenz von mindestens 10% aufgetreten sind, werden nach PT kodiert dargestellt.</li> </ul> <p data-bbox="371 1305 1257 1364">Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt.</p> <p data-bbox="371 1375 1337 1406">Im Folgenden werden alle UE zur Bewertung der spezifischen Verträglichkeit aufgeführt.</p> <p data-bbox="371 1417 1150 1449">Details zur Operationalisierung der UE zur spezifischen Verträglichkeit:</p> <table border="1" data-bbox="371 1451 1366 2009"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="371 1451 1366 1496">Spezifische UE</th> </tr> <tr> <th data-bbox="371 1496 852 1547">Definition (deutsch)</th> <th data-bbox="852 1496 1366 1547">Definition (englisch)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="371 1547 1366 1599" style="text-align: center;"><b>Adverse Events of Special Interest, AESI</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1599 852 1805">Fälle von potenzieller Arzneimittel-induzierter Leberschädigung, die einen erhöhten ALT- oder AST-Wert in Kombination mit erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht einschließen, definiert nach Hy's Law</td> <td data-bbox="852 1599 1366 1805">Cases of potential drug-induced liver injury that included an elevated ALT or AST in combination with either an elevated bilirubin or clinical jaundice, as defined by Hy's law</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1805 852 2009">Vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch die Studienmedikation, wie folgt definiert: Jeglicher pathogener oder nicht-pathogener Organismus, Virus oder infektiöser Partikel (z.B. Prion-Protein</td> <td data-bbox="852 1805 1366 2009">Suspected transmission of an infectious agent by the study drug, as defined below: Any organism, virus, or infectious particle (e.g., prion protein transmitting transmissible spongiform encephalopathy), pathogenic or non-pathogenic, is considered an infectious</td> </tr> </tbody> </table>	Spezifische UE		Definition (deutsch)	Definition (englisch)	<b>Adverse Events of Special Interest, AESI</b>		Fälle von potenzieller Arzneimittel-induzierter Leberschädigung, die einen erhöhten ALT- oder AST-Wert in Kombination mit erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht einschließen, definiert nach Hy's Law	Cases of potential drug-induced liver injury that included an elevated ALT or AST in combination with either an elevated bilirubin or clinical jaundice, as defined by Hy's law	Vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch die Studienmedikation, wie folgt definiert: Jeglicher pathogener oder nicht-pathogener Organismus, Virus oder infektiöser Partikel (z.B. Prion-Protein	Suspected transmission of an infectious agent by the study drug, as defined below: Any organism, virus, or infectious particle (e.g., prion protein transmitting transmissible spongiform encephalopathy), pathogenic or non-pathogenic, is considered an infectious
Spezifische UE											
Definition (deutsch)	Definition (englisch)										
<b>Adverse Events of Special Interest, AESI</b>											
Fälle von potenzieller Arzneimittel-induzierter Leberschädigung, die einen erhöhten ALT- oder AST-Wert in Kombination mit erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht einschließen, definiert nach Hy's Law	Cases of potential drug-induced liver injury that included an elevated ALT or AST in combination with either an elevated bilirubin or clinical jaundice, as defined by Hy's law										
Vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch die Studienmedikation, wie folgt definiert: Jeglicher pathogener oder nicht-pathogener Organismus, Virus oder infektiöser Partikel (z.B. Prion-Protein	Suspected transmission of an infectious agent by the study drug, as defined below: Any organism, virus, or infectious particle (e.g., prion protein transmitting transmissible spongiform encephalopathy), pathogenic or non-pathogenic, is considered an infectious										

Studie	Operationalisierung	
	übertragene transmissible spongiforme Enzephalopathie) wird als Infektionserreger betrachtet. Eine Übertragung eines Infektionserregers wird auf Basis klinischer Symptome oder Laborwertabweichungen vermutet, die auf eine Infektion in Patienten, welche einem medizinischen Produkt ausgesetzt waren, hinweisen. Dieser Term trifft nur zu, wenn eine Kontamination der Studienmedikation vermutet wird.	agent. A transmission of an infectious agent may be suspected from clinical symptoms or laboratory findings that indicate an infection in a patient exposed to a medicinal product. This term applies only when a contamination of the study drug is suspected.
	<b>Ausgewählte UE</b>	
	<b><i>Gastrointestinale Erkrankungen</i></b>	
	Geschmacksstörungen <sup>3)</sup>	PT: Dysgeusia
	Übelkeit <sup>3)</sup>	PT: Nausea
	Erbrechen <sup>3)</sup>	PT: Vomiting
	Diarrhoe <sup>3)</sup>	PT: Diarrhea
	Obstipation <sup>3)</sup>	PT: Constipation
	Gastrointestinale Perforation <sup>2)</sup>	PT: Gastrointestinal Perforation or Intestinale Perforation or Large Intestine Perforation
	<b><i>Hepatobiliäre Laborwerterhöhungen und Hepatotoxizität<sup>1),2)</sup></i></b>	
	Erhöhung Aspartat-Aminotransferase (AST) <sup>1), 3)</sup>	PT: AST Increased
	Erhöhung Alanin-Aminotransferase (ALT) <sup>1), 3)</sup>	PT: ALT Increased
	Hyperbilirubinämie <sup>1),3)</sup>	PT: Blood Bilirubin Increased
	Erhöhung alkalische Phosphatase <sup>1)</sup>	PT: Blood Alkaline Phosphatase Increased
	Arzneimittelbedingte Leberschädigung <sup>1),2),3)</sup>	SMQ: Drug Related Hepatic Disorders
	<b><i>Hämatologische Laborwertabweichungen</i></b>	
	Anämie <sup>3)</sup>	PT: Anaemia
	Neutropenie <sup>2)</sup>	PT: Neutropenia or Febrile Neutropenia or Neutrophil Count Decreased
	Leukopenie <sup>2)</sup>	PT: Leukopenia or White Blood Cell Count Decreased
	<b><i>Erkrankungen der Haut</i></b>	
	Hautausschlag <sup>3)</sup>	PT: Rash
	Photosensibilität <sup>1)</sup>	PT: Photosensitivity Reaction
	<b><i>Kardiovaskuläre Ereignisse</i></b>	

Studie	Operationalisierung	
	Verlängerung des QT-Intervalls <sup>2)</sup>	SMQ: Torsade de Points QT Prolongation narrow
	Bradykardie <sup>1),2),3)</sup>	PT: Bardycardia or Sinus Bradycardia
	Herzinsuffizienz <sup>2)</sup>	PT: Cardiac Failure
	<b>Muskuläre UE, Anstieg der Kreatinphosphokinase<sup>1)</sup></b>	
	Myalgie <sup>1),3)</sup>	PT: Myalgia
	Erhöhung der Kreatininphosphokinase <sup>1)</sup>	PT: Blood Creatine Phosphokinase Increased
	Arthralgie <sup>3)</sup>	PT: Arthralgia
	<b>Augenerkrankungen</b>	
	Sehstörung <sup>2)</sup>	HLGT: Vision Disorders
	Sehverschlechterung <sup>2),3)</sup>	PT: Visual Impairment
	<b>Interstitielle Lungenerkrankung<sup>1),2)</sup></b>	
	Interstitielle Lungenerkrankung <sup>1),2)</sup>	SMQ: Interstitial Lung Disease (ILD)
	Pneumonitis <sup>1),2)</sup>	PT: Pneumonitis
	<b>Abnormale Nierenfunktion<sup>2)</sup></b>	
	Erhöhung Kreatinin (Blut) <sup>2)</sup>	PT: Blood Creatinine Increased
	Verminderte Kreatinin-Clearance <sup>2)</sup>	PT: Creatinine Renal Clearance Decreased
	<b>Weitere UE ≥ 10 %</b>	
	<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
	Schwindel <sup>3)</sup>	PT: Dizziness
	Schlaflosigkeit <sup>3)</sup>	PT: Insomnia
	<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
	Fatigue <sup>3)</sup>	PT: Fatigue
	Periphere Ödeme <sup>3)</sup>	PT: Oedema Peripheral
	PT = Preferred Term SMQ = Standard MedDRA Query 1) Selected Adverse Events (PT) gemäß Abschnitt 4.4 Fachinformation Alecensa® 2) Selected Adverse Events (PT) gemäß Abschnitt 4.4 Fachinformation Xalkori® 3) Selected Adverse Events (PT) mit Inzidenz ≥ 10 %	
	<b>Analyse-Population</b> Die Analyse-Population ist die Safety-Population (Sicherheitspopulation N = 303; Alectinib N = 152, Crizotinib N = 151). Diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. <b>Ergebnisdarstellung</b> Durch die gewählte Darstellungsweise der generellen Verträglichkeit, den besonders häufigen sowie relevanten UE, wird die Verträglichkeit von Alectinib vs. Crizotinib möglichst	

Studie	Operationalisierung
	<p>umfänglich abgebildet.</p> <p><u>Time-to-event-Analyse (TTE)</u></p> <p>Für alle aufgeführten UE werden im Folgenden tabellarisch jeweils die Inzidenzen sowie die Ergebnisse der TTE-Analyse dargestellt. Aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauer (Alectinib: 20,6 Monate vs. Crizotinib: 10,8 Monate) erfolgt die Bewertung des Verträglichkeitsprofils von Alectinib vs. Crizotinib auf Basis der TTE-Analysen. [107]</p> <p>Ist in mindestens einem der Studienarme kein Ereignis aufgetreten (n = 0), kann die TTE-Analyse nicht berechnet werden (n.e. = not evaluable; nicht bewertbar; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar). In diesem Fall werden die Inzidenzen der UE deskriptiv dargestellt.</p> <p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Subgruppenergebnisse werden für die UE, die die generelle Verträglichkeit beschreiben, sowie für die spezifischen UE dargestellt.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Der Datenschnitt für die Verträglichkeit ist der 09.05.2017.</p>

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeitssendpunkte 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
ALEX	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ beurteilt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgte unverblindet. Eine Auswertung der Verträglichkeits-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und widerspricht der Intention der Verträglichkeits-Analyse. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety-Analysis-Population. Sie bezieht sich auf alle Patienten, die mindestens eine Dosis einer der Studienbehandlung erhalten hatten. Die Vorgehensweise für die Auswertung zur Verträglichkeit wird als adäquat beurteilt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54] Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verträglichkeit als niedrig eingestuft. Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F zu finden.

*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.*

**4.3.1.3.1.4.1 Generelle Verträglichkeit – RCT**

Tabelle 4-57: Ergebnisse zur generellen Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, TTE Analyse

Studie	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio* [95 %-KI]	p-Wert
Patienten mit UE	147/152 (96,7)	147/151 (97,4)	0,64 [0,51; 0,81]	0,0002
Patienten mit UE Grad $\geq 3$	68/152 (44,7)	77/151 (51,0)	0,80 [0,58; 1,12]	0,1873
Patienten mit UE Grad 3	49/152 (32,2)	58/151 (38,4)	0,76 [0,52; 1,11]	0,1527
Patienten mit UE Grad 4	14/152 (9,2)	12/151 (7,9)	1,13 [0,52; 2,45]	0,7509
Patienten mit UE Grad 5	5/152 (3,3)	7/151 (4,6)	0,69 [0,22; 2,17]	0,5195
Patienten mit SUE	46/152 (30,3)	45/151 (29,8)	0,98 [0,65; 1,48]	0,9165
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	18/152 (11,8)	19/151 (12,6)	0,94 [0,49; 1,79]	0,8388
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis UE: unerwünschtes Ereignis p-Wert: log-rank-Test; Hazard Ratio (HR): Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable [54, 85] *p-Wert und Hazard Ratio kommen von verschiedenen Tests/Modellen, der Effekt der Intervention wird über das Hazard Ratio dargestellt. Daher wird die Signifikanz über das KI des HR definiert.				

Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)

Die TTE-Analyse zeigt ein signifikant reduziertes zeitadjustiertes Risiko für das Auftreten eines UE während Alectinib-Therapie vs. Crizotinib-Therapie (HR: 0,64, 95 %-KI [0,51; 0,81];  $p = 0,0002$ ). Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 38 dargestellt.

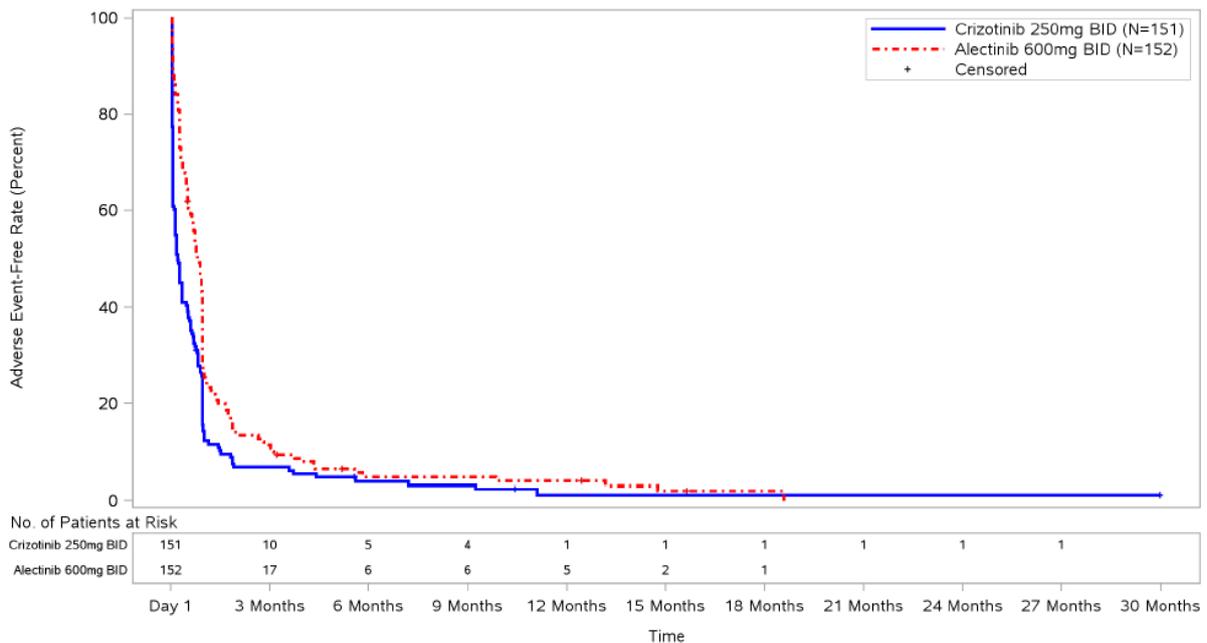
**Kaplan Meier Plot of Time to Adverse Events****STUDY: BO28984 (t28984b)****Study Population: Safety Population**

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Patienten mit UE (Safety-Population)

Der Endpunkt Patienten mit UE weist auf eine bessere Gesamtverträglichkeit von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib hin.

Patienten mit UE Grad  $\geq 3$ 

Trotz längerer Behandlungsdauer traten im Alectinib-Arm bei weniger Patienten UE Grad  $\geq 3$  auf (44,7 %) als im Crizotinib-Arm (51,0 %). Das zeitadjustierte Risiko für das Auftreten von Grad  $\geq 3$  UE ist gemäß TTE-Analyse in beiden Studienarmen vergleichbar (HR: 0,80, 95 %-KI [0,58; 1,12];  $p = 0,1873$ ). Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 39 dargestellt.

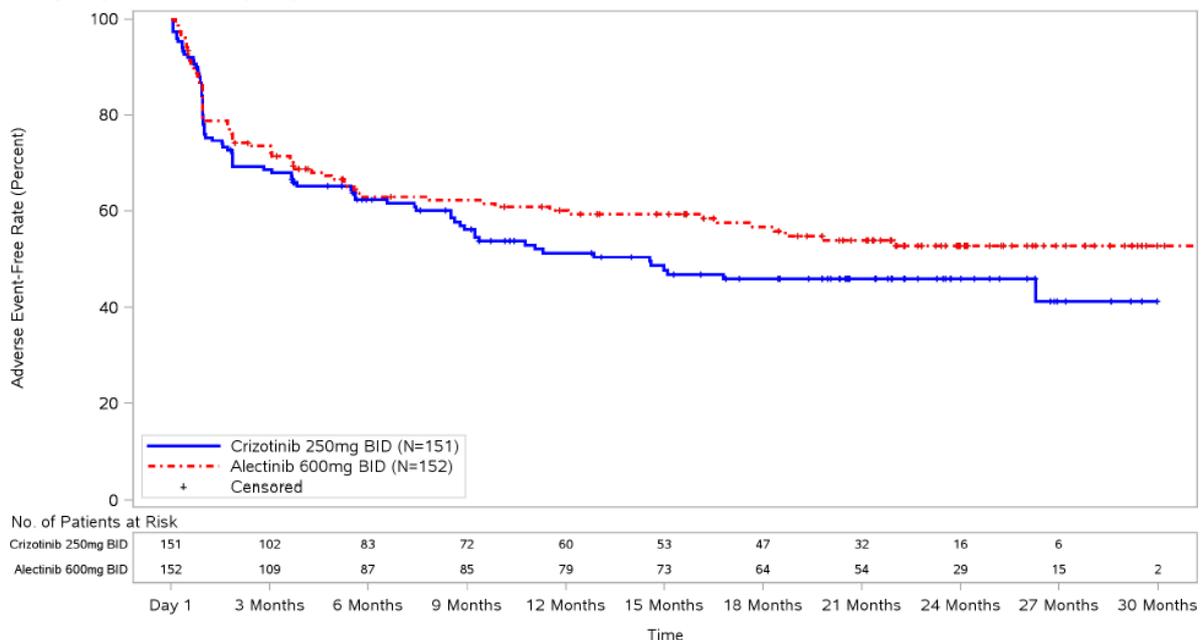
**Kaplan Meier Plot of Time to Grade 3-5 Adverse Events****STUDY: BO28984 (t28984b)****Study Population: Safety Population**

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Patienten mit UE Grad  $\geq 3$  (Safety-Population)

Bei den meisten Patienten waren die UE der Kategorie UE Grad  $\geq 3$  in ihrer Maximalausprägung vom Schweregrad 3 (Alectinib: 32,2 % vs. Crizotinib: 38,4 %) und traten mit vergleichbarem zeitadjustiertem Risiko in beiden Studienarmen auf (HR: 0,76, 95 %-KI [0,52; 1,11];  $p = 0,1527$ ). Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 40 dargestellt.

**Kaplan Meier Plot of Time to AEs Grade 3**  
**STUDY: BO28984 (t28984b)**  
**Study Population: Safety Population**

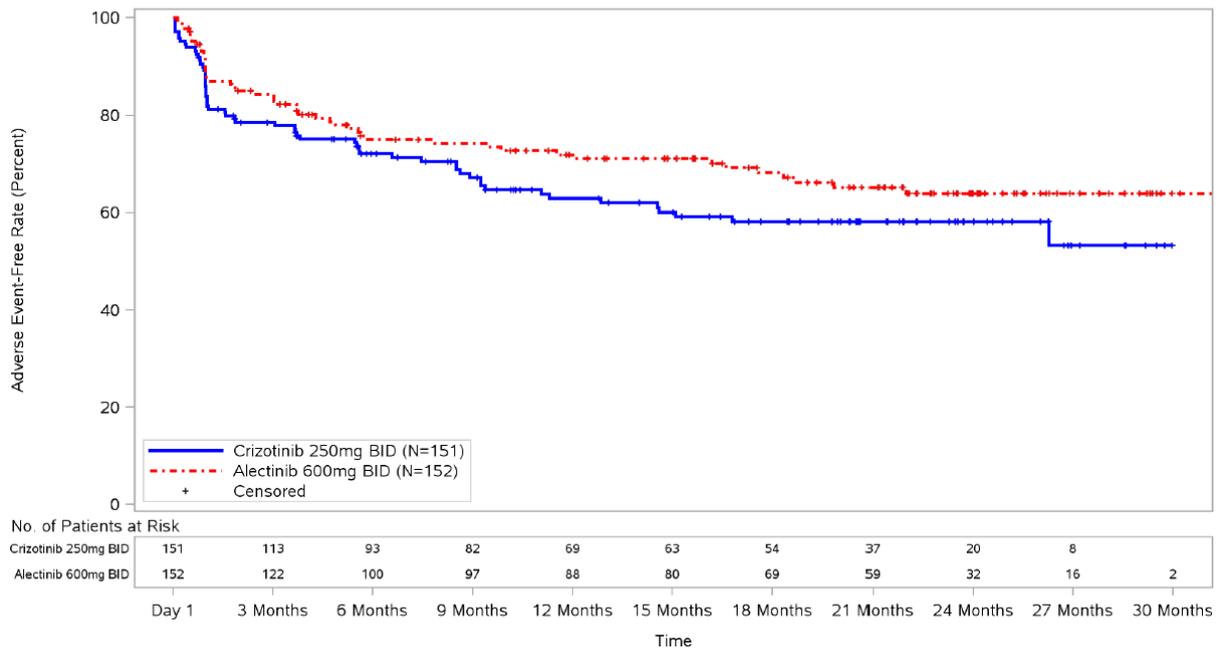


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Patienten mit UE Grad 3 (Safety-Population)

Die häufigsten UE Grad 3 waren unter Anwendung von Alectinib Anämie (n = 10), Erhöhung der AST (n = 9) und Pneumonie (n = 8). Im Crizotinib-Arm wurden Erhöhung der ALT (n = 22), Erhöhung der AST (n = 17) und Neutropenie (n = 17) am häufigsten dokumentiert. Nur im Crizotinib-Arm wurde eine Häufung von gastrointestinalen UE beobachtet (Diarrhoe: Alectinib n = 1, Crizotinib n = 3, Übelkeit: Alectinib n = 1, Crizotinib n = 5, Erbrechen: Alectinib n = 0, Crizotinib n = 7). Von allen Grad 3 UE waren im Alectinib-Arm 83,5 % bzw. 78,6 % im Crizotinib-Arm im Studienverlauf reversibel oder abklingend. [85]

Grad 4 UE wurden in der ALEX-Studie bei 9,2 % der Patienten im Alectinib-Arm und bei 7,9 % der Patienten im Crizotinib-Arm festgestellt. Das zeitadjustierte Risiko für das Auftreten eines Grad 4 UE war in beiden Studienarmen vergleichbar (HR: 1,13, 95 %-KI [0,52; 2,45];  $p = 0,7509$ ). Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 41 dargestellt.

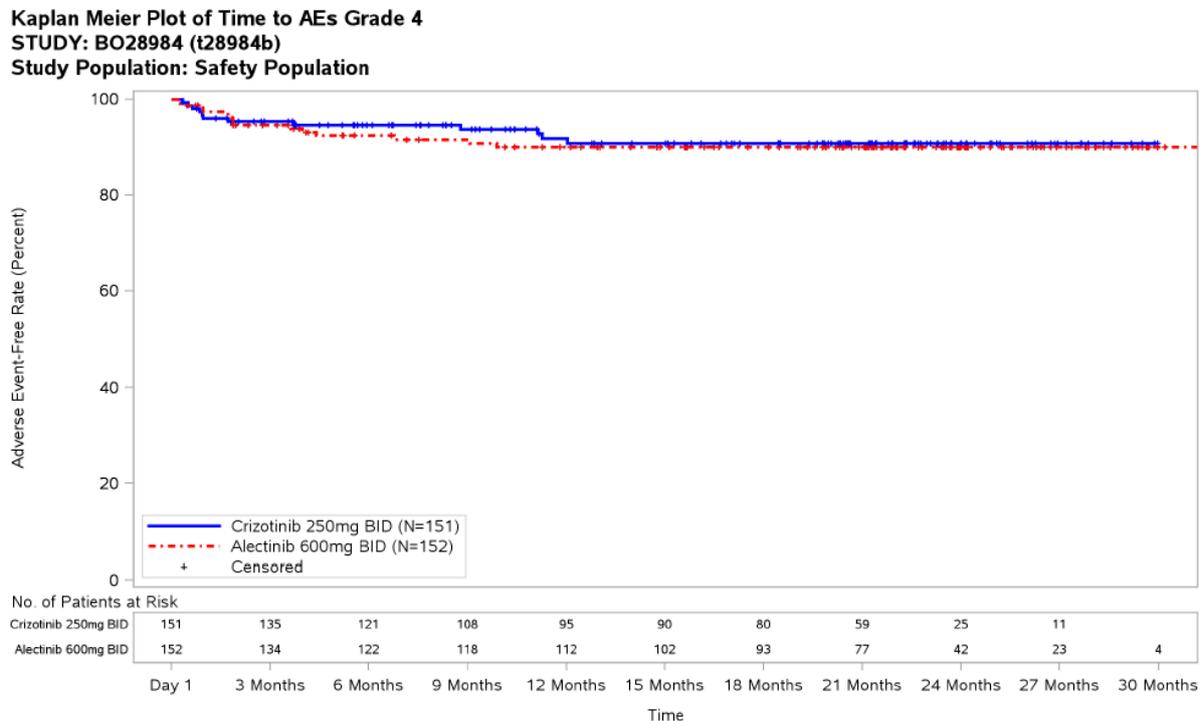


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Patienten mit UE Grad 4 (Safety-Population)

Eine Grad 4 Lungenembolie trat in beiden Studienarmen dreimal auf. Während der Crizotinib-Behandlung wurden Erhöhungen der ALT ( $n = 6$ ) gehäuft als Grad 4 Ereignis dokumentiert. Alle weiteren Grad 4 UE waren Einzelfälle. Im Studienverlauf waren im Alectinib-Arm insgesamt deutlich mehr Grad 4 UE als im Crizotinib-Arm reversibel (Alectinib 89,5 % vs. Crizotinib 71,4 %). [85]

Unter Anwendung von Alectinib wurde bei fünf Patienten und unter Anwendung von Crizotinib bei sieben Patienten ein UE Grad 5 dokumentiert. Es liegt kein Unterschied für das zeitadjustierte Risiko des Auftretens eines fatalen UE zwischen beiden Behandlungsarmen vor (HR: 0,69, 95 %-KI [0,22; 2,17];  $p = 0,5195$ ). Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 42 dargestellt.

**Kaplan Meier Plot of Time to AEs Grade 5 (AEs leading to death)**

**STUDY: BO28984 (t28984b)**

**Study Population: Safety Population**

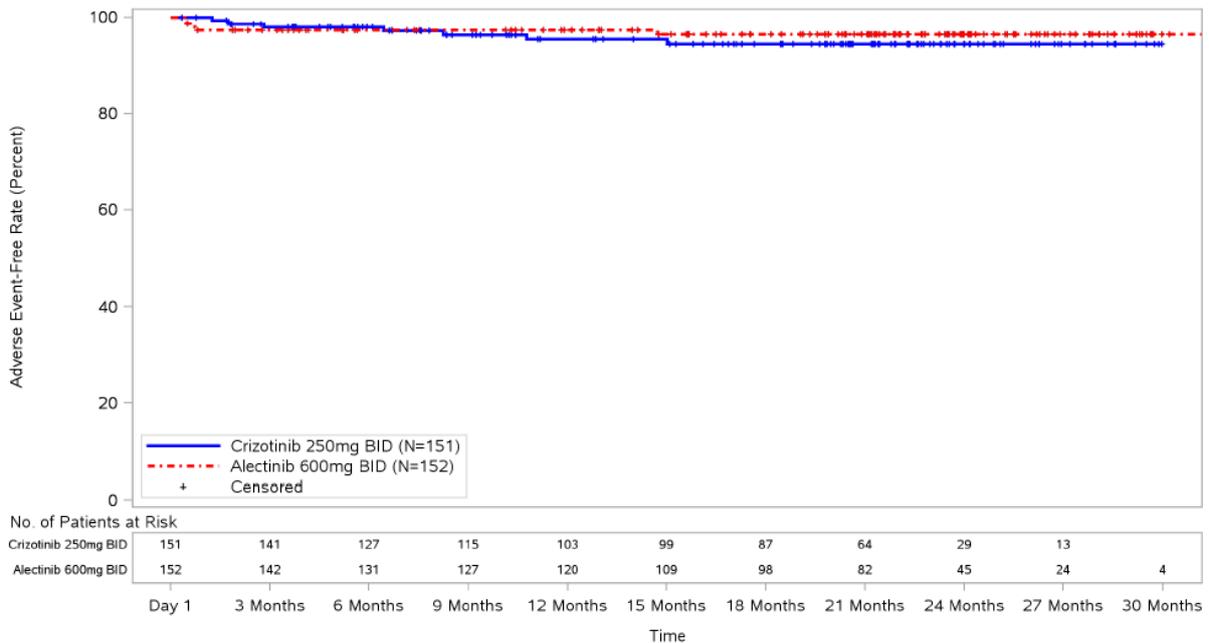


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Patienten mit UE Grad 5 (Safety-Population)

Im Alectinib-Arm wurden Grad 5 UE mit folgendem PT vom Studienarzt dokumentiert: akute Nierenschädigung, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Herzstillstand, Lungeninfektion und unerwarteter/unerklärlicher Tod. [85] Bei den Patienten lagen entsprechende Grunderkrankungen bzw. Begleitmedikationen vor, die in Zusammenhang mit dem eingetretenen Grad 5 UE gebracht wurden: akute Nierenschädigung (Begleitmedikation: Dabigatran, Digoxin, Ramipril), erhöhte Kreatininwerte im Blut, einhergehend mit akutem Nierenversagen (Begleitmedikation: Fentanyl, Torasemid, Bisoprolol, Perindopril/Indapamid, Rabeprazol, Fraxiparine), Herzstillstand (Grunderkrankung: langjährig vorliegende Hypertonie), Lungeninfektion (Anamnese: Magenperforation, Prostatakarzinom, Hautkrebs, Asthma und Bronchitis; Begleitmedikation: Morphin, Sennoside, Paracetamol, Glycerin/Natriumcitrat/Natriumlaurylsulfoacetat, Polyethylenglykol/Kaliumchlorid/Natriumbicarbonat/Natriumchlorid und Metoclopramid). Ein Patient verstarb vier Tage nach Studienabbruch auf Grund unbekannter Ursache (unerwarteter/unerklärlicher Tod); es wurde keine Autopsie durchgeführt und keine spezifische Angabe der Todesursache dokumentiert.

Im Crizotinib-Arm wurden Grad 5 UE mit folgendem PT und möglichen ursächlichen Begleitmedikationen und -erkrankungen vom Studienarzt dokumentiert: Herzstillstand (wurde in Verbindung mit Crizotinib stehend bewertet), Hirnblutung (Begleitmedikation: Aspirin; Anamnese: Hypertonie), Atemnot (Anamnese: Husten), nekrotisierende Fasziitis (Anamnese: Sturz mit Weichteiltrauma), Pneumonitis (wurde als ursächlich in Verbindung mit Crizotinib stehend bewertet), respiratorische Insuffizienz (gleichzeitig lag SUE Lungenembolie vor, welche in Verbindung mit Crizotinib stehend bewertet wurde) und plötzlicher Tod. [85]

### Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)

SUE (Alectinib: 30,3 % vs. Crizotinib: 29,8 %) wurden mit vergleichbarem zeitadjustierten Risiko in beiden Studienarmen berichtet (HR: 0,98, 95 %-KI [0,65; 1,48];  $p = 0,9165$ ). Die meisten SUE im Alectinib-Arm (79,5 %) sowie im Crizotinib-Arm (77,4 %) waren im Studienverlauf reversibel. Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 43 dargestellt.

**Kaplan Meier Plot of Time to Serious Adverse Events**  
**STUDY: BO28984 (t28984b)**  
**Study Population: Safety Population**

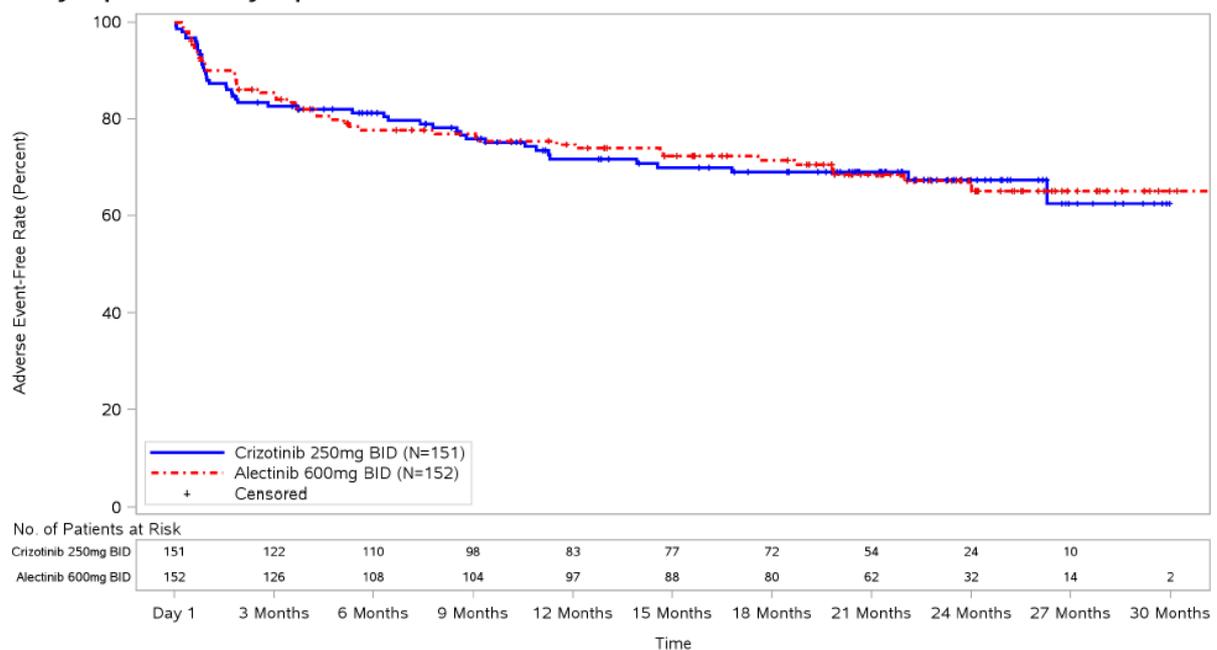


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) (Safety-Population)

Pneumonie trat als SUE in beiden Studienarmen bei mehr als einem Patienten auf (Alectinib  $n = 5$ , Crizotinib  $n = 4$ ). Darüber hinaus wurden im Alectinib-Arm Lungeninfektion ( $n = 3$ ) und akute Nierenschädigung ( $n = 3$ ) mit einer Inzidenz  $\geq 2$  % der Patienten dokumentiert. Im Crizotinib-Arm wurde eine Häufung mehrerer SUE auf PT-Ebene beobachtet: Pneumonitis ( $n = 4$ ), Lungenembolie ( $n = 3$ ), Pyrexie (Fieber) ( $n = 3$ ), Erhöhung ALT ( $n = 4$ ) und Übelkeit ( $n = 3$ ). [107]

Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)

Die generelle Therapieabbruchrate in der ALEX-Studie lag im Alectinib-Arm bei 36,8 % versus 50,3 % im Crizotinib-Arm. [107]

18 Patienten (11,8 %) beendeten die Alectinib-Therapie und 19 Patienten (12,6 %) die Crizotinib-Therapie wegen eines UE. Die zugehörige TTE Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der Punktschätzer deutet darauf hin, dass das Risiko für einen UE bedingten Therapieabbruch unter Alectinib und Crizotinib ähnlich hoch sein kann (HR: 0,94; 95 %-KI [0,49; 1,79];  $p = 0,8388$ ). Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 44 dargestellt.

**Kaplan Meier Plot of Time to Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation**  
**STUDY: BO28984 (t28984b)**  
**Study Population: Safety Population**

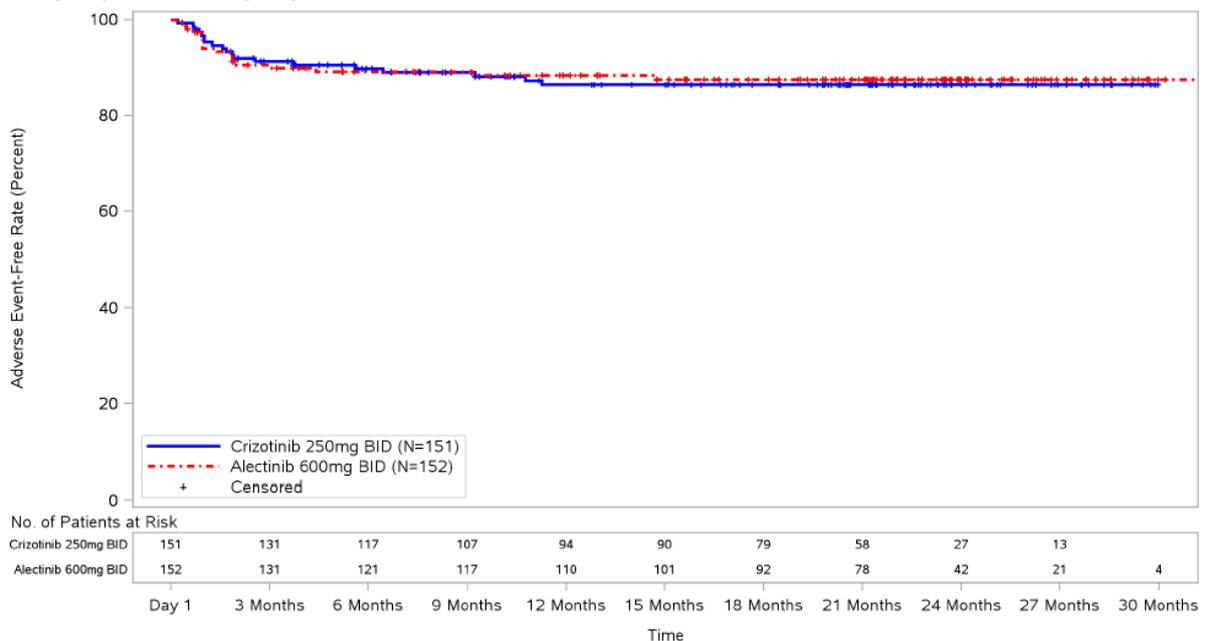


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE) (Safety-Population)

Gründe für den Behandlungsabbruch auf Grund von UE waren in beiden Therapiearmen vorrangig Ereignisse der Kategorie hepatobiliäre Laborwerterhöhungen und Hepatotoxizität (Alectinib  $n = 7$ , Crizotinib  $n = 9$ ). Keines dieser Ereignisse war vom Schweregrad 5. Bis auf zwei Patienten im Alectinib-Arm und einen Patienten im Crizotinib-Arm, bei denen das UE zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts noch nicht abgeklungen war (Alectinib: nicht schwerwiegende Hyperbilirubinämie Grad 2 und nicht schwerwiegende Transaminaseerhöhung Grad 3 (AST) bzw. Grad 2 (ALT), Crizotinib: nicht schwerwiegende Transaminaseerhöhung Grad 3 (AST und ALT)), waren die übrigen hepatobiliären UE vollständig abgeklungen oder abklingend. [54, 107] Bei vier Patienten im Alectinib-Arm führte ein UE der Kategorie abnormale Nierenfunktion zum Therapieabbruch. Zwei dieser UE waren fatal

(akute Nierenschädigung und Erhöhung des Kreatinins, siehe Patienten mit UE Grad 5 und Patienten mit SUE), zwei Fälle von akuter Nierenschädigung waren im Studienverlauf vollständig reversibel. Die weiteren UE, die zum Therapieabbruch im Alectinib-Arm führten, traten vereinzelt auf (Grad 3 Ödem, Grad 1 Pneumonitis, Grad 3 Brustkorbschmerz, Grad 2 Empyem (Eiteransammlung in Körperhöhle), Grad 3 Anämie, Grad 3 Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase, Grad 5 Lungeninfektion). Im Crizotinib-Arm wurde bei fünf Patienten die Therapie aufgrund einer Erkrankung der Atemwege abgebrochen (Pneumonitis n = 4: Grad 1, Grad 3, Grad 3, Grad 5; Grad 2 interstitielle Lungenerkrankung). Bei zwei weiteren Patienten führte je ein UE der Kategorie kardiovaskuläre Erkrankungen zum Therapieabbruch (Grad 5 Herzstillstand und Grad 3 Verlängerung des QT Intervalls). Darüber hinaus traten eine Grad 5 nekrotisierende Fasziitis (Absterben der Haut, Unterhaut und der Muskelfaszie), eine Grad 2 Fatigue und ein Grad 4 Ovarialkarzinom auf, die einen Behandlungsabbruch bedingten.

Trotz längerer Behandlungszeit mit Alectinib, wurden neben gleichen Inzidenzen in beiden Studienarmen im Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen, numerische Vorteile bei UE, die zur Dosisreduktion (Alectinib 17 % vs. Crizotinib 21 %) und UE, die zur Dosisunterbrechung führen (Alectinib 20 % vs. Crizotinib 26 %) für Alectinib beobachtet. [107]

Die generelle Verträglichkeit von Alectinib ist vorteilhaft gegenüber Crizotinib. Dies zeigt die Auswertung des Endpunkts Patienten mit UE. Zudem weisen die Analysen UE, die zur Dosisreduktion, und UE, die zur Dosisunterbrechung führen, auf Vorteile für die Anwendung von Alectinib hin.

*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 randomisierte kontrollierte Studie für die Nutzenbewertung vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

#### 4.3.1.3.1.4.2 Spezifische Verträglichkeit

##### 4.3.1.3.1.4.2.1 „Adverse Events of Special Interest, AESI“

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit AESI

Studie	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio* [95 %-KI]	p-Wert
Vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch die Studienmedikation, wie folgt definiert:  Jeglicher pathogener oder nicht-pathogener Organismus, Virus oder infektiöser Partikel (z.B. Prion-Protein übertragende übertragbare spongiforme Enzephalopathie) wird als Infektionserreger betrachtet. Eine Übertragung eines Infektionserregers wird auf Basis klinischer Symptome oder Laborwertabweichungen vermutet, die auf eine Infektion in Patienten, welche einem medizinischen Produkt ausgesetzt waren, hinweisen. Dieser Term trifft nur zu, wenn eine Kontamination der Studienmedikation vermutet wird	0/152 (0,0)	0/151 (0,0)	n.e.	n.e.
Fälle von potenzieller Arzneimittel-induzierter Leberschädigung, die einen erhöhten ALT oder AST-Wert in Kombination mit erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht einschließen, definiert nach Hy's Law (AESI)	3/152 (2,0)	4/151 (2,6)	0,74 [0,17; 3,32]	0,6953
<p>AESI: Adverse event of special interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar): Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar</p> <p>p-Wert log-rank-Test; Hazard Ratio (HR): Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable [54, 85]</p> <p>*p-Wert und Hazard Ratio kommen von verschiedenen Tests/Modellen, der Effekt der Intervention wird über das Hazard Ratio dargestellt. Daher wird die Signifikanz über das KI des HR definiert.</p>				

Um eine potenzielle Lebertoxizität im Studienverlauf möglichst umfassend zu analysieren und zu dokumentieren, wurde in der ALEX-Studie die UE-Kategorie hepatobiliäre Laborwerterhöhungen und Hepatotoxizität (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2.2b) als Selected AE und das Ereignis schwerwiegende Arzneimittel-induzierter Leberschädigung (definiert nach Hy's Law) als AESI definiert.

Im Verlauf der ALEX-Studie wurde bei drei Patienten im Alectinib-Arm und vier Patienten im Crizotinib-Arm ein AESI Arzneimittel-induzierte Leberschädigung, die einen erhöhten ALT- oder AST-Wert in Kombination mit erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht einschließt, definiert nach Hy's Law, dokumentiert. Es ergibt sich gemäß TTE-Analyse kein unterschiedliches zeitadjustiertes Risiko für das Auftreten dieses Ereignisses zwischen Alectinib und Crizotinib (HR: 0,74; 95 %-KI [0,17; 3,32; p = 0,6953). Keines der AESI hatte einen fatalen Verlauf. Bei zwei Patienten im Alectinib-Arm und einem Patienten im Crizotinib-Arm ist die Leberschädigung im Studienverlauf vollständig abgeklungen. Bei den übrigen Patienten (Alectinib n = 1, Crizotinib n = 2) war die Leberschädigung zum Zeitpunkt des aktuellsten Datenschnittes noch nicht reversibel. [85]

Von diesen Leber-Ereignissen wurde bei drei Patienten (Alectinib n = 1, Crizotinib n = 2) das Kriterium einer ALT- oder AST-Erhöhung um ein dreifaches über dem Normbereich (> 3 x ULN = upper limit of normal) bzw. um über dreimal dem Ausgangswert (bei erhöhtem Ausgangswert) in Kombination mit einer Bilirubinerhöhung um zweifach über dem oberen Normbereich (> 2 x ULN) dokumentiert, dies entspricht den Kriterien der Drug Induced Liver Injury (DILI). Bei allen drei Patienten war das Ereignis vom Schweregrad 4, hat zum Therapieabbruch geführt und war im Verlauf reversibel. [107]

Das nach GVP (Guideline on Good Pharmacovigilance Practices) Module IV für alle Roche-Studien festgelegte AESI „vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch die Studienmedikation“ (suspected transmission of an infectious agent via a medicinal product) trat im Studienverlauf in keinem der beiden Studienarme auf. [108]

**4.3.1.3.1.4.2.2 Ausgewählten UE – RCT**

## a. Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen – RCT

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alectinib		Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio* [95 %-KI]	p-Wert
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>				
Geschmacksstörungen	5/152 (3,3)	30/151 (19,9)	0,15 [0,06; 0,39]	< 0,0001
Übelkeit	23/152 (15,1)	74/151 (49,0)	0,22 [0,14; 0,36]	< 0,0001
Erbrechen	12/152 (7,9)	61/151 (40,4)	0,15 [0,08; 0,28]	< 0,0001
Diarrhoe	20/152 (13,2)	69/151 (45,7)	0,21 [0,12; 0,34]	< 0,0001
Obstipation	54/152 (35,5)	50/151 (33,1)	1,06 [0,72; 1,56]	0,7532
Gastrointestinale Perforation	0/152 (0,0)	0/151 (0,0)	n.e.	n.e.
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar); Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar p-Wert: log-rank-Test; Hazard Ratio (HR): Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable [54, 85] *p-Wert und Hazard Ratio kommen von verschiedenen Tests/Modellen, der Effekt der Intervention wird über das Hazard Ratio dargestellt. Daher wird die Signifikanz über das KI des HR definiert.				

Gastrointestinale Erkrankungen sind typische Nebenwirkungen einer Therapie mit ALK-Inhibitoren und wurden daher als ausgewählte UE-Kategorie im Protokoll der ALEX-Studie definiert.

Insgesamt lag die Inzidenz für Patienten mit einem UE aus der Kategorie gastrointestinale Erkrankungen bei 57,2 % im Alectinib-Arm versus 80,1 % im Crizotinib-Arm. [85] Während der Alectinib-Behandlung waren UE des Gastrointestinaltraktes fast ausschließlich (96,6 %) mild (Grad 1) oder moderat (Grad 2). Alle UE vom Schweregrad 3 im Alectinib-Arm (n = 3) waren im Studienverlauf reversibel. Es wurden im Studienverlauf in keinem der beiden Studienarme gastrointestinale UE des Schweregrades 4 oder 5 beobachtet.

Geschmacksstörungen traten bei 3,3 % der Patienten im Alectinib-Arm und 19,9 % der Patienten im Crizotinib-Arm auf. Das zeitadjustierte Risiko für das Auftreten einer Geschmacksstörung ist gemäß TTE-Analyse während der Alectinib-Behandlung signifikant erniedrigt (HR: 0,15, 95 %-KI [0,06; 0,39]; p < 0,0001). Kein UE Geschmacksstörung war schwerwiegend. [85]

Das UE Übelkeit wurde bei 15,1 % der Patienten im Alectinib-Arm und 49,0 % der Patienten im Crizotinib-Arm dokumentiert. Die TTE-Analyse zeigt ein signifikant niedrigeres zeitadjustiertes Risiko für das Auftretens von Übelkeit (HR: 0,22; 95 %-KI [0,14; 0,36]; p < 0,0001) während der Alectinib-Therapie. Grad 3 Übelkeit wurde häufiger im Crizotinib-

Arm (n = 5) als im Alectinib-Arm (n = 1) beobachtet. Im Alectinib-Arm erfüllte keine Übelkeit die Kriterien eines SUE, im Crizotinib-Arm traten 3 SUE Übelkeit auf. Alle Grad 3 UE und SUE Übelkeit waren im Studienverlauf reversibel. [85]

Die Inzidenz für Erbrechen war im Alectinib-Arm deutlich geringer als im Crizotinib-Arm (7,9 % vs. 40,4 %) Ein signifikanter Vorteil für Alectinib leitet sich aus der TTE-Analyse ab (HR: 0,15, 95 %-KI [0,08; 0,28];  $p < 0,0001$ ). Im Alectinib-Arm wurden weder Grad 3 noch SUE Erbrechen berichtet. Im Crizotinib-Arm waren sieben UE Erbrechen vom Schweregrad 3, davon waren zwei Ereignisse schwerwiegend. Alle UE und SUE Erbrechen waren reversibel. [85]

Diarrhoe trat im Studienverlauf bei 13,2 % der Patienten während der Alectinib-Therapie und bei 45,7 % der Patienten während der Crizotinib-Therapie auf. Neben diesem Vorteil zugunsten von Alectinib bei den Inzidenzen, ist auch das zeitadjustierte Risiko des Auftretens einer Diarrhoe für Alectinib erheblich erniedrigt (HR: 0,21, 95 %-KI [0,12; 0,34];  $p < 0,0001$ ). Die Inzidenz für UE Grad 3 war in beiden Armen gering (Alectinib n = 1, Crizotinib n = 3). Ein Grad 3 UE im Alectinib-Arm, das im Studienverlauf vollständig reversibel war, erfüllte die Kriterien eines SUE. Ein Grad 3 UE Diarrhoe im Crizotinib-Arm war zum aktuellsten Datenschnitt noch nicht reversibel. [85]

Obstipation trat vergleichbar häufig (Alectinib 35,5 % vs. Crizotinib 33,1 %) und mit vergleichbarem zeitadjustierten Risiko (HR: 1,06, 95 %-KI [0,72; 1,56];  $p = 0,7532$ ) in beiden Studienarmen auf. Jegliche UE Obstipation im Studienverlauf waren vom Schweregrad 1 oder 2, kein SUE Obstipation wurde berichtet. [85]

Fälle von gastrointestinaler Perforation wurden in klinischen Studien mit Crizotinib berichtet. [109] In der ALEX-Studie trat bei keinem Patienten eine gastrointestinale Perforation auf.

Gastrointestinale Erkrankungen sind für die Bewertung des Sicherheitsprofils von Arzneimitteln höchst bedeutsam, da Ereignisse dieser Kategorie den Alltag des Patienten stark beeinträchtigen und aus medizinischer Sicht (z.B. Diarrhoe und Erbrechen) oftmals mit Folgekomplikationen und Begleittherapien verbunden sind.

## b. Patienten mit hepatobiliären Laborwerterhöhungen und Hepatotoxizität– RCT

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit hepatobiliären Laborwerterhöhungen und Hepatotoxizität, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
ALEX	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio* [95 %-KI]	p-Wert
<b>Hepatobiliäre Laborwerterhöhungen</b>				
Erhöhung Aspartat-Aminotransferase (AST)	23/152 (15,1)	38/151 (25,2)	0,55 [0,33; 0,92]	0,0214
Erhöhung Alanin-Aminotransferase (ALT)	24/152 (15,8)	47/151 (31,1)	0,45 [0,27; 0,73]	0,0010
Hyperbilirubinämie	25/152 (16,4)	2/151 (1,3)	13,43 [3,18; 56,72]	< 0,0001
Erhöhung alkalische Phosphatase	6/152 (3,9)	8/151 (5,3)	0,72 [0,25; 2,06]	0,5358
Arzneimittelbedingte Leberschädigung	51/152 (33,6)	51/151 (33,8)	0,96 [0,65; 1,41]	0,8431
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar); Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar p-Wert: log-rank-Test; Hazard Ratio (HR): Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable [54, 85] *p-Wert und Hazard Ratio kommen von verschiedenen Tests/Modellen, der Effekt der Intervention wird über das Hazard Ratio dargestellt. Daher wird die Signifikanz über das KI des HR definiert.				

Hepatobiliäre Ereignisse sind häufige und erwartete Nebenwirkungen von ALK-Inhibitoren. In der Fachinformation sowohl von Alectinib als auch von Crizotinib wird Hepatotoxizität in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) beschrieben.

Eine Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase wurde bei 15,1 % der Patienten im Alectinib-Arm vs. 25,2 % der Patienten im Crizotinib-Arm dokumentiert. Das zeitadjustierte Risiko für das Auftreten dieses UE ist gemäß TTE-Analyse im Alectinib-Arm signifikant erniedrigt (HR: 0,55; 95 %-KI [0,33; 0,92];  $p = 0,0214$ ). Zusätzlich wurden im Alectinib-Arm weniger schwere AST-Erhöhungen als im Crizotinib-Arm dokumentiert (siehe Patienten mit UE Grad 3). Eine Grad 4 AST-Erhöhung trat bei einem Patienten im Alectinib-Arm und bei 2 Patienten im Crizotinib-Arm auf. Beide Grad 4 Ereignisse waren reversibel. [85] In jedem Behandlungsarm war eine Grad 4 AST-Erhöhung schwerwiegend. [85]

Auch Erhöhung der Alanin-Aminotransferase trat im Crizotinib-Arm häufiger (15,8 % vs. 31,1 %) und mit signifikant erhöhtem zeitadjustierten Risiko (HR: 0,45; 95 %-KI [0,27; 0,73];  $p = 0,0010$ ) im Vergleich zum Alectinib-Arm auf. ALT-Erhöhungen, die als Grad 3, Grad 4 oder SUE klassifiziert wurden, wurden ebenfalls in größerem Umfang im Crizotinib-Arm dokumentiert (siehe Patienten mit UE Grad 3, Patienten mit UE Grad 4, Patienten mit SUE). Alle Grad 4 UE und SUE ALT-Erhöhung waren im Studienverlauf reversibel. [85]

Die Inzidenz für Hyperbilirubinämie lag im Alectinib-Arm bei 16,4 % vs. 1,3 % im Crizotinib-Arm. Gemäß TTE-Analyse liegt ein signifikanter Nachteil im zeitadjustierten Risiko für das Auftreten von Hyperbilirubinämie zu Ungunsten von Alectinib vor (HR: 13,43; 95 %-KI [3,18; 56,72];  $p < 0,0001$ ). Kein UE Hyperbilirubinämie war vom Schweregrad 4 oder 5 oder erfüllte die Kriterien eines SUE. Insgesamt wurden bei 3 Patienten (Alectinib-Arm) erhöhte Bilirubinwerte vom Schweregrad 3 dokumentiert. Eines dieser Grad 3 UE war zum aktuellen Datenschnitt noch nicht abgeklungen, bei den übrigen Patienten waren die Laborabweichungen im Studienverlauf reversibel. [85]

Eine Erhöhung der Alkalischen Phosphatase wurde bei 3,9 % der Patienten im Alectinib-Arm und 5,3 % der Patienten im Crizotinib-Arm gemessen. Die TTE-Analyse zeigt keinen Unterschied zwischen beiden Studienarmen (HR: 0,72; 95 %-KI [0,25; 2,06];  $p = 0,5358$ ). Keines dieser Laborwertabweichungen war vom Schweregrad  $\geq 3$  oder schwerwiegend. [85]

Die Inzidenz (33,6 % vs. 33,8 %) und das zeitadjustierte Risiko (HR: 0,96; 95 %-KI [0,65; 1,41];  $p = 0,8431$ ) für arzneimittelbedingte Leberschädigung war zwischen Alectinib und Crizotinib vergleichbar. Im Alectinib-Arm waren diese jedoch bei weniger Patienten vom Schweregrad 3 (Alectinib  $n = 12$  vs. Crizotinib  $n = 20$ ) und Schweregrad 4 (Alectinib  $n = 4$  vs. Crizotinib  $n = 6$ ). Alle Grad 4 UE arzneimittelbedingte Leberschädigung im Alectinib-Arm waren im Studienverlauf reversibel. Im Crizotinib-Arm lag eine Grad 4 arzneimittelbedingte Leberschädigung noch zum aktuellen Datenschnitt vor. [85] Es liegt kein Unterschied in dem Auftreten schwerwiegender arzneimittel-induzierter Leberschädigung (definiert nach Hy's Law) vor (siehe Patienten mit AESI).

Zusammengefasst stellen UE, die die Leber betreffen, für Alectinib kein erhöhtes Sicherheitsrisiko im Vergleich zur Crizotinib-Therapie dar. Auch die Therapieabbruchrate aufgrund von Hepatotoxizität ist zwischen beiden Studienarmen vergleichbar (siehe Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE). Die Alectinib-Therapie führt bei weniger Patienten zu Transaminaseerhöhung. Ebenso sind im Alectinib-Arm weniger UE der Kategorie hepatobiliäre Laborwerterhöhungen und Hepatotoxizität von höherem Schweregrad (Grad 3 bzw. Grad 4). Unter Therapie mit Crizotinib wurde mit geringerer Inzidenz eine Erhöhung des Bilirubinwertes gemessen.

## c. Patienten mit hämatologischen Abweichungen – RCT

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit hämatologischen Abweichungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
ALEX	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio* [95 %-KI]	p-Wert
<b>Hämatologische Abweichungen</b>				
Anämie	31/152 (20,4)	9/151 (6,0)	3,56 [1,69; 7,47]	0,0003
Neutropenie	5/152 (3,3)	15/151 (9,9)	0,31 [0,11; 0,86]	0,0177
Leukopenie	5/152 (3,3)	5/151 (3,3)	1,00 [0,29; 3,45]	0,9971
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar): Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar p-Wert: log-rank-Test; Hazard Ratio (HR): Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable [54, 85] *p-Wert und Hazard Ratio kommen von verschiedenen Tests/Modellen, der Effekt der Intervention wird über das Hazard Ratio dargestellt. Daher wird die Signifikanz über das KI des HR definiert.				

Die Inzidenz für Anämie lag im Alectinib-Arm bei 20,4 % vs. 6,0 % im Crizotinib-Arm. Das zeitadjustierte Risiko für das Auftreten von Anämie ist unter Alectinib erhöht (HR: 3,56; 95 %-KI [1,69; 7,47]; p = 0,0003).

UE Anämie Grad  $\geq 3$  wurde bei 7 Patienten im Alectinib-Arm und einem Patienten im Crizotinib-Arm beobachtet. [54] Hiervon waren drei Grad 3 Anämien (Alectinib-Arm) schwerwiegend. Insgesamt trat im Studienverlauf eine Grad 4 Anämie während Alectinib-Therapie auf. Diese war nicht schwerwiegend und reversibel. [85]

Neutropenie und Leukopenie sind Laborwertabweichungen, die häufig in Crizotinib-Studien berichtet wurden und in Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Crizotinib aufgelistet sind. [109]

Neutropenien sowie dazugehörig erniedrigte Neutrophilenzahl traten im Alectinib-Arm bei 3,3 % und im Crizotinib-Arm bei 9,9 % der Patienten auf. Das zeitadjustierte Risiko für das Auftreten dieser UE ist unter Behandlung mit Alectinib signifikant erniedrigt (HR: 0,31; 95 %-KI [0,11; 0,86]; p = 0,0177).

Während Alectinib-Therapie wurden keine Laborwertabweichungen der Neutrophilenzahl bzw. Neutropenien Grad  $\geq 3$  dokumentiert. 17 Neutropenien und acht Befunde erniedrigter Neutrophilenzahl im Crizotinib-Arm wurden als Grad 3 UE klassifiziert. Zwei dieser Grad 3 UE waren zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts noch nicht abgeklungen. Ein UE erniedrigte Neutrophilenzahl im Crizotinib-Arm war vom Schweregrad 4.

Es traten keine febrilen Neutropenien oder schwerwiegenden Neutropenien auf. [85]

Leukopenie sowie dazugehörig erniedrigte Leukozytenzahl wurde mit vergleichbarer Inzidenz (Alectinib 3,3 % vs. Crizotinib 3,3 %) und vergleichbarem zeitadjustierten Risiko (HR: 1,00; 95 %-KI [0,29; 3,45];  $p = 0,9971$ ) zwischen beiden Therapien festgestellt. Außer einer Leukopenie im Crizotinib-Arm, die Grad 3 war, wurden keine Grad  $\geq 3$  UE Leukopenien im Studienverlauf dokumentiert. [85]

In der Kategorie hämatologische Laborwertabweichungen sind Nachteile für Alectinib bei Anämie und Nachteile für Crizotinib bei Neutropenie bzw. erniedrigten Werten der Neutrophilen ableitbar. Insgesamt ist der Endpunkt hämatologische Laborwertabweichungen als ausgeglichen zu bewerten.

## d. Patienten mit Erkrankungen der Haut – RCT

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen der Haut, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
ALEX	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio* [95 %-KI]	p-Wert
<b>Erkrankungen der Haut</b>				
Hautausschlag	18/152 (11,8)	14/151 (9,3)	1,26 [0,63; 2,53]	0,5185
Photosensibilität	9/152 (5,9)	0/151 (0,0)	n.e.	n.e.
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar): Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar p-Wert: log-rank-Test; Hazard Ratio (HR): Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable [54, 85] *p-Wert und Hazard Ratio kommen von verschiedenen Tests/Modellen, der Effekt der Intervention wird über das Hazard Ratio dargestellt. Daher wird die Signifikanz über das KI des HR definiert.				

Hautausschlag trat bei 11,8 % der Patienten im Alectinib-Arm und bei 9,3 % der Patienten im Crizotinib-Arm auf. Die TTE-Analyse zeigt keinen Unterschied zwischen beiden Studienarmen (HR: 1,26; 95 %-KI [0,63; 2,53]; p = 0,5185).

Alle Ereignisse Hautausschlag im Crizotinib-Arm und fast alle Ereignisse Hautausschlag im Alectinib-Arm wurden in ihrer Ausprägung als mild (Grad 1) oder moderat (Grad 2) eingestuft. [85] Zwei UE waren Grad 3 und ein SUE war Grad 4. Alle schweren und schwerwiegenden UE waren vollständig reversibel. [85]

Lichtempfindlichkeit (Photosensibilität) wurde unter Anwendung von Alectinib berichtet und ist in der Fachinformation als Nebenwirkung aufgeführt. [110] Die Inzidenz für Photosensibilität lag im Alectinib-Arm bei 5,9 %. Da im Crizotinib-Arm kein UE Photosensibilität auftrat, kann für diesen Endpunkt keine TTE-Analyse berechnet werden. Keines der dokumentierten Ereignisse war schwerwiegend oder lebensbedrohlich. Das höchstgradige UE war vom Schweregrad 3 und ist im Studienverlauf abgeklungen. [85]

Erkrankungen der Haut wurden numerisch häufiger während Alectinib-Therapie beobachtet, es lässt sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen feststellen. Zudem zeigt die qualitative Analyse der aufgetretenen Fälle kein Sicherheitsrisiko der Alectinib-Therapie; Grad 3 oder Grad 4 UE waren selten und in allen Fällen vollständig reversibel.

## e. Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen – RCT

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio* [95 %-KI]	p-Wert
<b>Kardiovaskuläre Ereignisse</b>				
Verlängerung des QT-Intervalls	0/152 (0,0)	8/151 (5,3)	n.e.	n.e.
Bradykardie	18/152 (11,8)	22/151 (14,6)	0,79 [0,42; 1,47]	0,4362
Herzinsuffizienz	0/152 (0,0)	0/151 (0,0)	n.e.	n.e.
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar); Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar p-Wert log-rank-Test; Hazard Ratio (HR): Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable [54, 85] *p-Wert und Hazard Ratio kommen von verschiedenen Tests/Modellen, der Effekt der Intervention wird über das Hazard Ratio dargestellt. Daher wird die Signifikanz über das KI des HR definiert.				

Gemäß Fachinformation werden Verlängerung des QT Intervalls, Bradykardie und Herzinsuffizienz bei Crizotinib und Bradykardie bei Alectinib unter Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ aufgeführt.

Eine Verlängerung des QT Intervalls wurde im Crizotinib-Arm bei 5,3 % der Patienten beobachtet. Das Hazard Ratio kann aufgrund der fehlenden Ereignisse im Alectinib-Arm nicht für einen Vergleich der Sicherheitsprofile beider Studienarme herangezogen werden. Bei 5 Patienten war die QT Intervall Verlängerung Grad 3. [54, 85] Zwei Grad 3 UE waren im Studienverlauf nicht abgeklungen. [85]

In der ALEX-Studie wurden bei 11,8 % der Patienten im Alectinib-Arm und bei 14,6 % der Patienten im Crizotinib-Arm Bradykardien dokumentiert. Das zeitadjustierte Risiko für das Auftreten dieses UE ist in beiden Therapieregimen vergleichbar (HR: 0,79; 95 %-KI [0,42; 1,47]; p = 0,4362). Bis auf ein UE im Crizotinib-Arm (Grad 2), waren alle Bradykardien im Studienverlauf mild (Grad 1). [85]

Herzinsuffizienz trat bei keinem Patienten im Studienverlauf auf.

Das Sicherheitsprofil in der ALEX-Studie zwischen Alectinib und Crizotinib unterscheidet sich im Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse bei der Verlängerung des QT Intervalls. Diese Verlängerung kann zu potenziell lebensbedrohlichen Re-Entrytachykardien führen.

## f. Patienten mit muskulären unerwünschten Ereignissen, Anstieg der Kreatinphosphokinase – RCT

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit muskulären unerwünschten Ereignissen, Anstieg der Kreatinphosphokinase, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
			Hazard Ratio* [95 %-KI]	p-Wert
<b>ALEX</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>		
<b>Muskuläre UE, Anstieg der Kreatinphosphokinase</b>				
Myalgie	24/152 (15,8)	3/151 (2,0)	8,39 [2,53; 27,88]	< 0,0001
Erhöhung der Kreatinin- phosphokinase	9/152 (5,9)	8/151 (5,3)	1,08 [0,42; 2,81]	0,8678
Arthralgie	16/152 (10,5)	13/151 (8,6)	1,20 [0,57; 2,49]	0,6333
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar); Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; UE: unerwünschte Ereignisse p-Wert: log-rank-Test; Hazard Ratio (HR): Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable [54, 85] *p-Wert und Hazard Ratio kommen von verschiedenen Tests/Modellen, der Effekt der Intervention wird über das Hazard Ratio dargestellt. Daher wird die Signifikanz über das KI des HR definiert.				

In der Fachinformation werden die Nebenwirkungen schwere Myalgie und Erhöhung der Kreatininphosphokinase als Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Alectinib beschrieben.

Das UE Myalgie wurde mit einer Inzidenz von 15,8 % im Alectinib-Arm und 2,0 % im Crizotinib-Arm dokumentiert. Bei der Betrachtung des zeitadjustierten Risikos des Auftretens von Myalgie (HR: 8,39; 95 %-KI [2,53; 27,88];  $p < 0,0001$ ) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Alectinib. Der Unterschied bei den Inzidenzen wird durch die Anzahl an milden (Grad 1) Myalgien hervorgerufen; Grad 2 UE wurden in vergleichbarem Umfang in beiden Armen festgestellt (Alectinib  $n = 4$  vs. Crizotinib  $n = 1$ ). Es traten weder schwere Myalgien (Grad  $\geq 3$ ) auf, noch erfüllten die Ereignisse die Kriterien eines SUE. [85] Kein Fall einer Rhabdomyolyse, eine Folgekomplikation der Myalgie, trat im Studienverlauf auf. [85]

Erhöhte Werte der Kreatininphosphokinase wurden vergleichbar häufig (Alectinib: 5,9 % vs. Crizotinib: 5,3 %) und mit vergleichbarem zeitadjustierten Risiko (HR: 1,08; 95 %-KI [0,42; 2,81];  $p = 0,8678$ ) in beiden Studienarmen gemessen. Keine dieser Laborwerterhöhungen erfüllte die Kriterien eines SUE. Bei fünf Patienten im Alectinib-Arm und zwei Patienten im Crizotinib-Arm entsprach die Erhöhung der Kreatininphosphokinase einem Grad 3 UE. Von diesen Grad 3 UE war zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts ein Ereignis im Crizotinib-Arm noch nicht abgeklungen. Die übrigen UE waren mild (Grad 1) oder moderat (Grad 2). [85]

Auch Arthralgie trat mit ähnlicher Inzidenz (Alectinib 10,5 % vs. Crizotinib 8,6 %) und vergleichbarem zeitadjustierten Risiko (HR: 1,20; 95 %-KI [0,57; 2,49];  $p = 0,6333$ ) in beiden Behandlungsregimen auf. Im Alectinib-Arm waren jegliche UE Arthralgie mild (Grad 1) oder moderat (Grad 2). Während der Crizotinib-Behandlung wurden zwei Ereignisse vom Schweregrad 3 dokumentiert; ein SUE, das sich im Studienverlauf normalisierte und ein UE, das zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts noch nicht abgeklungen war. [85]

Für UE der Kategorie muskuläre UE und Anstieg der Kreatininphosphokinase ist ein gesteigertes Risiko der Alectinib-Therapie beim Auftreten von leichten Myalgien ableitbar. Da diese UE in ihrer Ausprägung weder medizinisch bedeutsam noch patientenrelevant waren oder zum Therapieabbruch geführt haben, entsteht hierdurch kein therapielimitierendes Sicherheitsrisiko für Alectinib.

## g. Patienten mit Augenerkrankungen – RCT

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Augenerkrankungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
ALEX	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio* [95 %-KI]	p-Wert
<b>Augenerkrankungen</b>				
Sehstörung	8/152 (5,3)	35/151 (23,2)	0,20 [0,09; 0,43]	< 0,0001
Sehverschlechterung	3/152 (2,0)	18/151 (11,9)	0,16 [0,05; 0,53]	0,0006
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar): Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; p-Wert log-rank-Test; Hazard Ratio (HR): Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable [54, 85] *p-Wert und Hazard Ratio kommen von verschiedenen Tests/Modellen, der Effekt der Intervention wird über das Hazard Ratio dargestellt. Daher wird die Signifikanz über das KI des HR definiert.				

Sehstörungen sind unter ALK-Inhibitoren gehäuft beobachtete UE. Auch in der Fachinformation von Crizotinib werden Wirkungen auf das Sehvermögen in Abschnitt 4.4 als besondere Nebenwirkungen aufgelistet.

Generell traten UE der Kategorie Augenerkrankungen in der ALEX-Studie deutlich häufiger während Crizotinib-Therapie im Vergleich zur Alectinib-Therapie auf (34,4 % vs. 8,6 %). [85]

Hiervon wurden Sehstörungen bei 5,3 % der Patienten im Alectinib-Arm und 23,2 % der Patienten im Crizotinib-Arm dokumentiert. Aus der TTE-Analyse ergibt sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Alectinib (HR: 0,20, 95 %-KI [0,09; 0,43];  $p < 0,0001$ ). Keines der Ereignisse war schwer (Grad  $\geq 3$ ). [85]

Die Inzidenz für Sehverschlechterung lag im Alectinib-Arm bei 2,0 % vs. 11,9 % im Crizotinib-Arm. Neben diesem Vorteil bei den Inzidenzen, zeigt auch die TTE-Analyse einen erheblichen Vorteil der Alectinib-Behandlung (HR: 0,16; 95 %-KI [0,05; 0,53];  $p = 0,0006$ ). Alle UE Sehverschlechterung im Alectinib-Arm waren UE Grad 1. Bei einem Patienten im Crizotinib-Arm trat eine Grad 2 Sehverschlechterung auf. [85]

Die Analyse des Endpunkts Augenerkrankungen zeigt einen signifikanten Vorteil der Alectinib-Therapie; hierunter fallende UE treten in deutlich geringerem Umfang auf als unter Anwendung von Crizotinib. Da 42,3 % (n=22) der Systemorganklasse Augenerkrankungen zugeordneten UE im Crizotinib-Arm (vs. Alectinib-Arm 15,4 %; n=2) im Studienverlauf nicht reversibel waren, ist bei diesem Endpunkt von Patientenrelevanz auszugehen.

## h. Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung – RCT

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
ALEX	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio* [95 %-KI]	p-Wert
<b>Interstitielle Lungenerkrankung</b>				
Interstitielle Lungenerkrankung	4/152 (2,6)	9/151 (6,0)	0,40 [0,12; 1,31]	0,1172
Pneumonitis	3/152 (2,0)	8/151 (5,3)	0,35 [0,09; 1,33]	0,1069
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar); Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; p-Wert: log-rank-Test; Hazard Ratio (HR): Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable [54, 85] *p-Wert und Hazard Ratio kommen von verschiedenen Tests/Modellen, der Effekt der Intervention wird über das Hazard Ratio dargestellt. Daher wird die Signifikanz über das KI des HR definiert.				

Interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis sind als besondere Nebenwirkungen der Therapie beider ALK-Inhibitoren Alectinib und Crizotinib in Abschnitt 4.4 der Fachinformation zu finden.

Interstitielle Lungenerkrankung trat bei 2,6 % der Patienten im Alectinib-Arm und bei 6,0 % der Patienten im Crizotinib-Arm auf. Aus der TTE-Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien (HR: 0,40; 95 %-KI [0,12; 1,31]; p = 0,1172).

Während der Alectinib-Therapie waren alle UE interstitielle Lungenerkrankung mild (Grad 1) oder moderat (Grad 2) und im Studienverlauf vollständig reversibel. Im Crizotinib-Arm waren zwei UE vom Schweregrad 3, eine interstitielle Lungenerkrankung hatte einen fatalen Verlauf. [85]

Die Inzidenz für Pneumonitis betrug im Alectinib-Arm 2,0 % versus 5,3 % im Crizotinib-Arm. Das zeitadjustierte Risiko für das Auftreten von Pneumonitis ist in beiden Therapieregimen vergleichbar (HR: 0,35; 95 %-KI [0,09; 1,33]; p = 0,1069). Bei allen drei Patienten im Alectinib-Arm war die Pneumonitis Grad 1 oder Grad 2 und vollständig reversibel. Unter Anwendung von Crizotinib wurden auch schwere (2 UE Grad 3, im Studienverlauf reversibel) und eine fatale (Grad 5) UE Pneumonitis berichtet. [85]

Für die Endpunkte interstitielle Lungenerkrankung sowie Pneumonitis ergibt sich aus der TTE-Analyse kein Unterschied zwischen Alectinib und Crizotinib. Dennoch lassen sich numerische Vorteile für Alectinib aus den Inzidenzen und der Verteilung auf die Schweregrade ableiten.

## i. Patienten mit abnormaler Nierenfunktion – RCT

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit abnormaler Nierenfunktion, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
ALEX	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio* [95 %-KI]	p-Wert
<b>Abnormale Nierenfunktion</b>				
Erhöhung Kreatinin (Blut)	13/152 (8,6)	11/151 (7,3)	1,10 [0,49; 2,46]	0,8182
Verminderte Kreatinin- Clearance	1/152 (0,7)	0/151 (0,0)	n.e.	n.e.
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar): Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar p-Wert: log-rank-Test; Hazard Ratio (HR): Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable [54, 85] *p-Wert und Hazard Ratio kommen von verschiedenen Tests/Modellen, der Effekt der Intervention wird über das Hazard Ratio dargestellt. Daher wird die Signifikanz über das KI des HR definiert.				

Erhöhte Kreatininwerte im Blut wurden vergleichbar häufig (Alectinib: 8,6 % vs. Crizotinib: 7,3 %) und mit vergleichbarem zeitadjustierten Risiko (HR: 1,10; 95 %-KI [0,49; 2,46];  $p = 0,8182$ ) in beiden Studienarmen gemessen. Während Alectinib-Therapie und Crizotinib-Therapie wurde bei je einem Patienten ein erhöhter Kreatininwert Grad 3 dokumentiert. Bei beiden war das UE nicht schwerwiegend, im Alectinib-Arm normalisierte sich der Kreatininwert im Studienverlauf, im Crizotinib-Arm war das UE zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts noch nicht abgeklungen. Daneben wurde ein UE erhöhter Kreatininwert im Blut dem Schweregrad 4 zugeordnet (Alectinib-Arm, SUE, reversibel) und ein UE hatte einen fatalen Verlauf (Alectinib-Arm, siehe Patienten mit Grad 5 UE). [85]

Die Inzidenz für das UE verminderte Kreatinin-Clearance lag bei 0,7 % im Alectinib-Arm vs. 0,0 % im Crizotinib-Arm. Das Hazard Ratio ist für dieses UE nicht bewertbar. Das aufgetretene UE verminderte Kreatinin-Clearance im Alectinib-Arm war mild (Grad 1) und normalisierte sich im Studienverlauf. [85]

Erkrankungen der Nieren und Harnwege wurden im Rahmen der durch die Zulassungserweiterung von Alectinib aktualisierten Fachinformation als häufige Nebenwirkung der Alectinib-Therapie in Abschnitt 4.8 aufgenommen. Es wurden keine Pharmakovigilanz-Maßnahmen seitens Zulassungsbehörden gefordert; Nierenerkrankungen sind weder als besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in der Fachinformation aufgelistet, noch als Risiko im RMP definiert. Im Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege liegt kein medizinisches Therapierisiko der Alectinib-Therapie vor.

## j. Patienten mit Erkrankungen des Nervensystems – RCT

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen des Nervensystems, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio* [95 %-KI]	p-Wert
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
Schwindel	12/152 (7,9)	22/151 (14,6)	0,52 [0,26; 1,06]	0,0666
Schlaflosigkeit	16/152 (10,5)	9/151 (6,0)	1,69 [0,75; 3,82]	0,2039
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar): Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar p-Wert: log-rank-Test; Hazard Ratio (HR): Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable [54, 85] *p-Wert und Hazard Ratio kommen von verschiedenen Tests/Modellen, der Effekt der Intervention wird über das Hazard Ratio dargestellt. Daher wird die Signifikanz über das KI des HR definiert.				

Schwindel wurde im Alectinib-Arm seltener als im Crizotinib-Arm (7,9 % vs. 14,6 %) berichtet. Die TTE-Analyse zeigt in beiden Studienarmen ein vergleichbares zeitadjustiertes Risiko für das Auftreten dieses Ereignisses (HR: 0,52, 95 %-KI [0,26; 1,06]; p = 0,0666). Jegliche UE Schwindel waren vom Grad 1 oder 2. [85]

Die Inzidenz für Schlaflosigkeit betrug 10,5 % während der Alectinib-Therapie und 6,0 % während der Crizotinib-Therapie. Mit einem Hazard Ratio von 1,69 (95 %-KI [0,75; 3,82]) und einem p-Wert von 0,2039 ist das Risiko für das Auftreten von Schlaflosigkeit in beiden Studienarmen ausgeglichen. Kein UE Schlaflosigkeit war vom Schweregrad 3. [85]

Für die Kategorie Erkrankungen des Nervensystems lassen sich keine unterschiedlichen Sicherheitssignale in beiden Therapieregimen feststellen.

k. Patienten mit allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – RCT

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
ALEX	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio* [95 %-KI]	p-Wert
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
Fatigue	30/152 (19,7)	25/151 (16,6)	1,23 [0,72; 2,10]	0,4384
Periphere Ödeme	26/152 (17,1)	46/151 (30,5)	0,52 [0,32; 0,84]	0,0065
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar): Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar p-Wert log-rank-Test; Hazard Ratio (HR): Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable [54, 85] *p-Wert und Hazard Ratio kommen von verschiedenen Tests/Modellen, der Effekt der Intervention wird über das Hazard Ratio dargestellt. Daher wird die Signifikanz über das KI des HR definiert.				

Fatigue trat mit vergleichbarer Inzidenz (Alectinib: 19,7 % vs. Crizotinib: 16,6 %) und vergleichbarem zeitadjustierten Risiko (HR: 1,23, 95 %-KI [0,72; 2,10];  $p = 0,4384$ ) in beiden Armen der ALEX-Studie auf. Ein UE Fatigue (Alectinib-Arm) war vom Schweregrad 3, nicht schwerwiegend und im Studienverlauf nicht abklingend. Alle übrigen UE Fatigue waren mild (Grad 1) oder moderat (Grad 2). [85]

Periphere Ödeme wurden bei 17,1 % der Patienten während Alectinib-Behandlung und 30,5 % der Patienten während Crizotinib-Behandlung berichtet. Das zeitadjustierte Risiko für das Auftreten dieses UE ist für die Therapie mit Alectinib signifikant erniedrigt (HR: 0,52; (95 %-KI [0,32; 0,84];  $p = 0,0180$ ). Bis auf ein UE im Crizotinib-Arm (Schweregrad 3, nicht schwerwiegend und im Studienverlauf abklingend) waren alle peripheren Ödeme im Studienverlauf Grad 1 oder Grad 2 UE. [85].

Gastrointestinale Erkrankungen, wie Diarrhoe oder Stomatitis, die oftmals mit einer Mangelversorgung des Organismus einhergehen, sind typische Nebenwirkungen einer klassischen onkologischen Behandlung. Zudem sind viele Krebspatienten von Kachexie, einem pathologischen Gewichtsverlust, betroffen. Beide Komplikationen erschweren eine effektive und erfolgreiche Tumorthherapie.

Im Gegensatz hierzu wird unter Alectinib eine Gewichtserhöhung bei den Patienten beobachtet und in der aktuellen Fachinformation als sehr häufige Nebenwirkung in Abschnitt 4.8 aufgenommen. Im Studienverlauf wurde eine Gewichtserhöhung bei 9,2 % der Patienten im Alectinib-Arm dokumentiert. Kein Patient im Crizotinib-Arm nahm an Gewicht zu. [85]

Da Ödeme (Alectinib: 23,0 % vs. Crizotinib: 36,4 %) sowie periphere Ödeme (s.o.) mit deutlich geringerer Inzidenz im Alectinib-Arm auftraten, ist die Gewichtserhöhung keine Folge vermehrter Wassereinlagerung im Gewebe. [85] Wassereinlagerungen können je nach Schwere der Ausprägung schmerzhaft sein, die Bewegungsfreiheit einschränken oder

Folgeerkrankungen wie beispielsweise die Stauungsdermatitis bei Unterschenkelödemen nach sich ziehen. Da die Gewichtserhöhung mit keinen medizinischen Folgen einhergeht, ist diese vielmehr als eher vorteilhafte Begleiterscheinung im Rahmen einer onkologischen Behandlung zu werten. Die Betrachtung der Systemorganklasse Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigt keine Sicherheitssignale, die nachteilig für eine Alectinib-Therapie sind. Vielmehr lässt sich ein deutlicher Vorteil für das verminderte Auftreten von peripheren Ödemen für Alectinib versus Crizotinib feststellen.

*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 randomisierte kontrollierte Studie für die Nutzenbewertung vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Eine detaillierte Übersicht der a priori geplanten und post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Trennpunkten befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5.

Bezogen auf die Kategorien des IQWiG („Beleg“ für eine Interaktion bei einem p-Wert von  $\leq 0,05$ ) ergeben sich auf der Ebene „Beleg“ 15 signifikante Interaktionstests. Damit liegt die Anzahl der Belege unterhalb der Anzahl der zu erwartenden 17 falsch positiven Testergebnisse (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Um von bedeutsamen Interaktionen zu sprechen, müssen weitere Aspekte auf Ebene der Einzelvariablen gegeben sein. Da für keine der Subgruppen eine medizinisch-biologische Rationale für die aufgetretenen Interaktionen vorliegt, sind die Ergebnisse als Zufallsfunde zu betrachten.

Tabelle 4-70: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartender Zufallsbefunde bei verschiedenen, gegebenen Signifikanzniveaus

Subgruppe	Endpunkt	Interaktionstest p-Werte ( $p \leq 0,05$ )	Anzahl Interaktionen $p < 0,05$	
			Beobachtet	Erwartet
<b>Geschlecht</b>	Schlafstörungen (PRO C30)	0,0220	<b>5</b>	<b>3,55</b>
	Periphere Neuropathie (PRO LC13)	0,0224		
	Patienten mit UE	0,0259		
	Übelkeit (UE)	0,0496		
	Arzneimittelbedingte Leberschädigung (UE)	0,0045		
<b>Alter</b>	Diarrhoe (PRO C30)	0,0198	3	3,35
	Patienten mit UE Grad 4	0,0175		
	Übelkeit (UE)	0,0355		
<b>Ethnische Zugehörigkeit</b>	Sonstige Schmerzen (PRO LC13)	0,0428	1	1,8
<b>Geographische Region</b>	Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS	0,0014	2	2,45
	Fatigue (UE)	0,0162		
<b>ECOG-PS</b>	Patienten mit UE $\geq$ Grad 3	0,0104	<b>2</b>	<b>1,15</b>
	Patienten mit UE Grad 3	0,0465		
<b>Frühere Strahlentherapie des Gehirns</b>	-	-	0	1,75
<b>ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (nach IRC)</b>	Appetitverlust (PRO C30)	0,0092	2	1,5
	Emotionale Funktion (QoL C30)	0,0380		
<b>Raucherstatus</b>	-	-	0	1,55
p-Wert (Interaktionstest): Likelihood-Ratio-Test Quelle: [85]				

Für die Subgruppe „Geschlecht“ wurden 71 Subgruppentests durchgeführt, für die Subgruppe „Alter“ 67, für „ethnische Zugehörigkeit“ 36, für „geographische Region“ 49, für den „ECOG-PS“ 23, für die Subgruppe „frühere Strahlentherapie des Gehirns“ 35, für „ZNS-Metastasen zu Studienbeginn“ 30 und für „Raucherstatus“ 31 Subgruppentests. Die jeweils zufällig erwartete Anzahl an positiven Interaktionen ist in Tabelle 4-70 in Spalte 5 „Anzahl Interaktionen  $p < 0,05$ : Erwartet“ dargestellt (Anzahl Tests x 0,05).

### **Subgruppen mit mehr signifikanten Interaktionstests als zufällig erwartet**

Im Folgenden wird zunächst auf solche Subgruppen eingegangen, bei denen sich im Vergleich von erwarteter und tatsächlicher Anzahl an Interaktionen eine überzufällige Häufung zeigt (Geschlecht und ECOG-PS).

#### *Geschlecht*

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Geschlecht zeigen sich Interaktionen mit der Symptomskala „Schlafstörungen“ des EORTC-QLQ-C30, der Symptomskala „periphere Neuropathie“ des EORTC-QLQ-LC13 und den Verträglichkeitsendpunkten „Patienten mit UE“, „Patienten mit Übelkeit“ und „Patienten mit arzneimittelbedingter Leberschädigung“.

Die Anzahl der Effektmodifikationen (5) liegt über der Anzahl der rein zufällig zu erwarteten Anzahl an Interaktionen (3,55).

Die einzelnen Effekte sind aufgeführt in Tabelle 4-72 (EORTC-QLQ-C30 – Schlafstörungen), Tabelle 4-75 (EORTC-QLQ-LC13 – Periphere Neuropathie), Tabelle 4-78 (Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)), Tabelle 4-82 (Patienten mit Übelkeit) und Tabelle 4-83 (Patienten mit arzneimittelbedingter Leberschädigung).

Die Subgruppenanalysen der Symptomskalen „Schlafstörungen“ des EORTC-QLQ-C30 und „periphere Neuropathie“ des EORTC-QLQ-LC13 zeigen jeweils für männliche Patienten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Alectinib. In der Gesamtpopulation zeigt sich für beide Symptome kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Subgruppenanalysen der Verträglichkeitsendpunkte ergeben für „Patienten mit UE“ einen statistisch signifikanten Vorteil für weibliche Patienten und für „Patienten mit Übelkeit“ statistisch signifikante Vorteile für männliche und weibliche Patienten unter Alectinib. In der Gesamtpopulation zeigt sich für beide Verträglichkeitsendpunkte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Alectinib. Für „Patienten mit arzneimittelbedingter Leberschädigung“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter Alectinib für weibliche Patienten. Der Effekt für männliche Patienten ist entgegengesetzt-gerichtet und statistisch signifikant zuungunsten von Alectinib. In der Gesamtpopulation zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Bei der Differenzierung nach Geschlecht wurden bei NSCLC Patienten Unterschiede in Bezug auf das Überleben beobachtet (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Jedoch zeigt sich aufgrund der vereinzelt Interaktionen in Bezug auf das Geschlecht und fehlenden weiteren Interaktionen bei den Symptomen und den Verträglichkeitsendpunkten kein einheitliches Muster. Die statistisch ermittelten Effekte für das Merkmal Geschlecht zeigen aus medizinischer Sicht keinen Anhalt für eine Interaktion. Das Subgruppenmerkmal Geschlecht wird deshalb nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

### *ECOG-PS*

Für das Subgruppenmerkmal ECOG-PS zeigen sich Interaktionen in den Verträglichkeitsendpunkten „Patienten mit UE  $\geq$  Grad 3“ und „Patienten mit UE Grad 3“.

Die Anzahl der Effektmodifikationen (2) liegt über der Anzahl der rein zufällig zu erwarteten Anzahl an Interaktionen (1,15).

Die einzelnen Effekte sind in

Tabelle 4-79 (Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) Grad  $\geq$  3) und Tabelle 4-80 (Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) Grad 3) dargestellt.

Die Subgruppenanalysen der Verträglichkeitsendpunkte „Patienten mit UE  $\geq$  Grad 3“ und „Patienten mit UE Grad 3“ zeigen jeweils für Patienten mit ECOG-PS 0 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Alectinib. In der Gesamtpopulation zeigt sich für beide Verträglichkeitsendpunkte kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Es zeigten sich keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte, deshalb wird der ECOG-PS nicht als relevanter Effektmodifikator eingestuft. Auch aus klinischer Sicht lässt sich basierend auf den statistischen Ergebnissen kein systematischer Effekt erkennen.

### **Subgruppen mit weniger signifikanten Interaktionstests als zufällig erwartet**

Es erfolgt im Sinne einer vollständigen Darstellung eine kurze Beschreibung all jener Subgruppen, die weniger signifikante Interaktionstests aufweisen als zufällig zu erwarten sind.

#### *Alter*

Das Subgruppenmerkmal Alter weist Interaktionen in der Symptomskala „Diarrhoe“ des EORTC-QLQ-C30 und in den Verträglichkeitsendpunkten „Patienten mit UE Grad 4“ und „Patienten mit Übelkeit“ auf.

Die Anzahl der Effektmodifikationen (3) entspricht der Anzahl der rein zufällig zu erwartenden Anzahl an Interaktionen (3,35).

Die einzelnen Effekte sind in Tabelle 4-73 (EORTC-QLQ-C30 – Diarrhoe), Tabelle 4-81 (Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) Grad 4) und Tabelle 4-82 (Patienten mit Übelkeit) aufgeführt. Es zeigen sich keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte, deshalb wird das Alter nicht als relevanter Effektmodifikator eingestuft.

#### *Ethnische Zugehörigkeit*

Für das Subgruppenmerkmal ethnische Zugehörigkeit zeigt sich eine Interaktion in der Symptomskala „sonstige Schmerzen“ des EORTC-QLQ-LC13.

Es werden weniger Effektmodifikationen (1) beobachtet, als rein zufällig zu erwarten sind (1,8).

Die einzelnen Effekte sind aufgeführt in Tabelle 4-76 (EORTC-QLQ-LC13 – Sonstige Schmerzen). Es zeigen sich keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte, deshalb wird die ethnische Zugehörigkeit nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

#### *Geographische Region*

Das Subgruppenmerkmal geographische Region weist Interaktionen im Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS und dem Verträglichkeitsendpunkte „Patienten mit Fatigue“ auf.

Die Anzahl der Effektmodifikationen (2) entspricht der Anzahl der rein zufällig zu erwartenden Anzahl an Interaktionen (2,45).

Die einzelnen Effekte sind in Tabelle 4-71 (Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS) und Tabelle 4-84 (Patienten mit Fatigue) aufgeführt. Es zeigen sich keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte, deshalb wird die geographische Region nicht als relevanter Effektmodifikator eingestuft.

#### *Frühere Strahlentherapie des Gehirns*

Für das Subgruppenmerkmal frühere Strahlentherapie des Gehirns zeigen sich keine Interaktionen, die Anhalt auf eine relevante Effektmodifikation geben.

#### *ZNS-Metastasen zu Studienbeginn*

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals ZNS-Metastasen zu Studienbeginn zeigen sich Interaktionen in der Symptomskala „Appetitverlust“ und der Funktionsskala „emotionale Funktion“ des EORTC-QLQ-C30.

Die Anzahl der Effektmodifikationen (2) entspricht der Anzahl der rein zufällig zu erwartenden Anzahl an Interaktionen (1,5).

Die einzelnen Effekte sind aufgeführt in Tabelle 4-74 (EORTC-QLQ-C30 – Appetitverlust) und Tabelle 4-77 (EORTC-QLQ-C30 – Emotionale Funktion). Es zeigen sich keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte, deshalb wird das Subgruppenmerkmal ZNS-Metastasen zu Studienbeginn nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

#### *Raucherstatus*

Für das Subgruppenmerkmal Raucherstatus zeigen sich keine Interaktionen, die Anhalt auf eine relevante Effektmodifikation geben.

**Fazit**

Nach aktuellem medizinischen Wissensstand und statistischer Beurteilung können die Ergebnisse der Subgruppenanalyse als zufällig eingestuft werden. Es ergibt sich keine Subgruppe, die konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit und/oder Veränderung der Lebensqualität aufweist. Insbesondere wird beim Gesamtüberleben keine Interaktion beobachtet. Subgruppenanalysen zeigen dabei ferner, dass die Wirksamkeit unabhängig ist von Geschlecht, Alter, ethnischer Zugehörigkeit, geographischer Region, ECOG-PS und anderer Risikofaktoren (frühere Strahlentherapie des Gehirns, ZNS-Metastasen zu Studienbeginn und Raucherstatus).

Da nur eine randomisierte kontrollierte Studie für die Nutzenbewertung vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

**4.3.1.3.2.1 Morbidität**

Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
<b>Geographische Region</b>						
Westeuropa	10/30 (33,3)	n.e. [7,7; n.e.]	8/28 (28,6)	n.e. [16,2; n.e.]	1,16 [0,46; 2,95] 0,7477	0,0014
USA	1/11 (9,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	7/13 (53,8)	3,8 [1,0; n.e.]	0,06 [ $< 0,01$ ; 0,56] 0,0024	
Asien	12/67 (17,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	7/57 (12,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,43 [0,56; 3,64] 0,4501	
Andere	4/44 (9,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	16/53 (30,2)	20,3 [9,3; n.e.]	0,20 [0,07; 0,61] 0,0020	
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar); Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar p-Wert (Interaktionstest): Likelihood-Ratio-Test [54, 85]						

Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Schlafstörungen erhoben mittels EORTC-QLQ-C30, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALEX	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	Inter- aktionstest p-Wert
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	10/68 (14,7)	25,8 [25,8; n.e.]	20/64 (31,3)	12,8 [6,2; n.e.]	0,38 [0,18; 0,83] 0,0111	0,0220
Weiblich	24/84 (28,6)	n.e. [10,9; n.e.]	17/87 (19,5)	n.e. [12,6; n.e.]	1,31 [0,7; 2,43] 0,3994	
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar); Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar p-Wert (Interaktionstest): Likelihood-Ratio-Test [54, 85]						

Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Diarrhoe erhoben mittels EORTC-QLQ-C30, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALEX	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	Inter- aktionstest p-Wert
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	28/115 (24,3)	n.e. [14,5; n.e.]	61/118 (51,7)	1,9 [1,0; 2,9]	0,23 [0,14; 0,36] < 0,0001	0,0198
≥ 65 Jahre	14/37 (37,8)	19,2 [4,7; n.e.]	12/33 (36,4)	5,6 [2,8; n.e.]	0,67 [0,30; 1,47] 0,3145	
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar); Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar p-Wert (Interaktionstest): Likelihood-Ratio-Test [54, 85]						

Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Appetitverlustes erhoben mittels EORTC-QLQ-C30, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALEX	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
<b>ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (nach IRC)</b>						
Ja	8/64 (12,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	24/58 (41,4)	5,4 [1,7; 15,0]	0,21 [0,09; 0,48] < 0,0001	0,0092
Nein	24/88 (27,3)	22,1 [13,9; n.e.]	24/93 (25,8)	20,3 [10,2; n.e.]	0,72 [0,41; 1,26] 0,2515	
IRC: unabhängiges, verblindetes Reviewkomitee; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar); Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar p-Wert (Interaktionstest): Likelihood-Ratio-Test [54, 85]						

Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der peripheren Neuropathie erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALEX	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	14/68 (20,6)	n.e. [5,5; n.e.]	27/64 (42,2)	4,3 [1,6; 12,2]	0,42 [0,22; 0,80] 0,0065	0,0224
Weiblich	40/84 (47,6)	5,1 [2,8; 9,9]	35/87 (40,2)	7,9 [2,6; 12,0]	0,98 [0,62; 1,55] 0,9461	
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar); Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar p-Wert (Interaktionstest): Likelihood-Ratio-Test [54, 85]						

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der sonstigen Schmerzen erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALEX	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
<b>Ethnische Zugehörigkeit</b>						
Asiatisch	23/69 (33,3)	n.e. [14,8; n.e.]	32/69 (46,4)	6,2 [3,8; 11,1]	0,55 [0,32; 0,95] 0,0268	0,0428
Nicht-asiatisch	22/83 (26,5)	16,3 [4,4; n.e.]	18/82 (22,0)	14,6 [7,4; n.e.]	1,27 [0,68; 2,37] 0,4585	
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar); Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar p-Wert (Interaktionstest): Likelihood-Ratio-Test [54, 85]						

#### 4.3.1.3.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion erhoben mittels EORTC-QLQ-C30, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ALEX	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
<b>ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (nach IRC)</b>						
Ja	10/64 (15,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	19/58 (32,8)	10,3 [8,4; n.e.]	0,40 [0,19; 0,87] 0,0175	0,0380
Nein	30/88 (34,1)	14,0 [8,3; n.e.]	22/93 (23,7)	n.e. [7,2; n.e.]	1,13 [0,65; 1,96] 0,6668	
IRC: unabhängiges, verblindetes Reviewkomitee; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar); Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar p-Wert (Interaktionstest): Likelihood-Ratio-Test [54, 85]						

**4.3.1.3.2.3 Verträglichkeit**

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
ALEX	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
<b>Patienten mit UE</b>				
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	65/68 (95,6)	60/64 (93,8)	0,84 [0,59; 1,19] 0,3578	0,0259
Weiblich	82/84 (97,6)	87/87 (100)	0,50 [0,37; 0,68] < 0,0001	
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse p-Wert (Interaktionstest): Likelihood-Ratio-Test [54, 85]				

Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) Grad  $\geq 3$ , aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
ALEX	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
<b>Patienten mit UE Grad <math>\geq 3</math></b>				
<b>ECOG-PS</b>				
0	13/43 (57,4)	31/54 (30,2)	0,36 [0,19; 0,71] 0,0020	0,0104
1	50/99 (44,8)	39/87 (50,5)	1,15 [0,76; 1,75] 0,5130	
2	5/10 (70,0)	7/10 (50,0)	0,91 [0,28; 2,92] 0,8761	
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse p-Wert (Interaktionstest): Likelihood-Ratio-Test [54, 85]				

Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) Grad 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
ALEX	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
<b>Patienten mit UE Grad 3</b>				
<b>ECOG-PS</b>				
0	10/43 (23,3)	24/54 (44,4)	0,37 [0,17; 0,79] 0,0080	0,0465
1	36/99 (36,4)	29/87 (33,3)	1,09 [0,67; 1,78] 0,7348	
2	3/10 (30,0)	5/10 (50,0)	0,68 [0,16; 2,90] 0,6011	
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse p-Wert (Interaktionstest): Likelihood-Ratio-Test [54, 85]				

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) Grad 4, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
ALEX	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
<b>Patienten mit UE Grad 4</b>				
<b>Alter</b>				
< 65 Jahre	13/115 (11,3)	7/118 (5,9)	1,90 [0,76; 4,75] 0,1653	0,0175
≥ 65 Jahre	1/37 (2,7)	5/33 (15,2)	0,17 [0,02; 1,44] 0,0638	
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse p-Wert (Interaktionstest): Likelihood-Ratio-Test [54, 85]				

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Übelkeit, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
ALEX	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	11/68 (16,2)	23/64 (35,9)	0,39 [0,19; 0,81] 0,0088	0,0496
Weiblich	12/84 (14,3)	51/87 (58,6)	0,15 [0,08; 0,29] < 0,0001	
<b>Alter</b>				
< 65 Jahre	20/115 (17,4)	53/118 (44,9)	0,29 [0,17; 0,49] < 0,0001	0,0355
≥ 65 Jahre	3/37 (8,1)	21/33 (63,6)	0,08 [0,02; 0,28] < 0,0001	
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse p-Wert (Interaktionstest): Likelihood-Ratio-Test [54, 85]				

Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit arzneimittelbedingter Leberschädigung, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
ALEX	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	28/68 (41,2)	16/64 (25,0)	1,85 [1,00; 3,42] 0,0449	0,0045
Weiblich	23/84 (27,4)	35/87 (40,2)	0,58 [0,34; 0,98] 0,0396	
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse p-Wert (Interaktionstest): Likelihood-Ratio-Test [54, 85]				

Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Fatigue, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
ALEX	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
<b>Geographische Region</b>				
Westeuropa	4/30 (13,3)	7/28 (25,0)	0,54 [0,16; 1,85] 0,3211	0,0162
USA	3/11 (27,3)	8/13 (61,5)	0,35 [0,09; 1,34] 0,1101	
Asien	15/67 (22,4)	4/57 (7,0)	3,51 [1,16; 10,59] 0,0174	
Andere	8/44 (18,2)	6/53 (11,3)	1,63 [0,56; 4,70] 0,3631	
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse p-Wert (Interaktionstest): Likelihood-Ratio-Test [54, 85]				

#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

#### **Mortalität**

##### *Gesamtüberleben (OS)*

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren unter Alectinib 23,0 % der Patienten verstorben und unter Crizotinib 26,5 %. Das mediane Überleben wurde weder im Alectinib-Arm noch im Crizotinib-Arm erreicht. Der Unterschied war nicht signifikant (HR: 0,76; 95 %-KI [0,48; 1,20];  $p = 0,2405$ ).

#### **Morbidität**

##### *Progressionsfreies Überleben*

Gemäß IRC trat bei 41,4 % der Patienten im Alectinib-Arm und bei 60,9 % der Patienten im Crizotinib-Arm ein PFS-Ereignis auf. Das mediane PFS betrug 25,7 Monate unter Alectinib (95 %-KI [19,9; n.e.]) und 10,4 Monate unter Crizotinib (95 %-KI [7,7; 14,6]). Das Risiko für das Auftreten eines PFS-Ereignisses war im Alectinib-Arm signifikant um 50 % geringer als im Crizotinib-Arm (HR: 0,50; 95 %-KI [0,36; 0,70];  $p < 0,0001$ ). Durch Alectinib wurde das PFS (IRC basiert) somit statistisch signifikant um 15,3 Monate verlängert und hat sich im Vergleich zu Crizotinib mehr als verdoppelt.

Die unstratifizierte Analyse und auch die Prüfarzt-basierte Auswertung des PFS bestätigen dieses Ergebnis.

Die mediane Zeit bis zur medikamentösen oder radiologischen Folgetherapie betrug unter Crizotinib 18,5 Monate (95 %-KI [15,0; n.e.]), unter Alectinib war sie zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch nicht erreicht (95 %-KI [n.e.; n.e.]). Durch Alectinib wurde die Zeit bis zur medikamentösen oder radiologischen Folgetherapie statistisch signifikant verlängert (HR: 0,59 95 %-KI [0,40; 0,85];  $p = 0,0042$ ).

##### *Zeit bis zum ZNS-Progress*

In der ITT-Population wurden unter Alectinib deutlich weniger Progression dokumentiert (11,8 %) als unter Crizotinib (45,0 %) (IRC basiert, nach RECIST). Das Risiko eines ZNS-Progresses unter Behandlung mit Alectinib war statistisch signifikant um 84 % reduziert (HR: 0,16, 95 %-KI [0,10; 0,28];  $p < 0,0001$ ).

Bei Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (CITT) war der Anteil der Patienten mit einem ZNS-Progress unter Alectinib ebenfalls deutlich geringer (18,8 %) als unter Crizotinib (56,9 %). Durch die Behandlung mit Alectinib wurde das Risiko eines ZNS-Progresses für Patienten mit ZNS-Metastasen bei Studienbeginn um 81 % reduziert (HR: 0,19, 95 %-KI [0,09; 0,37];  $p < 0,0001$ ). Eine Auswertung nach RANO Kriterien bestätigte das Ergebnis in dieser Patientengruppe (HR: 0,20, 95 %-KI [0,09; 0,42];  $p < 0,0001$ ).

Auch in der Analysepopulation der Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (WCITT) kam es unter Alectinib (6,8 %) bei deutlich weniger Patienten zu einem ZNS-Progress als unter Crizotinib (37,6 %). Durch die Behandlung mit Alectinib wurde das Risiko eines ZNS-Progresses um 86 % reduziert (HR: 0,14, 95 %-KI [0,06; 0,32],  $p < 0,0001$ ).

### *ZNS-Ansprechen*

Ein patientenrelevanter Vorteil einer Behandlung mit Alectinib gegenüber Crizotinib zeigt sich auch im klinisch beeindruckenden Ansprechen von ZNS-Metastasen (IRC basiert, nach RECIST). Die objektive ZNS-Ansprechrates wurde für die CITT-Population und die mCITT-Population bewertet.

Die objektive ZNS-Ansprechrates beträgt unter Alectinib 59,4 % bei Patienten der CITT-Population und 81 % bei Patienten der mCITT-Population. Unter Crizotinib waren es jeweils 25,9 % (CITT) und 50,0 % (mCITT). Der Behandlungseffekt durch Alectinib war für die CITT-Populationen statistisch signifikant (CITT: RR: 2,28; 95 %-KI [1,41; 3,69],  $p = 0,0008$ ; mCITT: RR: 1,72; 95 %-KI [0,80; 3,72],  $p = 0,1663$ ).

In der Population der Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (CITT, messbare und nicht-messbare ZNS-Metastasen nach RECIST Version 1.1) erreichten unter Alectinib 45,3 % der Patienten ein komplettes und 14,1 % ein partielles ZNS-Ansprechen. Unter Crizotinib waren dies nur 8,6 % mit einem kompletten und 17,2 % mit einem partiellen ZNS-Ansprechen. In dieser Analysepopulation war der Anteil der Patienten, deren ZNS-Metastasen unter der Therapie mit Crizotinib maximal stabil waren oder progredient wurden, mit 55,2 % bzw. 10,3 % deutlich höher als der Anteil unter der Behandlung mit Alectinib (25,0 % bzw. 6,3 %).

Die Ergebnisse zur besten ZNS-Gesamtansprechrates zeigen, dass unter Alectinib bei 38,1 % der Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (mCITT) ein komplettes Ansprechen gemessen wurde, unter Crizotinib war dies nur bei 4,5 % der Patienten der Fall. In dieser Analysepopulation war der Anteil der Patienten, deren messbare ZNS-Metastasen unter der Therapie mit Crizotinib maximal stabil waren oder progredient wurden, mit 31,8 % bzw. 13,6 % deutlich höher als der Anteil unter der Behandlung mit Alectinib (4,8 % bzw. 9,5 %).

Die mediane Dauer des ZNS-Ansprechens in der CITT-Population wurde unter Alectinib noch nicht erreicht. Das untere Konfidenzintervall betrug bereits 17,3 Monate. Unter Crizotinib betrug die mediane Dauer des ZNS-Ansprechens 3,7 Monate (95 %-KI [3,2; 6,8]).

Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Alectinib (HR: 0,23; 95 %-KI [0,10; 0,53];  $p = 0,0002$ ). In der mCITT-Population betrug die mediane Dauer des ZNS-Ansprechens unter Alectinib 17,3 Monate (95 %-KI [14,8; n.e.]) und unter Crizotinib 5,5 Monate (95 %-KI [2,1; 17,3]). Der numerische Vorteil unter Alectinib war nicht statistisch signifikant (HR: 0,43; 95 %-KI [0,15; 1,24];  $p = 0,1084$ ).

### *Tumoransprechen*

Unter Alectinib zeigten 78,9 % der Patienten ein objektives Ansprechen (IRC basiert), unter Crizotinib 72,2 % der Patienten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist trotz numerischen Vorteils unter Alectinib nicht statistisch signifikant (RR: 1,10; 95 %-KI [0,96; 1,24];  $p = 0,1655$ ).

Die Ergebnisse zur besten Gesamtansprechrates (IRC basiert) zeigen, dass unter Alectinib bei doppelt so vielen Patienten (12,5 %) ein komplettes Ansprechen gemessen wurde wie unter Crizotinib (6,0 %). Gleichzeitig war der Anteil der Patienten mit partiellem Ansprechen zwischen Alectinib und Crizotinib vergleichbar. Unter Crizotinib hatten 17,2 % der Patienten eine stabile Erkrankung und 8,6 % wurden progredient, unter Alectinib waren es jeweils 8,6 %.

Die mediane Dauer des Ansprechens wurde unter Alectinib nicht erreicht. Das untere Konfidenzintervall betrug 24,0 Monate. Im Vergleich dazu war die mediane Dauer des Ansprechens unter Crizotinib mit 11,1 Monate wesentlich kürzer. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Alectinib (HR: 0,36; 95 %-KI [0,24; 0,56];  $p < 0,0001$ ).

### *Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS*

Die Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS war statistisch signifikant zugunsten von Alectinib (HR: 0,59; 95 %-KI [0,36; 0,97];  $p = 0,0368$ ).

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS wurde weder unter Alectinib noch unter Crizotinib erreicht. Unter Alectinib trat bei weniger Patienten ein Ereignis auf als unter Crizotinib (17,8 % vs. 25,2 %).

### *Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30*

Für Patienten unter Behandlung mit Alectinib war die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Diarrhoe in der stratifizierten Analyse signifikant länger als für Patienten im Crizotinib-Arm (HR: 0,28; 95 %-KI [0,19; 0,42];  $p < 0,0001$ ). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug unter Alectinib 21,0 Monate (95 %-KI [12,8; n.e.]) und unter Crizotinib 2,7 Monate (95 %-KI [1,6; 3,7]).

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen war unter Alectinib in der stratifizierten Analyse ebenfalls statistisch signifikant länger als unter Crizotinib (HR: 0,41; 95 %-KI [0,28; 0,60];  $p < 0,0001$ ). Sie betrug unter Alectinib

15,7 Monate (95 %-KI [9,2; n.e.]) und für Patienten im Crizotinib-Arm 1,9 Monate (95 %-KI [1,0; 4,4]).

Ebenfalls statistisch signifikant länger war für Patienten unter Behandlung mit Alectinib die Zeit bis zur Verschlechterung des Appetitverlusts in der stratifizierten Analyse im Vergleich zu Patienten im Crizotinib-Arm (HR: 0,44; 95 %-KI [0,28; 0,70];  $p = 0,0004$ ). Für Patienten im Alectinib-Arm wurde der Median nicht erreicht. Das untere Konfidenzintervall betrug 21,1 Monate. Im Crizotinib-Arm lag der Median lediglich bei 13,3 Monaten (95 %-KI [5,4; n.e.]).

Die Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen, Dyspnoe, Fatigue, Schlafstörungen und Obstipation war zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

#### *Symptomatik mittels EORTC-LC-13*

Für die Messung der Zeit bis zur Verschlechterung der Dysphagie zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Alectinib in der stratifizierten Analyse (HR: 0,49, 95 %-KI [0,30; 0,79];  $p = 0,0026$ ). Für Patienten im Alectinib-Arm wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung nicht erreicht. Das untere Konfidenzintervall lag bei 22,7 Monaten. Für Patienten im Crizotinib-Arm betrug die mediane Zeit 10,2 Monate (95 %-KI [8,1; n.e.]).

Die Zeit bis zur Verschlechterung von Dyspnoe, Husten, Bluthusten, Brustschmerzen, Schmerzen in Arm/Schulter, sonstige Schmerzen, wunder Mund, periphere Neuropathie und Alopezie war zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant unterschiedlich.

#### *Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS*

Die Ergebnisse zum Gesundheitszustand ermittelt mit dem Fragebogen EQ-5D-VAS (MID von 7) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Sensitivitätsanalyse mit einer MID von 10 bestätigte dieses Ergebnis (HR: 0,95, 95 %-KI [0,65; 1,39];  $p = 0,7882$ ).

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30*

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt mit dem Fragebogen EORTC-QLQ-C30 zeigen weder beim allgemeinen Gesundheitszustand noch bei den einzelnen Funktionsskalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

## Verträglichkeit

### *Generelle Verträglichkeit*

#### Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)

Ein unerwünschtes Ereignis jeglichen Grades wurde bei 96,7 % der Patienten im Alectinib-Arm vs. 97,4 % der Patienten im Crizotinib-Arm dokumentiert. Die Bewertung der TTE-Analyse (HR: 0,64; 95 %-KI [0,51; 0,81];  $p = 0,0002$ ) zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Alectinib.

#### Patienten mit UE Grad $\geq 3$

Trotz längerer Expositionszeit wurden im Alectinib-Arm insgesamt weniger Patienten schwere UE (Grad  $\geq 3$ ) berichtet als im Vergleichsarm (Alectinib: 44,7 % vs. Crizotinib: 51,0 %). Die TTE-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR: 0,80; 95 %-KI [0,58; 1,12];  $p = 0,1873$ ).

Die meisten schweren UE der Kategorie UE Grad  $\geq 3$  waren vom Grad 3 (Alectinib: 32,2 % vs. Crizotinib: 38,4 %), danach folgten die UE Grad 4 (9,2 % der Patienten im Alectinib-Arm und 7,9 % der Patienten im Crizotinib-Arm). Fünf Patienten verstarben im Alectinib-Arm während der Studie an einem UE (Grad 5 UE) sowie sieben im Crizotinib-Arm.

Die TTE-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die UE Grad 3, UE Grad 4 und UE Grad 5.

#### Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)

SUE (Alectinib: 30,3 % vs. Crizotinib: 29,8 %) traten in beiden Studienarmen in einer vergleichbaren Häufigkeit auf. Die TTE-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR: 0,98; 95 %-KI [0,65; 1,48];  $p = 0,9165$ ).

#### Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)

Im Alectinib-Arm kam es bei 18 Patienten (11,8 %) und im Crizotinib-Arm bei 19 Patienten (12,6 %) zum Behandlungsabbruch wegen eines UE. In der TTE-Analyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR: 0,94; 95 %-KI [0,49; 1,79];  $p = 0,8388$ ).

### *Spezifische Verträglichkeit*

#### Adverse Events of Special Interest, AESI

In der ALEX-Studie waren zwei AESI definiert. Eine vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch die Studienmedikation trat in keinem Behandlungsarm auf. Fälle von potentieller Arzneimittel-induzierter Leberschädigung waren selten und traten in vergleichbarer Häufigkeit auf (Alectinib 2,0 % vs. Crizotinib 2,6 %). Auch in der TTE-

Analyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR: 0,74; 95 %-KI [0,17; 3,32];  $p = 0,6953$ ).

### Ausgewählte UE

Bei den gastrointestinalen Erkrankungen zeigten sich deutliche Vorteile unter einer Therapie mit Alectinib im Vergleich zu Crizotinib. Geschmacksstörungen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe traten deutlich häufiger unter Crizotinib auf. Die jeweiligen TTE-Analysen zeigen ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Alectinib.

- Geschmacksstörung (Alectinib 3,3 % vs. Crizotinib 19,9 %);  
HR: 0,15; 95 %-KI [0,06; 0,39];  $p < 0,0001$
- Übelkeit (Alectinib 15,1 % vs. Crizotinib 49,0 %);  
HR: 0,22; 95 %-KI [0,14; 0,36];  $p < 0,0001$
- Erbrechen (Alectinib 7,9 % vs. Crizotinib 40,4 %);  
HR: 0,15; 95 %-KI [0,08; 0,28];  $p < 0,0001$
- Diarrhoe (Alectinib 13,2 % vs. Crizotinib 45,7 %);  
HR: 0,21; 95 %-KI [0,12; 0,34];  $p < 0,0001$

Patienten mit Obstipation waren vergleichbar häufig in beiden Behandlungsarmen (Alectinib 35,5 % vs. Crizotinib 33,1 %), die TTE-Analyse zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede (HR: 1,06; 95 %-KI [0,72; 1,56];  $p = 0,7532$ ).

Gastrointestinale Perforationen traten in keinem Arm auf.

Eine Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST) sowie der Alanin-Aminotransferase (ALT) trat deutlich häufiger unter Crizotinib auf. Die jeweiligen TTE-Analysen zeigen ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Alectinib.

- Erhöhung Aspartat-Aminotransferase (AST) (Alectinib 15,1 % vs. Crizotinib 25,2 %);  
HR: 0,55; 95 %-KI [0,33; 0,92];  $p = 0,0214$
- Erhöhung Alanin-Aminotransferase (ALT) (Alectinib 15,8 % vs. Crizotinib 31,1 %);  
HR: 0,45; 95 %-KI [0,27; 0,73];  $p = 0,0010$

Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib zeigt sich für die Hyperbilirubinämie.

- Hyperbilirubinämie (Alectinib 16,4 % vs. Crizotinib 1,3 %);  
HR: 13,43; 95 %-KI [3,18; 56,72];  $p < 0,0001$

Patienten mit einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase waren vergleichbar häufig in beiden Behandlungsarmen (Alectinib 3,9 % vs. Crizotinib 5,3 %), die TTE-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (HR: 0,72; 95 %-KI [0,25; 2,06];  $p = 0,5358$ ). Ebenfalls vergleichbar häufig in beiden Behandlungsarmen, waren die arzneimittelbedingten

Leberschädigungen (Alectinib 33,6 % vs. Crizotinib 33,8 %), die TTE-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (HR: 0,96; 95 %-KI [0,65; 1,41];  $p = 0,8431$ ).

Für den Endpunkt Patienten mit hämatologischen Abweichungen zeigten sich jeweils Vor- und Nachteile unter Therapie mit Alectinib im Vergleich zu Crizotinib.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib zeigte sich für die Anämie.

- Anämie (Alectinib 20,4 % vs. Crizotinib 6,0 %);  
HR: 3,56; 95 %-KI [1,69; 7,47];  $p = 0,0003$

Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib zeigte sich für die Neutropenie.

- Neutropenie (Alectinib 3,3 % vs. Crizotinib 9,9 %);  
HR: 0,31; 95 %-KI [0,11; 0,86];  $p = 0,0177$

Patienten mit Leukopenie waren gleich häufig in beiden Behandlungsarmen (Alectinib 3,3 % vs. Crizotinib 3,3 %), die TTE-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (HR: 1,00; 95 %-KI [0,29; 3,45];  $p = 0,9971$ ).

Patienten mit Hautausschlag waren vergleichbar häufig in beiden Behandlungsarmen (Alectinib 11,8 % vs. Crizotinib 9,3 %), die TTE-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (HR: 1,26; 95 %-KI [0,63; 2,53];  $p = 0,5185$ ). Bei Patienten mit Photosensibilität zeigte sich ein Vorteil unter einer Therapie mit Crizotinib im Vergleich zu Alectinib (Alectinib 5,9 % vs. Crizotinib 0,0 %).

Für den Endpunkt Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen, Verlängerung des QT-Intervalls zeigte sich ein Vorteil unter einer Therapie mit Crizotinib im Vergleich zu Alectinib (Alectinib 0 % vs. Crizotinib 5,3 %)

Patienten mit Bradykardie waren numerisch seltener unter Alectinib (Alectinib 11,8 % vs. Crizotinib 14,6 %), die TTE-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (HR = 0,79; 95 %-KI [0,42; 1,47];  $p = 0,4362$ ).

Herzinsuffizienzen traten in keinem Behandlungsarm auf.

Für den Endpunkt Patienten mit Myalgie zeigt sich ein Vorteil unter einer Therapie mit Crizotinib im Vergleich zu Alectinib. Die TTE-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Crizotinib.

- Myalgie (Alectinib 15,8 % vs. Crizotinib 2,0 %);  
HR: 8,39; 95 %-KI [2,53; 27,88];  $p < 0,0001$

Patienten mit Erhöhung der Kreatininphosphokinase waren vergleichbar häufig in beiden Behandlungsarmen (Alectinib 5,9 % vs. Crizotinib 5,3 %), die TTE-Analyse zeigt keinen

statistisch signifikanten Unterschied (HR: 1,08; 95 %-KI [0,42; 2,81];  $p = 0,8678$ ). Ebenfalls vergleichbar häufig trat in beiden Behandlungsarmen, eine Arthralgie auf (Alectinib 10,5 % vs. Crizotinib 8,6 %), die TTE-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (HR: 1,20; 95 %-KI [0,57; 2,49];  $p = 0,6333$ ).

Bei den Augenerkrankungen zeigt sich für Sehstörung und Sehverschlechterung ein deutlicher Vorteil unter einer Therapie mit Alectinib im Vergleich zu Crizotinib. Die TTE-Analysen zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Alectinib.

- Sehstörung (Alectinib 5,3 % vs. Crizotinib 23,2 %);  
HR: 0,20; 95 %-KI [0,09; 0,43];  $p < 0,0001$
- Sehverschlechterung (Alectinib 2,0 % vs. Crizotinib 11,9 %);  
HR: 0,16; 95 %-KI [0,05; 0,53];  $p = 0,0006$

Bei dem Endpunkt Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen zeigte sich jeweils ein numerischer Vorteil unter einer Therapie mit Alectinib im Vergleich zu Crizotinib, die TTE-Analysen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

- Interstitielle Lungenerkrankung (Alectinib 2,6 % vs. Crizotinib 6,0 %);  
HR: 0,40; 95 %-KI [0,12; 1,31],  $p = 0,1172$
- Pneumonitis (Alectinib 2,0 % vs. Crizotinib 5,3 %); HR: 0,35; 95 %-KI [0,09; 1,33];  
 $p = 0,1069$ .

Für den Endpunkt Patienten mit abnormaler Nierenfunktion zeigten sich keine Vor- oder Nachteile unter einer Therapie mit Alectinib im Vergleich zu Crizotinib.

Vergleichbar häufig trat in beiden Behandlungsarmen eine Erhöhung des Kreatinins (Blut) auf (Alectinib 8,6 % vs. Crizotinib 7,3 %), die TTE-Analyse zeigt auch hier keinen statistisch signifikanten Unterschied (HR: 1,10; 95 %-KI [0,49; 2,46];  $p = 0,8182$ ). Die Inzidenz für das UE verminderte Kreatinin-Clearance lag bei 0,7 % im Alectinib-Arm vs. 0,0 % im Crizotinib-Arm. Das Hazard Ratio ist für dieses UE nicht bewertbar.

Patienten mit Schwindel traten unter Crizotinib fast doppelt so häufig wie unter Alectinib auf (Alectinib 7,9 % vs. Crizotinib 14,6 %), die TTE-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (HR: 0,52; 95 %-KI [0,26; 1,06];  $p = 0,0666$ ).

Keine statistisch signifikanter Unterschied in der TTE-Analyse zeigte sich zudem für die Schlaflosigkeit (Alectinib 10,5 % vs. Crizotinib 6,0 %; HR: 1,69; 95 %-KI [0,75; 3,82];  $p = 0,2039$ ).

Patienten mit Fatigue waren vergleichbar häufig in beiden Behandlungsarmen (Alectinib 19,7 % vs. Crizotinib 16,6 %), die TTE-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (HR: 1,23; 95 %-KI [0,72; 2,10];  $p = 0,4384$ ).

Für den Endpunkt allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, periphere Ödeme zeigt sich ein Vorteil unter einer Therapie mit Alectinib im Vergleich zu Crizotinib:

- Periphere Ödeme (Alectinib 17,1 % vs. Crizotinib 30,5 %);  
HR: 0,52; 95 %-KI [0,32; 0,84]; p = 0,0065

Tabelle 4-85: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der ALEX-Studie

ALEX	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 %-KI]* p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]
<b>Mortalität</b>				
Gesamtüberleben (OS)				
ITT	35/152 (23,0) n.e. [n.e.; n.e.]	40/151 (26,5) n.e. [n.e.; n.e.]	0,76 [0,48; 1,20] 0,2405	-
<b>Morbidität</b>				
Progressionsfreies Überleben <sup>1</sup> (PFS)				
ITT	63/152 (41,4) 25,7 [19,9; n.e.]	92/151 (60,9) 10,4 [7,7; 14,6]	0,50 [0,36; 0,70] < 0,0001	-
Zeit bis zum ZNS-Progress <sup>1</sup>				
ITT	18/152 (11,8)	68/151 (45,0)	0,16 [0,10; 0,28] < 0,0001	-
<i>Zeit bis zum ZNS-Progress<sup>1</sup>: Auswertungen in zusätzlichen Patientenpopulationen</i>				
Patienten mit ZNS-Metastasen (CITT <sup>2</sup> )	12/64 (18,8)	33/58 (56,9)	0,19 [0,09; 0,37] < 0,0001	-
Patienten ohne ZNS-Metastasen (WCITT)	6/88 (6,8)	35/93 (37,6)	0,14 [0,06; 0,32] < 0,0001	-
ZNS-Ansprechen <sup>1</sup>				
Objektive ZNS-Ansprechrates <sup>1</sup> (CORR)				
Patienten mit ZNS-Metastasen (CITT)	38/64 (59,4)	15/58 (25,9)	-	2,28 [1,41; 3,69] 0,0008 4,15 [1,92; 8,99] 0,33 [0,17; 0,50]
<i>Objektive ZNS-Ansprechrates<sup>1</sup> (CORR): Auswertungen in zusätzlichen Patientenpopulationen</i>				
Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen (mCITT <sup>2</sup> )	17/21 (81,0)	11/22 (50,0)	-	1,72 [0,80; 3,72] 0,1663 4,67 [1,14; 19,13] 0,37 [0,07; 0,68]
Dauer des ZNS-Ansprechens <sup>1</sup> (CDOR)				
Patienten mit ZNS-Metastasen (CITT)	11/38 (28,9) n.e. [17,3; n.e.]	13/15 (86,7) 3,7 [3,2; 6,8]	0,23 [0,10; 0,53] 0,0002	-

ALEX	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 %-KI]* p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]
<i>Dauer des ZNS-Ansprechens<sup>1</sup> (CDOR): Auswertungen in zusätzlichen Patientengruppen</i>				
Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen (mCITT <sup>2</sup> )	6/17 (35,3) 17,3 [14,8; n.e.]	9/11 (81,8) 5,5 [2,1; 17,3]	0,43 [0,15; 1,24] 0,1084	-
Tumoransprechen				
Objektive Ansprechrate <sup>1</sup> (ORR)				
ITT	120/152 (78,9)	109/151 (72,2)	-	1,10 [0,96; 1,24] 0,1655 1,46 [0,86; 2,48] 0,07 [-0,03; 0,17]
Dauer des Ansprechens <sup>1</sup> (DOR)				
ITT	37/120 (30,8) n.e. [24,0.; n.e.]	59/109 (54,1) 11,1 [7,4; 16,6]	0,36 [0,24; 0,56] < 0,0001	-
Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS				
Verschlechterung um einen ECOG-PS	27/152 (17,8) n.e. [n.e.; n.e.]	38/151 (25,2) n.e. [22,1; n.e.]	0,59 [0,36; 0,97] 0,0368	-
Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30				
Schmerzen	54/152 (35,5) 11,0 [5,6; 25,8]	56/151 (37,1) 10,0 [5,6; 13,1]	0,86 [0,59; 1,25] 0,4175	-
Dyspnoe	40/152 (26,3) n.e. [15,5; n.e.]	33/151 (21,9) n.e. [16,3; n.e.]	1,15 [0,72; 1,82] 0,5588	-
Fatigue	57/152 (37,5) 6,8 [3,7; 13,6]	65/151 (43,0) 4,4 [2,6; 5,7]	0,79 [0,55; 1,13] 0,1761	-
Schlafstörungen	34/152 (22,4) 25,8 [25,8; n.e.]	37/151 (24,5) 21,0 [12,6; n.e.]	0,81 [0,50; 1,30] 0,3791	-
Diarrhoe	42/152 (27,6) 21,0 [12,8; n.e.]	73/151 (48,3) 2,7 [1,6; 3,7]	0,28 [0,19; 0,42] < 0,0001	-
Übelkeit und Erbrechen	49/152 (32,2) 15,7 [9,2; n.e.]	68/151 (45,0) 1,9 [1,0; 4,4]	0,41 [0,28; 0,60] < 0,0001	-
Appetitverlust	32/152 (21,1) n.e. [21,1; n.e.]	48/151 (31,8) 13,3 [5,4; n.e.]	0,44 [0,28; 0,70] 0,0004	-
Obstipation	70/152 (46,1) 1,8 [1,0; 3,6]	74/151 (49,0) 1,7 [1,0; 2,8]	0,81 [0,58; 1,12] 0,1809	-

ALEX	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 %-KI]* p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]
Symptomatik mittels EORTC-QLQ-LC13				
Dyspnoe	54/152 (35,5) 9,1 [3,5; n.e.]	43/151 (28,5) 21,0 [5,6; n.e.]	1,36 [0,91; 2,03] 0,1374	-
Husten	36/152 (23,7) 23,9 [20,3; n.e.]	37/151 (24,5) n.e. [14,4; n.e.]	0,81 [0,51; 1,28] 0,3651	-
Bluthusten	12/152 (7,9) n.e. [n.e.; n.e.]	3/151 (2,0) n.e. [n.e.; n.e.]	3,33 [0,93; 11,83] 0,0493	-
Brustschmerzen	32/152 (21,1) n.e. [22,0; n.e.]	39/151 (25,8) 21,0 [9,9; n.e.]	0,65 [0,40; 1,03] 0,0675	-
Schmerzen in Arm/Schulter	41/152 (27,0) n.e. [11,0; n.e.]	40/151 (26,5) 20,0 [11,1; n.e.]	0,97 [0,63; 1,51] 0,9028	-
Sonstige Schmerzen	45/152 (29,6) 18,3 [9,4; n.e.]	50/151 (33,1) 7,6 [5,7; 18,2]	0,78 [0,52; 1,17] 0,2196	-
Wunder Mund	42/152 (27,6) 23,3 [11,8; n.e.]	43/151 (28,5) 15,2 [7,2; n.e.]	0,77 [0,50; 1,19] 0,2307	-
Dysphagie	31/152 (20,4) n.e. [22,7; n.e.]	43/151 (28,5) 10,2 [8,1; n.e.]	0,49 [0,30; 0,79] 0,0026	-
Periphere Neuropathie	54/152 (35,5) 8,3 [4,7; 17,2]	62/151 (41,1) 5,3 [2,6; 10,9]	0,74 [0,51; 1,06] 0,1007	-
Alopezie	46/152 (30,3) 14,8 [11,8; n.e.]	38/151 (25,2) 18,0 [11,8; n.e.]	1,10 [0,72; 1,70] 0,6537	-
Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS				
MID 7	59/152 (38,8) 9,0 [3,7; 14,8]	57/151 (37,7) 7,9 [2,9; 15,5]	0,97 [0,67; 1,40] 0,8613	-
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30				
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	43/152 (28,3) n.e. [10,4; n.e.]	42/151 (27,8) 22,6 [8,1; n.e.]	0,89 [0,58; 1,37] 0,5995	-
Körperliche Funktion	51/152 (33,6) 10,1 [5,1; n.e.]	47/151 (31,1) 17,3 [6,5; n.e.]	1,07 [0,72; 1,60] 0,7359	-
Rollenfunktion	61/152 (40,1) 5,6 [3,4; 9,5]	54/151 (35,8) 10,2 [4,9; 14,6]	1,16 [0,80; 1,68] 0,4314	-
Emotionale Funktion	40/152 (26,3) n.e. [11,8; n.e.]	41/151 (27,2) 17,3 [9,9; n.e.]	0,80 [0,52; 1,24] 0,3242	-

ALEX	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 %-KI]* p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]
Kognitive Funktion	64/152 (42,1) 5,6 [4,5; 9,9]	62/151 (41,1) 6,5 [3,7; 9,3]	0,88 [0,62; 1,26] 0,4965	-
Soziale Funktion	56/152 (36,8) 8,6 [5,1; 14,3]	53/151 (35,1) 7,6 [2,9; 17,6]	0,90 [0,62; 1,13] 0,5772	-

ARR: absolute Risikoreduktion; CITT: Intention-to-treat-Population mit ZNS-Metastasen (messbar und nicht-messbar); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; IRC: verblindetes Reviewkomitee; ITT: Intention-to-treat-Population; KI: Konfidenzintervall; mCITT: Intention-to-treat-Population mit messbaren ZNS-Metastasen; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar); OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; WCITT: Intention-to-treat-Population ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn

\*p-Wert und Hazard Ratio kommen von verschiedenen Tests/Modellen, der Effekt der Intervention wird über das Hazard Ratio dargestellt. Daher wird die Signifikanz über das KI des HR definiert.

<sup>1</sup>IRC; nach RECIST

<sup>2</sup>Das Ergebnis wird durch die Auswertung nach RANO bestätigt.

Tabelle 4-86: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit aus der ALEX-Studie

ALEX	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Generelle Verträglichkeit</b>				
Patienten mit UE	147/152 (96,7)	147/151 (97,4)	0,64 [0,51; 0,81]	0,0002
Patienten mit UE Grad $\geq$ 3	68/152 (44,7)	77/151 (51,0)	0,80 [0,58; 1,12]	0,1873
Patienten mit UE Grad 3	49/152 (32,2)	58/151 (38,4)	0,76 [0,52; 1,11]	0,1527
Patienten mit UE Grad 4	14/152 (9,2)	12/151 (7,9)	1,13 [0,52; 2,45]	0,7509
Patienten mit UE Grad 5	5/152 (3,3)	7/151 (4,6)	0,69 [0,22; 2,17]	0,5195
Patienten mit SUE	46/152 (30,3)	45/151 (29,8)	0,98 [0,65; 1,48]	0,9165
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	18/152 (11,8)	19/151 (12,6)	0,94 [0,49; 1,79]	0,8388
<b>Spezifische Verträglichkeit</b>				
<b>Patienten mit AESI</b>				
Vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch die Studienmedikation, wie folgt definiert: Jeglicher pathogener oder nicht-pathogener Organismus, Virus oder infektiöser Partikel (z.B. Prion-Protein transferierend übertragbare spongiforme Enzephalopathie) wird als Infektionserreger betrachtet. Eine Übertragung eines Infektionserregers wird auf Basis klinischer Symptome oder Laborwertabweichungen vermutet, die auf eine Infektion in Patienten, welche einem medizinischen Produkt ausgesetzt waren, hinweisen. Dieser Term trifft nur zu, wenn eine Kontamination der Studienmedikation vermutet wird	0/152 (0,0)	0/151 (0,0)	n.e.	n.e.
Fälle von potenzieller Arzneimittel-induzierter Leberschädigung, die einen erhöhten ALT oder AST-Wert in Kombination mit erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht einschließen, definiert nach Hy's Law (AESI)	3/152 (2,0)	4/151 (2,6)	0,74 [0,17; 3,32]	0,6953
<b>Ausgewählte UE</b>				
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>				
Geschmacksstörungen	5/152 (3,3)	30/151 (19,9)	0,15 [0,06; 0,39]	< 0,0001
Übelkeit	23/152 (15,1)	74/151 (49,0)	0,22 [0,14; 0,36]	< 0,0001
Erbrechen	12/152 (7,9)	61/151 (40,4)	0,15 [0,08; 0,28]	< 0,0001

ALEX	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Diarrhoe	20/152 (13,2)	69/151 (45,7)	0,21 [0,12; 0,34]	< 0,0001
Obstipation	54/152 (35,5)	50/151 (33,1)	1,06 [0,72; 1,56]	0,7532
Gastrointestinale Perforation	0/152 (0,0)	0/151 (0,0)	n.e.	n.e.
<b>Hepatobiliäre Laborwerterhöhungen</b>				
Erhöhung Aspartat-Aminotransferase (AST)	23/152 (15,1)	38/151 (25,2)	0,55 [0,33; 0,92]	0,0214
Erhöhung Alanin-Aminotransferase (ALT)	24/152 (15,8)	47/151 (31,1)	0,45 [0,27; 0,73]	0,0010
Hyperbilirubinämie	25/152 (16,4)	2/151 (1,3)	13,43 [3,18; 56,72]	< 0,0001
Erhöhung alkalische Phosphatase	6/152 (3,9)	8/151 (5,3)	0,72 [0,25; 2,06]	0,5358
Arzneimittelbedingte Leberschädigung	51/152 (33,6)	51/151 (33,8)	0,96 [0,65; 1,41]	0,8431
<b>Hämatologische Abweichungen</b>				
Anämie	31/152 (20,4)	9/151 (6,0)	3,56 [1,69; 7,47]	0,0003
Neutropenie	5/152 (3,3)	15/151 (9,9)	0,31 [0,11; 0,86]	0,0177
Leukopenie	5/152 (3,3)	5/151 (3,3)	1,00 [0,29; 3,45]	0,9971
<b>Erkrankungen der Haut</b>				
Hautausschlag	18/152 (11,8)	14/151 (9,3)	1,26 [0,63; 2,53]	0,5185
Photosensibilität	9/152 (5,9)	0/151 (0,0)	n.e.	n.e.
<b>Kardiovaskuläre Ereignisse</b>				
Verlängerung des QT-Intervalls	0/152 (0,0)	8/151 (5,3)	n.e.	n.e.
Bradykardie	18/152 (11,8)	22/151 (14,6)	0,79 [0,42; 1,47]	0,4362
Herzinsuffizienz	0/152 (0,0)	0/151 (0,0)	n.e.	n.e.
<b>Muskuläre UE, Anstieg der Kreatinphosphokinase</b>				
Myalgie	24/152 (15,8)	3/151 (2,0)	8,39 [2,53; 27,88]	< 0,0001
Erhöhung der Kreatininphosphokinase	9/152 (5,9)	8/151 (5,3)	1,08 [0,42; 2,81]	0,8678
Arthralgie	16/152 (10,5)	13/151 (8,6)	1,20 [0,57; 2,49]	0,6333
<b>Augenerkrankungen</b>				
Sehstörung	8/152 (5,3)	35/151 (23,2)	0,20 [0,09; 0,43]	< 0,0001
Sehverschlechterung	3/152 (2,0)	18/151 (11,9)	0,16 [0,05; 0,53]	0,0006
<b>Interstitielle Lungenerkrankung</b>				
Interstitielle Lungenerkrankung	4/152 (2,6)	9/151 (6,0)	0,40 [0,12; 1,31]	0,1172
Pneumonitis	3/152 (2,0)	8/151 (5,3)	0,35 [0,09; 1,33]	0,1069

ALEX	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Abnormale Nierenfunktion</b>				
Erhöhung Kreatinin (Blut)	13/152 (8,6)	11/151 (7,3)	1,10 [0,49; 2,46]	0,8182
Verminderte Kreatinin-Clearance	1/152 (0,7)	0/151 (0,0)	n.e.	n.e.
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
Schwindel	12/152 (7,9)	22/151 (14,6)	0,52 [0,26; 1,06]	0,0666
Schlaflosigkeit	16/152 (10,5)	9/151 (6,0)	1,69 [0,75; 3,82]	0,2039
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
Fatigue	30/152 (19,7)	25/151 (16,6)	1,23 [0,72; 2,10]	0,4384
Periphere Ödeme	26/152 (17,1)	46/151 (30,5)	0,52 [0,32; 0,84]	0,0065
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar)				

### Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden für Geschlecht, Alter, ethnische Zugehörigkeit, geographische Region, ECOG-PS, frühere Strahlentherapie des Gehirns, ZNS-Metastasen zu Studienbeginn und Raucherstatus durchgeführt. Nach aktuellem medizinischen Wissensstand und statistischer Beurteilung können die Ergebnisse der Subgruppenanalyse als zufällig eingestuft werden. Entsprechend wird bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: 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

Nicht zutreffend.

#### 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 4-88: 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.		

Nicht zutreffend.

*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 4-89: Operationalisierung von < Endpunkt xxx >

Studie	Operationalisierung
< Studie 1 >	

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für < 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 4-91: Ergebnisse für < Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
< Studie 1 >	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-92: 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 4-93: Operationalisierung von < Endpunkt xxx >

Studie	Operationalisierung
< Studie 1 >	

Nicht zutreffend.

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 4-94: Verzerrungsaspekte für &lt; Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
< Studie 1 >	< ja / nein / unklar >	< ja / nein / unklar >	< ja / nein / unklar >	< ja / nein >

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

*Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 < Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-95: Operationalisierung von &lt; Endpunkt xxx&gt; – 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.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Nicht zutreffend.

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Nachfolgend wird die Aussagekraft der ALEX-Studie für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung von Studienqualität und Validität der herangezogenen Endpunkte dargestellt.

### Ergebnissicherheit einer pivotalen Studie

Im Rahmen einer Nutzenbewertung ist in der Regel die Mindestanforderung für Aussagen mit der Qualität eines Belegs, dass zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogener hoher Ergebnissicherheit und entsprechendem statistisch signifikantem Effekt vorliegen. Analog dem Vorgehen der EMA besteht auch bei der frühen Nutzenbewertung die Möglichkeit, auf Basis von einer pivotalen Studie eine hinreichende Ergebnissicherheit zu erreichen, was einem Beleg entspricht. In diesem Fall soll die Studie gemäß dem IQWiG Methodenpapiers Version 5.0 vom 10.07.2017 der dort gestellten Anforderung von mindestens 1.000 Patienten genügen. Diese Anforderung erfüllt die Studie nicht.

Im Folgenden werden die Anforderungen aus der „CPMP: Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study“ [11, 111] überprüft. Diese CPMP – Richtlinie wird wegen ihrer komplexeren Anforderungen weiterhin als relevant angesehen und auf ihre Kriterien soll deshalb im Folgenden eingegangen werden. Dabei wird von einer Gleichgewichtung der Kriterien ausgegangen

**Interne Validität** („*Es sollte keine Anzeichen für mögliche Verzerrung geben.*“)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig, da es sich bei der ALEX-Studie um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, kontrollierte klinische Studie handelt (Anhang 4-F). Darüber hinaus beinhaltet die Studie in den Dimensionen ‚Mortalität‘, ‚Morbidity‘ und ‚Verträglichkeit‘ patientenrelevante Endpunkte, die eine hohe Ergebnissicherheit aufweisen (endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ist niedrig).

**Externe Validität** („*Die Studienpopulation soll für eine Übertragung auf die zu behandelnde Population geeignet sein.*“)

Für die Bestimmung der externen Validität existiert kein ähnlich gut ausgearbeitetes Instrumentarium wie für die Bestimmung der internen Validität. [112] Insgesamt ist zu

prüfen, ob die Studienpopulation in Bezug auf wesentliche Subgruppen übertragbar ist auf die zu behandelnde Population.

Die Studienpopulation der ALEX Studie ist sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika als auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Kriterien auf die Therapierealität in Deutschland übertragbar. Eine ausführliche Einschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 in Bezug auf alle für wichtig erachteten Kovariablen dargelegt.

Fazit: Die Prüfung von Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation gibt im Rahmen des fachlichen Ermessens keinen Anlass, an der externen Validität der Studie zu zweifeln.

**Statistische Signifikanz** („Normalerweise ist ein Grad der statistischen Signifikanz deutlich besser als das 5 %-Niveau notwendig.“)

Für den primären Endpunkt PFS (Prüfarzt basiert) zeigte sich eine statistisch signifikante Risikoreduktion um 53 % zugunsten von Alectinib (HR: 0,47, 95 %-KI [0,34; 0,65]),  $p < 0,0001$ ). Das mediane PFS unter Alectinib war noch nicht erreicht bei einem unteren Konfidenzintervall von 17,7 Monaten. Unter Crizotinib betrug das mediane PFS 11,1 Monate (95 %-KI [9,1; 13,1]). Auch für die sekundären Endpunkte PFS (IRC basiert) und die Zeit bis zum ZNS-Progress wurden statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Alectinib erreicht. Alectinib zeigt eine Verbesserung des PFS (IRC basiert) um 15,3 Monate (HR: 0,50, 95 %-KI [0,36; 0,70];  $p < 0,0001$ ). Das Risiko für einen ZNS-Progress wurde um 84 % reduziert (ITT: HR: 0,16, 95 %-KI [0,10; 0,28];  $p < 0,0001$ ) Für alle diese Ergebnisse lag der Grad der statistischen Signifikanz deutlich unter dem 5 %-Niveau.

**Klinische Relevanz** („Der Effekt muss groß genug sein, um klinisch relevant zu sein.“)

Die statistisch signifikante Risikoreduktion um 53 % für den primären Endpunkt PFS (Prüfarzt basiert) stellt eine deutliche Verbesserung im Vergleich zur Behandlung mit Crizotinib dar. Das Ergebnis ist für den Endpunkt PFS im Crizotinib-Arm mit dem Ergebnis aus anderen publizierten Studien in diesem Therapiesetting vergleichbar. Die Verbesserung des PFS durch Alectinib gegenüber Crizotinib stellt eine erhebliche klinisch bedeutsame und patientenrelevante Verbesserung dar, die durch die bisher zugelassenen Substanzen in diesem Ausmaß in der ersten Therapielinie des ALK-positiven NSCLC nicht erreicht wurde.[30, 43] Gemäß ASCO Guidance gilt eine Verbesserung des PFS/OS von vier Monaten in der ersten Therapielinie bereits als klinisch relevant. [113] Insbesondere ist aber der beobachtete positive Effekt von Alectinib auf die ZNS-Metastasierung hervorzuheben. Alectinib konnte das Risiko für einen ZNS-Progress um 84 % in der Gesamtpopulation reduzieren (ITT: HR: 0,16, 95 %-KI [0,10; 0,28];  $p < 0,0001$ ). Bei Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn bestätigt sich dieser Effekt (WCITT: HR: 0,14, 95 %-KI [0,06; 0,32],  $p < 0,0001$ ). Alectinib wirkt protektiv auf das Entstehen von ZNS-Metastasen. In der Population der Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn wirkt Alectinib in einem

vergleichbaren Ausmaß auch auf bereits vorhandene ZNS-Metastasen (CITT: HR: 0,19, 95 %-KI [0,09; 0,37];  $p < 0,0001$ ). Diese nach RECIST bewerteten Daten werden durch die Auswertung nach RANO bestätigt. Die objektive ZNS-Ansprechrates betrug 59,4 % in dieser Population (CITT: RR: 2,28, 95 %-KI [1,41; 3,69];  $p = 0,0008$ ). Hierzu zählen Patienten mit messbaren bzw. nicht-messbaren ZNS-Metastasen zu Studienbeginn. Nicht-messbare Tumorkläsionen umfassen sowohl kleine Läsionen (längster Durchmesser  $< 10$  mm) als auch Läsionen, die nicht vermessen werden können, z.B. Befall der Hirnhaut. Der Befall der Hirnhaut ist schwer zu therapieren. Er stellt keinen soliden Tumor dar, d.h. eine lokale Behandlung, wie Operation, ist in diesen Fällen nicht möglich. Dreiviertel dieser Patienten erreichten ein komplettes Ansprechen der ZNS-Metastasen unter Alectinib. Unter der Behandlung mit der Vergleichstherapie konnte bei 25,9 % der Patienten ein ZNS-Ansprechen beobachtet werden. Nur ein Drittel der ZNS-Metastasen zeigte eine komplette Remission unter Crizotinib. Auch bei Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen sprechen mit 81,0 % deutlich mehr Patienten auf Alectinib an als auf Crizotinib (50,0 %; mCITT: RR: 1,72, 95 %-KI [0,80; 3,72];  $p = 0,1663$ ). Bei 38,1 % der Patienten der mCITT konnte unter der Alectinib-Therapie ein komplettes ZNS-Ansprechen dokumentiert werden gegenüber 4,5 % unter Therapie mit Crizotinib. Diese nach RECIST bewerteten Daten werden durch die Auswertung nach RANO bestätigt.

Eine Metastasierung im ZNS belastet die Patienten besonders stark – zum einen, weil das Vorhandensein von ZNS-Metastasen eine starke Belastung für die Psyche darstellt, zum anderen aber auch, weil die Symptome, die durch die ZNS-Metastasierungen verursacht werden, zu einem hohen Leidensdruck führen. So zählen zu den für den Patienten belastenden Symptomen von ZNS-Metastasierungen Kopfschmerzen, Veränderungen von Wahrnehmung und Kognition, Koordinationsverlust, Übelkeit und Erbrechen sowie sensorische Störungen. Hinzu kommen Angst und depressive Verstimmung, da Patienten die ZNS-Metastasen als besonders bedrohlich empfinden. Mit Zunahme der Größe und je nach Lage der Metastasen können Anzeichen von erhöhtem intrakraniellm Druck, fokale neurologische Symptome wie Hemiparesen, Aphasien, Ataxien, Sehstörungen oder auch Hirnstammsymptomaten, epileptische Anfälle und neurokognitive Defizite zur Erstsymptomatik hinzukommen. [3, 37, 45, 46] Für die Patienten hat das ZNS-Ansprechen auf eine orale Therapie mit Alectinib große Vorteile. Während die Diagnose von ZNS-Metastasen zu weiteren Therapien führen kann, die die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen und Zeit kosten (Bestrahlungen an mehreren Behandlungstagen im Strahlentherapiezentrum), bleiben den Patienten diese durch die effektive Wirkung im ZNS von Alectinib für eine lange Zeit erspart. Stattdessen können sie ihr tägliches Leben weiterleben und ihren Alltag auf gewohnte Weise bestreiten. Das Erleben einer progressionsfreien Zeit bietet zudem die Möglichkeit psychischer und körperlicher Erholung und Stabilisierung. Von einer lang anhaltenden systemischen und intrakraniellen Remission profitieren die beim ALK-positiven NSCLC tendenziell jüngeren Patienten besonders.

## Datenqualität

Die Qualität der Studiendaten ist gemäß der Kriterien der ICH E6 Guidelines for Good Clinical Practice sichergestellt. [54]

Die erfolgte Zulassung seitens FDA und EMA ist eine Bestätigung für die hohen Standards, die Roche bei der Datenqualität seiner Studien anlegt.

**Interne Konsistenz** („A. Ähnliche Effekte zeigen sich in verschiedenen vordefinierten Subgruppen; B. Alle relevanten Endpunkte haben ähnliche Ergebnisse.“)

Subgruppenanalysen wurden für Geschlecht Alter, ethnische Zugehörigkeit, geographische Region, ECOG-PS, frühere Strahlentherapie des Gehirns, ZNS-Metastasen zu Studienbeginn und Raucherstatus durchgeführt. Nach aktuellem medizinischen Wissensstand und statistischer Beurteilung können die Ergebnisse der Subgruppenanalyse als zufällig eingestuft werden. Es ergibt sich keine Subgruppe, die konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit und/oder Veränderung der Lebensqualität aufweist. Insbesondere wird beim Gesamtüberleben keine Interaktion beobachtet. Subgruppenanalysen zeigen dabei ferner, dass die Wirksamkeit unabhängig des Geschlechts, des Alters, der ethnische Zugehörigkeit, der geographische Region, des ECOG-PS und anderer Risikofaktoren (frühere Strahlentherapie des Gehirns, ZNS-Metastasen zu Studienbeginn und Raucherstatus) besteht. Entsprechend wird bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert. Somit ist die interne Konsistenz gegeben, da sich in verschiedenen vordefinierten Subgruppen ähnliche Effekte zeigen.

**Effekte der Studienzentren** („Keines der Studienzentren soll die Gesamtergebnisse dominieren, weder hinsichtlich der Anzahl der Patienten noch hinsichtlich der Effektgröße.“)

An der vorliegenden ALEX-Studie waren viele kleine Zentren beteiligt: 98 Zentren, die alle weniger als 10 Patienten pro Studienarm rekrutierten. Sind die Patientenzahlen pro Zentrum und Studienarm derart niedrig, dann sollten diese für die Analyse gepoolt werden, um die in dieser Studie wurden deshalb alle Zentren zu vordefinierten übergeordneten regionalen Einheiten gepoolt. Infolge dessen ergaben sich die folgenden regionalen Einheiten: Westeuropa, USA, Asien und Andere. Bei den Interaktionstests ergab sich kein qualitativ oder quantitativ erheblicher Einfluss auf die Effekte.

**Hypothesen-Plausibilität** („Die getestete Hypothese ist plausibel“)

ALEX ist eine aktiv kontrollierte Studie mit einer Überlegenheitshypothese zum Therapiestandard. Da im Kontrollarm der Therapiestandard eingesetzt wird, ist die medizinische Grundlage der Hypothese plausibel. Die Umsetzung in einer Überlegenheitsstudie gegenüber der Standardbehandlung ist hinsichtlich der Wirksamkeit des neuen Arzneimittels maximal fordernd. Damit ist auch die statistische Umsetzung der medizinischen Hypothese korrekt und plausibel.

## Fazit

Die vorliegende ALEX-Studie erfüllt in großen Teilen die in der CHMP-Guidance „Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study“ genannten Kriterien für Einreichungen mit einer pivotalen Studie. Sie ist damit hinreichend für die Kategorie „Hinweis“ bei der Ergebnissicherheit.

## Validität der durch Fragebögen erhobenen Daten

In der ALEX Studie wurden zu Studienbeginn die Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13 von 69,7 % (Alectinib-Arm) bzw. 64,2 % (Crizotinib-Arm) ausgefüllt. Zur Auswertung der Fragebögen wurden die Patienten herangezogen, die den Fragebogen zu Studienbeginn und zu mindestens einem weiteren Zeitpunkt ausgefüllt hatten. Hierbei handelt es sich im Alectinib-Arm um 65,8 % der Patienten und im Crizotinib-Arm um 64,2 %. [54]

Fehlende Werte für patientenberichtete Endpunkte können zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. So ist es zum Beispiel möglich, dass Patienten mit einem bestimmten Charakteristikum die Fragebögen häufiger nicht ausfüllen als andere Patienten. Hierdurch kann das Ergebnis durch das Einführen eines sogenannten „selection bias“ verzerrt sein.

Im Falle der ALEX-Studie sind die fehlenden Werte zu Studienbeginn jedoch durch eine unzureichende Verfügbarkeit der Erhebungsinstrumente in einigen Studienzentren bedingt. In einzelnen Studienzentren lagen die elektronischen Geräte zum Ausfüllen der Fragebögen zu Studienbeginn nicht vor, in anderen führten technische Probleme dazu, dass die Fragebögen zu Studienbeginn nicht ausgefüllt werden konnten. [54]

An der ALEX Studie waren 98 Studienzentren beteiligt, die im Mittel jeweils drei Patienten einschlossen. In nur zwei der 98 Zentren waren über 10 Patienten eingeschlossen (11 und 13 Patienten verteilt auf beide Studienarme). Die fehlenden Werte zu Studienbeginn konzentrieren sich nicht auf einzelne Studienzentren, sondern verteilen sich über alle Zentren. [85] Die Verteilung und die Gründe für das Fehlen der Werte zu Studienbeginn legen den Schluss nahe, dass nicht Patienten mit einer besonderen Ausprägung des Wertes fehlen, sondern dass sich die fehlenden Werte strukturell nicht von den vorhandenen Werten unterscheiden.

Um zu beurteilen, ob die Ergebnisse der Patienten, die in die Auswertung der Fragebögen eingegangen sind, als repräsentativ für die Studienpopulation angesehen werden können, wurde ein Vergleich der Werte der EORTC-Fragebögen zu Studienbeginn mit einer vergleichbaren Studie im Anwendungsgebiet (PROFILE 1014) durchgeführt. [9, 30] In der PROFILE 1014 Studie wurden ALK-positive NSCLC Patienten in der Erstlinie mit Crizotinib behandelt. Das Patientenkollektiv befand sich somit in einer therapeutischen Situation, die mit der Situation der Patienten der ALEX Studie vergleichbar ist. Die Werte zu Studienbeginn in der Studie PROFILE 1014 wurden von 97 % der Patienten im Crizotinib-Arm und 96 % der Patienten im Chemotherapie-Arm erhoben und umfassen somit fast die gesamte Studienpopulation. [9] Die Patientencharakteristika und Krankheitscharakteristika der ALEX

Studie und der Studie PROFILE 1014 sind qualitativ vergleichbar und werden in Tabelle 4-96 aufgeführt.

Ein Vergleich der Werte zu Studienbeginn der einzelnen Items der EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13 ist in Tabelle 4-97 dargestellt. In der qualitativen Gesamtschau ist erkennbar, dass sich die Werte zu Studienbeginn der Patienten der ALEX-Studie strukturell nicht von denen der Studie PROFILE 1014 unterscheiden.

Tabelle 4-96: Charakterisierung der Studienpopulationen der ALEX und PROFILE 1014 Studien: Demografische und allgemeine Charakteristika und Krankheitscharakteristika der Patienten

	ALEX Studie		PROFILE 1014 Studie	
	Alectinib	Crizotinib	Crizotinib	Chemotherapie
N	152	151	172	171
<b>Alter (Jahre)</b>				
Median	58	54	52	54
Min-Max	25 - 88	18 - 91	22 - 76	19 - 78
<b>Altersgruppe [Anzahl ( %)]</b>				
< 65	115 (75,7)	118 (78,1)	k.A.	k.A.
≥ 65	37 (24,3)	33 (21,9)	23 (13,4)	32 (18,7)
<b>Geschlecht [Anzahl ( %)]</b>				
Männlich	68 (44,7)	64 (42,4)	68 (39,5)	63 (36,8)
Weiblich	84 (55,3)	87 (57,6)	104 (60,5)	108 (63,2)
<b>Ethnische Zugehörigkeit [Anzahl ( %)]</b>				
Asiaten	69 (45,4)	69 (45,7)	77 (44,8)	80 (46,8)
Andere	83 (55)	82 (54)	95 (55)	91 (53)
<b>Region [Anzahl ( %)]</b>				
Westeuropa	30 (19,7)	28 (18,5)	k.A.	k.A.
USA	11 (7,2)	13 (8,6)	k.A.	k.A.
Asien	67 (44,1)	57 (37,7)	72 (41,9)	73 (42,7)
Andere	44 (28,9)	53 (35,1)	k.A.	k.A.
<b>BMI zu Studienbeginn</b>				
N	148	143	k.A.	k.A.
Mittelwert	24,7	24	k.A.	k.A.
SD	5,1	3,6	k.A.	k.A.
Median	24	23,7	k.A.	k.A.
Min-Max	15,4 - 45,7	16,8 - 36,1	k.A.	k.A.
<b>ECOG-PS zu Studienbeginn [Anzahl ( %)]</b>				
0-1	142 (93)	141 (93)	161 (94)	163 (95)
2	10 (7)	10 (7)	10 (6)	8 (5)
<b>Raucherstatus bei Screening [Anzahl ( %)]</b>				
Raucher	12 (8)	5 (3)	10 (6)	5 (3)
Nichtraucher	92 (61)	98(65)	106 (62)	112 (65)
Ex-Raucher	48 (32)	48 (32)	56 (33)	54 (32)

	ALEX Studie		PROFILE 1014 Studie	
	Alectinib	Crizotinib	Crizotinib	Chemotherapie
<b>ZNS-Metastasen zu Studienbeginn</b>				
	64 (42)	58 (38)	45 (26)	47 (27)
<b>Vorherige Radiotherapie</b>				
Ja	26 (17)	21 (14)	k.A.	k.A.
Nein	126 (82,9)	130 (86,1)	k.A.	k.A.
<b>Stadium der Erkrankung zu Studienbeginn [Anzahl ( %)]</b>				
IIIB	4 (3)	6 (4)	4 (2)	3 (2)
IV/metastatic	148 (97)	145 (96)	168 (98)	168 (98)
<b>Histologie [Anzahl ( %)]</b>				
Adenokarzinom	136 (90)	142 (94)	161 (94)	161 (94)
Andere	16 (10)	9 (6)	11 (6)	10 (6)
k.A.: keine Angaben				

Tabelle 4-97: Werte zu Studienbeginn für EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 Fragebögen

	ALEX Studie		PROFILE 1014 Studie	
	Crizotinib Arm	Alectinib Arm	Crizotinib Arm	Chemotherapie Arm
	Mittelwert (SD)		Mittelwert (SD)	
<b>EORTC QLQ-C30</b>				
Globaler Gesundheitszustand	62,11 (24,06)	60,08 (21,72)	61,2 (24,9)	59,4 (24,8)
Körperliche Funktion	78,90 (20,45)	77,33 (19,83)	76,2 (24,6)	74,5 (23,9)
Rollenfunktion	73,88 (29,84)	76,00 (25,22)	67,9 (34,2)	69,4 (31,4)
Emotionale Funktion	76,98 (19,83)	76,08 (20,16)	76,0 (20,8)	72,9 (25,4)
Kognitive Funktion	87,97 (16,97)	86,83 (17,46)	86,8 (17,4)	84,0 (22,0)
Soziale Funktion	78,01 (25,29)	77,50 (22,89)	71,1 (29,8)	70,9 (28,6)
Müdigkeit	31,96 (24,07)	34,78 (21,75)	36,3 (26,8)	39,4 (26,2)
Übelkeit und Erbrechen	7,90 (15,42)	7,50 (13,69)	11,9 (20,9)	11,6 (20,6)
Schmerzen	22,16 (23,78)	25,79 (25,00)	25,9 (28,0)	30,0 (28,1)
Atemnot	27,49 (27,64)	30,19 (28,18)	31,4 (30,9)	90,9 (29,4)
Schlaflosigkeit	29,55 (30,38)	30,33 (30,37)	29,0 (30,2)	31,5 (30,7)
Appetitlosigkeit	18,56 (24,52)	23,33 (27,42)	24,3 (33,1)	26,3 (33,9)
Verstopfung	9,28 (18,47)	14,33 (23,33)	16,4 (27,6)	16,1 (25,1)
Diarrhoe	5,15 (12,11)	5,33 (13,16)	8,6 (18,6)	7,4 (16,6)
Finanzielle Schwierigkeiten	21,65 (28,07)	22,67 (27,98)	24,5 (29,9)	25,0 (31,6)
<b>EORTC QLQ-LC13</b>				
Atemnot	26,04 (23,74)	28,11 (23,29)	25,1 (22,8)	27,5 (25,8)
Husten	36,11 (30,84)	43,33 (29,78)	38,9 (28,0)	39,1 (29,7)
Bluthusten	3,82 (12,68)	3,00 (10,69)	4,2 (12,2)	4,4 (14,0)
Mundschmerzen	5,56 (16,52)	3,33 (11,11)	4,8 (13,8)	3,8 (12,9)
Schluckbeschwerden	4,86 (12,78)	7,33 (14,66)	5,4 (14,4)	9,2 (20,9)
Periphere Neuropathie	9,03 (16,39)	11,67 (19,17)	6,2 (15,8)	12,2 (24,1)
Haarausfall	13,89 (26,34)	12,00 (25,30)	11,6 (28,3)	13,2 (29,7)
Schmerzen (Thorax)	18,40 (24,60)	20,00 (22,22)	19,0 (24,9)	19,9 (23,2)
Schmerzen (Arm oder Schulter)	19,79 (23,98)	18,33 (24,79)	18,1 (24,7)	22,1 (28,3)
Schmerzen (andere)	21,88 (25,05)	25,61 (25,95)	23,0 (29,6)	27,2 (31,2)
SD: Standardabweichung				

#### **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.*

#### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die randomisierte, kontrollierte ALEX-Studie untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK-positiven NSCLC (Stadium IIIB/IV) in der Erstlinie. Sie liefert damit Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib. Im vorliegenden Dossier werden die Daten der ALEX-Studie anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und bewertet.

#### **Mortalität**

Die Daten zum Gesamtüberleben sind aufgrund der niedrigen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt der Primäranalyse als unreif zu betrachten. Es zeigt sich ein Trend zugunsten von Alectinib (Hazard Ratio (HR): 0,76; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,48; 1,20];  $p = 0,2405$ ).

Unter Alectinib waren erst 23,0 % der Patienten verstorben und unter Crizotinib 26,5 %, das mediane Überleben ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Für das Gesamtüberleben wird daher von einem *nicht quantifizierbaren Zusatznutzen* von Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib ausgegangen.

### Morbidität

Behandlungsziele in dieser Kategorie sind für Patienten der Zielpopulation sowohl die Verzögerung eines Progresses als auch die Verzögerung der Verschlechterung der Symptomatik. Voraussetzung hierfür ist jeweils das Ansprechen des Tumors auf die Behandlung, bei Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn zusätzlich auch das Ansprechen im zentralen Nervensystem (ZNS-Ansprechen).

### Progressionsfreies Überleben (PFS, Progression free survival)

Unter Behandlung mit Alectinib trat bei 41,4 % der Patienten ein PFS-Ereignis auf (IRC (Independent review committee) basiert), unter Crizotinib bei 60,9 % der Patienten. Das mediane PFS beträgt 25,7 Monate unter Alectinib (95 %-KI [19,9; n.e. (not evaluable)]) und 10,4 Monate unter Crizotinib (95 %-KI [7,7; 14,6]; HR: 0,50, 95 %-KI: [0,36; 0,70];  $p < 0,0001$ ). Die statistisch signifikante Verbesserung des PFS durch Alectinib um 15 Monate stellt eine außerordentliche Verbesserung im Vergleich zur Behandlung mit Crizotinib dar. Gemäß American Society of Clinical Oncology (ASCO) Guidance gilt eine Verbesserung des PFS von vier Monaten als klinisch relevant. [1] Während das PFS im Crizotinib-Arm mit dem Ergebnis anderer publizierter Studien zu Crizotinib in diesem Therapiesetting vergleichbar ist, stellt die **Verbesserung des PFS** durch Alectinib eine erhebliche klinisch relevante und patientenrelevante Verbesserung dar. Der statistisch signifikante Vorteil von Alectinib gegenüber Crizotinib bei der Verlängerung der **Zeit bis zu einer medikamentösen oder radiologischen Folgetherapie** untermauert den klinischen Nutzen, den eine Therapie mit Alectinib bringt. Zusammenfassend wird von einem *erheblichen Zusatznutzen* von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib ausgegangen.

### Zeit bis zum ZNS-Progress

Die Zeit bis zum ZNS-Progress wurde in der Gesamtpopulation (ITT (Intention-to-treat)-Population) und in den Teilpopulationen der Patienten mit bzw. ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn erhoben. In der ITT-Population kam es unter Alectinib bei 11,8 % der Patienten zum ZNS-Progress, unter Crizotinib bei 45,0 %. Alectinib senkte das Risiko für einen ZNS-Progress um 84 % (HR: 0,16, 95 %-KI [0,10; 0,28];  $p < 0,0001$ ). Der Vorteil von Alectinib gegenüber Crizotinib bestätigte sich weiterhin unabhängig davon, ob Patienten zu Studienbeginn ZNS-Metastasen hatten oder nicht. In der Gruppe der Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn hatten unter Alectinib 18,8 % der Patienten einen ZNS-Progress, unter Crizotinib waren es 56,9 %. Das Risiko eines ZNS-Progresses bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn wurde durch Alectinib um 81 % reduziert (HR: 0,19, 95 %-KI [0,09; 0,37];  $p < 0,0001$ ). Eine Auswertung nach RANO-Kriterien bestätigte dieses Ergebnis für Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn. In der Population der Patienten

ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn verhinderte Alectinib statistisch signifikant häufiger das Auftreten von Hirnmetastasen als Crizotinib. Unter Alectinib trat bei 6,8 % der Patienten ein ZNS-Progress auf, unter Behandlung mit Crizotinib wurde bei 37,6 % der Patienten ein ZNS-Progress festgestellt. Alectinib reduzierte das Risiko eines ZNS-Progresses bei Patienten ohne ZNS-Metastasen bei Studienbeginn im Vergleich zu Crizotinib um 86 % (HR: 0,14, 95 %-KI [0,06; 0,32];  $p < 0,0001$ ).

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Zeit bis zum ZNS-Progress wird deutlich, dass die Therapie mit Alectinib für Patienten ohne ZNS-Metastasen wie auch für Patienten, die bereits ZNS-Metastasen entwickelt haben, signifikante, klinisch bedeutsame und patientenrelevante Vorteile in der Therapie mit sich bringt. Durch die Verlängerung der Zeit bis zum Progress verlängert sich auch die Zeit bis zum Therapiewechsel. Dies ist bei ZNS-Metastasen besonders wichtig, da ein Therapiewechsel eine Ganzhirnbestrahlung zur Folge haben kann und diese langfristig mit irreversiblen Einschränkungen der Lebensqualität verbunden sein kann. Vor allem die Spätfolgen sind meist irreversibel, progredient und können tödlich verlaufen. Dies ist in Anbetracht des jungen Alters der Patienten mit ALK-positivem NSCLC bedeutsam. Gerade aufgrund der Lebenserwartung bedenken die Ärzte die Langzeitschäden einer Strahlentherapie und möchten diese vermeiden. So wird auch in der aktuellen NCCN Leitlinie zu einem geringst möglichen Einsatz der Ganzhirnbestrahlung und insbesondere bei isoliertem Befall zu einer stereotaktischen Radiotherapie und ggf. operativen Therapie einzelner ZNS-Metastasen geraten. Auch wenn mit Crizotinib und Ceritinib im Therapiealgorithmus weitere Optionen hinzugekommen sind, ist die Strahlentherapie weiterhin als Folgetherapie von ZNS-Metastasen nicht ausgeschlossen. Dies ist insbesondere der Tatsache geschuldet, dass die Wirksamkeit im ZNS für Crizotinib nicht ausreichend ist und mehr als 50 % der Patienten nach einer Crizotinib-Behandlung ZNS-Metastasen aufwiesen. [2] Alectinib ist den bisher verfügbaren Therapien insbesondere hinsichtlich der ZNS-Wirksamkeit überlegen und kann zusammenfassend zu einem geringeren Einsatz von Folgebehandlungen bei Hirnmetastasen inklusive strahlentherapeutischer Verfahren und damit einhergehenden Nebenwirkungen beitragen. [3-7] Für den Endpunkt **Zeit bis zum ZNS-Progress** wird daher von einem klinisch bedeutsamen und patientenrelevanten Vorteil mit *erheblichem Zusatznutzen* von Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib ausgegangen.

### ZNS-Ansprechen

Der patientenrelevante Vorteil von Alectinib gegenüber einer Therapie mit Crizotinib zeigt sich auch im klinisch relevanten Ansprechen von ZNS-Metastasen auf die Behandlung. Die objektive ZNS-Ansprechrates (CORR, Central nervous system (CNS) objective response rate, IRC basiert) beträgt bei Patienten mit ZNS-Metastasen (CITT, gemäß RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors)-Kriterien Version 1.1) unter Alectinib 59,4 % und unter Crizotinib 25,9 %. Von den Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen (mCITT, Intention-to-treat-Population mit messbaren ZNS-Metastasen zu Studienbeginn, gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1) sprachen 81,0 % auf die Behandlung mit Alectinib an, im Crizotinib-Arm lag das ZNS-Ansprechen bei 50 %. Für die Patienten mit Hirnmetastasen bei Studienbeginn ist

der Behandlungseffekt von Alectinib statistisch signifikant (CITT: Relatives Risiko (RR): 2,28, 95 %-KI [1,41; 3,69];  $p = 0,0008$ ). Für Patienten mit messbaren Hirnmetastasen zeigt sich ein Trend zugunsten der Therapie mit Alectinib (mCITT: RR: 1,72, 95 %-KI [0,80; 3,72];  $p = 0,1663$ ). Betrachtet man die Daten unter dem Aspekt eines kompletten ZNS-Ansprechens auf die Therapie, zeigt sich auch hier ein Vorteil für Alectinib. In der CITT-Population wurde bei 45,3 % der Patienten unter Alectinib ein komplettes ZNS-Ansprechen erreicht, im Crizotinib-Arm ist der Anteil an Patienten, die komplett auf die Therapie mit Crizotinib ansprechen mit 8,6 % deutlich niedriger. In der mCITT-Population erreichten unter Alectinib 38,1 % der Patienten ein komplettes ZNS-Ansprechen, unter Crizotinib waren dies 4,5 %.

Die mediane Dauer des ZNS-Ansprechens (CDOR, CNS duration of response) bei Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn ist unter Alectinib noch nicht erreicht (CITT: 95 %-KI [17,3; n.e.]). Unter Behandlung mit Crizotinib beträgt sie 3,7 Monate (CITT: 95 %-KI [3,7; 6,8]). Das Risiko für ein Therapieversagen bei ZNS-Metastasen wird durch Alectinib um 77 % gesenkt (CITT: HR: 0,23, 95 %-KI [0,10; 0,53];  $p = 0,0002$ ). Bei Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen beträgt die Dauer des Ansprechens unter Alectinib 17,3 Monate (mCITT: 95 %-KI [14,8; n.e.]) und ist damit 11,8 Monate länger als unter Crizotinib (mCITT: Median: 5,5 Monate; 95 %-KI [2,1; 17,3]); es zeigt sich ein Trend zugunsten der Therapie mit Alectinib (mCITT: HR: 0,43, 95 %-KI [0,15; 1,24];  $p = 0,1084$ ).

Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (CITT) wurde ein Ansprechen unter der Therapie mit Alectinib erreicht. Fast die Hälfte dieser Patienten sprach komplett auf die Therapie an. In der Population der Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (mCITT) sprachen vier von fünf Patienten auf die Behandlung mit Alectinib an. Bei mehr als einem Drittel dieser Patienten handelte es sich hierbei um ein komplettes Ansprechen. Auf die Therapie mit Crizotinib sprachen erheblich weniger Patienten aus CITT- und mCITT-Population an. Auch hinsichtlich der Dauer des ZNS-Ansprechens war die Alectinib-Therapie der Therapie mit Crizotinib überlegen. Für den Endpunkt **ZNS-Ansprechen** wird daher von einem klinisch bedeutsamen und patientenrelevanten Vorteil mit **erheblichem Zusatznutzen** von Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib ausgegangen.

### Tumoransprechen

Das Tumoransprechen (objektive Ansprechrates, IRC basiert) ist mit 78,9 % unter Alectinib-Therapie höher als unter Crizotinib (72,2 %) (RR: 1,10, 95 %-KI [0,96; 1,24];  $p = 0,1655$ ). Unter Alectinib erlangten zudem mehr als doppelt so viele Patienten ein komplettes Ansprechen auf die Therapie (12,5 % vs. 6,0 %). Die mediane Dauer des Ansprechens ist für die Patienten des Alectinib-Arms noch nicht erreicht, das untere Ende des Konfidenzintervalls liegt bei 24,0 Monaten (95 %-KI [24,0; n.e.]). Für die Patienten, die auf die Therapie mit Crizotinib ansprechen, beträgt die mediane Dauer des Ansprechens 11,1 Monate. Das Risiko für ein Therapieversagen ist unter Alectinib-Therapie um 64 % gesenkt (HR: 0,36, 95 %-KI [0,24; 0,56];  $p < 0,0001$ ). Das Tumoransprechen ist die Grundlage für die Verzögerung eines weiteren Progresses und einer weiteren Verschlechterung der Symptomatik. Für die Patienten

kann dies eine Zeit ohne tumorlastbedingte Krankheitssymptome ermöglichen. Auch wird durch das längere Tumoransprechen ein Wechsel auf eine Folgetherapie hinausgezögert, der potentiell mit Nebenwirkungen verbunden ist. Entsprechend wird für den Endpunkt **Tumoransprechen** von einem *erheblichen Zusatznutzen* von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib ausgegangen.

#### Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)

Der ECOG-PS ist ein Maß für die Krankheitsschwere und beschreibt das Ausmaß, in dem Patienten körperlich aktiv bzw. arbeitsfähig sind. Das Risiko für die Verschlechterung des ECOG-PS wird durch Alectinib im Vergleich zur Therapie mit Crizotinib signifikant und klinisch relevant um 41 % gesenkt (HR: 0,59, 95 %-KI [0,36; 0,97];  $p = 0,0368$ ). Patienten mit einem ECOG-PS von 0 können eine uneingeschränkte körperliche Aktivität ausüben. Die Verschlechterung auf einen ECOG-PS von 1 bedeutet für diese Patienten eine Einschränkung in ihrer körperlichen Aktivität und ihrer Arbeitsfähigkeit. Patienten mit ECOG-PS 1 müssen durch eine Verschlechterung ihres ECOG-PS auf 2 bis zu 50 % der Tageszeit im Bett bzw. im Sitzen verbringen und sind arbeitsunfähig. Patienten mit ECOG-PS 2 verbringen bei einer Verschlechterung um einen ECOG-PS auf ECOG-PS 3 für mehr als 50 % der Tageszeit im Sitzen oder Liegen und sind auf Pflege und Unterstützung angewiesen. Patienten mit ECOG-PS 4 sind außerstande, ihr Leben selbständig zu führen, und gänzlich auf Bett oder Stuhl angewiesen. [8] Je länger die Zeit ist, die der Patient von seiner Erkrankung nicht beeinflusst ist, desto körperlich aktiver und selbständiger ist er und kann am Arbeitsleben teilnehmen, welches insbesondere für die meist jungen Patienten mit ALK-positivem NSCLC von Bedeutung ist. Alectinib verlängert die Zeit, in der die Erkrankung den Patienten noch nicht oder nur wenig einschränkt. Aus diesem Grund wird für den Vorteil, den Alectinib in der **Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS** zeigt, von einem *geringen Zusatznutzen* von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib ausgegangen.

#### Symptomatik

Die Symptomatik der Patienten wurde mit den validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of life questionnaire core 30) und EORTC-QLQ-LC13 (EORTC – Quality of life questionnaire lung cancer 13) über den Krankheitsprogress hinaus erfasst. Für die Skalen der **gastrointestinalen Symptome** des EORTC-QLQ-C30 und für die Skala zur **Dysphagie** des EORTC-QLQ-LC13 zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zugunsten von Alectinib. Bei der Betrachtung der einzelnen Fragen ergeben sich vier einzelne Symptome, die durch Alectinib statistisch signifikant verbessert wurden. Die Zeit bis zur Verschlechterung der **Diarrhoe** ist unter Alectinib im Vergleich zu Crizotinib um 18 Monate verlängert (HR: 0,28, 95 %-KI [0,19; 0,42];  $p < 0,0001$ ). Die Symptome **Übelkeit und Erbrechen** verschlechtern sich mehr als 13 Monate später als im Vergleichsarm (HR: 0,41, 95 %-KI [0,28; 0,60];  $p < 0,0001$ ). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des **Appetitverlusts** ist unter Alectinib noch nicht erreicht. Das untere Konfidenzintervall liegt bei 21,1 Monaten. Unter Crizotinib beträgt die Zeit bis zur Verschlechterung im Median 13,3 Monate ([5,4; n.e.]). Das Risiko für eine

Verschlechterung des Appetitverlusts ist signifikant um 56 % reduziert (HR: 0,44, 95 %-KI [0,28; 0,70];  $p = 0,0004$ ). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der **Dysphagie** war im Alectinib Arm noch nicht erreicht. Das untere Konfidenzintervall beträgt 22,7 Monate. Im Crizotinib-Arm beträgt die Zeit bis zur Verschlechterung im Median 10,2 Monate ([8,1; n.e.]). Der Gewinn an Zeit bis zur Verschlechterung der weiteren Symptome des EORTC-QLQ-C30 und des EORTC-QLQ-LC13 ist vergleichbar mit dem Gewinn an Zeit durch Crizotinib. [9] Da Alectinib in vier Symptomen eine für den Patienten relevante Verbesserung bewirkt, wird für den Endpunkt **Symptomatik** insgesamt von einem **beträchtlichen Zusatznutzen** von Alectinib gegenüber Crizotinib ausgegangen.

#### Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS (European Quality of Life – 5 dimensions – visual analogue scale)

Der Gesundheitszustand wurde mit der validierten visuellen Analogskala des Fragebogens EQ-5D-3L (European Quality of Life – 5 dimensions – 3 levels) über den Krankheitsprogress hinaus erfasst. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (HR: 0,97, 95 %-KI [0,67; 1,40];  $p = 0,8613$ ). Die Therapie unter Alectinib zeigt einen vergleichbaren Effekt auf den **Gesundheitszustand** wie die Crizotinib-Therapie. Daher wird für diesen Endpunkt von **keinem Zusatznutzen** von Alectinib gegenüber Crizotinib ausgegangen.

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Ein weiteres Ziel in der Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC ist der möglichst lange Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese wurde mit dem validierten Fragebogen EORTC-QLQ-C30 über den Krankheitsprogress hinaus gemessen. Für die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand und für die einzelnen Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die Ergebnisse in der Lebensqualität sind vergleichbar mit den Ergebnissen von Crizotinib. Daher ist für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** von Alectinib gegenüber Crizotinib **kein Zusatznutzen** belegt.

#### **Verträglichkeit**

Alectinib ist ein sehr gut verträglicher ALK-Inhibitor. Die Ergebnisse der Studie ALEX verdeutlichen die Überlegenheit der Alectinib-Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib.

Die Betrachtung der generellen Verträglichkeit zeigt für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) statistisch signifikante Vorteile für Alectinib in der Time-to-event (TTE)-Analyse (Patienten mit UE: HR: 0,64, 95 %-KI [0,51; 0,81];  $p = 0,0002$ ). Trotz längerer Therapiedauer im Alectinib-Arm lassen sich numerische Vorteile bei den Inzidenzen schwerer UE (UE Grad  $\geq 3$ : Alectinib 44,7 % vs. Crizotinib 51,0 %) feststellen. Das Risiko von UE Grad  $\geq 3$  unterscheidet sich nicht signifikant (HR: 0,80, 95 %-KI [0,58; 1,12];  $p = 0,1873$ ). UE Grad 3 (HR: 0,76, 95 %-KI [0,52; 1,11];  $p = 0,1527$ ), UE Grad 4 (HR: 1,13,

95 %-KI [0,52; 2,45];  $p = 0,7509$ ), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE; HR: 0,98, 95 %-KI [0,65; 1,48];  $p = 0,9165$ ) und Therapieabbrüche wegen UE (HR: 0,94, 95 %-KI [0,49; 1,79];  $p = 0,8388$ ) traten in beiden Studienarmen mit vergleichbarem Risiko auf. Grad 5 UE traten bei 3,3 % der Patienten im Alectinib-Arm vs. 4,6 % der Patienten im Crizotinib-Arm auf, es liegen keine Unterschiede im zeitadjustierten Risiko vor (HR: 0,69, 95 %-KI [0,22; 2,17];  $p = 0,5195$ ).

Die Vorteile im Sicherheitsprofil für Alectinib werden beim Vergleich ausgewählter UE, die präspezifizierte sowie häufig in der Studie aufgetretene (Inzidenz  $\geq 10$  %) UE umfassen, deutlich. Für eine Therapie mit Crizotinib sind **gastrointestinale Erkrankungen** charakteristisch und für den Patienten belastend. Das Risiko für unerwünschte Ereignisse im Gastrointestinaltrakt war unter Alectinib erheblich geringer: Geschmacksstörung (HR: 0,15, 95 %-KI [0,06; 0,39];  $p < 0,0001$ ), Übelkeit (HR: 0,22, 95 %-KI [0,14; 0,36];  $p < 0,0001$ ), Erbrechen (HR: 0,15, 95 %-KI [0,08; 0,28];  $p < 0,0001$ ) und Diarrhoe (HR: 0,21, 95 %-KI [0,12; 0,34];  $p < 0,0001$ ). Weiterhin ist das Risiko für das Auftreten von **Augenerkrankungen** während der Alectinib-Therapie gegenüber der Crizotinib-Therapie signifikant erniedrigt: Sehstörungen (HR: 0,20, 95 %-KI [0,09; 0,43];  $p < 0,0001$ ) und Sehverschlechterung (HR: 0,16, 95 %-KI [0,05; 0,53];  $p = 0,0006$ ). Durch den signifikanten Unterschied im Auftreten des UE Myalgie (HR: 8,39, 95 %-KI [2,53; 27,88];  $p < 0,0001$ ) fällt die Bewertung der Kategorie **muskuläre UE, Anstieg der Kreatininphosphokinase** nachteilig für Alectinib aus. Diese erhöhte Inzidenz im Alectinib-Arm wird jedoch nur durch Myalgien Grad 1 hervorgerufen. Kein UE Myalgie war schwer (Grad  $\geq 3$ ), schwerwiegend oder führte zu Folgekomplikationen. Die Bewertung der Kategorie **allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** fällt vorteilhaft für Alectinib aus: Periphere Ödeme wurden mit signifikant geringerem Risiko (HR: 0,52, 95 %-KI [0,32; 0,84];  $p = 0,0065$ ) dokumentiert.

Für alle weiteren betrachteten ausgewählten UE-Kategorien (Hepatobiliäre Laborwerterhöhungen und Hepatotoxizität, hämatologische Laborwertabweichungen, Erkrankungen der Haut, kardiovaskuläre Ereignisse, Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung, abnormale Nierenfunktion) sowie für die Adverse Events of Special Interest (potenzielle Arzneimittel-induzierte Leberschädigung und vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch die Studienmedikation) lässt sich kein erhöhtes Sicherheitsrisiko der Alectinib-Therapie ableiten.

Zusammenfassend zeigen die aufgeführten Daten, dass Alectinib in der Erstlinienbehandlung des ALK-positiven NSCLC gegenüber einer Therapie mit Crizotinib auch hinsichtlich der Verträglichkeit überlegen ist. Es zeigen sich deutliche Vorteile insbesondere bei medizinisch- und patientenrelevanten UEs und stellen damit für die Patienten eine erhebliche Verbesserung dar. So traten unter Alectinib weniger häufig gastrointestinale Beschwerden, Geschmacksstörungen, Augenerkrankungen und Ödeme auf. Diese UEs sind für Crizotinib charakteristisch, sind belastend für den Patienten und schränken ihn in seinem Alltag ein.

Insgesamt ist Alectinib ein sehr gut verträglicher ALK-Inhibitor für die Behandlung des (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, Gegenüber der Therapie mit Crizotinib liegt ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für die **Verträglichkeit** vor.

### **Subgruppenanalysen**

Subgruppenanalysen wurden für die Merkmale Geschlecht, Alter, ethnische Zugehörigkeit, geographische Region, ECOG-PS, frühere Strahlentherapie des Gehirns, ZNS-Metastasen zu Studienbeginn und Raucherstatus durchgeführt. Nach aktuellem medizinischen Wissensstand und statistischer Beurteilung können die Ergebnisse der Subgruppenanalyse als zufällig eingestuft werden. Keine Subgruppe weist konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit und/oder Veränderung der Lebensqualität auf. Insbesondere wird beim Gesamtüberleben keine Interaktion beobachtet. Die Subgruppenanalysen zeigen dabei ferner, dass die Wirksamkeit unabhängig vom Geschlecht, vom Alter, der ethnischen Zugehörigkeit, der geographischen Region, des ECOG-PS und anderer Risikofaktoren (frühere Strahlentherapie des Gehirns, ZNS-Metastasen zu Studienbeginn und Raucherstatus) ist. Entsprechend wird bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert.

### **Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext**

Die Studienpopulation entspricht sowohl hinsichtlich der demographischen als auch der krankheitsspezifischen Basischarakteristika der deutschen Population ALK-positiver Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC im Anwendungsgebiet und ist deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens, der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verbesserung der Lebensqualität und der Verringerung von Nebenwirkungen. Der Zusatznutzen leitet sich ab über das progressionsfreie Überleben, die Zeit bis zum ZNS-Progress und das ZNS-Ansprechen, die Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS sowie die Symptomatik und Lebensqualität, gemessen mittels EORTC-QLQ-C30/LC13, und die Verträglichkeit. Alle ausgewählten Endpunkte sind unmittelbar patientenrelevant.

Tabelle 4-98: Zusammenfassung der Ergebnisse der RCT ALEX mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. Crizotinib	Ausmaß des ZN
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	Numerisch positiver Trend für Alectinib, für ein signifikantes Ergebnis sind die Daten noch nicht ausreichend (HR: 0,76, 95 %-KI [0,48; 1,20]; p = 0,2405; Alectinib: 23,0 % verstorben; Crizotinib: 26,5 % verstorben; Mediane nicht erreicht)	Nicht quantifizierbar
<b>Morbidität</b>		
Progressionsfreies Überleben nach RECIST	Risiko für Therapieversagen oder Tod um 50 % gesenkt (HR: 0,50, 95 %-KI [0,36; 0,70]; p < 0,0001) PFS um 15 Monate verlängert	Erheblich
Zeit bis zum ZNS-Progress nach RECIST	Patienten mit und ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn: Risiko für ZNS-Progress um 84 % gesenkt (HR: 0,16, 95 %-KI [0,10; 0,28]; p < 0,0001) Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn: Risiko für ZNS-Progress um 81 % gesenkt (HR: 0,19, 95 %-KI [0,09; 0,37]; p < 0,0001) Ergebnis wird durch Auswertung nach RANO bestätigt Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn: Risiko für Entwicklung von ZNS-Metastasen um 86 % gesenkt (HR: 0,14, 95 %-KI [0,06; 0,32]; p < 0,0001)	Erheblich
ZNS-Ansprechen CORR nach RECIST	Patienten mit ZNS-Metastasen (CITT): ZNS-Ansprechen mehr als verdoppelt: 59,4 % vs. 25,9 % (RR: 2,28, 95 %-KI [1,41; 3,69]; p = 0,0008) Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen (mCITT): Trend zugunsten von Alectinib: 81,0 % vs. 50,0 % (RR: 1,72; 95 %-KI [0,80; 3,72], p = 0,1663) Ergebnis wird durch Auswertung nach RANO bestätigt	Erheblich
CDOR nach RECIST	Patienten mit ZNS-Metastasen (CITT): Risiko für Therapieversagen im ZNS um 77 % gesenkt (HR = 0,23, 95 %-KI [0,10; 0,53]; p = 0,0002) Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen (mCITT): Trend zugunsten von Alectinib (HR: 0,43; 95 %-KI [0,15; 1,24], p = 0,1084) Ergebnis wird durch Auswertung nach RANO bestätigt	

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Alectinib vs. Crizotinib</b>	<b>Ausmaß des ZN</b>
Tumoransprechen  ORR nach RECIST  DOR nach RECIST	Trend zugunsten von Alectinib: 78,9 % vs. 72,2 % (RR: 1,10, 95 %-KI [0,96; 1,24]; p = 0,1655)  Risiko für Therapieversagen um 64 % gesenkt (HR: 0,36, 95 %-KI [0,24; 0,56]; p < 0,0001)	Erheblich
Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS	Risiko für die Verschlechterung um einen ECOG-PS um 41 % gesenkt (HR: 0,59, 95 %-KI [0,36; 0,97]; p = 0,0368)	Gering
Symptomatik gemessen mittels EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13	Zeit bis zur Verschlechterung von <b>Diarrhoe</b> um 18 Monate verlängert und Risiko für eine Verschlechterung um 72 % gesenkt (HR: 0,28, 95 %-KI [0,19; 0,42]; p < 0,0001)  Zeit bis zur Verschlechterung von <b>Übelkeit und Erbrechen</b> um 13 Monate verlängert und Risiko für eine Verschlechterung um 59 % gesenkt (HR: 0,41, 95 %-KI [0,28; 0,60]; p < 0,0001)  Risiko für eine Verschlechterung von <b>Appetitverlust</b> um 56 % gesenkt (HR: 0,44, 95 %-KI [0,28; 0,70]; p = 0,0004; Median unter Alectinib nicht erreicht)  Risiko für eine Verschlechterung von <b>Dysphagie</b> um 51 % gesenkt (HR: 0,49, 95 %-KI [0,30; 0,79]; p = 0,0026; Median unter Alectinib nicht erreicht)	Beträchtlich
Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D-VAS	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Kein Zusatznutzen
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
QoL gemessen mittels EORTC- QLQ-C30	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Kein Zusatznutzen

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. Crizotinib	Ausmaß des ZN
<b>Verträglichkeit</b>		
UE zur generellen Verträglichkeit	<p>Risiko für das Auftreten von UE um 36 % gesenkt (HR: 0,64, 95 %-KI [0,51; 0,81], p = 0,0002)</p> <p>Risiken für das Auftreten von UE Grad <math>\geq</math> 3, UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5, SUE, Behandlungsabbruch wegen UE ohne statistisch signifikante Unterschiede</p>	
UE zur spezifischen Verträglichkeit	<p>Gastrointestinale Erkrankungen</p> <p>Geschmacksstörungen: Risiko um 85 % gesenkt (HR: 0,15, 95 %-KI [0,06; 0,39], p &lt; 0,0001)</p> <p>Übelkeit: Risiko um 78 % gesenkt (HR: 0,22, 95 %-KI [0,14; 0,36], p &lt; 0,0001)</p> <p>Erbrechen: Risiko um 85 % gesenkt (HR: 0,15, 95 %-KI [0,08; 0,28], p &lt; 0,0001)</p> <p>Diarrhoe: Risiko um 79 % gesenkt (HR: 0,21, 95 %-KI [0,12; 0,34], p &lt; 0,0001)</p> <p>Hepatobiliäre Laborwerterhöhungen</p> <p>Erhöhung AST: Risiko um 45 % gesenkt (HR: 0,55, 95 %-KI [0,33; 0,92], p = 0,0214)</p> <p>Erhöhung ALT: Risiko um 55 % gesenkt (HR: 0,45, 95 %-KI [0,27; 0,73], p = 0,0010)</p> <p>Hyperbilirubinämie: Risiko erhöht (klinisch nicht bedeutsam, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2.2b) (HR: 13,43, 95 %-KI [3,18; 56,72], p &lt; 0,0001)</p> <p>Hämatologische Abweichungen</p> <p>Anämie: Risiko erhöht (klinisch nicht bedeutsam, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2.2c) (HR: 3,56, 95 %-KI [1,69; 7,47], p = 0,0003)</p> <p>Neutropenie: Risiko um 69 % gesenkt (HR: 0,31, 95 %-KI [0,11; 0,86], p = 0,0177)</p> <p>Erkrankungen der Haut</p> <p>Photosensibilität (Alectinib: 5,9 %; Crizotinib: 0,0 %)</p> <p>Kardiovaskuläre Ereignisse</p> <p>Verlängerung des QT-Intervalls (Alectinib: 0,0 %; Crizotinib: 5,3 %)</p> <p>Muskuläre UE, Anstieg der Kreatinphosphokinase</p> <p>Myalgie: Risiko erhöht (klinisch nicht bedeutsam, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2.2f) (HR: 8,39, 95 %-KI [2,53; 27,88], p &lt; 0,0001)</p>	Beträchtlich

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. Crizotinib	Ausmaß des ZN
	<p>Augenerkrankungen</p> <p>Sehstörungen: Risiko um 80 % gesenkt (HR: 0,20, 95 %-KI [0,09; 0,43], p &lt; 0,0001)</p> <p>Sehverschlechterung: Risiko um 84 % gesenkt (HR: 0,16, 95 %-KI [0,05; 0,53], p = 0,0006)</p> <p>Abnormale Nierenfunktion</p> <p>Verminderte Kreatinin-Clearance (Alectinib: 0,7 %; Crizotinib: 0,0 %)</p> <p>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</p> <p>Periphere Ödeme: Risiko um 48 % gesenkt (HR: 0,52, 95 %-KI [0,32; 0,84], p = 0,0065)</p>	

Der **Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Crizotinib** basiert auf Vorteilen in den Kategorien Morbidität und Verträglichkeit. Alectinib verlängert das progressionsfreie Überleben deutlich. Bei Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn verhindert Alectinib sehr effizient die Entwicklung von ZNS-Metastasen. Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn sprechen signifikant besser auf die Therapie mit Alectinib an; auch das Risiko für einen Progress im ZNS ist drastisch reduziert. Alectinib unterstützt die Patienten in ihrer Mobilität und Selbständigkeit, sodass ihr ECOG-PS länger erhalten bleibt. Unter Alectinib-Therapie ist zudem das Risiko für eine Verschlechterung von gastrointestinalen Symptomen sowie Dysphagie geringer. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist vergleichbar mit Crizotinib und wird von einer deutlich besseren Verträglichkeit speziell bei den für diese Substanzklasse typischen unerwünschten Ereignissen begleitet. Insgesamt entspricht dies einem **beträchtlichen Zusatznutzen**. Die randomisierte, kontrollierte ALEX-Studie hat eine hohe qualitative Ergebnissicherheit und zeigt statistisch signifikante Effekte. Daher ist die Aussagesicherheit für den Zusatznutzen ein **Hinweis**.

#### 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 4-99: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC	Beträchtlich

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>,

---

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

Molenberghs 2010<sup>14</sup>). 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<sup>15</sup>) 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<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

---

<sup>14</sup> 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.

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

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

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

##### Studienbericht, Studienprotokoll und weitere Auswertungen zur ALEX-Studie

Roche. Primary Clinical Study Report – BO28984 – Randomized, Multicenter, Phase III, Open-label Study of Alectinib Versus Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non–Small Cell Lung Cancer – Report No. 1078196. July 2017. 2017. [54]

Roche. Protocol – BO28984 – RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS CRIZOTINIB IN TREATMENT-NAIVE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER. Version 4. 2016. [114]

Roche. Zusätzliche Analysen der Studie ALEX. 2017. [85]

Roche. 90-Day Safety Update Report for Alectinib (RO5424802). May 2017. 2017. [107]

##### Publikation zur ALEX-Studie

Peters, S., Camidge, D. R., Shaw, A. T., Gadgeel, S., Ahn, J. S. et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017. [93]

##### Registereinträge zur ALEX-Studie

F. Hoffmann-La-Roche Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT02075840. A Study Comparing Alectinib With Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Participants (ALEX) [online]. Stand: 08.2017. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075840> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017. [94]

Hoffmann-La Roche Ltd. ICTRP: NCT02075840. A Study Comparing Alectinib With Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Participants [online]. Stand: 09.2017. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02075840> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017. [95]

F. Hoffmann-La Roche Ltd. ICTRP: PER-064-14. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS CRIZOTINIB IN TREATMENT-NAÏVE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 09.2017. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-064-14> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017. [96]

F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU-CTR: 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 [online]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-004133-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004133-33) [Zugriff: 04.10.2017]. 0000. [97]

F. Hoffmann-La Roche Ltd. PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Zugriff: 04.10.2017]. 0000. [98]

#### 4.7 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), 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. Ellis, L. M., Bernstein, D. S., Voest, E. E., Berlin, J. D., Sargent, D. et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol* 2014; 32(12): 1277-80.
2. Shaw, A. T., Kim, T. M., Crinò, L., Gridelli, C., Kiura, K. et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(7): 874-886.
3. Shaw, M. G., Ball, D. L. Treatment of brain metastases in lung cancer: strategies to avoid/reduce late complications of whole brain radiation therapy. *Curr Treat Options Oncol* 2013; 14(4): 553-67.
4. Brown, P. D., Asher, A. L., Ballman, K. V., Farace, E., Cerhan, J. H. et al. NCCTG N0574 (Alliance): A phase III randomized trial of whole brain radiation therapy (WBRT) in addition to radiosurgery (SRS) in patients with 1 to 3 brain metastases. (Abstract LBA4). 2015 ASCO Annual Meeting (May 29 - June 2, 2015). *Journal of Clinical Oncology* 2015.
5. Chang, E., Wefel, J., Hess, K., Allen, P., Lang, F. et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10(11): 1037–1044.
6. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer Version 9.2017. Adapted with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Guideline Non-Small Cell Lung Cancer 9.2017. © 2017 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of NCCN. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines, go online to NCCN.org. The NCCN Guidelines are a work in progress that may be refined as often as new significant data becomes available. The National Comprehensive Cancer Network makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way. [online]. Stand: 09.2017. URL: <http://www.nccn.org/professionals/> [Zugriff: 20.10.2017]. 2017.

7. Landi, L., Cappuzzo, F. Achievements and future developments of ALK-TKIs in the management of CNS metastases from ALK-positive NSCLC. *Translational lung cancer research* 2016; 5(6): 579-587.
8. Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6): 649-55.
9. Pfizer Pharma GmbH. Crizotinib (XALKORI®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Behandlung des nicht-vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen [online]. Stand: 18.12.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1293/2015-12-18\\_Modul4A\\_Crizotinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1293/2015-12-18_Modul4A_Crizotinib.pdf) [Zugriff: 19.08.2016]. 2015.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-093 zu Alectinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms Stand: 11.08.2017. 2017.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 [online]. Stand: 10.07.2017. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf) [Zugriff: 19.08.2017]. 2017.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 07.08.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1436/VerfO\\_2017-04-20\\_iK-2017-08-05.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1436/VerfO_2017-04-20_iK-2017-08-05.pdf) [Zugriff: 23.10.2017]. 2017.
13. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. Stand: 17.08.2017. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html> [Zugriff: 29.11.2017]. 2017.
14. Blumenthal, G. M., Karuri, S. W., Zhang, H., Zhang, L., Khozin, S. 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. Spiro, S. G., Gould, M. K., Colice, G. L., 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(3 Suppl): 149S-160S.

16. Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums. Lungenkrebs: Früherkennung, Symptome und Warnzeichen [online]. Stand: 10.08.2017. URL: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/lungenkrebs/frueherkennung.php> [Zugriff: 29.09.2017]. 2017.

17. Lungeninformationsdienst. Lungenkrebs [online]. URL: <https://www.lungeninformationsdienst.de/krankheiten/lungenkrebs/index.html> [Zugriff: 29.09.2017]. 2017.

18. McCannon, J., Temel, J. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. The journal of supportive oncology 2012; 10(1): 1-9.

19. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline (EMA/768937/2012) [online]. Stand: 11.2012. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf) [Zugriff: 10.04.2015]. 2012.

20. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 [online]. URL: <http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/g-ba/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf> [Zugriff: 09.02.2017]. 2010.

21. Mühlbacher, A. C., 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.

22. Bridges, J. F., Mohamed, A. F., Finner, H. W., Woehl, A., Hauber, A. B. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. Lung Cancer 2012; 77(1): 224-31.

23. Herschbach, P., Keller, M., Knight, L., Brandl, T., Huber, B. 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. Sperduto, P. W., Kased, N., Roberge, D., Xu, Z., Shanley, R. 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(4): 419-25.
25. Kang, H. J., Lim, H. J., Park, J. S., Cho, Y. J., Yoon, H. I. et al. Comparison of clinical characteristics between patients with ALK-positive and EGFR-positive lung adenocarcinoma. *Respiratory medicine* 2014; 108(2): 388-94.
26. Fallet, V., Cadranet, J., Doubre, H., Toper, C., Monnet, I. et al. Prospective screening for ALK: clinical features and outcome according to ALK status. *Eur J Cancer* 2014; 50(7): 1239-46.
27. Felip, E., Orlov, S., Park, K., Yu, C. J., Tsai, C. M. et al. ASCEND-3: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in ALKi-naive adult patients with ALK-rearranged non-small lung cancer (NSCLC). Abstract 8060. *Journal of Clinical Oncology* 2015; Vol 33, No 15\_suppl (May 20 Supplement).
28. Seto, T., Kiura, K., Nishio, M., Nakagawa, K., Maemondo, M. et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14(7): 590-8.
29. Shaw, A. T., Kim, D. W., Nakagawa, K., Seto, T., Crinò, L. et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(25): 2385-94.
30. Solomon, B. J., Mok, T., Kim, D.-W., Wu, Y.-L., Nakagawa, K. et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(23): 2167-2177.
31. Mok, T., Spigel, D., Felip, E., De Marinis, F., Ahn, M. J. et al. ASCEND-2: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in adult patients with ALK-rearranged non-small lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy and crizotinib. *ASCO* 2015, Abstract 80592015.
32. Shaw, A. T., Kim, D. W., Mehra, R., Tan, D. S., Felip, E. et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 370(13): 1189-97.
33. Shaw, A. T., Mehra, R., Tan, D. S. W., Felip, E., Chow, L. Q. et al. Evaluation of ceritinib-treated patients with anaplastic lymphoma kinase rearranged non-small cell lung cancer and brain metastases in the ASCEND-1 study. Abstract 1293P. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl. 4): iv426-iv470.

34. Gadgeel, S. M., Gandhi, L., Riely, G. J., Chiappori, A. A., West, H. L. et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *The Lancet Oncology* 2014; 15(10): 1119-1128.
35. Rangachari, D., Yamaguchi, N., VanderLaan, P. A., Folch, E., Mahadevan, A. et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer* 2015; 88(1): 108-11.
36. Jena, A., Taneja, S., Talwar, V., Sharma, J. B. Magnetic resonance (MR) patterns of brain metastasis in lung cancer patients: correlation of imaging findings with symptom. *J Thorac Oncol* 2008; 3(2): 140-4.
37. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica. AWMF-Registernummer: 030/060. Entwicklungsstufe: S2k. Federführend: Prof. Dr. Michael Weller, Zürich. Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [online]. Stand: 23.12.2014. URL: [https://www.dgn.org/images/red\\_leitlinien/LL\\_2014/PDFs\\_Download/030060\\_LL\\_Hirnmeta-stasen\\_und\\_Meningeosis\\_neoplastica\\_final.pdf](https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2014/PDFs_Download/030060_LL_Hirnmeta-stasen_und_Meningeosis_neoplastica_final.pdf) [Zugriff: 18.08.2017]. 2014.
38. Wen, P. Y., Macdonald, D. R., Reardon, D. A., Cloughesy, T. F., Sorensen, A. G. et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010; 28(11): 1963-72.
39. Lin, N. U., Lee, E. Q., Aoyama, H., Barani, I. J., Barboriak, D. P. et al. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncol* 2015; 16(6): e270-8.
40. Roughley, A., Damonte, E., Taylor-Stokes, G., Rider, A., Munk, V. C. Impact of Brain Metastases on Quality of Life and Estimated Life Expectancy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Value in Health* 2014; 17(7): A650.
41. Gadgeel, S., Peters, T., Mok, A. T., Shaw, D.-W., Kim, S.-H. I. et al. Abstract 1298O\_PR: Alectinib vs crizotinib in treatment-naïve ALK+ NSCLC: CNS efficacy results from the ALEX study [online]. Stand: 09.2017. URL: <http://www.esmo.org/Press-Office/Press-Releases/Alectinib-ALEX-and-ALUR-Trials-Show-CNS-Benefit-in-NSCLC> [Zugriff: 11.10.2017]. 2017.

42. Solomon, B. J., Cappuzzo, F., Felip, E., Blackhall, F. H., Costa, D. B. 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.
43. Soria, J.-C., Tan, D. S. W., Chiari, R., Wu, Y.-L., Paz-Ares, L. 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. *The Lancet* 2017; 389(10072): 917-929.
44. Cordes, M.-C., Scherwath, A., Ahmad, T., Cole, A. M., Ernst, G. et al. Distress, anxiety and depression in patients with brain metastases before and after radiotherapy. *BMC Cancer* 2014; 14: 731.
45. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft: Gültigkeit abgelaufen [online]. Stand: 02.2010. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-0071\\_S3\\_Praevention\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_Lungenkarzinoms\\_2010-abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0071_S3_Praevention_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Lungenkarzinoms_2010-abgelaufen.pdf) [Zugriff: 12.09.2017]. 2010.
46. Aoyama, H., Tago, M., Kato, N., Toyoda, T., Kenjyo, M. et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(5): 1388-95.
47. Watanabe, S., Hayashi, H., Okamoto, K., Fujiwara, K., Hasegawa, Y. et al. Progression-Free and Overall Survival of Patients With ALK Rearrangement-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Treated Sequentially With Crizotinib and Alectinib. *Clinical lung cancer* 2016; 17(6): 528-534.
48. Peters, S., Bexelius, C., Munk, V., Leighl, N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2016; 45: 139-62.
49. Guérin, A., Sasane, M., Zhang, J., Culver, K. W., Dea, K. et al. Brain metastases in patients with ALK+ non-small cell lung cancer: clinical symptoms, treatment patterns and economic burden. *Journal of medical economics* 2015; 18(4): 312-22.
50. Tang, V., Rathbone, M., Park Dorsay, J., Jiang, S., Harvey, D. Rehabilitation in primary and metastatic brain tumours: impact of functional outcomes on survival. *J Neurol* 2008; 255(6): 820-7.

51. Welzel, G., Fleckenstein, K., Schaefer, J., Hermann, B., Kraus-Tiefenbacher, U. et al. Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(5): 1311-8.
52. Gainor, J. F., Ou, S. H., Logan, J., Borges, L. F., Shaw, A. T. The central nervous system as a sanctuary site in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013; 8(12): 1570-3.
53. Laufer, I., Sciubba, D. M., Madera, M., Bydon, A., Witham, T. J. et al. Surgical management of metastatic spinal tumors. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* 2012; 19(2): 122-8.
54. Roche. Primary Clinical Study Report – BO28984 – Randomized, Multicenter, Phase III, Open-label Study of Alectinib Versus Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer – Report No. 1078196. July 2017. 2017.
55. Reiche, D. Nebenwirkungen von Kortison [online]. Stand: 10.2017. URL: <https://www.gesundheit.de/medizin/wirkstoffe/sonstige-wirkstoffe/nebenwirkungen-von-kortison> [Zugriff: 23.10.2017]. 2017.
56. Pazdur, R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist* 2008; 13 Suppl 2: 19-21.
57. de Marinis, F., Pereira, J. R., Fossella, F., Perry, M. C., Reck, M. et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3(1): 30-6.
58. Yoo, H., Nam, B. H., Yang, H. S., Shin, S. H., Lee, J. S. et al. Growth rates of metastatic brain tumors in nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2008; 113(5): 1043-7.
59. Tanaka, K., Akechi, T., Okuyama, T., Nishiwaki, Y., Uchitomi, Y. Impact of dyspnea, pain, and fatigue on daily life activities in ambulatory patients with advanced lung cancer. *Journal of pain and symptom management* 2002; 23(5): 417-23.

60. Smith, E. L., Hann, D. M., Ahles, T. A., Furstenberg, C. T., Mitchell, T. A. et al. Dyspnea, anxiety, body consciousness, and quality of life in patients with lung cancer. *Journal of pain and symptom management* 2001; 21(4): 323-9.
61. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Positionspapier [online]. Stand: 04.2016. URL: [https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/band-8-fruehe-nutzenbewertung-subgruppen/Positionspapier\\_AWMF\\_DGHO\\_Subgruppen.pdf](https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/band-8-fruehe-nutzenbewertung-subgruppen/Positionspapier_AWMF_DGHO_Subgruppen.pdf) [Zugriff: 09.02.2017]. 2016.
62. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.v. (DGHO), Frank Griesinger, Wilfried Eberhardt, Martin Früh, Oliver Gautschi et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): Onkopedia Leitlinie [online]. Stand: 04.2017. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html> [Zugriff: 12.09.2017]. 2017.
63. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A. 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(5): 365-76.
64. Bergman, B., Aaronson, N. K., 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.
65. Osoba, D., Bezjak, A., Brundage, M., Zee, B., Tu, D. et al. Analysis and interpretation of health-related quality-of-life data from clinical trials: basic approach of The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Eur J Cancer* 2005; 41(2): 280-7.
66. Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B., Pater, J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 139-44.
67. Braun, D. P., Gupta, D., Staren, E. D. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2011; 11: 353.
68. Teckle, P., Peacock, S., McTaggart-Cowan, H., van der Hoek, K., Chia, S. et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health and Quality of Life Outcomes* 2011; 9: 106-106.

69. Dubey, S., Brown, R. L., Esmond, S. L., Bowers, B. J., Healy, J. M. et al. Patient preferences in choosing chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *The journal of supportive oncology* 2005; 3(2): 149-54.
70. Food and Drug Administration (FDA). The Voice of the Patient. A series of reports from the U.S. Food and Drug Administration's (FDA's) Patient-Focused Drug Development Initiative. Lung Cancer [online]. Stand: 12.2013. URL: <http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM379698.pdf> [Zugriff: 25.03.2017]. 2013.
71. Van Reenen, M., Oppe, M. EQ-5D-3L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 5.1. April 2015 [online]. Stand: 04.2015. URL: [https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-3L\\_UserGuide\\_2015.pdf](https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf) [Zugriff: 23.05.2017]. 2015.
72. Pickard, A. S., Neary, M. P., Cella, D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health and Quality of Life Outcomes* 2007; 5: 70-70.
73. Eser, S., Göksel, T., Erbaycu, A. E., Baydur, H., Başarık, B. et al. Comparison of generic and lung cancer-specific quality of life instruments for predictive ability of survival in patients with advanced lung cancer. *SpringerPlus* 2016; 5(1): 1833.
74. Pickard, A. S., Wilke, C. T., Lin, H. W., Lloyd, A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(5): 365-84.
75. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [online]. Stand: 11.2016. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_download.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?blob=publicationFile) [Zugriff: 18.03.2017]. 2016.
76. Fan, L., Feng, Y., Wan, H., Shi, G., Niu, W. Clinicopathological and Demographical Characteristics of Non-Small Cell Lung Cancer Patients with ALK Rearrangements: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2014; 9(6): e100866.
77. 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.

78. Zhao, F., Xu, M., Lei, H., Zhou, Z., Wang, L. et al. Clinicopathological Characteristics of Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Who Harbor EML4-ALK Fusion Gene: A Meta-Analysis. PLoS ONE 2015; 10(2): e0117333.

79. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics, Note for guidance on studies in Support of special Populations: Geriatrics (CPMP/ICH/379/95) [online]. Stand: 03.1994. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002875.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf) [Zugriff: 19.06.2017]. 1994.

80. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry - E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics Questions and Answers [online]. Stand: 02.2012. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM189544.pdf> [Zugriff: 19.06.2017]. 2012.

81. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 5 (R1). Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data Note for Guidance on ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data CPMP/ICH/289/95 [online]. Stand: 09.1998. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002842.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002842.pdf) [Zugriff: 19.06.2017]. 1998.

82. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials [online]. Stand: 10.2016. URL: <https://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126396.pdf> [Zugriff: 18.08.2017]. 2016.

83. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 9. Statistical Principles for Clinical Trials. Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96) [online]. Stand: 09.1998. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002928.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf) [Zugriff: 19.06.2017]. 1998.

84. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH harmonized tripartite guideline: Statistical Principles for Clinical Trials E9 [online]. Stand: 02.1998. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf) [Zugriff: 08.08.2017]. 1998.

85. Roche. Zusätzliche Analysen der Studie ALEX. 2017.

86. Owonikoko, T. K., Arbiser, J., Zelnak, A., Shu, H. K., Shim, H. et al. Current approaches to the treatment of metastatic brain tumours. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11(4): 203-22.
87. Bowden, G., Kano, H., Caparosa, E., Park, S. H., Niranjana, A. et al. Gamma knife radiosurgery for the management of cerebral metastases from non-small cell lung cancer. *Journal of neurosurgery* 2015; 122(4): 766-72.
88. Lim, S. H., Lee, J. Y., Lee, M. Y., Kim, H. S., Lee, J. et al. A randomized phase III trial of stereotactic radiosurgery (SRS) versus observation for patients with asymptomatic cerebral oligo-metastases in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2015; 26(4): 762-8.
89. Gadgeel, S. M., Shaw, A. T., Govindan, R., Gandhi, L., Socinski, M. A. et al. Pooled Analysis of CNS Response to Alectinib in Two Studies of Pretreated Patients With ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(34): 4079-4085.
90. Chi, A., Komaki, R. Treatment of brain metastasis from lung cancer. *Cancers* 2010; 2(4): 2100-37.
91. Meyers, C. A., Smith, J. A., Bezjak, A., Mehta, M. P., Liebmann, J. et al. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(1): 157-65.
92. Gridelli, C., Peters, S., Sgambato, A., Casaluca, F., Adjei, A. A. et al. ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(2): 300-6.
93. Peters, S., Camidge, D. R., Shaw, A. T., Gadgeel, S., Ahn, J. S. et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017.
94. F. Hoffmann-La-Roche Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT02075840. A Study Comparing Alectinib With Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Participants (ALEX) [online]. Stand: 08.2017. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075840> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.
95. Hoffmann-La Roche Ltd. ICTRP: NCT02075840. A Study Comparing Alectinib With Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Participants [online]. Stand: 09.2017. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02075840> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.

96. F. Hoffmann-La Roche Ltd. ICTRP: PER-064-14. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS CRIZOTINIB IN TREATMENT-NAÏVE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 09.2017. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-064-14> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.

97. F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU-CTR: 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 [online]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-004133-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004133-33) [Zugriff: 04.10.2017]. 0000.

98. F. Hoffmann-La Roche Ltd. PharmNet.Bund: 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 [online]. Stand: 00.0000. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Zugriff: 04.10.2017]. 0000.

99. Perez, C. A., Velez, M., Raez, L. E., Santos, E. S. Overcoming the resistance to crizotinib in patients with non-small cell lung cancer harboring EML4/ALK translocation. Lung Cancer 2014; 84(2): 110-5.

100. American Cancer Society (ACS). Lung Cancer (Non-Small Cell) [online]. URL: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003115-pdf.pdf> [Zugriff: 12.09.2017]. 2017.

101. Tumorregister München (TRM). iCD-10 C33, C34: Nicht-kleinzell. BC Inzidenz und Mortalität [online]. Stand: 08.2017. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC34n\\_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf) [Zugriff: 18.08.2017]. 2017.

102. Zietemann, V., Duell, T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2010; 68(2): 273-277.

103. Gainor, J. F., Varghese, A. M., Ou, S. H., Kabraji, S., Awad, M. M. et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2013; 19(15): 4273-81.

104. Larkins, E., Blumenthal, G. M., Chen, H., He, K., Agarwal, R. et al. FDA Approval: Alectinib for the Treatment of Metastatic, ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Following Crizotinib. *Clin Cancer Res* 2016; 22(21): 5171-5176.

105. Lindeman, N. I., Cagle, P. T., Beasley, M. B., Chitale, D. A., Dacic, S. et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *The Journal of molecular diagnostics : JMD* 2013; 15(4): 415-53.

106. Fayers PM, A. N., Bjordal K, Groenvold M, Curran D On behalf of the EORTC quality of life group. *The EORTC QLQ-C30 scoring manual* Brussels: European Organization for Research and Treatment of Cancer 2001; 3.

107. Roche. 90-Day Safety Update Report for Alectinib (RO5424802). May 2017. 2017.

108. European Medicines Agency (EMA). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1) [online]. Stand: 08.09.2014. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/09/WC500172402.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf) [Zugriff: 29.09.2017]. 2014.

109. Pfizer. Xalkori® 200/250 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 07.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 11.09.2017]. 2017.

110. Roche. Alecensa®: Fachinformation. Stand: 12.2017. 2017.

111. European Medicines Agency (EMA). Points to consider on application with 1. meta-analysis; 2. one pivotal study (CHMP/EWP/2330/99) [online]. Stand: 05.2001. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003657.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf) [Zugriff: 19.06.2017]. 2001.

112. Windeler, J. Externe Validität. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2008; 102(4): 253-259.

113. Ellis PM, Coakley N, Feld R, Kuruvilla S, YC, U. Lung Disease Site Group. Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a clinical practice guideline. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2014 Apr 23. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 7-9 Version 2. [online]. Stand: 05.2014. URL:

<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34353>  
12.09.2017]. 2014.

[Zugriff:

114. Roche. Protocol – BO28984 – RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS CRIZOTINIB IN TREATMENT-NAIVE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER. Version 4. 2016.

115. Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 Part 2: General methods for Cochrane reviews, 6 Searching for studies, 6.4 Designing search strategies, 6.4.11 Search filters, Box 6.4.b Cochrane Highly Sensitive Search Strategy 2008 sensitive and precise PubMed [online]. Stand: 03.2011. URL: [http://handbook.cochrane.org/chapter\\_6/box\\_6\\_4\\_b\\_cochrane\\_hsss\\_2008\\_sensprec\\_pubmed.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_6/box_6_4_b_cochrane_hsss_2008_sensprec_pubmed.htm) [Zugriff: 28.03.2017]. 2011.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>17</sup> 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**

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	02.10.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut. [115] Die Synthax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	alectinib	217°
S2	alecensa	6°
S3	RG7853	1°
S4	("RG 7853")	0°
S5	AF802	1°
S6	("AF 802")	1°
S7	AF-802	1°
S8	RO5424802	9°
S9	("RO 5424802")	0°
S10	("RO542 4802")	0°
S11	CH5424802	87°
S12	("CH 542 4802")	0°
S13	("CH542 4802")	0°
S14	("CH 5424802")	0°
S15	("CH 542 4802")	0°
S16	(S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15)	230°
S17	(ti(randomized) OR ab(randomized))	500.714*
S18	(ti(randomly) OR ab(randomly))	277.969*
S19	(ti(placebo) OR ab(placebo))	188.548*
S20	ti(trial)	230.962*
S21	(MESH.EXACT("Clinical Trials as Topic"))	180.848*
S22	(rtype.exact("Clinical Trial, Phase III"))	12.624*
S23	(rtype.exact("Controlled Clinical Trial"))	91.823*
S24	(rtype.exact("Randomized Controlled Trial"))	443.410*
S25	(S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24)	1.163.213*

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	02.10.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut. [115] Die Syntax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S26	(MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans"))	4.377.495*
S27	(S25 NOT S26)	1.072.847*
S28	(S16 AND S27)	27°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	02.10.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Suche in „All Text“; Einschränkung auf „trials“	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	alectinib*	46
#2	alecensa*	0
#3	RG7853*	0
#4	"RG 7853"*	0
#5	AF802*	0
#6	"AF 802"*	0
#7	AF-802*	0
#8	RO5424802*	0
#9	"RO 5424802"*	0
#10	"RO542 4802"*	0
#11	RO 542 4802*	0
#12	CH5424802*	0
#13	"CH 542 4802"*	0
#14	"CH542 4802"*	0
#15	"CH 5424802"*	0
#16	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15*	46
#17	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 in Trials*	44
*Word variations have been searched		

<b>Datenbankname</b>	Embase®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	02.10.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Quelle <sup>18</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, Syntax wurde von <a href="http://osh.cochrane.org/embase">http://osh.cochrane.org/embase</a> übernommen (best optimization of sensitivity and specificity) Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. Duplikate wurden ausgeschlossen.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	alectinib	673°
S2	alecensa	42°
S3	RG7853	1°
S4	("RG 7853")	5°
S5	AF802	1°
S6	("AF 802")	23°
S7	AF-802	23°
S8	RO5424802	21°
S9	("RO 5424802")	44°
S10	("RO542 4802")	0°
S11	CH5424802	52°
S12	("CH 542 4802")	0°
S13	("CH542 4802")	0°
S14	("CH 5424802")	116°
S15	("RO 542 4802")	0°
S16	S15 OR S14 OR S13 OR S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	736°
S17	(ti(random*) OR ab(random*))	1.234.497*
S18	(ti(placeholder*) OR ab(placeholder*))	264.040*
S19	(ti(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*))	185.194*
S20	EMB.EXACT.EXPLODE("placeholder")	341.683*

<sup>18</sup> 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.

<b>Datenbankname</b>	Embase®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	02.10.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Quelle <sup>18</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, Syntax wurde von <a href="http://osh.cochrane.org/embase">http://osh.cochrane.org/embase</a> übernommen (best optimization of sensitivity and specificity) Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. Duplikate wurden ausgeschlossen.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S21	(S17 OR S18 OR S19 OR S20)	1.479.590*
S22	(S16 AND S21)	59°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.10.2017
<b>Suchstrategie</b>	alectinib OR alecensa OR RG7853 OR "RG 7853" OR AF802 OR "AF 802" OR AF-802 OR RO5424802 OR "RO 542 4802" OR "RO542 4802" OR "RO 5424802" OR CH5424802 OR "CH 542 4802" OR "CH542 4802" OR "CH 5424802" [Other terms]
<b>Treffer</b>	<b>28</b>

<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.10.2017
<b>Suchstrategie</b>	alectinib OR alecensa OR RG7853 OR RG 7853 OR AF802 OR AF 802 OR AF-802 OR RO5424802 OR RO 542 4802 OR RO542 4802 OR RO 5424802 OR CH5424802 OR CH 542 4802 OR CH542 4802 OR CH 5424802
<b>Treffer</b>	67 Einträge für 36 Studien

<b>Studienregister</b>	<u>EU Clinical Trials Register</u>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.10.2017
<b>Suchstrategie</b>	alectinib OR alecensa OR RG7853 OR "RG 7853" OR AF802 OR "AF 802" OR AF-802 OR RO5424802 OR "RO 542 4802" OR "RO542 4802" OR "RO 5424802" OR CH5424802 OR "CH 542 4802" OR "CH542 4802" OR "CH 5424802"
<b>Treffer</b>	<b>5</b>

<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.10.2017
<b>Suchstrategie</b>	<b>Suche in „Textfelder“ „Active Substance“ und „Product Name/Code“:</b> Suche A: alectinib ODER alecensa ODER RO5424802 Suche B: AF802 ODER AF-802 ODER AF 802 Suche C: RG7853 ODER RG 7853 ODER CH5424802 Suche D: RO542 4802 ODER RO 542 4802 ODER RO 5424802 Suche E: CH542 4802 ODER CH 542 4802 ODER CH 5424802
<b>Treffer</b>	Treffer Suche A: 3 Treffer Suche B: 0 Treffer Suche C: 0 Treffer Suche D: 0 Treffer Suche E: 0 Duplikate: 0 <b>Verbleibende Treffer: 3</b>

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

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

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Es wurden keine im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.

**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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
[1]	NCT03271554	ClinicalTrials.gov: NCT03271554. Treatment Registry of Alectinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer in Korea [online]. Stand: 09.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271554">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271554</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[2]	NCT03202940	ClinicalTrials.gov: NCT03202940. A Phase IB/II Study of Alectinib Combined With Cobimetinib in Advanced ALK-Rearranged (ALK+) NSCLC [online]. Stand: 08.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03202940">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03202940</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[3]	NCT03131206	ClinicalTrials.gov: NCT03131206. A Study of Alectinib in RET-rearranged Non-small Cell Lung Cancer or RET-mutated Thyroid Cancer [online]. Stand: 07.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131206">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131206</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[4]	NCT02838420	ClinicalTrials.gov: 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) [online]. Stand: 08.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02838420">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02838420</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A8
[5]	NCT02621047	ClinicalTrials.gov: NCT02621047. Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Alectinib [online]. Stand: 06.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621047">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621047</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
[6]	NCT02521051	ClinicalTrials.gov: NCT02521051. Phase I/II Trial of Alectinib and Bevacizumab in Patients With Advanced, Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive, Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521051">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521051</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[7]	NCT02023125	ClinicalTrials.gov: NCT02023125. A Study Investigating the Effect of Food and Esomeprazole on the Single Oral Dose Pharmacokinetics of Alectinib (RO5424802) in Healthy Volunteers [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023125">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023125</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2016.	A5
[8]	NCT01984229	ClinicalTrials.gov: NCT01984229. A Study of the Effects of Posaconazole on Alectinib (RO5424802) Pharmacokinetics in Healthy Volunteers [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984229">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984229</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2016.	A5
[9]	NCT01981005	ClinicalTrials.gov: NCT01981005. A Study of the Elimination, Pharmacokinetics, and Metabolism of RO5424802 [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981005">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981005</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2016.	A5
[10]	NCT01871805	ClinicalTrials.gov: NCT01871805. A Study of CH5424802/RO5424802 in Patients With ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871805">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871805</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[11]	NCT02013219	ClinicalTrials.gov: NCT02013219. A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Erlotinib or Alectinib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 07.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013219">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013219</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[12]	NCT03194893	ClinicalTrials.gov: NCT03194893. A Roll Over Study of Alectinib in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive or Rearranged During Transfection (RET)-Positive Cancer [online]. Stand: 09.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194893">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194893</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[13]	NCT01940510	ClinicalTrials.gov: NCT01940510. A Study of the Effect of Multiple Doses of Rifampin on the Single Dose Pharmacokinetics of RO5424802 [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940510">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940510</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2016.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
[14]	NCT01588028	ClinicalTrials.gov: NCT01588028. A Clinical Study Testing The Safety and Efficacy of CH5424802/RO5424802 in Patients With ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 10.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588028">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588028</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2014.	A5
[15]	NCT02604342	ClinicalTrials.gov: 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 [online]. Stand: 09.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604342">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604342</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A1
[16]	NCT03155009	ClinicalTrials.gov: NCT03155009. A Study of the Efficacy and Safety of Alectinib in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer (ATALK) [online]. Stand: 09.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155009">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155009</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[17]	NCT02271139	ClinicalTrials.gov: NCT02271139. Expanded Access Study of Alectinib for Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Disease Progression on or Intolerance to Prior ALK Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy [online]. Stand: 03.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02271139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02271139</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A1
[18]	NCT01801111	ClinicalTrials.gov: NCT01801111. A Study of RO5424802 in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Who Have ALK Mutation and Failed Crizotinib Treatment [online]. Stand: 07.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01801111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01801111</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[19]	NCT02074553	ClinicalTrials.gov: NCT02074553. A Study Examining the Bioequivalence of 3 Alectinib (RO5424802) Test Formulations to a Reference Formulation of in Healthy Participants [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02074553">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02074553</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2016.	A1
[20]	NCT02091141	ClinicalTrials.gov: NCT02091141. My Pathway: A Study Evaluating Herceptin/Perjeta, Tarceva, Zelboraf/Cotellic, Erivedge, Alecensa, and Tecentriq Treatment Targeted Against Certain Molecular Alterations in Participants With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 09.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091141">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091141</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[21]	NCT02450903	ClinicalTrials.gov: NCT02450903. LDK378 in Patients With ALK Positive NSCLC Previously Treated With Alectinib. [online]. Stand: 03.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450903">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450903</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
[22]	NCT03178552	ClinicalTrials.gov: NCT03178552. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (B-FAST) [online]. Stand: 06.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178552</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5 <sup>a</sup>
[23]	NCT02314481	ClinicalTrials.gov: NCT02314481. Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratour Heterogeneity (DARWIN II) [online]. Stand: 05.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314481">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314481</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[24]	NCT03158389	ClinicalTrials.gov: NCT03158389. NCT Neuro Master Match - N <sup>2</sup> M <sup>2</sup> (NOA-20) [online]. Stand: 05.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158389">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158389</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[25]	NCT02706626	ClinicalTrials.gov: NCT02706626. Trial of Brigatinib After Treatment With Second-Generation ALK Inhibitors [online]. Stand: 04.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706626</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[26]	NCT03087448	ClinicalTrials.gov: NCT03087448. Ceritinib + Trametinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 10.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087448">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087448</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[27]	NCT01634763	ClinicalTrials.gov: NCT01634763. Study of Safety and Preliminary Efficacy for LDK378 in Japanese Patients With Genetic Alterations in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01634763">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01634763</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2016.	A5
<b>ICTRP</b>			
[28]	NCT03271554	ICTRP: NCT03271554. Treatment Registry of Alectinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer in Korea [online]. Stand: 09.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03271554">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03271554</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[29]	JPRN-UMIN000028605	ICTRP: JPRN-UMIN000028605. A retrospective study for ALK positive Lung Cancer - The Clinical Benefits of Sequential Therapy using Crizotinib followed by Alectinib in Clinical Practice: A Multicenter Retrospective Study. - (WJOG9516L) [online]. Stand: 09.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028605">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028605</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
[30]	JPRN-JapicCTI-101264	ICTRP: JPRN-JapicCTI-101264. Phase I/II study of AF802 in patients with Non-Small Cell Lung Cancer harboring ALK fusion gene [online]. Stand: 08.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101264">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101264</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[31]	NCT03202940	ICTRP: NCT03202940. A Phase IB/II Study of Alectinib Combined With Cobimetinib in Advanced ALK-Rearranged (ALK+) NSCLC [online]. Stand: 08.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03202940">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03202940</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[32]	2017-000076-28	ICTRP: 2017-000076-28. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring Actionable Somatic Mutations Detected in Blood (B-FAST: blood-first assay screening trial) [online]. Stand: 09.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000076-28-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000076-28-ES</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5 <sup>a</sup>
[33]	NCT03158389	ICTRP: NCT03158389. NCT Neuro Master Match - N <sup>2</sup> M <sup>2</sup> (NOA-20) N <sup>2</sup> M <sup>2</sup> [online]. Stand: 05.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03158389">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03158389</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[34]	NCT03155009	ICTRP: NCT03155009. A Study of the Efficacy and Safety of Alectinib in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer ATALK [online]. Stand: 08.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03155009">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03155009</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[35]	NCT03131206	ICTRP: NCT03131206. A Study of Alectinib in RET-rearranged Non-small Cell Lung Cancer or RET-mutated Thyroid Cancer [online]. Stand: 08.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03131206">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03131206</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[36]	2017-000207-24	ICTRP: 2017-000207-24. A Rollover Study of Alectinib in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive or Rearranged During Transfection (RET)-Positive Cancer [online]. Stand: 07.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000207-24-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000207-24-ES</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[37]	NCT02838420	ICTRP: 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) [online]. Stand: 08.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02838420">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02838420</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A8

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
[38]	JPRN-UMIN000020628	ICTRP: JPRN-UMIN000020628. A phase I/II, open-label, single-arm study of CH5424802 for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring a RET fusion gene [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020628">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020628</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2016.	A5
[39]	NCT02621047	ICTRP: NCT02621047. Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Alectinib [online]. Stand: 07.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621047">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621047</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[40]	JPRN-JapicCTI-132316	ICTRP: JPRN-JapicCTI-132316. J-ALEX study [online]. Stand: 06.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132316">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132316</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2016.	A2
[41]	NCT02521051	ICTRP: NCT02521051. Phase I/II Trial of Alectinib and Bevacizumab in Patients With Advanced, Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive, Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 05.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02521051">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02521051</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[42]	2015-000634-29	ICTRP: 2015-000634-29. A Study of Alectinib versus Pemetrexed or Docetaxel in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000634-29-PT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000634-29-PT</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A1
[43]	JPRN-UMIN000017828	ICTRP: JPRN-UMIN000017828. Phase II trial of the addition of bevacizumab to alectinib beyond progressive disease in ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017828">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017828</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2016.	A5
[44]	JPRN-UMIN000017806	ICTRP: JPRN-UMIN000017806. Additional analysis of Phase II safety and efficacy study of alectinib in poor performance status patients with ALK positive, advanced NSCLC [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017806">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017806</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2016.	A5
[45]	NCT02450903	ICTRP: NCT02450903. LDK378 in Patients With ALK Positive NSCLC Previously Treated With Alectinib. [online]. Stand: 04.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02450903">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02450903</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A2
[46]	JPRN-UMIN000016991	ICTRP: JPRN-UMIN000016991. Phase II trial (Investigator-initiated clinical trial) of CH5424802 in patients with relapsed or refractory ALK-positive anaplastic large cell lymphoma [online]. Stand: 08.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016991">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016991</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
[47]	JPRN-JapicCTI-132186	ICTRP: JPRN-JapicCTI-132186. A clinical pharmacology study of CH5424802 (JP28927) [online]. Stand: 06.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132186">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132186</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2016.	A2
[48]	JPRN-UMIN000015984	ICTRP: JPRN-UMIN000015984. Efficacy of crizotinib in alectinib-refractory patients with NSCLC harboring EML4-ALK; phaseII trial (OLCSG1405) [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015984">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015984</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2016.	A2
[49]	NCT02314481	ICTRP: NCT02314481. Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratour Heterogeneity DARWIN II [online]. Stand: 05.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02314481">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02314481</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[50]	NCT02271139	ICTRP: NCT02271139. Expanded Access Study of Alectinib for Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Disease Progression on or Intolerance to Prior ALK Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy [online]. Stand: 03.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02271139">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02271139</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A1
[51]	JPRN-UMIN000015094	ICTRP: JPRN-UMIN000015094. PhaseII safety and efficacy study of alectinib in poor performance status patients with ALK positive, advanced NSCLC [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015094">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015094</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2016.	A5
[52]	JPRN-UMIN000014989	ICTRP: JPRN-UMIN000014989. ALECENSA Drug Use Surveillance [online]. Stand: 09.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014989">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014989</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[53]	NCT02091141	ICTRP: NCT02091141. My Pathway: A Study Evaluating Herceptin/Perjeta, Tarceva, Zelboraf/Cotellic, Erivedge, Alecensa, and Tecentriq Treatment Targeted Against Certain Molecular Alterations in Participants With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 08.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02091141">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02091141</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[54]	NCT02074553	ICTRP: NCT02074553. A Cross-over Study Examining the Bioequivalence of 3 Test Formulations to a Reference Formulation of Alectinib (RO5424802) in Healthy Volunteers [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02074553">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02074553</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2016.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
[55]	NCT02023125	ICTRP: NCT02023125. A Study Investigating the Effect of Food and Esomeprazole on the Single Oral Dose Pharmacokinetics of RO5424802 in Healthy Volunteers. [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023125">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023125</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2016.	A1
[56]	NCT02013219	ICTRP: NCT02013219. A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Erlotinib or Alectinib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 07.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013219">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013219</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017.	A5
[57]	NCT01984229	ICTRP: NCT01984229. A Study of the Effects of Posaconazole on RO5424802 Pharmacokinetics in Healthy Volunteers [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984229">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984229</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2016	A1
[58]	NCT01981005	ICTRP: NCT01981005. A Study of the Elimination, Pharmacokinetics, and Metabolism of RO5424802 [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981005">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981005</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2016.	A1
[59]	NCT01940510	ICTRP: NCT01940510. A Study of the Effect of Multiple Doses of Rifampin on the Single Dose Pharmacokinetics of RO5424802 [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940510">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940510</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2016.	A1
[60]	NCT01801111	ICTRP: NCT01801111. A Study of RO5424802 in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Who Have ALK Mutation and Failed Crizotinib Treatment [online]. Stand: 07.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01801111">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01801111</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2017	A5
[61]	NCT01588028	ICTRP: NCT01588028. A Clinical Study Testing The Safety and Efficacy of CH5424802/RO5424802 in Patients With ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01588028">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01588028</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 2015	A5
<b>EU-CTR</b>			
[62]	2012-004455-36	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004455-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004455-36</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
[63]	2017-000207-24	EU-CTR: 2017-000207-24. A Multicenter, International, Rollover Study of Alectinib in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (Alk)-Positive or Rearranged during Transfection (Ret)-Positive Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000207-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000207-24</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 0000	A5
[64]	2017-000076-28	EU-CTR: 2017-000076-28. A PHASE II/III MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE TARGETED THERAPIES AS TREATMENTS FOR PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING ACTIONABLE SOMATIC MUTATIONS DETECTED IN BLOOD (B-FAST: BLOOD-FIRST ASSAY SCREENING TRIAL) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 0000.	A5 <sup>a</sup>
[65]	2015-000634-29	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000634-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000634-29</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 0000.	A1
<b>PharmNet.Bund</b>			
[66]	2015-000634-29	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 0000.	A1
[67]	2012-004455-36	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> [Zugriff: 04.10.2017]. 0000.	A5
a: Hierbei handelt es sich um keine randomisierte kontrollierte Studie zu Alectinib			

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-100 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 4-100 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ALEX

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Fragestellung:</b> Vergleich der Wirksamkeit von Alectinib gegenüber Crizotinib bei nicht-vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC.</p> <p><b>Zielkriterien</b> <b>Das primäre Studienziel</b> war die Bewertung der Wirksamkeit von Alectinib vs. Crizotinib anhand des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS, gemäß Prüfarzt-Bewertung).</p> <p><b>Sekundäre Studienziele waren:</b> -PFS, IRC-basiert -Zeit bis zum ZNS-Progress (IRC-basiert nach RECIST V1.1) -Objektive Ansprechrate (ORR, Prüfarzt- und IRC-basiert) -Dauer des Ansprechens (DOR, Prüfarzt- und IRC-basiert) -Gesamtüberleben (OS) -ZNS-Ansprechen (CORR, IRC-basiert) -Dauer des ZNS-Ansprechens (CDOR, IRC-basiert)</p> <p><b>Weitere Studienziele:</b> -Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13) -Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben durch EORTC-QLQ-C30 -Sicherheit und Verträglichkeit (UE, SUE, AESI, Laborwerte, Vitalzeichen, EKG, etc.) - Pharmakokinetische Analysen zu Alectinib</p> <p><b>Explorative Studienziele:</b> -Gesundheitszustand mittels EQ-5D-3L -Vergleich des Beginns von Hypogonadismus bei erwachsenen Männern (Hormonspiegelbestimmungen von Gesamt- und freiem Testosteron, entweder durch direkte Messung oder Berechnung aus Albuminwerten und Serumspiegeln von SHBG, FSH und LH) -Wirksamkeitsvergleich bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC, laut Testergebnis per Vysis® ALK Break Apart FISH Probe Test -Wirksamkeitsvergleich bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC, laut Testergebnis per Bluttest (PCR oder Gensequenzierung)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>-Korrelation der Ergebnisse der ALK-Bluttestverfahren PCR und/oder ALK-Gensequenzierung mit den Ergebnissen laut dem Ventana ALK IHC und dem Vysis Break Apart FISH-Test</p> <p>-Untersuchung molekularer Mechanismen von Resistenzen gegenüber ALK-Inhibitoren</p> <p>-Untersuchung von Detektionsmethoden für ALK-Mutationen/-Fusionsgene im Plasma.</p> <p><b>Hypothesen:</b></p> <p>In der ALEX-Studie wurde die Hypothese getestet, dass Alectinib bei einem HR von 0,65 das PFS signifikant von 10,9 Monaten (aktuell erwartetes PFS unter Crizotinib bei der relevanten Patientenpopulation auf Basis der Studie PROFILE 1014) auf 16,8 Monate verbessern würde, was eine klinisch relevante Verbesserung bedeuten würde.</p> <p>(Die Hypothesen wurden im Protokollamendment 1 vom 08.10.2014 auf diese Werte aktualisiert, siehe auch Zeile 3b und Zeile 7 dieser Tabelle.)</p> <p>Die Fallzahlberechnung basierte auf folgenden statistischen Hypothesen:</p> <p>H0: die PFS-Zeitverteilung ist in beiden Studienarmen gleich</p> <p>H1: die PFS-Zeitverteilung ist in den Studienarmen verschieden.</p> <p>Bei einem Signifikanzniveau alpha von 0,05 und einer Power von 80 % für einen zweiseitigen log-rank-Test beträgt die notwendige Anzahl an PFS-Ereignissen schätzungsweise 170 in beiden Armen.</p> <p>Stratifizierungsfaktoren waren ECOG PS (0/1 vs. 2), ethnische Zugehörigkeit (Asiaten vs. Nicht-Asiaten) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (Prüfarzt-basiert; ja vs. nein).</p> <p>Die geplante Stratifizierung nach ECOG PS(0/1 vs. 2) in der Analyse entfiel wie im Vorfeld festgelegt, da in jedem Arm &lt; 10% der eingeschlossenen Patienten einen ECOG PS = 2 aufwiesen; vgl. Zeile 3b.)</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die ALEX-Studie (BO28984) ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische (98 Zentren), internationale (29 Länder) Studie der Phase III mit einem Zuteilungsverhältnis Alectinib: Crizotinib von 1:1.</p> <p>Die Studie bestand aus einer Screeningphase, einer Behandlungsphase, einer optionalen Post-Progressphase für Patienten mit isoliertem asymptomatischen ZNS-Progress und einer Post-Beobachtungsphase nach Behandlungsende.</p> <p><u>Screeningphase:</u> Die Screeningphase dauerte von Tag -28 bis Tag 0 vor Studienbeginn.</p> <p><u>Behandlungsphase:</u> Die Behandlungsphase begann mit dem ersten Tag, an dem die Patienten die Studienmedikation erhielten. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zum radiologisch dokumentierten Progress, oder bis zum Auftreten von unzumutbarer Toxizität, der Rücknahme der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme oder dem Tod, je nachdem welches Ereignis früher auftrat.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Post-Progressphase:</u> Patienten konnten nach radiologisch dokumentiertem isoliertem asymptomatischen ZNS-Progress eine lokale Therapie der Metastase erhalten (chirurgische Resektion oder SRS) und die Behandlung mit Alectinib bzw. Crizotinib im jeweiligen Behandlungsarm bis zum Auftreten von symptomatischem Progress oder systemischem Krankheitsprogress fortführen.</p> <p><u>Post-Behandlungsphase:</u> Nach Ende der Behandlung mit Studienmedikation wurden alle Patienten hinsichtlich Folgetherapien für das NSCLC, auf PRO und die Gesamtüberlebenszeit weiterbeobachtet.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Wesentliche Änderungen im Studienprotokoll:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stand Protokoll: Version 2 vom 08.10.2014 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aufgrund der Verfügbarkeit von Ergebnissen der PROFILE 1014 Studie für Crizotinib wurden in Abschnitt 1.3 und 3.3.3, im gesamten Abschnitt 6 sowie im SAP die zu erwartende mediane progressionsfreie Überlebenszeit angepasst, ohne dass aber das Ziel-HR für den Unterschied zwischen den Studienarmen verändert wurde.</li> <li>○ In den Einschlusskriterien (4.1.1) und den Anweisungen für den Umgang mit Alectinib-spezifischen UEs (Tabelle 2) wurde zur Berechnung der Nierenfunktion eine anhand der MDRD-Formel berechnete GFR eingeführt.</li> <li>○ Die Einschlusskriterien (4.1.1) wurden dahingehend näher spezifiziert, dass asymptomatische ZNS-Metastasen nach Ermessen des Prüfarztes nach lokalem Standard behandelt werden durften.</li> <li>○ Bei den Ausschlusskriterien (4.1.2) wurde für Bradykardie der Grenzwert von &lt; 45 Schlägen pro Minute gestrichen.</li> <li>○ In Abschnitt 4.3.4 wurde der Zugang zu Alectinib nach Studienende beschrieben.</li> <li>○ Die Abschnitte 4.4.1 (erlaubte Begleitmedikation) und 5.1.4 Tabelle 4 (Sicherheit von Crizotinib - Umgang mit UEs) wurden an die neueste Version der Fachinformation von Crizotinib, Stand: 16. Juni 2014, angepasst.</li> <li>○ In Abschnitt 4.4.1 wurde die lokale Therapie (z.B. stereotaktische Radiotherapie oder Resektion) bei isolierten asymptomatischen ZNS-Metastasen zur Liste der erlaubten Begleittherapien hinzugefügt.</li> <li>○ In Abschnitt 5.1.2.8 wurden Informationen über Fälle von Bradykardie in Zusammenhang mit Alectinib ergänzt.</li> <li>○ Des Weiteren wurden sprachliche Anpassungen in Abschnitt 5.3.1 und 5.6 vorgenommen, um Vorgaben einer neueren Fassung der EU-Direktive CT3 umzusetzen, die sich auf vermutete kausale Zusammenhänge mit der Gabe der Studienmedikation nach dem Ende der klinischen Prüfung beziehen.</li> </ul> </li> <li>• Stand Protokoll: Version 3 vom 14.05.2015 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aufgrund klinischer PK-Daten und Modellsimulationen wurde die exakte zeitliche Vorgabe zur Einnahme von Alectinib in Bezug auf die Mahlzeiten gestrichen.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Auf derselben Basis wurden die Blutentnahmen für die PK 10 und 12 Stunden nach der Einnahme gestrichen, um die Compliance der Patienten bezüglich der freiwilligen PK-Probennahme zu verbessern.</li> <li>○ Die Empfehlungen zu CYP3A-, CYP2C8- und P-gp-Substraten wurden ebenfalls aufgrund neuerer Daten wie folgt aktualisiert: CYP3A-Substrate, CYP2C8-Substrate und P-gp-Inhibitoren wurden als Begleitmedikation bei Studienpatienten zugelassen.</li> <li>○ Die Verwendung von CTCs als Surrogat für eine Tumorbiopsie wurde eingestellt.</li> <li>○ Informationen eines Plasma-ALK-Tests wurden verwendet, um im Plasma zirkulierende Nukleinsäuren des Tumors als Surrogat für Gewebeproben in der Diagnostik zu verwenden.</li> <li>● Stand Protokoll: Version 4 vom 15.04.2016 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Aussagen über das Risiko für Lebertoxizität unter Alectinib und entsprechende Labortests wurden um Daten aus den pivotalen Phase-II-Studien ergänzt.</li> <li>○ Die Aussagen über muskuläre UEs und erhöhte CPK-Spiegel bis schwere Myalgien wurden um die Aussage ergänzt, dass solche Ereignisse des Schweregrades 3 unter Alectinib beobachtet wurden und bei Dosisreduktionen und Behandlungspausen reversibel waren.</li> <li>○ Die Liste der für Alectinib sowie für ALK-Inhibitoren und/oder Tyrosinkinaseinhibitoren (klassen)typischen Effekte wurde entsprechend aktualisiert: Hämatologische Ereignisse” wurde durch “Anämien” ersetzt und die Anweisung zum Umgang mit hämatologischen UEs bei Alectinibpatienten wurde gestrichen.</li> <li>○ Auf Basis der gepoolten EKG-Daten aus den Studien NP28761 und NP28673 und der supportiven Studie AF-001JP, welche keine Hinweise auf klinisch relevante QTcF-Verlängerung durch Alectinib und keine Korrelation von QT-Zeit-Verlängerungen zur Alectinib-Plasmakonzentration ergaben, wurden Einschränkungen bezüglich Begleitmedikationen, welche das QT-Intervall verlängern, für mit Alectinib behandelte Patienten aufgehoben. Für Patienten, die Crizotinib erhalten, blieben die Einschränkungen bestehen. Dementsprechend wurde auch die Anweisung zum Vorgehen bei UEs in Zusammenhang mit einer QT-Prolongation bei Patienten, die mit Alectinib behandelt werden, gestrichen.</li> <li>○ Die Anweisung zum Verhalten bei UEs in Zusammenhang mit Erkrankungen der Haut bei Patienten, die mit Alectinib behandelt werden, wurde um die Empfehlung für Breitspektrum-Sonnenschutzmittel und Lippenchutz mit mindestens SPF 50 ergänzt, um Photosensitivitätsreaktionen vorzubeugen.</li> <li>○ Die Anweisung zum Verhalten bei verpassten Alectinib-Einnahmen wurde unter Bezug auf die bekannten Plasmaspiegelmaximumzeit (T<sub>max</sub>) aktualisiert. Eine verpasste Einnahme sollte nachgeholt werden, sofern die nächste Einnahme nicht innerhalb der nächsten 6 h vorgesehen war. Damit wurde sichergestellt, dass jede Einnahme während einer Eliminationsphase (post-T<sub>max</sub>) erfolgte. Diese Vorgehensweise war vergleichbar zu weiteren Molekülen mit ähnlichen PK-Eigenschaften (T<sub>max</sub> von 4 bis 6 Stunden und scheinbare T<sub>1/2</sub> &gt; 30 h) und zweimal täglicher Anwendung.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nach der FDA-Zulassung des Ventana ALK IHC-Tests im Juni 2015 als Begleitdiagnostikum für Crizotinib wurde die statistisch voll gepowerten Analyse der FPP redundant und aus dem Studienprotokoll gestrichen. Die ALK FISH-positive Sekundärpopulation wurde für eine unterstützende Analysis der Studiendaten auf Basis des Vysis FISH-Tests herangezogen.</li> <li>○ Die Liste der Inhibitoren und Induktoren von metabolisierenden Enzymen und Transportern in Appendix 3 wurde dahingehend aktualisiert, nur noch potente CYP3A4-Induktoren zu enthalten.</li> </ul> <p>Ein weiteres Amendment (Amendment 4, Protokoll Version 5) vom 10.02.2017 galt nur für Kanada.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>Änderungen bei der Auswertung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die für die Primäranalyse geplante Stratifizierung nach ECOG Performancestatus (0/1 vs. 2) entfiel wie im Vorfeld festgelegt, da in jedem Arm mit ca. 7% weniger als 10% der eingeschlossenen Patienten einen ECOG PS = 2 aufwiesen.</li> <li>○ In Abschnitt 4.4.1 des SAP war festgelegt, dass, falls die Annahme proportionaler Hazards nicht zutreffen sollte, angemessene alternative Analysemethoden angewendet werden sollten. Da die KM-Kurven in den ersten Monaten überlappen und erst später divergieren, war die Annahme proportionaler Hazards verletzt. In Anbetracht der späten Divergenz der KM-Kurven und des nivellierenden Charakters des HR wurde dennoch die ursprünglich geplante HR-Methodik angewendet, die wahrscheinlich in dieser Situation einen konservativen Ansatz darstellt. Die Nicht-Proportionalität der Hazards kann zu einem Verlust der statistischen Power hinsichtlich Unterschieden für das Risiko für Progression oder Tod geführt haben, hat aber nicht die Integrität der Analyse beeinträchtigt.</li> <li>○ Alle Patienten mit vorheriger Hirnbestrahlung hatten zu Studienbeginn ZNS-Metastasen, weshalb die Subgruppenanalyse nach vorheriger Hirnbestrahlung in der ITT-Population durchgeführt wurde.</li> </ul> </li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Histologisch oder zytologisch gesicherte Diagnose eines fortgeschrittenen oder rezidierten (Stadium IIIB, nicht für multimodale Therapie in Frage kommend) oder metastasierten (Stadium IV) ALK-positiven NSCLC. Der ALK-Status musste mit dem IHC-Test von Ventana nachgewiesen sein. Es musste ausreichend Tumorgewebe für einen IHC- und FISH-Test im jeweiligen Zentrallabor verfügbar sein.</li> <li>2. Alter mindestens 18 Jahre</li> <li>3. Verbleibende Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen</li> <li>4. ECOG Performance Status 0-2</li> <li>5. Bislang ohne systemische Vorbehandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC</li> <li>6. Ausreichende Knochenmarksfunktion: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Thrombozytenzahl <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>.</li> </ol> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>b. Absolute Neutrophilenzahl (ANC) <math>\geq</math> 1500 Zellen /<math>\mu</math>l</p> <p>c. Hämoglobin <math>\geq</math> 9,0 g/dl.</p> <p>7. Ausreichende Nierenfunktion:</p> <p>a. Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), berechnet anhand der Modification of Diet in Renal Disease – Formel, von mindestens 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>8. Die Patienten mussten sich von den Auswirkungen größerer chirurgischer Eingriffe oder Traumata erholt haben (mindestens 28 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation)</p> <p>9. Vorhandensein von messbaren Tumorkläsionen nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) vor Verabreichung der Studienmedikation</p> <p>10. Ggf. vorhandene ZNS- oder leptomeningeale Metastasen mussten asymptomatisch sein und konnten nach Entscheidung des Prüfarz-tes entsprechend dem örtlichen Standard behandelt werden. Be-handlungsbedürftige Patienten mit metastasenbedingter neurologi-scher Symptomatik mussten die Lokaltherapie (Resektion oder Ra-diotherapie) beendet haben. Jede Radiotherapie musste mindestens 14 Tage vor Studieneinschluss beendet und der Patient klinisch stabil sein.</p> <p>11. Frauen im gebärfähigen Alter mussten vor der Randomisierung und innerhalb von 3 Tagen vor dem Beginn der Studienmedikation einen negativen Schwangerschaftstest nachweisen.</p> <p>12. Frauen, die weder postmenopausal (<math>\geq</math> 12 Monate nach nicht-therapiebedingter Amenorrhö) noch chirurgisch sterilisiert waren (Entfernung von Ovar und/oder Uterus) mussten zugestimmt haben, während der Studie und bis mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation abstinent zu leben oder eine Empfängnisverhütungsmethode mit einer Fehlerquote von &lt; 1% pro Jahr anzuwenden. Abstinenz war nur als Bestandteil des üblichen und bevorzugten Lebensstils der Patienten erlaubt, gelegentliche Abstinenz- (z.B. Kalendermethode, Ovulationsbestimmung, symptothermale oder Postovulationsmethoden) oder Coitus interruptus galten nicht als akzeptable Verhütungsmethoden. Beispiele für Verhütungsmethoden mit einer Fehlerquote &lt; 1%/ Jahr sind Tubusligation, Sterilisation des männlichen Partners, Hormonimplantate, etablierte, korrekt angewendete orale Kombinationspräparate oder injizierte Kontrazeptiva, sowie bestimmte Intrauterinpressare.</p> <p>13. Männer mussten zugestimmt haben, während der Studie und bis mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation abstinent zu leben oder eine Empfängnisverhütungsmethode mit einer Fehlerquote von &lt; 1% pro Jahr anzuwenden. Abstinenz war nur als Bestandteil des üblichen und bevorzugten Lebensstils des Patienten erlaubt, gelegentliche Abstinenz- (z.B. Kalendermethode, Ovulationsbestimmung, symptothermale oder Postovulationsmethoden) oder Coitus interruptus galten nicht als akzeptable Verhütungsmethoden.</p> <p>14. Die Patienten mussten dazu bereit und in der Lage sein, vor Beginn der ersten studienbezogenen Prozedur eine schriftliche</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p data-bbox="676 275 1267 398">Einverständniserklärung zu unterschreiben und den Anforderungen des Studienprotokolls nachzukommen, einschließlich der Nutzung des elektronischen PRO-Erfassungsgeräts.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="603 405 619 427">•</li> </ul> <p data-bbox="595 450 823 479"><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p data-bbox="595 492 1286 551">Patienten die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen, wurden nicht in die Studie eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="632 560 647 582">•</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li data-bbox="632 600 1374 752">1. Patienten mit früheren Malignomen innerhalb der letzten 3 Jahre (außer kurativ behandelten Basalzellkarzinomen, endoskopisch resezierten Frühstadien gastrointestinaler Tumore oder in situ Karzinomen des Gebärmutterhalses) oder andere kurativ behandelte Tumore ohne Auswirkungen auf PFS oder OS</li> <li data-bbox="632 770 1305 893">2. Jede gastrointestinale Erkrankung, die die Absorption oral verabreichter Arzneimittel beeinflussen kann, z.B. Malabsorptionssyndrome oder Zustand nach größerer Darmresektion</li> <li data-bbox="632 911 1385 1064">3. Erkrankungen der Leber, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="727 943 1385 1064">• Transaminasewerte (ALT oder AST (= GOT oder GPT)) über 3 x obere Grenze des Normalbereichs bei zwei aufeinander folgenden Bestimmungen (bei Lebermetastasen &gt; 5 x obere Normalbereichsgrenze)</li> </ul> <p data-bbox="676 1081 751 1111">ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="727 1115 1361 1294">• Beeinträchtigung der Elimination (z.B. Hyperbilirubinämie) oder der Synthesefunktion oder sonstige dekompensierte Erkrankungen der Leber, u.a. Coagulopathie, hepatische Enzephalopathie, Hypoalbuminämie, Aszites, oder Ösophagusvarizenblutungen</li> </ul> <p data-bbox="676 1312 751 1341">ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="727 1346 1361 1404">• akute virale oder alkoholbedingte, autoimmunbedingte oder sonstige akute Hepatitis</li> </ul> </li> <li data-bbox="632 1413 1342 1536">4. Toxizitäten des NCI CTC Version 4.0 Grades 3 oder höher aufgrund einer Vortherapie (außer Haarausfall), die sich nicht gebessert haben und die Auswirkungen auf die aktuellen Studienmedikation haben</li> <li data-bbox="632 1545 1134 1574">5. Organtransplantation in der Vorgeschichte</li> <li data-bbox="632 1583 1259 1612">6. Gleichzeitige Anwendung anderer Tumortherapeutika</li> <li data-bbox="632 1621 1361 1680">7. Patienten mit korrigiertem QT-Intervall (QTc) &gt; 470 msec oder symptomatischer Bradykardie</li> <li data-bbox="632 1688 1361 1841">8. Anwendung starker/potenter Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Hemmer oder Induktoren innerhalb der letzten 14 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation und unter Therapie mit Alectinib oder Crizotinib (beschrieben in Appendix 3 zum Studienprotokoll)</li> <li data-bbox="632 1850 1361 2002">9. Anwendung von Substanzen mit bekanntem Potenzial für QT-Verlängerung innerhalb der letzten 14 Tage vor der ersten Gabe der Studienmedikation für alle Patienten und unter Studientherapie bis zum Studienende nur für Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden (vgl. Abschnitt 3.8.2 des CSR für</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nähere Details)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>10. Bekannte Überempfindlichkeit auf einen der Hilfsstoffe in der Formulierung von Alectinib (vgl. Abschnitt 3.7.2.1 des CSR für nähere Details)</li> <li>11. Bekannte Überempfindlichkeit auf einen der Hilfsstoffe in der Formulierung von Crizotinib (vgl. Abschnitt 3.7.2.2 des CSR für nähere Details)</li> <li>12. Schwangere oder stillende Frauen</li> <li>13. Bekannte HIV-Positivität oder AIDS-assoziierte Erkrankung</li> <li>14. Jede klinisch signifikante Begleiterkrankung, die oder deren Therapie die Studiendurchführung oder die Absorption oral verabreichter Medikamente beeinflussen könnte oder die nach Einschätzung des leitenden Prüfarztes in der Studie ein nicht zu vertretendes Risiko für den Patienten bedeuten würde</li> <li>15. Jede psychologische, familiäre, soziologische oder geographische Konstellation, die möglicherweise die Einhaltung der Anforderungen des Studienprotokolls und/oder der Nachbeobachtung beeinträchtigen könnte; derartige Konstellationen sollten mit dem Patienten vor Studieneinschluss diskutiert werden.</li> </ol>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die ALEX-Studie ist eine multizentrische und internationale Studie die von der Firma F. Hoffmann-La Roche, Ltd. Durchgeführt wurde.</p> <p>Die Studie begann am 19.08.2014 mit der Aufnahme des ersten Patienten. Der letzte Patient wurde am 20.01.2016 eingeschlossen.</p> <p>Der Datenschnitt für die Primäranalyse erfolgte am 09.02.2017 als 164 PFS-Ereignisse (Prüfarzt-basiert) eingetreten waren. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich noch 181 von 303 randomisierten Patienten in der Studie. Ein weiterer Datenschnitt wird zum Ende der Studie erfolgen:</p> <p>Die Studie endet mit einer Gesamtüberlebensanalyse zu dem Zeitpunkt, wenn etwa 50% aller Studienpatienten verstorben sind (es wird angenommen, dass dies ca. 42 Monate nachdem der erste Patient in die Studie aufgenommen wurde erreicht wird).</p> <p><b>Anzahl teilnehmender Studienzentren</b></p> <p>Insgesamt nahmen 98 Zentren in 29 Ländern teil, die Patienten wurden von 96 Prüfarzten rekrutiert:</p> <p>Ägypten (1), Australien (5), Bosnien-Herzegovina (1), Brasilien (1), Chile (1), China (2), Costa Rica (1), Frankreich (4), Großbritannien (3), Guatemala (1), Hongkong (5), Israel (2), Italien (9), Kanada (4), Mexico (1), Neuseeland (1), Polen (4), Portugal (3), Russland (4), Schweiz (4), Serbien (3), Singapur (2), Spanien (5), Südkorea (6), Taiwan (4), Thailand (5), Türkei (4), Ukraine (2), USA (10)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Behandlungsarm Alectinib:</b></p> <p>zweimal täglich (morgens und abends) 600 mg Alectinib (4 Hartkapseln à 150 mg); orale Einnahme mit den Mahlzeiten.</p> <p>Eine verpasste Einnahme konnte innerhalb von 6 Stunden nachgeholt werden. War der Zeitabstand größer als 6 Stunden oder wurde die Dosis erbrochen, sollte der Patient stattdessen erst die nächste Dosis zum nächsten Einnahmezeitpunkt einnehmen.</p> <p><u>Behandlungsbeginn:</u> möglichst innerhalb von 24 h und nicht später als 48 h nach der Randomisierung</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Behandlungsdauer:</u> kontinuierlich, bis zum Tumorprogress, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einverständniserklärung oder zum Tod</p> <p><b>Behandlungsarm Crizotinib:</b> zweimal täglich (morgens und abends) 250 mg Crizotinib (1 Hartkapsel à 250 mg); orale Einnahme mit oder unabhängig von den Mahlzeiten Eine verpasste Einnahme konnte so schnell als möglich, aber spätestens bis 6 Stunden vor dem nächsten Einnahmezeitpunkt nachgeholt werden. War der Zeitabstand bis zur nächsten Dosis kürzer als 6 Stunden sollte die Gabe nicht nachgeholt werden. Wurde die Dosis erbrochen, sollte der Patient erst die nächste Dosis wie geplant einnehmen.</p> <p><u>Behandlungsbeginn:</u> möglichst innerhalb von 24 h und nicht später als 48 h nach der Randomisierung</p> <p><u>Behandlungsdauer:</u> kontinuierlich, bis zum Tumorprogress, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einverständniserklärung oder zum Tod</p> <p>Beim Auftreten von schweren Toxizitäten waren Dosismodifikationen bzw. Therapiepausen für alle Studienmedikamente im Studienprotokoll spezifiziert (Abschnitt 5.1.2. des CSP und Abschnitt 3.7.5 des CSR).</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS war definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Datum des ersten dokumentierten Krankheitsprogresses oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher auftrat. Ein Krankheitsprogress wurde nach den RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes IRC bestimmt (sekundärer Endpunkt) oder Prüfarzt.basiert (primärer Endpunkt).</li> </ul> <p>Patienten ohne Ereignis, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumoruntersuchung zensiert, entweder während des Follow-ups oder während der Behandlungsphase. Patienten, für die nach Studienbeginn keine weitere Untersuchung mehr durchgeführt wurde, wurden zum Datum der Randomisierung zensiert.</p> <p>Patienten welche die Behandlung vor der Krankheitsprogression abbrachen (z.B wegen Toxizität) wurden weiter in der Studie geführt und bis zum PFS und OS weiterbeobachtet, unabhängig davon ob sie Folgetherapien gegen das NSCLC erhielten.</p> <p>Die Tumoruntersuchung als Basis für alle klinischen Wirksamkeitsendpunkte (d.h. für primäre und sekundäre Zielkriterien) erfolgte mittels einer körperlichen Untersuchung und bildgebender Verfahren (mindestens CT/Magnetresonanztomographie (MRI, Magnetic resonance imaging) von Thorax und Abdomen) sowie eines Gehirnschans. Patienten mit Vorliegen von oder Verdacht auf Knochenmetastasen sollten auch einen Radionuklidknochenscan erhalten. PET, Knochen-Szintigrafie und Ultraschall waren zur Läsionsmessung nicht zugelassen.</p> <p>Die Tumorbewertung erfolgte sowohl durch den Prüfarzt als auch durch ein IRC jeweils anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Screening (28-0 Tage vor der ersten Dosierung), galt gleichzeitig als Studienbeginnevaluation (Visite 0), danach alle 8 Wochen bis zum Tumorprogress oder dem Tod. Zusätzlich konnten Tumoruntersuchungen jederzeit bei klinischer Indikation vorgenommen werden.</p> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS (IRC-basiert)</li> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation eines ZNS-Progresses nach RECIST V1.1. und als Sensitivitätsanalyse auch nach RANO (IRC-basiert)</li> <li>• ORR, definiert als Anteil der Patienten, die als BOR (nach RECIST Version 1.1) über alle Tumoruntersuchungen hinweg eine PR oder CR erreichten. Patienten ohne Tumoruntersuchung nach Studienbeginn galten als Non-Responder.</li> </ul> <p><u>Komplettes Ansprechen</u> (CR, Complete response): sämtliche Tumorläsionen (Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen) sind nicht mehr nachweisbar sowie sämtliche Lymphknoten &lt; 10 mm in der kurzen Achse</p> <p><u>Partielles Ansprechen</u> (PR, Partial response): Rückgang um mindestens 30 % der Summe der Durchmesser aller Zielläsionen im Vergleich zu Studienbeginn ohne Auftreten neuer Läsionen</p> <p><u>Fortschreitende Erkrankung</u> (PD, Progressive disease): Zuwachs um mindestens 20 % der Summe der Durchmesser aller Zielläsionen im Vergleich zum niedrigsten Wert während der Studienlaufzeit, einschließlich der Messung zu Studienbeginn. Zusätzlich muss die Summe der Durchmesser aller Zielläsionen um mindestens 5 mm zugenommen haben. Alternativ: Eindeutiger Progress von Nicht-Zielläsionen. Ebenso werden eine oder mehrere neue Läsionen als Progress gewertet.</p> <p><u>Stabile Erkrankung</u> (SD, Stable disease): Verläufe, die weder den Kriterien für ein Ansprechen noch für eine fortschreitende Erkrankung entsprechen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CORR bei Patienten mit (messbaren) ZNS-Metastasen zu Studienbeginn nach RECIST V1.1 (IRC-basiert), Sensitivitätsanalyse nach RANO</li> <li>• DOR, und, bei Patienten mit (messbaren) ZNS-Metastasen zu Studienbeginn CDOR, definiert als die Zeit zwischen der ersten Tumoruntersuchung eines Patienten, welche ein objektives Ansprechen (CR oder PR nach RECIST V1.1) dokumentiert und dem Datum des ersten dokumentierten Krankheitsprogresses (bei CDOR im ZNS) oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten Tumoruntersuchung zensiert.</li> <li>• OS, definiert als Zeit zwischen der Randomisierung und dem Tod durch jegliche Ursache. Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem sie nachweislich noch am Leben waren. Patienten, für die keine Follow-up Informationen vorlagen, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</li> <li>•</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkte: zum Screening und alle 8 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit: Dies umfasste UE, einschließlich SUE, nicht-SUE von</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>besonderem Interesse, ausgewählte UE, Standardlaborparameter, Vitalzeichen und EKGs.</p> <p>Sämtliche UE, die nach der ersten Gabe der Studienmedikation bis einschließlich 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten, wurden im eCRF dokumentiert und gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 19.1) klassifiziert und durch den Prüfarzt bzgl. den Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schweregrad nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute (NCI-CTCAE, Version 4.0) eingestuft. Nach diesem Zeitraum wurden nur SUE berichtet, welche auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden. Als UE werden Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) dargestellt. Ein Progress des Primärtumors sowie das Auftreten neuer Läsionen wurden als Wirksamkeitsparameter berücksichtigt und nicht als UE berichtet.</p> <p>SUE wurden ab dem Zeitpunkt der Randomisierung erfasst. Patienten, bei denen verschiedene Ereignisse unterschiedlichen Schweregrades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>UE wurden bei jedem Patientenkontakt erhoben.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laborwertveränderungen (Blutbild und Blutchemie), Vitalzeichen (Blutdruck und Puls) und EKG</li> </ul> <p>Laborwertveränderungen galten nur als UE, wenn sie mit klinischen Symptomen einhergingen, eine Studientherapiemodifikation oder eine medizinisch-therapeutische Intervention zur Folge hatten oder vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft wurden.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte für Laborwerte und Vitalzeichen:</u></p> <p>Screening, Studienbeginn, Woche 4, Woche 8, sowie alle 8 Wochen danach bis Behandlungsende</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte für EKG:</u></p> <p>Screening, Studienbeginn, Woche 4, sowie alle 8 Wochen danach bis Progress</p> <p><b>Weitere Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenberichtete Endpunkte (PRO): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zeit bis zur Verschlechterung des jeweiligen Symptoms / der Symptomkombination</li> <li>○ Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)</li> <li>○ Leistungsfähigkeit des Patienten („functioning“)</li> <li>○ Nebenwirkungen der Behandlung aus Patientensicht (PRO)</li> </ul> </li> </ul> <p>Erhebungsinstrumente: validierte Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 in der für die jeweilige Landessprache validierten Übersetzung.</p> <p>Die Patienten dokumentierten ihre Symptomatik in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens mittels eines tragbaren elektronischen Gerätes. Dies erfolgte zu Beginn der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen.</p> <p>Zur Erfassung dienten sowohl die Einzelitems Husten, Brustschmerzen, Dyspnoe, Schmerzen im Arm-/Schulterbereich, Fatigue etc. als auch Multi-Item Subskalen und ein kombinierter Endpunkt aus Husten, Dyspnoe und Brustschmerzen.</p> <p>Erhebungszeitpunkte für PRO:</p> <p>Zu Studienbeginn, danach alle 4 Wochen bis zum Tumorprogress und während der Post-Progressstherapie im Falle von isoliertem asymptomatischem ZNS-Progress, zum Behandlungsende (4 Wochen nach Behandlungsende) sowie in der Post-Behandlungsphase alle 8 Wochen.</p> <p>Bei Patienten, die aus anderen Gründen als Tumorprogress die Behandlung abbrechen und 6 Monate nach Behandlungsende noch nicht progredient waren, alle 4 Wochen bis zum Progress, danach Erfassungsende.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmakokinetik: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pharmakokinetische und populationspharmakokinetische Parameter</li> </ul> </li> <li>• Explorativ: Gesundheitsstatus (EQ-5D-3L)</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien. Änderungen der Methodik bei der Auswertung der Zielkriterien sind in Zeile 3b dieser Tabelle beschrieben.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die ursprüngliche Fallzahlberechnung basierte auf der Annahme eines PFS für Crizotinib in der Zweitlinie (Erstlinienergebnisse lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor) von 7,7 Monaten (95 % KI: [6,0; 8,8], aus Studie PROFILE 1007) und einer daraus resultierenden Schätzung für das PFS in der Erstlinie von 9,8 Monaten. Dieser Wert wurde anhand der Ergebnisse der PROFILE 1014-Studie (Crizotinib Erstlinie) mit Amendment 1 auf 10,9 Monate korrigiert. Für den Unterschied zwischen Alectinib und Crizotinib wurde ein HR von 0,65 angestrebt, d.h. eine Verlängerung des medianen PFS von 10,9 auf 16,8 Monate. Bei einem Signifikanzniveau alpha von 0,05 und einer Power von 80 % für einen zweiseitigen log-rank-Test beträgt die notwendige Anzahl an PFS-Ereignissen 170 in beiden Armen.</p> <p>Bei 286 eingeschlossenen Patienten sollte der Einschluss in die Studie innerhalb 24 Monate abgeschlossen sein. Das Eintreten von 170 PFS-Ereignissen wurde nach ca. 33 Monaten erwartet.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es waren keine Zwischenanalysen der Wirksamkeit oder Futility-Analysen geplant. Ein Studienabbruch war jederzeit möglich, falls Inzidenz oder Schweregrad von UE einen Hinweis auf Sicherheitsrisiken für die Patienten ergaben.</p> <p>Es gab eine Sicherheits Zwischenanalyse, zu welcher ein IDMC die bisherigen Sicherheitsdaten evaluierte, um eine Empfehlung zu treffen, ob die Studie weitergeführt, modifiziert oder gestoppt werden sollte.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten zu einem der zwei Arme erfolgte zentral durch Verwendung eines Interactive Web/Voice Response Systems (IxRS). Jedem Patienten wurde eine spezifische Randomisierungsnummer zugewiesen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung (Block) der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 in den Alectinib-Arm bzw. den Crizotinib-Arm der Studie. Die Stratifizierung erfolgte nach ECOG PS (0-1 vs. 2), ethnischer Zugehörigkeit (Asiaten vs. Nicht-Asiaten) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (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	Zentrale Randomisierung und Medikationsnummernvergabe erfolgten durch ein Interactive Web/Voice Response Systems (IxRS).  Die verdeckte Zuteilung der Behandlung wurde über das IxRS bis zur Zuteilung gewährleistet.
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 und Zuteilung der Patienten erfolgte zentral (s.o) anhand einer vom Sponsor im Vorfeld generierten Randomisierungsliste. Die Aufnahme der Patienten erfolgte im jeweiligen Studienzentrum. Das Personal des Studienzentrums erhielt direkt vom IxRS (S-Clinica sprl) die Randomisierungsnummer des Patienten und die entsprechende Behandlungszuteilung. Ein IxRS Manual lag jedem Studienzentrum vor. Die Patienten erhielten die erste Dosis der Studienmedikation so schnell wie möglich nach Randomisierung, vorzugsweise innerhalb 24 h, jedoch keinesfalls später als 48 h nach der Randomisierung.
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?	ALEX war eine offene Studie. Patienten und Prüfarzte waren nicht verblindet. Die Tumorbewertungen seitens IRC wurden verblindet durchgeführt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da offene Studie.
12	Statistische Methoden	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Wirksamkeitsanalysen für das primäre Zielkriterium PFS:</b></p> <p>Die Analyse erfolgte für alle randomisierten Patienten (ITT-Population). Die Hauptanalysen zum PFS basierte auf einem (zweiseitigen) stratifizierten log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ethnische Zugehörigkeit (Asiaten vs. Nicht-Asiaten) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein).</p> <p>In der ALEX-Studie wurde der ECOG-PS als Stratifizierungsfaktor zur Randomisierung in der Aufteilung 0/1 vs. 2 verwendet. Die Datenanalysen erfolgten nicht nach ECOG-PS stratifiziert, da die Patientenzahl mit ECOG-PS 2 in beiden Therapiearmen jeweils unter 7 % lag.</p> <p>Das mediane PFS pro Behandlungsarm wurde mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt.</p> <p>Das PFS wurde durch den jeweiligen Prüfarzt (sowie zusätzlich als sekundärer Endpunkt auch durch ein verblindetes IRC) bewertet.</p> <p>Bei Überlegenheit im Hinblick auf das primäre Zielkriterium PFS wurde hierarchisch auf die weiteren sekundären Endpunkte PFS (IRC-basiert), Zeit bis zum ZNS-Progress, ORR (Prüfarzt) und OS getestet.</p> <p><b>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <p>Folgende weitere Wirksamkeitsendpunkte wurden in diesem Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> <li>• PFS (IRC-basiert)</li> <li>• Zeit bis zum ZNS-Progress, C-PR nach 6, 12, 18 und 24 Monaten (kumulativ, IRC-basiert)</li> <li>• CORR bei Patienten mit (messbaren) ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (IRC-basiert) und CDOR</li> <li>• ORR (IRC-basiert und Prüfarzt-basiert) und DOR</li> <li>• Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG PS</li> <li>• Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30 und LC13</li> <li>• Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D-VAS</li> <li>• Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30</li> </ul> <p><u>Gesamtüberleben (OS):</u> Das Vorgehen der Analyse war hier identisch zum oben beschriebenen PFS (Prüfarzt basiert). Ein Follow-up der Überlebenszeitanalyse wird ebenfalls durchgeführt, basierend auf reiferen Daten.</p> <p><u>PFS (IRC-basiert):</u> Das Vorgehen der Analyse war hier identisch zum oben beschriebenen PFS (Prüfarzt basiert).</p> <p><u>Die Zeit bis zum ZNS-Progress</u> wurde mittels competing-risk Modells berechnet. Die kumulativen Progressionsraten wurden mittels Gray's Test verglichen.</p> <p><u>ORR und CORR:</u> hier wurden das RR, das OR und die ARR einschließlich 95 %-KI dargestellt. p-Wert wurde mittels Wald Test; logistisches Regressionsmodell mit Kovariablen Behandlung bestimmt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>DOR und CDOR:</b> wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI auf Basis eines Cox-Regressionsmodells mit Stratifizierungsfaktoren.</p> <p><u>Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG PS</u></p> <p>Der ECOG-PS wurde gemäß der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status-Skalierung erhoben.</p> <p>Analysiert wird in diesem Nutzendossier die Zeit bis zur Verschlechterung um einen ECOG PS. Eine Verschlechterung des ECOG -PS um einen Punkt gilt als eine relevante Veränderung.</p> <p>Die Analyse erfolgte für alle Patienten der ITT-Population</p> <p><u>Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30 und LC13:</u></p> <p>Für die Bewertung der Symptomatik im vorliegenden Dossier werden die einzelnen Symptomskalen herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Validierung des Fragebogens. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Belastung durch die Symptome. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant.</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden Time-to-event Analysen (Zeit bis zur Zunahme des Wertes um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) dargestellt. Nur wenn alle Fragen einer Skala beantwortet waren, wurde ein Score berechnet, anderenfalls wurde der Score als „fehlend“ gewertet“. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p>Der p-Wert aus (zweiseitigem) stratifizierten log-rank-Test wird neben HR (Cox-Modell) und dazugehörigen 95 %-KI ebenfalls dargestellt.</p> <p>Die Analyse erfolgte für alle Patienten der ITT-Population, für die ein ausgefüllter Fragebogen vorlag.</p> <p><u>Gesundheitszustands mittels EQ-5D-VAS</u></p> <p>Der EQ-5D-3L ist ein generischer, krankheitsübergreifender Patientenfragebogen - entwickelt von der Euro-QoL-Group - zur Erfassung verschiedener gesundheitsbezogener Dimensionen in zwei Modalitäten.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wird ausschließlich die visuelle Analogskala herangezogen. Diese erfasst den aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100.</p> <p>Die Analyse erfolgte für alle Patienten der ITT-Population, für die ein ausgefüllter Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorlag.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30:</u></p> <p>Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im vorliegenden Dossier werden die fünf Funktionsskalen und die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand/ Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30 herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Validierung. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer besseren Lebensqualität. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant. Im vorliegenden Dossier werden Time-to-event Analysen (Zeit bis zur Abnahme des Wertes um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) dargestellt.</p> <p>Nur wenn alle Fragen einer Skala beantwortet waren, wurde ein Score berechnet, anderenfalls wurde der Score als „fehlend“ gewertet“. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p>Der p-Wert aus (zweiseitigem) stratifizierten log-rank-Test wird neben HR (Cox-Modell) und dazugehörigen 95 %-KI ebenfalls dargestellt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Analyse erfolgte für alle Patienten der ITT-Population, für die ein ausgefüllter Fragebogen vorlag.</p> <p><b>Sicherheitsanalyse</b></p> <p>Die Sicherheitsanalysen wurden für die Safety-Population (SAF) dargestellt. Diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p><u>Generelle Verträglichkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE jeglichen Grades</li> <li>• UE <math>\geq</math> Grad 3 (inkl. UE Grad 3, UE Grad 4 und UE Grad 5 separat)</li> <li>• SUE</li> <li>• Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE</li> <li>• Patienten mit Dosis Modifikation oder Dosis Unterbrechung</li> <li>• UE die auf die Therapie zurückzuführen sind</li> <li>• ALK Inhibitoren spezifische UE</li> </ul> <p><u>Spezifische Verträglichkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „Adverse Events of Special Interest, AESI“ nach CSP</li> <li>• „Selected Adverse Events“ nach CSP</li> <li>• Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) <math>\geq</math> 10 % in einem Behandlungsarm</li> </ul> <p>Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt.</p> <p>Für alle aufgeführten UE wurden tabellarisch jeweils die Inzidenzen dargestellt, sowie zeitadjustierte Analysen durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <p>Zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse wurden in der ALEX-Studie die folgenden Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt PFS (gemäß Prüfarzt) im CSR spezifiziert.</p> <p>Zusätzlich zu der Hauptanalyse wurde eine Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes PFS mit folgenden Änderungen der Zensierungsregeln durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die bereits vor dem Progress Anti-Krebs-Therapien erhalten haben, die nicht im Protokoll spezifiziert waren, wurden zur letzten Tumormessung vor dem ersten Tag der Behandlung mit der Therapie zensiert.</li> <li>• Patienten, für die der dokumentierte Progress oder Tod nach <math>\geq</math> 2 fehlenden Tumormessungen auftrat wurden zur letzten Tumormessung vor den fehlenden Tumormessungen zensiert.</li> <li>• Patienten, die vor einem Progress die Studienbehandlung abbrachen (aus persönlichen Gründen, wegen Toxizität, Kontaktverlust oder Rücknahme des Einverständnisses) wurden zensiert.</li> </ul> <p>Zwei weitere Sensitivitätsanalysen des PFS beinhalteten: durchgeführt:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Effekt fehlender Tumormessungen wurde bewertet, wenn in einem der beiden Armen mehr als 5 % der Tumormessungen fehlten. Bei Patienten mit einer Progression, die nach einer oder mehreren fehlenden Tumormessungen festgestellt wurde, wurde die Progression zur ersten fehlenden Messung zurückdatiert.</li> </ul> <p>Der Effekt der fehlenden Nachbeobachtung wurde abhängig von der Anzahl der Lost-to-follow-up Patienten ausgewertet. Falls mehr als 5 % der Patienten in einem der Behandlungsarme bzgl. PFS lost-to follow up waren, wurde eine worst-case Analyse durchgeführt. In diesem wurde den Lost-to-follow-up-Patienten eine Progression dokumentiert zum letzten bekannten Zeitpunkt bei dem sie noch progressionsfrei waren.</p> <p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>In den Studienunterlagen der ALEX-Studie präspezifizierte Subgruppen waren (a priori definierte Subgruppen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Ethnische Zugehörigkeit (Stratifizierungsfaktor)</li> <li>• Raucherstatus</li> <li>• ECOG-PS (als Maß für die Krankheitsschwere; Stratifizierungsfaktor)</li> <li>• ZNS-Metastasen zu Studienbeginn(Stratifizierungsfaktor)</li> <li>• Frühere Strahlentherapie des Gehirns</li> </ul> <p>Weitere Subgruppen (um alle in der Dossievorlage geforderten Subgruppen darzustellen und darüber hinaus weitere mögliche Einflüsse auf den Therapieeffekt zu untersuchen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geographische Region (post hoc, da vom G-BA gefordert)</li> </ul> <p>Für die Endpunkte zur Verträglichkeit werden die nach SGB V relevanten Subgruppen Alter, Geschlecht, geographische Region und Krankheitsschwere (ECOG-PS) auf mögliche Effektmodifikationen untersucht.</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart unterhalb dieser Tabelle.
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch	1.298 Patienten wurden zum Einschluss in die Studie gescreent. 995 wurden dabei ausgeschlossen, mehrheitlich weil sie ALK-negativ (95 %) waren. Insgesamt wurden 303 Patienten im Verhältnis 1:1 in die Studie

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																				
	Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>randomisiert: 151 Patienten im Crizotinib-Arm und 152 Patienten im Alectinib-Arm.</p> <p><b>Analysepopulationen</b></p> <p>Folgende Analysepopulationen wurden für die Studie definiert:</p> <p>Die <b>Intention-to-treat-Population (ITT)</b> ist die primäre Population für die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit. Sie umfasst alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben (n = 303). Patienten werden in dem Studienarm ausgewertet, zu dem sie per Randomisierung zugeteilt wurden (Alectinib: n = 152, Crizotinib: n = 151).</p> <table border="1" data-bbox="582 705 1385 898"> <thead> <tr> <th></th> <th>Population</th> <th>Alectinib</th> <th>Crizotinib</th> <th>gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a)</td> <td>ITT-Population</td> <td>152</td> <td>151</td> <td>303</td> </tr> <tr> <td>b)</td> <td>Safety-Population</td> <td>152</td> <td>151</td> <td>303</td> </tr> <tr> <td>c)</td> <td>ITT-Population</td> <td>152</td> <td>151</td> <td>303</td> </tr> </tbody> </table> <p>Für die <b>Intention-to-treat-Population mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn</b> (im vorliegenden Dossier als <b>CITT</b>-Population bezeichnet) werden alle Patienten berücksichtigt, bei denen zu Studienbeginn messbare und nicht-messbare ZNS-Metastasen (IRC basiert nach RECIST-Kriterien Version 1.1) vorlagen (Alectinib: n = 54, Crizotinib: n = 58).</p> <p>In der <b>Intention-to-treat-Population mit messbaren ZNS-Metastasen zu Studienbeginn</b> (im vorliegenden Dossier als <b>mCITT</b>-Population bezeichnet) werden die Patienten für die Auswertung berücksichtigt, bei denen zu Studienbeginn messbare ZNS-Metastasen (IRC basiert nach RECIST-Kriterien Version 1.1) vorlagen (Alectinib: n = 21, Crizotinib: n = 22).</p> <p>Die <b>Intention-to-treat-Population ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn</b> (im vorliegenden Dossier als <b>WCITT</b>-Population (without) bezeichnet) umfasst alle Patienten der ITT-Population, bei denen zu Studienbeginn keine ZNS-Metastasen (IRC basiert) vorlagen (Alectinib: n = 88, Crizotinib: n = 93).</p> <p>Die <b>Safety-Population (SAF)</b> ist die primäre Population zur Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit und umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der jeweiligen Studienmedikation in beliebiger Höhe erhalten haben, dies betrifft alle randomisierten Patienten. (Alectinib: n = 152, Crizotinib: n = 151).</p> <p>Zusätzlich wurden die Analysepopulation Response-evaluable-Population, PRO-evaluable-Population, FISH-positive-Population, ECG-evaluable-Population und die Pharmacokinetic-evaluable-Population im Studienbericht definiert. Für das vorliegende Dossier haben diese Analysepopulationen keine Relevanz.</p>		Population	Alectinib	Crizotinib	gesamt	a)	ITT-Population	152	151	303	b)	Safety-Population	152	151	303	c)	ITT-Population	152	151	303
	Population	Alectinib	Crizotinib	gesamt																		
a)	ITT-Population	152	151	303																		
b)	Safety-Population	152	151	303																		
c)	ITT-Population	152	151	303																		

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																																																						
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle</p> <p><u>Studienabbruch:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Alectinib</th> <th>Crizotinib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>vor Behandlung ausgeschlossen</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>UE</td> <td>0</td> <td>2 (1,3%)</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>35 (23,0%)</td> <td>40 (26,5%)</td> </tr> <tr> <td>Lost to follow-up</td> <td>3 (2,0%)</td> <td>2 (1,3%)</td> </tr> <tr> <td>Patientenwunsch</td> <td>13 (8,7%)</td> <td>22 (14,6%)</td> </tr> <tr> <td>Prüfarztentscheidung</td> <td>1 (0,7%)</td> <td>3 (2,0%)</td> </tr> <tr> <td>Andere Gründe</td> <td>1 (0,7%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td><b>Insgesamt</b></td> <td><b>53 (34,9%)</b></td> <td><b>69 (45,7%)</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>Stand: Datenschnitt zum 09.02.2017</p> <p><u>Behandlungsabbruch:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Alectinib</th> <th>Crizotinib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UE</td> <td>17 (11,2%)</td> <td>19 (12,6%)</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>2 (1,3%)</td> <td>6 (4,0%)</td> </tr> <tr> <td>Patientenwunsch</td> <td>3 (2,0%)</td> <td>11 (7,3%)</td> </tr> <tr> <td>Prüfarztentscheidung</td> <td>0</td> <td>2 (1,3%)</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsprogression</td> <td>41 (27,0%)</td> <td>60 (39,7%)</td> </tr> <tr> <td>Symptomatische Verschlechterung</td> <td>2 (1,3%)</td> <td>5 (3,3%)</td> </tr> <tr> <td>Andere Gründe</td> <td>3 (2,0%)</td> <td>2 (1,3%)</td> </tr> <tr> <td><b>Insgesamt</b></td> <td><b>68 (45%)</b></td> <td><b>105 (70%)</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>Stand: Datenschnitt zum 09.02.2017</p>		Alectinib	Crizotinib	vor Behandlung ausgeschlossen	0	0	UE	0	2 (1,3%)	Tod	35 (23,0%)	40 (26,5%)	Lost to follow-up	3 (2,0%)	2 (1,3%)	Patientenwunsch	13 (8,7%)	22 (14,6%)	Prüfarztentscheidung	1 (0,7%)	3 (2,0%)	Andere Gründe	1 (0,7%)	0	<b>Insgesamt</b>	<b>53 (34,9%)</b>	<b>69 (45,7%)</b>		Alectinib	Crizotinib	UE	17 (11,2%)	19 (12,6%)	Tod	2 (1,3%)	6 (4,0%)	Patientenwunsch	3 (2,0%)	11 (7,3%)	Prüfarztentscheidung	0	2 (1,3%)	Krankheitsprogression	41 (27,0%)	60 (39,7%)	Symptomatische Verschlechterung	2 (1,3%)	5 (3,3%)	Andere Gründe	3 (2,0%)	2 (1,3%)	<b>Insgesamt</b>	<b>68 (45%)</b>	<b>105 (70%)</b>
	Alectinib	Crizotinib																																																						
vor Behandlung ausgeschlossen	0	0																																																						
UE	0	2 (1,3%)																																																						
Tod	35 (23,0%)	40 (26,5%)																																																						
Lost to follow-up	3 (2,0%)	2 (1,3%)																																																						
Patientenwunsch	13 (8,7%)	22 (14,6%)																																																						
Prüfarztentscheidung	1 (0,7%)	3 (2,0%)																																																						
Andere Gründe	1 (0,7%)	0																																																						
<b>Insgesamt</b>	<b>53 (34,9%)</b>	<b>69 (45,7%)</b>																																																						
	Alectinib	Crizotinib																																																						
UE	17 (11,2%)	19 (12,6%)																																																						
Tod	2 (1,3%)	6 (4,0%)																																																						
Patientenwunsch	3 (2,0%)	11 (7,3%)																																																						
Prüfarztentscheidung	0	2 (1,3%)																																																						
Krankheitsprogression	41 (27,0%)	60 (39,7%)																																																						
Symptomatische Verschlechterung	2 (1,3%)	5 (3,3%)																																																						
Andere Gründe	3 (2,0%)	2 (1,3%)																																																						
<b>Insgesamt</b>	<b>68 (45%)</b>	<b>105 (70%)</b>																																																						
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung																																																							
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Der erste Patient wurde am 19.08.2014 in die Studie eingeschlossen, der letzte Patient, der in die Primäranalyse eingeschlossen wurde, wurde am 20.01.2016 in die Studie aufgenommen.</p> <p>Der erste Datenschnitt für die Primäranalyse war der 09.02.2017. Der Datenschnitt für die Verträglichkeitsanalyse war der 09.05.2017.</p> <p>Die Studie endet mit einer Gesamtüberlebensanalyse zu dem Zeitpunkt, wenn etwa 50% aller Studienpatienten verstorben sind (es wird angenommen, dass dies ca. 42 Monate nachdem der erste Patient in die Studie aufgenommen wurde erreicht wird).</p>																																																						

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die ALEX-Studie ist noch laufend.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

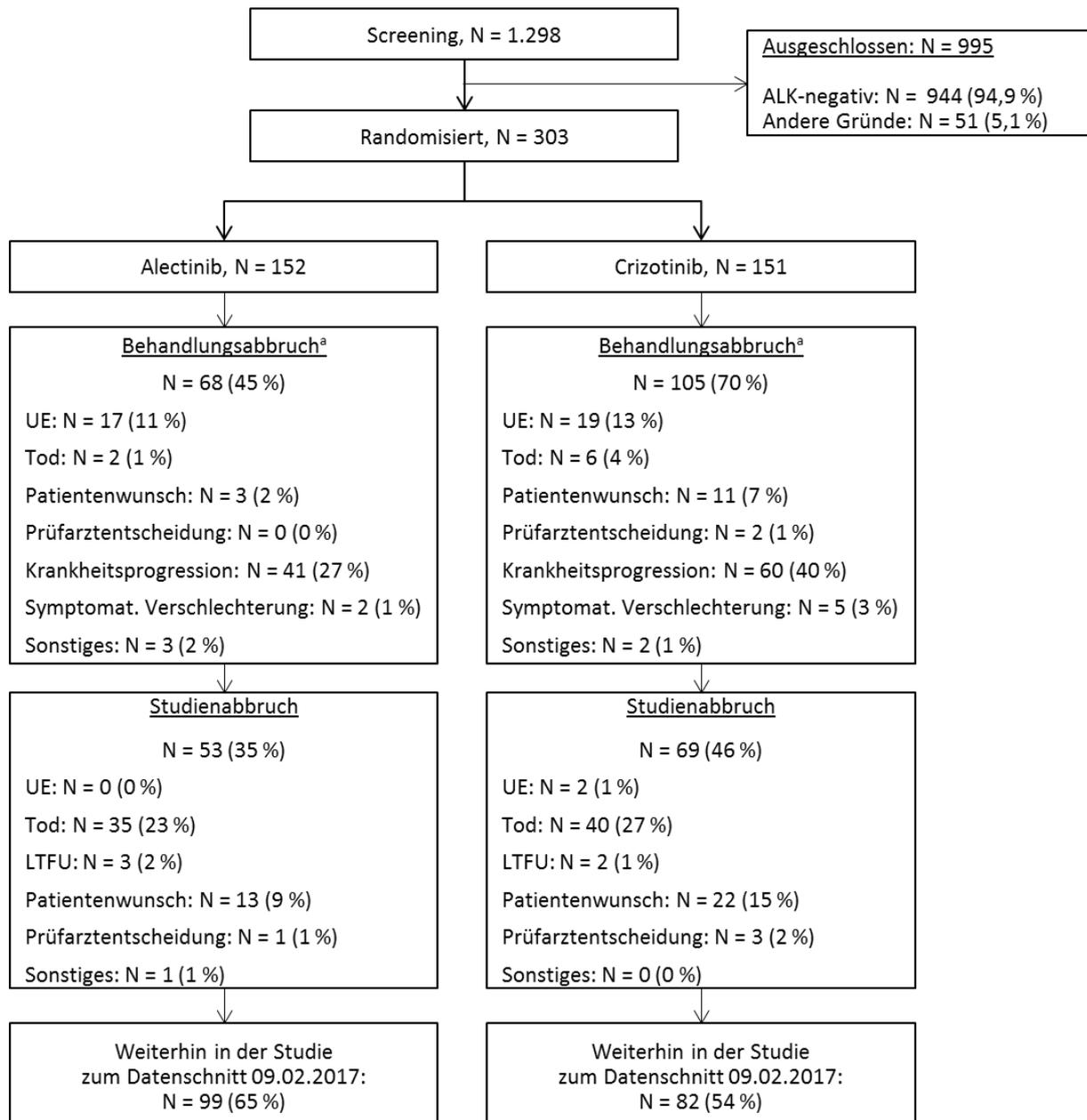


Abbildung 45: Patientenfluss der ALEX-Studie zum primären Datenschnitt 09.02.2017 [54]

a: Patienten mit Behandlungsabbruch wurden hinsichtlich Sicherheit und OS weiterverfolgt und konnten in der Studie bleiben. LTFU: Lost to follow up; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; UE: unerwünschte Ereignisse

**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 4-101 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie < ALEX >

**Studie: ALEX**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht der ALEX-Studie Roche. Primary Clinical Study Report – BO28984 – Randomized, Multicenter, Phase III, Open-label Study of Alectinib Versus Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer – Report No. 1078196. July 2017. 2017	CSR
Statistischer Analyseplan	SAP
Clinical Trial Protocol	CTP
Roche. Zusätzliche Analysen der Studie ALEX. 2017.	Roche 2017a
Roche. 90-Day Safety Update Report for Alectinib (RO5424802). May 2017. 2017.	Roche 2017b
Peters, S., Camidge, D. R., Shaw, A. T., Gadgeel, S., Ahn, J. S. et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2017.	Peters 2017

#### 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:

---

In der randomisierten, kontrollierten, offenen Parallelgruppenstudie ALEX wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme verteilt.

---

1.

##### für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung erfolgte als Zuteilung der Patienten auf die Arme und wurde mittels eines Interactive Voice or web-based Response Systems (IxRS) umgesetzt.

---

##### für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte als dynamische Zuteilung der Patienten auf die Arme und wurde mittels eines Interactive Voice and web-based Response Systems (IxRS) umgesetzt.

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei ALEX handelt es sich um eine offene Studie.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei ALEX handelt es sich um eine offene Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54, 93]

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Durch die fehlende Verblindung besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial für die dargestellten Ergebnisse. Das Verzerrungspotenzial ist aus diesem Grund endpunktspezifisch zu betrachten. Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54, 93] Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene daher mit „niedrig“ beurteilt.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde offen durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54, 93] Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Beurteilung der Krankheitsprogression wurde durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Komitee (IRC) vorgenommen.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunkts progressionsfreies Überleben (IRC basiert) erfolgte durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Reviewkomitee. Zudem erfolgte die Einschätzung anhand von klar definierten, objektiven Kriterien (RECIST, Version 1.1). Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54, 93] Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt progressionsfreies Überleben als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Zeit bis zum ZNS-Progress****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Beurteilung der Zeit bis zum ZNS-Progress wurde durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Komitee (IRC) vorgenommen.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunkts Zeit bis zum ZNS-Progress (IRC basiert) erfolgte durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Reviewkomitee. Zudem erfolgte die Einschätzung anhand von klar definierten, objektiven Kriterien (RECIST, Version 1.1). Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54, 93] Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress als niedrig eingestuft.

---

**ZNS-Ansprechen****Endpunkt: Objektive ZNS-Ansprechrates (CORR)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Beurteilung des ZNS-Ansprechens wurde durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Komitee (IRC) vorgenommen.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Per Definition konnten hier nur Patienten mit ZNS-Metastasen in die Auswertung mit einbezogen werden.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunkts objektive ZNS-Ansprechrates (CORR, IRC basiert) erfolgte durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Reviewkomitee. Zudem erfolgte die Einschätzung anhand von klar definierten, objektiven Kriterien (RECIST, Version 1.1). Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Alle Patienten mit ZNS-Metastasen gingen in die Auswertung zur CORR mit ein (CITT-Population). [54] Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54, 93] Für die CORR wurden keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt CORR als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Dauer des ZNS-Ansprechens (CDOR)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Beurteilung des ZNS-Ansprechens wurde durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Komitee (IRC) vorgenommen.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Per Definition konnten hier nur Patienten, die ein komplettes oder partielles ZNS-Ansprechen zeigten, in die Auswertung einbezogen werden.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für die CDOR kann das Verzerrungspotential erhöht sein. Dies liegt daran, dass Patienten aufgrund ihres Ansprechens in der Analyse sind. Das Ansprechen kann in den unterschiedlichen Armen durch unterschiedliche Confounder mitbeeinflusst werden. Dies kann zu einem Vergleich von unbalancierten Kohorten führen (Bruch der Randomisierung). Die CDOR umfasst per Definition nur Patienten mit komplettem oder partiellem ZNS-Ansprechen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts Dauer des ZNS-Ansprechens (CDOR, IRC basiert) erfolgte durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Reviewkomitee. Zudem erfolgte die Einschätzung anhand von klar definierten, objektiven Kriterien (RECIST, Version 1.1). Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Alle Patienten mit komplettem oder partiellem ZNS-Ansprechen gingen in die Auswertung zur CDOR mit ein. Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54, 93]

Für die CDOR kann das Verzerrungspotential erhöht sein. Dies liegt daran, dass Patienten aufgrund ihres Ansprechens in der Analyse sind. Das Ansprechen kann in den unterschiedlichen Armen durch unterschiedliche Confounder mitbeeinflusst werden. Dies kann zu einem Vergleich von unbalancierten Kohorten führen (Bruch der Randomisierung). Die CDOR umfasst per Definition nur Patienten mit komplettem oder partiellem ZNS-Ansprechen. Das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft.

---

**Tumoransprechen****Endpunkt: Objektive Ansprechrates (ORR)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Beurteilung des Tumoransprechens wurde durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Komitee (IRC) vorgenommen.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

## Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunkts objektive Ansprechrates (ORR, IRC basiert) erfolgte durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Reviewkomitee. Zudem erfolgte die Einschätzung anhand von klar definierten, objektiven Kriterien (RECIST, Version 1.1). Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Alle Patienten gingen in die Auswertung zur ORR mit ein. [54] Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54, 93]

Für die ORR wurden keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ORR als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Dauer des Ansprechens (DOR)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Beurteilung des Tumorsprechens wurde durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung ver-blindetes Komitee (IRC) vorgenommen.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Per Definition konnten hier nur Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen zeigten, in die Auswertung einbezogen werden.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für die DOR kann das Verzerrungspotential erhöht sein. Dies liegt daran, dass Patienten aufgrund ihres Ansprechens in der Analyse sind. Das Ansprechen kann in den unterschiedlichen Armen durch unterschiedliche Confounder mitbeeinflusst werden. Dies kann zu einem Vergleich von unbalancierten Kohorten führen (Bruch der Randomisierung).

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts Dauer des Ansprechens (DOR, IRC basiert) erfolgte durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Reviewkomitee. Zudem erfolgte die Einschätzung anhand von klar definierten, objektiven Kriterien (RECIST, Version 1.1). Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Alle Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen gingen in die Auswertung zur DOR mit ein. Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54, 93]

Für die DOR kann das Verzerrungspotential erhöht sein. Dies liegt daran, dass Patienten aufgrund ihres Ansprechens in der Analyse sind. Das Ansprechen kann in den unterschiedlichen Armen durch unterschiedliche Confounder mitbeeinflusst werden. Dies kann zu einem Vergleich von unbalancierten Kohorten führen (Bruch der Randomisierung). Die DOR umfasst per Definition nur Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen. Das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS wurde vom Prüfarzt berichtet.

---

**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:

---

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54] Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei ALEX handelt es sich um eine offene Studie. Der Endpunkt Symptomatik (EORTC-QLQ-C30) wurde vom Patienten berichtet.

---

**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:

---

Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Symptomatik (EORTC-QLQ-C30) wurde vom Patienten berichtet. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54] Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik (EORTC-QLQ-C30) aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei ALEX handelt es sich um eine offene Studie. Der Endpunkt Symptomatik (EORTC-QLQ-LC13) wurde vom Patienten berichtet.

---

**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:

---

Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Symptomatik (EORTC-QLQ-LC13) wurde vom Patienten berichtet. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54] Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik (EORTC-QLQ-LC13) aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D-VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei ALEX handelt es sich um eine offene Studie. Der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurde vom Patienten berichtet.

---

**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:

---

Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund des offenen Studiedesigns kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54] Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei ALEX handelt es sich um eine offene Studie. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) wurde vom Patienten berichtet.

---

**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:

---

Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) wurde vom Patienten berichtet. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung der nicht ausgeschlossen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54] Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

---

**Verträglichkeitsendpunkte****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei ALEX handelt es sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine Auswertung der Verträglichkeits-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und widerspricht der Intention der Verträglichkeits-Analyse. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety-Analysis-Population. Sie bezieht sich auf alle Patienten, die mindestens eine Dosis einer der Studienbehandlung erhalten hatten. Die Vorgehensweise für die Auswertung zur Verträglichkeit wird als adäquat beurteilt. In dieser Studie ist die ITT Population identisch mit der SAP.

---

**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:

---

Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Eine Auswertung der Verträglichkeits-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und widerspricht der Intention der Verträglichkeits-Analyse. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety-Analysis-Population. Sie bezieht sich auf alle Patienten, die mindestens eine Dosis einer der Studienbehandlung erhalten hatten. Die Vorgehensweise für die Auswertung zur Verträglichkeit wird als adäquat beurteilt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise

---

---

auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [54] Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verträglichkeit als niedrig eingestuft.

---

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: endpunkübergreifend; 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 Patientenzahlen 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:

---

---