Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lorlatinib (Lorviqua®)

Pfizer Pharma GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Europe MA EEIG

Modul 4A

Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI

Medizinischer Nutzen und
medizinischer
Zusatznutzen, Patientengruppen mit
therapeutisch bedeutsamem

Stand: 29.05.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **7**
Abkürzungsverzeichnis **8**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **12**
4.2 Methodik 27
4.2.1 Fragestellung 27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 31
4.2.3 Informationsbeschaffung 37
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 37
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 40
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 44
4.2.5.3 Meta-Analysen 56
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 57
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 58
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 60
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 60
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 61
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 63
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 65
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 67
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 68
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 68
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 71
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 71
4.3.2 Weitere Unterlagen 72
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 72

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 72
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 72
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 73
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 73
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 75
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 75
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 75
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 76
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 76
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 76
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 77
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 78
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 78
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 78
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 81
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 83
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 84
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 85
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 85
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 98
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 99
4.3.2.3.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen ... 100
4.3.2.3.3.2 Morbidität: Intrakranielles Tumoransprechen – weitere Untersuchungen ... 103
4.3.2.3.3.3 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen ... 109
4.3.2.3.3.4 Morbidität: Zeit bis zur intrakraniellen Progression – weitere Untersuchungen ... 114
4.3.2.3.3.5 Morbidität: Krankheitsbedingte Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen ... 119
4.3.2.3.3.6 Morbidität: Lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 – weitere Untersuchungen ... 125
4.3.2.3.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Krankheitsspezifische Lebensqualität anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen ... 131
4.3.2.3.3.8 Nebenwirkungen: unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen ... 136
4.3.2.3.3.9 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 143
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 144
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 153
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 153
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 154

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 161
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 161
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 161
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu Patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 161
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 161
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 163
4.7 Referenzliste 165
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 174
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 189
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 193
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 195
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 212
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 249

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 18
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Patientenpopulation a) 31
Tabelle 4-3:Einschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Patientenpopulation b) 32
Tabelle 4-4:Einschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Patientenpopulation a) 34
Tabelle 4-5:Einschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Patientenpopulation b) 35
Tabelle 4-6: Patientencharakteristika 45
Tabelle 4-7: Übersicht der im vorliegenden Modul 4A dargestellten Patientenrelevanten Endpunkte 47
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 69
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 73

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 73
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 74
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 74
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 74
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 76
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 77
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 77
Tabelle 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 79
Tabelle 4-29: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 80
Tabelle 4-30: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 84
Tabelle 4-31: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 85
Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 87
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 89
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den für die zugelassene Indikation relevanten Kohorten EXP-3B, EXP-4 und EXP-5 ... 90
Tabelle 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 98
Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 99
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Gesamtüberlebens (OS) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100
Tabelle 4-38: Ergebnisse des Endpunktes Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 101
Tabelle 4-39: Operationalisierung intrakranielle Ansprechrate – weitere Untersuchungen ... 103
Tabelle 4-40: Ergebnisse zum intrakraniellen Tumoransprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 105
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunktes progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen ... 109

Tabelle 4-42: Ergebnisse des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-43: Ergänzende Ergebnisse des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur intrakraniellen Progression – weitere Untersuchungen 114
Tabelle 4-45: Ergebnisse des Endpunktes Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts krankheitsbedingte Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 119
Tabelle 4-47: Rücklaufquoten des Fragebogens EORTC QLQ-C30 121
Tabelle 4-48: Ergebnisse des Endpunktes krankheitsbedingte Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 125
Tabelle 4-50: Rücklaufquoten des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 127
Tabelle 4-51: Ergebnisse des Endpunktes lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128
Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt Krankheitsspezifische Lebensqualität anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30> – weitere Untersuchungen 131
Tabelle 4-53: Rücklaufquoten des Fragebogens EORTC QLQ-C30 132
Tabelle 4-54: Ergebnisse des Endpunktes krankheitsspezifische Lebensqualität anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134
Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt Nebenwirkungen> – weitere Untersuchungen 136
Tabelle 4-56: Ergebnisse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139
Tabelle 4-57: Ergebnisse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141
Tabelle 4-58: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 160
Tabelle 4-59: Liste der eingeschlossenen Studien 163
Tabelle 4-60 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie B7461001 250

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82

Abbildung 3: Design und Patientenpopulation der klinischen Studie B7461001, eigene Darstellung 95

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in den Kohorten EXP-3B, EXP-4 und EXP-5 101

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Dauer des intrakraniellen Ansprechens in der Kohorte EXP-3B (2)..... 106

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Dauer des intrakraniellen Ansprechens in den Kohorten EXP-4 und EXP-5 (2) 107

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben in der Kohorte EXP-3B (2)..... 111

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben in den Kohorten EXP-4 und EXP-5(2) 112

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP) in den Kohorten EXP-3B, EXP-4 und EXP-5..... 117

Abbildung 10: Patientenfluss der Studie B7461001 – Studienphase I: Dosiseskalation 247

Abbildung 11: Patientenfluss der Studie B7461001 – Studienphase II: Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte 248

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AACR	American Association for Cancer Research
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (*Acquired Immunodeficiency Syndrome)*
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
ANC	Zahl der absoluten neutrophilen Granulozyten *(Absolute Neutrophil Count)*
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse *(Adverse Events of Special Interest)*
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATL	Aktivitäten des täglichen Lebens
AV-Block	Atrioventrikular-Block
BID	Zweimal täglich
BMI	Body Mass Index
BOR	Bestes Gesamtansprechen *(Best Overall Response)*
BSC	Best Supportive Care
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CMR	Cochrane Methodology Register
CNA	Zirkulierende Nukleinsäuren *(Circulating Nucleic Acid)*
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Ansprechen *(Complete Response)*
CRF	Case Report Form
CRM	Continuous Reassessment Model
CTC	Zirkulierende Tumorzellen *(Circulating Tumor Cells)*
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DCR	Krankheitskontrollrate *(Disease Control Rate)*

Abkürzung	**Bedeutung**
DDI	Drug-Drug Interaction
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLT	Dosislimitierende Toxizität
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
EED	Economic Evaluation Database
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FNA	Feinnadelaspiration *(Fine Needle Aspiration)*
FPFV	First Patient First Visit
FSH	Follikel Stimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute Klinische Praxis *(Good Clinical Practice)*
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLGT	High Level Group Terms
HLT	High Level Terms
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität *(Health Realted Quality of Life)*
HTA	Health Technology Assessment
IC-DCR	Intrakranielle Krankheitskontrollrate *(Intracranial Disease Control Rate)*
IC-DOR	Dauer des intrakraniellen Ansprechens *(Intracranial Duration of Response)*
IC-ORR	Intrakranielle Ansprechrate *(Intracranial Objective Response Rate)*
ICR	Independent Central Review
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IC-TTP	Zeit bis zur intrakraniellen Progression *(Intracranial Time-to-*

Abkürzung	Bedeutung
	Progression)
IC-TTR	Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen *(Intracranial Time-to-Response)*
IND	Prüfsubstanz *(Investigational New Drug)*
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
LDT	Local Diagnostic Test
LIC	Lead-In Cohort
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung *(Interstitial Lung Disease)*
LM	Leptomeningeal Disease
LPLV	Last Patient Last Visit
LVEF	Linksventrikuläre Auswurffraktion *(Left Ventricular Ejection Fraction)*
MDZ	Midazolam
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activites
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MMSE	Mini Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTD	Maximal tolerable Dosis
MUGA	Multiple-Gated Acquisition
NE	Nicht erreicht
NEC	Nicht anderweitig klassifiziert *(Not Elsewhere Classified)*
NGS	Next Generation Sequencing
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom *(Non-Small Cell Lung Cancer)*
NYHA	New York Heart Association
OS	Gesamtüberleben *(Overall Survival)*
PD	Pharmakodynamik
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1, 2	Programmed Cell Death Ligand 1 bzw. 2
PFS	Progressionsfreies Überleben *(Progression-free Survival)*
P-gp	P-Glykoprotein

Abkürzung	**Bedeutung**
PK	Pharmakokinetik
PPI	Protonenpumpen-Inhibitor
PR	Partielles Ansprechen *(Partial Response)*
PRO	Patient Reported Outcome
PT	Preferred Terms
QD	Einmal täglich
QLQ	Quality of Life Questionnaire
QoL	Lebensqualität *(Quality of Life)*
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie *(Randomized Controlled Trial)*
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ROS1	Reaktive Sauerstoffspezies *(Reactive Oxygen Species)*
RP2D	Empfohlene Phase 2 Dosis *(Recommended Phase 2 Dose)*
RT-PCR	Reverse Transkription Polymerase-Kettenreaktion
SD	Standardabweichung *(Standard Deviation)*
SGB	Sozialgesetzbuch
SIB	Suicidal Ideation and Behavior
SMQs	Standardized MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Moduls ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Lorlatinib (Lorviqua®) als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen „Patienten mit Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach:

- Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI); oder
- Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.“

Der G-BA legte in einem Beratungsgespräch am 23. August 2018 (Beratungsanforderung 2018-B-135) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende Therapien fest:

a) Für Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Mono-Chemotherapien.

b) Für Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie nicht infrage kommt:

- Best-Supportive-Care.

Die zulassungsbegründende Studie für das vorliegende Anwendungsgebiet ist die Studie B7461001. Hierbei handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Lorlatinib an erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC untersucht wurde.

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden berücksichtigt:

- Mortalität
    - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
    - Intrakranielles Tumoransprechen

        - Intrakranielle Ansprechrate (IC-ORR)
        - Dauer des intrakranielles Ansprechens (IC-DOR)
        - Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen (IC-TTR)
        - Intrakranielle Krankheitskontrollrate (IC-DCR)
    - Progressionsfreies Überleben (PFS)
    - Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP)
    - Bewertung der krankheitsbedingten Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30
    - Bewertung der lungenkrebsspezifischen Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
    - Bewertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität anhand der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
    - Unerwünschte Ereignisse (UE; ergänzend dargestellt)
    - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
    - UE mit einem CTCAE Grad 3 oder 4
    - UE mit einem CTCAE Grad 5
    - Therapieabbruch aufgrund von UE
    - UE von besonderem Interesse
        - Hyperlipidämie (Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie)
        - Ödem
        - Periphere Neuropathie
        - ZNS-Effekte (kognitive Effekte, Stimmungseffekte, Spracheffekte)
        - Gewichtszunahme
        - Sehstörungen

- Erhöhung der Leberwerte
- QT-Zeit Verlängerung
- Pneumonitis
- AV-Block
- Pankreatitis

Die Auswahl der oben genannten UE von besonderem Interesse erfolgte im Rahmen der klinischen Studie basierend auf präklinischen Ergebnissen, klinischer Relevanz und Beobachtungen aus den Phasen I und II der vorliegenden Studie.

Bewertungsrelevant ist die Phase II der Studie, dort waren 6 Kohorten definiert:

- EXP-1: Nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC mit oder ohne asymptomatische ZNS-Metastasen. Eine vorherige Chemotherapie war im metastasierten Stadium nicht erlaubt.
- Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC mit oder ohne asymptomatischen ZNS-Metastasen und Rezidiv…
  - EXP-2: …nach Therapie mit Crizotinib. Eine vorherige Chemotherapie war im metastasierten Stadium nicht erlaubt.
  - EXP-3A: …nach Therapie mit Crizotinib und 1 oder 2 Chemotherapieregimen vor oder nach der Therapie mit Crizotinib.
  - EXP-3B: …nach Therapie mit einem ALK-Inhibitor (nicht Crizotinib) mit oder ohne einer beliebigen Anzahl an Chemotherapieregimen, letztes unabhängig vom Krankheitsstadium.
  - EXP-4: …nach 2 vorangegangenen Behandlungen mit ALK-Inhibitoren. Eine beliebige Anzahl an Chemotherpieregimen, unabhängig vom Krankheitsstadium, war zugelassen.
  - EXP-5: …nach 3 vorangegangenen Behandlungen mit ALK-Inhibitoren. Eine beliebige Anzahl an Chemotherapieregimen, unabhängig vom Krankheitsstadium, war zugelassen.
- EXP-6: Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC mit oder ohne eine beliebige Anzahl vorangegangener Therapien gegen ihre onkologische Erkrankung, mit oder ohne asymptomatische ZNS-Metastasen.

Von der Zulassung abgedeckt und Gegenstand dieses Nutzendossiers sind folgende Populationen:

- Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC mit oder ohne asymptomatischen ZNS-Metastasen und Rezidiv…
    - EXP-3B: …nach Therapie mit einem ALK-Inhibitor (nicht Crizotinib) mit oder ohne einer beliebigen Anzahl an Chemotherapieregimen, letztes unabhängig vom Krankheitsstadium.
    - EXP-4: …nach 2 vorangegangenen Behandlungen mit ALK-Inhibitoren. Eine beliebige Anzahl an Chemotherpieregimen, unabhängig vom Krankheitsstadium, war zugelassen.
    - EXP-5: …nach 3 vorangegangenen Behandlungen mit ALK-Inhibitoren. Eine beliebige Anzahl an Chemotherapieregimen, unabhängig vom Krankheitsstadium, war zugelassen.

Datenquellen

Als Datenquellen zur Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien (RCT, Randomized Controlled Trial) und von nicht randomisierten Studien für die Nutzenbewertung wurden firmeninterne Datenbanken der PFIZER PHARMA GmbH herangezogen sowie systematische Recherchen in den in der Dossiervorlage geforderten bibliografischen Datenbanken und klinischen Studienregistern durchgeführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurde eine systematische Recherche nach RCT und nicht randomisierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Um Studien zu charakterisieren, die für die Beantwortung der Fragestellung geeignet sind, wurde nach RCT für direkte Vergleiche gesucht und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 selektiert. Es konnte keine RCT im Anwendungsgebiet identifiziert werden. Des Weiteren wurde nach nicht randomisierten Studien im Anwendungsgebiet gesucht und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 selektiert. Dabei wurde die Zulassungsstudie B7461001 identifiziert. Die Evidenz von Lorlatinib im Anwendungsgebiet basiert auf einer einarmigen Studie. Hinsichtlich der vorliegenden Evidenz ist die Aussagesicherheit gemäß den Kriterien im Nutzenbewertungsverfahren zu gering, um in Abwesenheit dramatischer Effekte einen Zusatznutzen gemäß den Anforderungen der G-BAVerfO abzuleiten. Dies gilt sowohl für die Patientenpopulation, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt, als auch für die Patienenpopulation, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie nicht infrage kommt. Es wurde daher keine weitere Suche nach einarmigen Studien für einen historischen Vergleich durchgeführt.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der Studie B7461001 erfolgt in Bezug auf methodische Qualität und Designaspekte der Studie sowohl endpunktübergreifend als auch endpunktspezifisch anhand der vorgegebenen Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials (Anhang 4-F). Darüber hinaus wird die Studie soweit möglich anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements beschrieben und in einem Flow-Chart dargestellt (Anhang 4-E).

Die relevanten Ergebnisse der Studie B7461001 zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen werden auf der Basis der Zulassungspopulationen berichtet (siehe weiter oben). Es werden im vorliegenden Dossier keine Ergebnisse für Patienten der Studie B7461001 berichtet, die nicht den Definitionen der Zulassungspopulation entsprechen, außer bei den Nebenwirkungen und der Zeit bis zur intrakraniellen Progression bei welchen die Ergebnisse nicht detailliert für die Kohorten EXP-3A und B getrennt berichtet werden sondern nur für EXP-3 insgesamt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen aus Abschnitt 4.3.2.3.3 tabellarisch zusammengefasst. Die Ergebnisse beruhen auf den für die zugelassene Indikation relevanten Kohorten EXP-3B, 4 und 5 der noch laufenden Studie B7461001. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 15. März 2017.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie B7461001 **Datenschnitt: 15.03.2017**	**EXP-3B**	**EXP-4**	**EXP-5**
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS)			
N	27	65	46
Patienten mit Ereignis n (%) Median (Monate) [95 %-KI]	9 (33,3) 14,4 [9,3; NE]	20 (30,8) NE [14,7; NE]	15 (32,6) NE [9,7; NE]
Überlebenswahrscheinlichkeit (%) nach 12 Monaten [95 %-KI]	63,8 [39,2; 80,6]	67,7 [53,3; 78,5]	62,0 [43,8; 75,8]
Morbidität			
Intrakranielles Tumoransprechen			
Intrakranielles Ansprechen			
N	12	45	38
Intrakranielle Ansprechrate (IC-ORR) Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	5 (41,7) [15,2; 72,3]	25 (55,6) [40,0; 70,4]	15 (39,5) [24,0; 56,6]
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Komplettes Ansprechen (CR)	1 (8,3)	15 (33,3)	9 (23,7)
Partielles Ansprechen (PR)	4 (33,3)	10 (22,2)	6 (15,8)
Stabiler Zustand	3 (25,0)	13 (28,9)	15 (39,5)
Objektive Progression	3 (25,0)	4 (8,9)	2 (5,3)
Nicht beurteilbar	1 (8,3)	3 (6,7)	6 (15,8)
Dauer des intrakraniellen Ansprechens (IC-DOR)			
N	5	25	15
Patienten mit Ereignis n (%)	2 (40,0)	5 (20,0)	6 (40,0)
Medianes Ansprechen in Monaten [95 %-KI]	NE [4,1; NE]	14,5 [NE; NE]	8,3 [6,9; NE]
Progressionsfreies Überleben (PFS)			
N	27	65	46
Patienten mit PFS Ereignis n (%) Median (Monate) [95 %-KI]	17 (63,0) 5,5 [2,9; 9,0]	36 (55,4) 7,3 [5,4; 11,0]	26 (56,5) 5,6 [4,0; 12,5]
Überlebenswahrscheinlichkeit (%) ohne Progression nach 12 Monaten [95 %-KI]	29,3 [11,9; 49,3]	32,4 [19,3; 46,3]	36,0 [20,6; 51,6]

Studie B7461001 **Datenschnitt: 15.03.2017**	**EXP-3B**	**EXP-4**	**EXP-5**
Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP)*			
ITT-Population			
N	59	65	46
Patienten mit Ereignis Median (Monate) [95 %-KI]	16 (27,1) NE [9,7; NE]	12 (18,5) 15,7 [15,7; NE]	10 (21,7) 14,2 [9,7; NE]
ITT-Population bei Patienten mit ZNS-Metastasen			
N	32	45	38
Patienten mit Ereignis Median (Monate) [95 %-KI]	12 (37,5) NE [6,9; NE]	11 (24,4) 15,7 [11,0; 15,7]	8 (21,1) NE [8,3; NE]
ITT-Population bei Patienten ohne ZNS-Metastasen			
N	27	20	8
Patienten mit Ereignis Median (Monate) [95 %-KI]	4 (14,8) NE [NE; NE]	1 (5,0) NE [NE; NE]	2 (25,0) 14,2 [NE; NE]
Krankheitsbedingte Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30			
N	25	60	43
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Müdigkeit / Fatigue			
Verbesserung	7 (28,0)	29 (48,3)	26 (60,5)
Stabil	13 (52,0)	22 (36,7)	11 (25,6)
Verschlechterung	5 (20,0)	9 (15,0)	6 (14,0)
Übelkeit / Erbrechen			
Verbesserung	5 (20,0)	16 (26,7)	14 (32,6)
Stabil	19 (76,0)	38 (63,3)	28 (65,1)
Verschlechterung	1 (4,0)	6 (10,0)	1 (2,3)
Schmerzen			
Verbesserung	6 (24,0)	23 (38,3)	18 (41,9)
Stabil	14 (56,0)	26 (43,3)	20 (46,5)
Verschlechterung	5 (20,0)	11 (18,3)	5 (11,6)
Dyspnoe			
Verbesserung	4 (16,0)	21 (35,0)	14 (32,6)
Stabil	16 (64,0)	22 (36,7)	21 (48,8)
Verschlechterung	5 (20,0)	17 (28,3)	8 (18,6)

Studie B7461001 **Datenschnitt: 15.03.2017**	**EXP-3B**	**EXP-4**	**EXP-5**
Schlaflosigkeit			
Verbesserung	7 (28,0)	28 (46,7)	22 (51,2)
Stabil	14 (56,0)	23 (38,3)	14 (32,6)
Verschlechterung	4 (16,0)	9 (15,0)	7 (16,3)
Appetitlosigkeit			
Verbesserung	7 (28,0)	29 (48,3)	22 (51,2)
Stabil	18 (72,0)	26 (43,3)	21 (48,8)
Verschlechterung	0	5 (8,3)	0
Obstipation			
Verbesserung	2 (8,0)	15 (25,0)	11 (25,6)
Stabil	17 (68,0)	33 (55,0)	28 (65,1)
Verschlechterung	6 (24,0)	12 (20,0)	4 (9,3)
Diarrhö			
Verbesserung	3 (12,0)	9 (15,0)	11 (25,6)
Stabil	19 (76,0)	40 (66,7)	26 (60,5)
Verschlechterung	3 (12,0)	11 (18,3)	6 (14,0)
Lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13			
N	25	60	42
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Dyspnoe			
Verbesserung	7 (28,0)	20 (33,3)	12 (27,9)
Stabil	15 (60,0)	26 (43,3)	22 (51,2)
Verschlechterung	3 (12,0)	14 (23,3)	8 (18,6)
Husten			
Verbesserung	9 (36,0)	27 (45,0)	18 (41,9)
Stabil	13 (52,0)	27 (45,0)	15 (34,9)
Verschlechterung	3 (12,0)	6 (10,0)	9 (20,9)
Bluthusten			
Verbesserung	2 (8,0)	5 (8,3)	5 (11,6)
Stabil	23 (92,0)	53 (88,3)	34 (79,1)
Verschlechterung	0	2 (3,3)	3 (7,0)

Studie B7461001 **Datenschnitt: 15.03.2017**	**EXP-3B**	**EXP-4**	**EXP-5**
Mundschmerzen			
Verbesserung	1 (4,0)	10 (16,7)	2 (4,7)
Stabil	20 (80,0)	39 (65,0)	32 (74,4)
Verschlechterung	4 (16,0)	11 (18,3)	8 (18,6)
Schluckbeschwerden			
Verbesserung	2 (8,0)	7 (11,7)	4 (9,3)
Stabil	21 (84,0)	47 (78,3)	33 (76,7)
Verschlechterung	2 (8,0)	6 (10,0)	5 (11,6)
Periphere Neuropathie			
Verbesserung	0	5 (8,3)	6 (14,0)
Stabil	12 (48,0)	32 (53,3)	23 (53,5)
Verschlechterung	13 (52,0)	23 (38,3)	13 (30,2)
Haarausfall			
Verbesserung	0	10 (16,7)	8 (18,6)
Stabil	19 (76,0)	38 (63,3)	27 (62,8)
Verschlechterung	6 (24,0)	12 (20,0)	7 (16,3)
Schmerzen (Thorax)			
Verbesserung	6 (24,0)	18 (30,0)	14 (32,6)
Stabil	16 (64,0)	33 (55,0)	25 (58,1)
Verschlechterung	3 (12,0)	9 (15,0)	3 (7,0)
Schmerzen (Arm oder Schulter)			
Verbesserung	6 (24,0)	14 (23,3)	12 (27,9)
Stabil	13 (52,0)	37 (61,7)	21 (48,8)
Verschlechterung	6 (24,0)	9 (15,0)	9 (20,9)
Schmerzen (andere)			
Verbesserung	6 (24,0)	19 (31,7)	14 (32,6)
Stabil	13 (52,0)	25 (41,7)	11 (25,6)
Verschlechterung	6 (24,0)	16 (26,7)	16 (37,2)

Studie B7461001 **Datenschnitt: 15.03.2017**	**EXP-3B**	**EXP-4**	**EXP-5**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)			
Krankheitsspezifische Lebensqualität anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30			
N	25	60	43
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Allgemeiner Gesundheitszustand			
Verbesserung	7 (28,0)	25 (41,7)	18 (41,9)
Stabil	11 (44,0)	22 (36,7)	17 (39,5)
Verschlechterung	7 (28,0)	13 (21,7)	8 (18,6)
Körperliche Funktion			
Verbesserung	5 (20,0)	23 (38,3)	8 (18,6)
Stabil	18 (72,0)	27 (45,0)	25 (58,1)
Verschlechterung	2 (8,0)	10 (16,7)	10 (23,3)
Rollenfunktion			
Verbesserung	6 (24,0)	25 (41,7)	16 (37,2)
Stabil	15 (60,0)	19 (31,7)	16 (37,2)
Verschlechterung	4 (16,0)	16 (26,7)	11 (25,6)
Emotionale Funktion			
Verbesserung	6 (24,0)	21 (35,0)	18 (41,9)
Stabil	14 (56,0)	32 (53,3)	20 (46,5)
Verschlechterung	5 (20,0)	7 (11,7)	5 (11,6)
Kognitive Funktion			
Verbesserung	3 (12,0)	13 (21,7)	13 (30,2)
Stabil	17 (68,0)	35 (58,3)	16 (37,2)
Verschlechterung	5 (20,0)	12 (20,0)	14 (32,6)
Soziale Funktion			
Verbesserung	8 (32,0)	22 (36,7)	12 (27,9)
Stabil	14 (56,0)	28 (46,7)	23 (53,5)
Verschlechterung	3 (12,0)	10 (16,7)	8 (18,6)
Finanzielle Schwierigkeiten			
Verbesserung	6 (24,0)	13 (21,7)	11 (25,6)
Stabil	14 (56,0)	38 (63,3)	22 (51,2)
Verschlechterung	5 (20,0)	9 (15,0)	10 (23,3)
Unerwünschte Ereignisse*(UE)			
N	60	65	46

Studie B7461001 **Datenschnitt: 15.03.2017**	**EXP-3B**	**EXP-4**	**EXP-5**
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	59 (98,3)	65 (100,0)	46 (100,0)
Schwerwiegende UE	18 (30,0)	24 (36,9)	18 (39,1)
UE Grad 3 oder 4	33 (55,0)	43 (66,2)	31 (67,4)
UE Grad 5	7 (11,7)	8 (12,3)	8 (17,4)
Therapieabbruch wegen UE	4 (6,7)	3 (4,6)	5 (10,9)
UE von besonderem Interesse*			
N	60	65	46
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Hyperlipidämie			
Hypercholesterinämie	50 (83,3)	52 (80,0)	37 (80,4)
Hypertriglyceridämie	30 (50,0)	45 (69,2)	30 (65,2)
Ödeme	31 (51,7)	31 (47,7)	21 (45,7)
Periphere Neuropathie	31 (51,7)	27 (41,5)	20 (43,5)
ZNS-Effekte			
Kognitive Effekte	15 (25,0)	18 (27,7)	8 (17,4)
Emotionale Effekte	14 (23,3)	16 (24,6)	8 (17,4)
Spracheffekte	10 (16,7)	6 (9,2)	2 (4,3)
Gewichtszunahme	11 (18,3)	18 (27,7)	10 (21,7)
Sehstörungen	4 (6,7)	10 (15,4)	9 (19,6)
Leberwerte			
Alkalische Phosphatase erhöht	0	1 (1,5)	1 (2,2)
ALT erhöht	6 (10,0)	5 (7,7)	5 (10,9)
AST erhöht	7 (11,7)	7 (10,8)	6 (13,0)
Bilirubin erhöht	0	0	0
Cholezystitis	0	1 (1,5)	0
Erhöhte Leberfunktion	0	1 (1,5)	0
γ- Glutamyltransferase erhöht	0	1 (1,5)	0
Leberenzyme erhöht	0	1 (1,5)	0
Leberfunktion abnormal	0	1 (1,5)	0
Transaminasen erhöht	0	0	1 (2,2)

Studie B7461001 **Datenschnitt: 15.03.2017**	**EXP-3B**	**EXP-4**	**EXP-5**
QT-Zeit-Verlängerung	3 (5,0)	4 (6,2)	9 (19,6)
Pneumonitis	0	3 (4,6)	0
AV-Block 1, Grad	0	0	1 (2,2)
Pankreatitis	0	1 (1,5)	0

* EXP-3, statt EXP-3B. Ergebnisse lagen nicht separat für die Kohorte EXP-3B vor.

AST: Aspartat-Aminotransferase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AV-Block: Atrioventrikulärer Block; ITT : *Intention-to-treat*, KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben *(Progression free Survival);* SD: Standardabweichung;*;* ZNS : Zentrales Nervensystem ;

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen dargestellt.

Im vorliegenden Modul 4A werden die präspezifizierten Subgruppen dargestellt. Die einzigen präspezifizierten Subgruppen berücksichtigen die sechs Kohorten (EXP-1 bis EXP-6), die in Abhängigkeit der Vortherapie und der Mutation definiert werden. Die Kohorten EXP-3B, EXP-4 und EXP-5 entsprechen der zugelassenen Indikation und nur diese werden folglich im Dossier dargestellt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Zulassung von Lorlatinib als Arzneimittel in der Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach:

- Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI); oder
- Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI

erfolgte am 06.05.2019 anhand einer einarmigen Phase-I / II Studie (B7461001).

Die EMA ist bedingt durch die Empfehlung für die Zulassung von Lorlatinib der Auffassung, dass ein einarmiges Studiensetting angemessen und adäquat ist, um Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zu generieren.

In der Folge basiert die Evidenz von Lorlatinib im Anwendungsgebiet auf einer einarmigen Studie. Hinsichtlich der vorliegenden Evidenz ist die Aussagesicherheit gemäß den Kriterien im Nutzenbewertungsverfahren zu gering, um wie es hier der Fall ist, in Abwesenheit dramatischer Effekte einen Zusatznutzen gemäß den Anforderungen der G-BAVerfO abzuleiten. Bei den berücksichtigten Studien per se handelt es sich gemäß den Vorgaben der

VerfO des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) um den Evidenzgrad IV: „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien". Dennoch ist aus Sicht von Pfizer eine Einordung der Ergebnisse im Kontext zu anderen Therapieoptionen möglich und wird folglich auch dargestellt, da in der Indikation vorbehandeltes ALK+ NSCLC die Kriterien zur Diagnose und Klassifizierung der Erkrankung sowie Kriterien für ein Therapieansprechen weitestgehend standardisiert sind. Die durch deutsche und internationale Leitlinien und/oder den G-BA anerkannten Endpunkte Gesamtüberleben, Morbidität gemessen anhand des progressionsfreien Überlebens, des intrakraniellen Ansprechens und der Zeit bis zur intrakraniellen Progression sind trotz der fehlenden Verblindung objektiv messbar. In der Studie wurden die Endpunkte PFS, intrakranielles Tumoransprechen und Zeit bis zur intrakraniellen Progression zusätzlich durch ein unabhängiges Zentrales Review bewertet. Die Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lorlatinib im Anwendungsgebiet ist somit durchaus möglich.

Mit der Einführung von zielgerichteten Therapien konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens beim ALK-positiven NSCLC erreicht werden. Dennoch haben ALK-positive Patienten auf Grund der Entwicklung von ZNS-Metastasen und Resistenzmutationen nach wie vor eine sehr ungünstige Prognose. Lorlatinib erweitert als ein weiterer ALK-Inhibitor nicht nur das Therapiespektrum für diese Patienten, sondern zeigt neben guter ZNS-Wirksamkeit sogar das breiteste Wirkspektrum gegenüber den unter Therapie mit anderen ALK-TKI auftretenden Resistenzmutationen. Das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lorlatinib bei der Behandlung von ALK-positiven NSCLC-Patienten, die bereits mit einem oder mehreren ALK-Inhibitoren und z. T. auch mit Chemotherapien vorbehandelt sind, drückt die große Bedeutung von Lorlatinib als eine weitere Therapieoption in dieser Indikation aus:

- Unter Lorlatinib betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit noch über 60 % nach einem Jahr. Das mediane Überleben betrug in der Kohorte EXP-3B 14,4 Monate. In den beiden Kohorten EXP-4 und EXP-5 wurde das mediane Überleben nicht erreicht, das untere Konfidenzintervall betrug jedoch bereits 14,7 Monate in Kohorte EXP-4 und 9,7 Monate in der nächsten Therapielinie in der Kohorte EXP-5.

- Bei ALK-positiven Patienten werden ZNS-Metastasen bei 25-40 % der Patienten beschrieben, was bei Progression der Erkrankung auf 45-70 % ansteigt. Umso bedeutender, dass die Intrakranielle Ansprechrate unter Lorlatinib in der Kohorte EXP-3B 41,7 % betrug, in EXP-4 55,6 % und sogar noch ca. 40 % in der Kohorte EXP-5. Ein langes medianes ZNS-Ansprechen wurde ebenfalls beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer intrakraniellen Progression wurde in Kohorte EXP-3 nicht erreicht, das untere Konfidenzintervall betrug jedoch bereits 9,7 Monate. In den beiden Kohorten EXP-4 und EXP-5 war die Zeit bis zur intrakraniellen Progression unter Lorlatinib ebenfalls sehr lang (Median 15,7 bzw. 14,2 Monate in EXP-4 bzw. EXP-5), dies konnte auch in der Population bei Patienten mit ZNS-Metastasen bereits zu Studienbeginn beobachtet werden.

- Die gute ZNS-Wirksamkeit von Lorlatinib resultiert in einer Stabilisierung der Symptomatik und der Lebensqualität. Die basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und

LC13 erhobenen Symptome waren unter Lorlatinib mehrheitlich stabil, bei vielen Symptomen wie Fatigue oder Husten traten sogar Verbesserungen auf. Die Gabe von Lorlatinib resultiert nicht in einer Verschlechterung der Lebensqualität, die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 waren unter Lorlatinib mehrheitlich stabil. Relativ zu einer Verschlechterung traten sogar vermehrt Verbesserungen bei den Funktionsskalen auf.

- Das akzeptable Sicherheitsprofil von Lorlatinib zeigt sich in der geringen Rate an Patienten, die die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen haben. Die aufgetretenen UE von besonderem Interesse waren meist von Grad 1 oder von Grad 2 und gut behandelbar.

FAZIT

Die Bedeutung von Lorlatinib im Anwendungsgebiet zeigt sich insbesondere gemessen an dem guten und rasch eintretenden intrakraniellen Ansprechen, dem langen Gesamtüberleben, dem progressionsfreien Überleben und der mehrheitlich verbesserten bzw. stabilen Symptomatik bei gleichzeitigen Erhalt der Lebensqualität bei einem insgesamt akzeptablen Sicherheitsprofil. Dabei zeigt Lorlatinib eine gute ZNS-Wirksamkeit, das breiteste Wirkspektrum und die beste Wirksamkeit der aktuell zugelassenen ALK-Inhibitoren bei klinisch problematischen Resistenzmutationen, wie z.B. G1202R und der Doppelmutanten D1203N+E1210K, die während der Behandlung mit ALK-Inhibitoren der 2. Generation häufiger aufgetreten sind.

Zusammenfassend stellt Lorlatinib aus medizinischen Gründen eine relevante Therapieoption mit insgesamt handhabbarem Nebenwirkungsprofil im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, da ein großer medizinischer Bedarf für Patienten, die unter ALK-Inhibitoren progredient waren und zum Großteil bereits Resistenzmutationen entwickelt haben, bedient werden kann. Zusätzlich ist Lorlatinib durch seine ZNS-Gängigkeit auch bei Patienten mit ZNS-Metastasen sehr gut wirksam und zögert eine intrakranielle Progression hinaus. Die hohe Bedeutung dieser neuen Therapieoption wird auch durch die rasche Aufnahme von Lorlatinib in die Therapieempfehlungen der Leitlinien bestätigt.

Hinsichtlich der vorliegenden Evidenz ist die Aussagesicherheit gemäß den Kriterien im Nutzenbewertungsverfahren zu gering, um in Abwesenheit dramatischer Effekte einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gemäß den Anforderungen der G-BA-VerfO abzuleiten. Im Anwendungsgebiet kann somit für Lorlatinib weder für Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt, noch für Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie nicht infrage kommt ein Zusatznutzen belegt werden.

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 für das vorliegende Modul 4A lautet wie folgt:

Welcher Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte besteht bei erwachsenen Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI, für die Behandlung mit Lorlatinib

- bei Patienten, für die eine antineoplastische systemische Therapie noch in Frage kommt, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) basierend auf den Wirkstoffen Alectinib, Ceritinib oder Mono- oder Kombinationschemotherapien, sowie,

- bei Patienten, für die eine antineoplastische systemische Therapie nicht mehr in Frage kommt, im Vergleich zur zVT Best Supportive Care (BSC)?

Patientenpopulation

Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.

Intervention

Lorlatinib ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach:

- Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI); oder
- Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.

Die Intervention besteht somit aus der Verabreichung von Lorlatinib entsprechend der Fachinformation.

Vergleichstherapie

Dem Ergebnis des Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung: 2018-B-135) (1) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) entsprechend ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

a) Für Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt:

- Eine Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Mono-Chemotherapien.

b) Für Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie nicht infrage kommt:

- Best Supportive Care.

Endpunkte

Unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfolgt die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens anhand von folgenden Patientenrelevanten Endpunkten:

- Mortalität
    - Gesamtüberleben (OS)

- Morbidität
    - Intrakranielles Tumoransprechen
        - Intrakranielle Ansprechrate (IC-ORR)
        - Dauer des intrakranielles Ansprechens (IC-DOR)
        - Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen (IC-TTR)
        - Intrakranielle Krankheitskontrollrate (IC-DCR)
    - Progressionsfreies Überleben (PFS)
    - Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP)
    - Bewertung der krankheitsbedingten Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30
    - Bewertung der lungenkrebsspezifischen Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
    - Bewertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität anhand der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
    - Unerwünschte Ereignisse (UE; ergänzend dargestellt)
    - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
    - UE mit einem CTCAE Grad 3 oder 4
    - UE mit einem CTCAE Grad 5
    - Therapieabbruch aufgrund von UE
    - UE von besonderem Interesse (2)
        - Hyperlipidämie (Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie)
        - Ödem
        - Periphere Neuropathie
        - ZNS-Effekte (kognitive Effekte, Stimmungseffekte, Spracheffekte)

- Gewichtszunahme
- Sehstörungen
- Erhöhung der Leberwerte
- QT-Zeit Verlängerung
- Pneumonitis
- AV-Block
- Pankreatitis

Die Auswahl der oben genannten UE von besonderem Interesse erfolgte im Rahmen der klinischen Studie basierend auf präklinischen Ergebnissen, klinischer Relevanz und Beobachtungen aus den Phasen I und II der vorliegenden Studie.

Studientyp

Ein dramatischer Effekt kann auf Basis der vorliegenden Daten nicht gezeigt werden, da passende Studien zum Vergleich derzeit noch fehlen.

Ein dramatischer Effekt kann auf Basis der vorliegenden Evidenz ausgeschlossen werden, da ein relatives Risiko oberhalb (bzw. unterhalb) der Grenzen rechnerisch nicht möglich oder unrealistisch ist. (3) Im Falle des Gesamtüberlebens ist ein relatives Risiko ≤ 0,1 auf Basis der vorliegenden Daten rechnerisch nicht möglich:

In der Kohorte EXP-3B liegen 9 Tode bei 27 Patienten vor, was einem Anteil Verstorbener von 33,33 % entspricht. Selbst bei einem Anteil von 99 % Verstorbener in einer Vergleichsmedikation (z. B. 99 Tode bei 100 Patienten), beträgt das relative Risiko ca. 0,34. Bei dem (unwahrscheinlichen) Fall von einem Anteil von 100 % Verstorbener ist das relative Risiko bei 0,33. Für die Kohorte EXP-4 und EXP-5 könnte das relative Risiko minimal 0,31 bzw. 0,33 betragen. Daneben wäre eine so hohe Sterberate bei der Vergleichsmedikation höchst unwahrscheinlich, was sich auch in bisherigen Nutzenbewertungen zum ALK-positiven NSCLC gezeigt hat. (4, 5)

Zusammenfassend kann hier ein dramatischer Effekt auf Basis der vorliegenden Daten zu Lorlatinib ausgeschlossen werden. Für die restlichen Endpunkte der Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen ist dies übertragbar. Auch hier ist ein relatives Risiko ≤ 0,1 rechnerisch nicht möglich.

Daher wird auch keine systematische Literaturrecherche zu Studien der Vergleichstherapien durchgeführt.

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.

Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Patientenpopulation a)

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Studien-population**	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.	Studienpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation
2	**Intervention**[a]	Therapie mit Lorlatinib gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Lorlatinib	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	**Vergleichs-therapie**	a) Für Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt: Eine Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Mono-Chemotherapien.	Keine Therapie mit der vom G-BA festgelegten ZVT	Vom G-BA festgelegte ZVT
4	**Endpunkte**[a]	Patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen	Nicht patientenrelevante Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, oder der Nebenwirkungen verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimen-sionen gemäß § 5 Absatz 2 VerfO Version 4.2 Nebenwirkungen zur Schadensabwägung

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
5	**Studientyp**	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	**Studiendauer**	Keine Einschränkung		
7	**Publikations-typ**[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer *Review*, *Letter*, *Editorial*, *Errata*, *Note*, Konferenz-*Abstract* oder -*Paper*, *Short Survey*, *Case Report* oder unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in den Tabellen im Abschnitt 4.3.1.3 operationalisiert.

b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-3:Einschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Patientenpopulation b)

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Studien-population**	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.	Studienpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation
2	**Intervention**[a]	Therapie mit Lorlatinib gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Lorlatinib	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	**Vergleichs-therapie**	b) Für Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie nicht infrage kommt: Best Supportive Care	Keine Therapie mit der vom G-BA festgelegten ZVT	Vom G-BA festgelegte ZVT

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
4	**Endpunkte**[a]	Patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen	Nicht patientenrelevante Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, oder der Nebenwirkungen verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2 VerfO Version 4.2 Nebenwirkungen zur Schadensabwägung
5	**Studientyp**	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	**Studiendauer**	Keine Einschränkung		
7	**Publikationstyp**[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer *Review*, *Letter*, *Editorial*, *Errata*, *Note*, Konferenz-*Abstract* oder -*Paper*, *Short Survey*, *Case Report* oder unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in den Tabellen im Abschnitt 4.3.1.3 operationalisiert.

b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-4:Einschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Patientenpopulation a)

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Studienpopulation**	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.	Studienpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation
2	**Intervention[a]**	Therapie mit Lorlatinib gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Lorlatinib	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	**Vergleichstherapie (falls zutreffend)**	a) Für Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt: Eine Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Mono-Chemotherapien.	Keine Therapie mit der vom G-BA festgelegten ZVT	Vom G-BA festgelegte ZVT
4	**Endpunkte[a]**	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen	Nicht patientenrelevante Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, oder der Nebenwirkungen verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2 VerfO Version 4.2 Nebenwirkungen zur Schadensabwägung
5	**Studientyp**	Alle nicht randomisierten, Studientypen bis zur besten gefundenen Evidenzstufe	Alle niedrigeren Evidenzstufen als die beste verfügbare Evidenzstufe	Die Beste gefundene Evidenzstufe soll für die Nutzenbewertung herangezogen werden
6	**Studiendauer**	Keine Einschränkung		

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
7	**Publikationstyp**[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer *Review*, *Letter*, *Editorial*, *Errata*, *Note*, Konferenz-*Abstract* oder -*Paper*, *Short Survey*, *Case Report* oder unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in den Tabellen im Abschnitt 4.3.2.3.3 operationalisiert.

b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-5:Einschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Patientenpopulation b)

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Studienpopulation**	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.	Studienpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation
2	**Intervention**[a]	Therapie mit Lorlatinib gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Lorlatinib	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	**Vergleichstherapie (falls zutreffend)**	b) Für Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie nicht infrage kommt: Best Supportive Care	Keine Therapie mit der vom G-BA festgelegten ZVT	Vom G-BA festgelegte ZVT

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
4	**Endpunkte**[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen	Nicht patientenrelevante Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, oder der Nebenwirkungen verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2 VerfO Version 4.2 Nebenwirkungen zur Schadensabwägung
5	**Studientyp**	Alle nicht randomisierten, Studientypen bis zur besten gefundenen Evidenzstufe	Alle niedrigeren Evidenzstufen als die beste verfügbare Evidenzstufe	Die Beste gefundene Evidenzstufe soll für die Nutzenbewertung herangezogen werden
6	**Studiendauer**	Keine Einschränkung		
7	**Publikationstyp**[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer *Review*, *Letter*, *Editorial*, *Errata*, *Note*, Konferenz-*Abstract* oder -*Paper*, *Short Survey*, *Case Report* oder unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in den Tabellen im Abschnitt 4.3.2.3.3 operationalisiert.

b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde eine umfassende, systematische bibliographische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Lorlatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt.

Die Suche nach relevanten Publikationen zu Lorlatinib im Anwendungsgebiet Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI, erfolgte am 06.08.2018 bzw. ein erstes Update davon am 18.02.2019 und ein zweites Update am 06.05.2019 in den folgenden Literaturdatenbanken:

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

Die an die jeweilige Datenbank angepasste Suchstrategie setzte sich aus einer Kombination von Suchwortblöcken zur Intervention und des Studientyps (bei MEDLINE und EMBASE) zusammen. Für die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien wurden validierte Filter verwendet. Eine zeitliche Einschränkung erfolgte nicht und es wurde auch keine sprachliche Einschränkung vorgenommen. Eine detaillierte Auflistung aller Suchstrategien bzw. Suchbegriffe findet sich in Anhang 4-A, Abschnitt 4-A1.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde eine umfassende, systematische bibliographische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Lorlatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt.

Die Suche nach relevanten Publikationen zu Lorlatinib im Anwendungsgebiet Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI, erfolgte am 06.08.2018 und 30.08.2018 (EMBASE) bzw. ein ertes Update davon am 18.02.2019 und ein zweites Update am 06.05.2019 in den folgenden Literaturdatenbanken:

- MEDLINE®
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR: Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Editorials), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Special Collections, Cochrane Clinical Answers).
- EMBASE®

Die an die jeweilige Datenbank angepasste Suchstrategie basierte allein auf der Intervention. Eine zeitliche Einschränkung erfolgte nicht und es wurde auch keine sprachliche Einschränkung vorgenommen. Eine detaillierte Auflistung aller Suchstrategien bzw. Suchbegriffe findet sich in Anhang 4-A, Abschnitt 4-A4.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

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

Die Suche in Studienregistern nach Studien des zu bewertenden Arzneimittels (sowohl Suche nach RCT als auch Suche nach weiteren Untersuchungen) erfolgte am 06.05.2019 in folgenden Registern:

- ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR; http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search)

- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO (ICTRP; http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx)

- PharmNet.Bund-Portal (https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html)

Die Suchstrategien wurden entsprechend den Eingabemöglichkeiten der durchsuchten Plattformen angepasst. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B, Abschnitt 4-A1 (Suche nach RCT) und Abschnitt 4-A4 (Suche nach weiteren Untersuchungen) dargestellt. Für die Identifikation der relevanten Studien wurden die in Tabelle 4-2, Tabelle 4-3, Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Publikationen bzw. Studien wurden zunächst auf Titel-/Abstract-Ebene und anschließend auf Volltext-Ebene anhand der in 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2, Tabelle 4-3, Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5) bewertet. Die Bewertung wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F – soweit zutreffend für die eingeschlossene einarmige, nicht kontrollierte Studie.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Es wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lorlatinib in dem relevanten Anwendungsgebiet identifiziert. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen einarmigen Studie wird (soweit möglich für Nicht-RCT) anhand der Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements inklusive von Flow-Charts in Anhang 4-E beschrieben.

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Gegenstand der Bewertung ist die Studie B7461001.

Patientencharakteristika

Folgende demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten, die bei Baseline erhoben wurden, werden in Modul 4A beschrieben (Tabelle 4-6).).

Tabelle 4-6: Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	**Statistische Maße und Strata**
Demographische Charakteristika	
Alter (Jahre)	MW (SD); Median (Spanne)
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich
Rasse	n (%) Weiße Schwarze Asiaten Andere Unbekannt
Gewicht	Kilogramm (kg) MW (SD) SD Median (Spanne)
BMI	kg/m^2 MW (SD) Median (Spanne)
Krankheitsspezifische Charakteristika	
Krankheitslokalisation I	n (%) Knochen Gehirn Leber Lunge Lymphknoten Andere

Patientencharakteristika	**Statistische Maße und Strata**
Krankheitslokalisation II	n (%) Brust Abdomen Becken Gehirn Andere
Anzahl Krankheitslokalisationen	n (%) 1 2 3 4 > 4
Messbare Erkrankung zu Studienbeginn [b]	n (%) Ja Nein Unbekannt
Geeignete Erfassung der Erkrankung zu Studienbeginn [c]	n (%) Ja Nein Unbekannt
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; [a] Beinhaltet sowohl messbare als auch nicht-messbare ZNS Läsionen zu Studienbeginn. [b] Messbare Erkrankung zu Baseline: Patienten mit mindestens einer Target-Läsion ≥ 0,5; 1,0 bzw 2,0 cm bei Diagnose mit Bildgebung durch MRI; CT bzw. Röntgen zu Studienbeginn [c] Geeignete Erfassung der Erkrankung zu Studienbeginn: Patienten mit Target-Läsion haben zur Studienbeginn keine fehlenden Messungen und mindestens eine Läsion ist quantifiziert. Patienten mit Non-Target-Läsionen haben keine nicht bewerteten Läsionen zu Studienbeginn und mindestens eine Non-Target-Läsion ist qualitativ bewertet.	

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA, Ergebnisse zu Patientenrelevanten Endpunkten in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen herangezogen.

Die dazu gehörenden Patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-7 dargestellt.

Tabelle 4-7: Übersicht der im vorliegenden Modul 4A dargestellten Patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	• Gesamtüberleben (OS)
Morbidität	• Intrakranielles Tumoransprechen o Intrakranielle Ansprechrate (IC-ORR) o Dauer des intrakranielles Ansprechens (IC-DOR) o Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen (IC-TTR) o Intrakranielle Krankheitskontrollrate (IC-DCR) • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP) • Krankheitsbedingte Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 • Lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Krankheitsspezifische Lebensqualität anhand der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30
Nebenwirkungen	• Unerwünschte Ereignisse (UE; ergänzend dargestellt) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • UE mit einem CTCAE Grad 3 oder 4 • UE mit einem CTCAE Grad 5 • Therapieabbruch aufgrund von UE • UE von besonderem Interesse o Hyperlipidämie (Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie) o Ödem o Periphere Neuropathie o ZNS-Effekte (kognitive Effekte, Stimmungseffekte, Artikulation bzw. Spracheffekte) o Gewichtszunahme o Sehstörungen o Erhöhung der Leberwerte o QT-Zeit Verlängerung o Pneumonitis o AV-Block o Pankreatitis

AV-Block: Atrioventrikulärer Block; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ZNS: Zentrales Nervensystem

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Operationalisierung

Das Gesamtüberleben (*Overall Survival* [OS]) war definiert als die Zeit ab dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation (C1D1) bis zum Datum des Todes aus jeglichem Grund.

Validität

Die Validität des Endpunktes OS ist durch die eindeutige und objektive Definition (das Versterben der Patienten) gegeben.

Patientenrelevanz

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend des § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt. (3) Eine Verlängerung des Überlebens ist für den erkrankten Patienten von direktem Nutzen.

Morbidität

Intrakranielles Tumoransprechen

Unter dem Endpunkt intrakranielles Tumoransprechen werden im vorliegenden Dossier folgende Operationalisierungen gefasst:

- Intrakranielle Ansprechrate (IC-ORR)
- Dauer des intrakraniellen Ansprechens (IC-DOR)
- Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen (IC-TTR)
- Intrakranielle Krankheitskontrollrate (IC-DCR)

Operationalisierung

Intrakranielle Ansprechrate

Die intrakranielle Ansprechrate (*Intracranial Objective Response Rate* [IC-ORR]) war definiert als der Anteil an Patienten mit intrakraniellem Ansprechen (d. h. bestes intrakranielles Gesamtansprechen als bestätigtes CR oder PR unter ausschließlicher Berücksichtigung von Läsionen im Gehirn) bezogen auf Patienten mit Hirnläsionen bei Studieneintritt in den entsprechenden Analysepopulationen / Subpopulationen.

Dauer des intrakraniellen Ansprechens

Die Dauer des intrakraniellen Ansprechens (*Intracranial Duration of Response* [IC-DOR]) war definiert als die Zeit ab dem ersten dokumentierten objektiven intrakraniellen Tumoransprechen (CR oder PR) bis zur ersten dokumentierten Tumorprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Bei Patienten, deren Ansprechen von PR zu CR voranschritt, wurde der Beginn des PR als Beginn des Ansprechens gewertet. Die DOR (in Monaten) wurde als (erstes Datum der progressiven Erkrankung [*Progressive Disease*, PD] oder Tod/Zensierung – erstes Datum der CR oder PR, die anschließend bestätigt wurde + 1)/30,44 berechnet.

Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen

Die Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen (*Time-to-Intracranial Response*[IC-TTR]) war definiert als die Zeit ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten dokumentierten intrakraniellen Tumoransprechen (CR oder PR), welches anschließend bestätigt wurde. Bei Patienten, deren objektives intrakranielles Ansprechen von PR zu CR voranschritt, wurde der Zeitpunkt des Eintretens des PR als Beginn des Ansprechens gewertet.

Intrakranielle Krankheitskontrollrate

Die intrakranielle Krankheitskontrollrate (*Intracranial Disease Control Rate* [IC-DCR]) in Woche 12 und 24 war definiert als der Anteil an Patienten mit intrakranieller Krankheitskontrolle in Woche 12 und 24 (d. h. das beste intrakranielle Gesamtansprechen als bestätigtes CR oder bestätigtes PR unter ausschließlicher Berücksichtigung von Läsionen im Gehirn oder einer stabilen Erkrankung in Woche 12 und 24 oder später) im entsprechenden Analyseset.

Validität

Das Tumoransprechen (ORR) wird von der EMA als adäquater Endpunkt für explorative onkologische Studien anerkannt, womit auch das intrakranielle Tumoransprechen bei einer Erkrankung mit dem ZNS als primärem Ort der Progression als als adäquater Endpunkt zu betrachten ist. Die Validität ist durch die standardisierte Erfassung gemäß RECIST Version 1.1 gegeben.

Patientenrelevanz

Klinische Studien bei ALK-positiven Patienten zeigen, dass bereits vor Beginn einer Erstlinientherapie etwa ein Viertel bis ein Drittel der Patienten ZNS-Metastasen aufweisen und die Inzidenzen im Laufe der Erkrankung ständig ansteigen, bis zu 70 % der Patienten mit ALK-positivem NSCLC entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung ZNS-Metastasen. (6-9) Durch die bisher erzielten längeren Überlebenszeiten, durch die z.T. auch schlechte Liquorgängigkeit oder das unzureichende intrakranielle Ansprechen der zuvor verwendeten Wirkstoffe steigt auch das Risiko für ZNS-Metastasen. (10-12)

Häufig treten ZNS-Metastasen als primärer Ort des Progresses bei NSCLC Patienten auf und verschlechtern neben der Prognose die Lebensqualität. (13-15) ZNS-Metastasen können in Abhängigkeit von ihrer Lage und Größe schwerwiegende und sehr belastende Symptome verursachen. Zu diesen Symptomen gehören Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, kognitive Störungen, Sprachstörungen, Sehstörungen, Gangstörungen und epileptische Anfälle bis hin zum Delirium. (16, 17) All diese Symptome stellen einen massiven Eingriff in das alltägliche Leben dar und sind für die Patienten selbst wie für das Umfeld der Patienten sehr belastend.

Sprechen die ZNS-Metastasen nicht ausreichend auf eine Therapie an, kann es auch den Therapiewechsel zu einer Ganzhirnbestrahlung zur Folge haben, was langfristig mit irreversiblen Einschränkungen der Lebensqualität verbunden sein kann. Gerade für das beim ALK-positiven NSCLC durchschnittlich jüngere Patientenkollektiv gilt es die meist irreversiblen und z.T. tödlich verlaufenden Spätfolgen zu vermeiden. (18-22)

Das zeitnahe Ansprechen auf eine Therapie und damit die Kontrolle über den Tumor ermöglicht es, die Progression der Krankheit und das Auftreten von Krankheitssymptomen zu verzögern. (23) Durch das Ansprechen der intrakraniellen Tumore auf eine Therapie, gerade auch beim Vorliegen von Resistenzmutationen, verzögert sich die Verschlechterung der Symptome bei Patienten mit Hirnmetastasen und die Entwicklung von Symptomen bei asymptomatischen Patienten und kann eine für die z.T. noch sehr jungen Patienten stark belastende Ganzhirnbestrahlung verhindern oder zumindest hinauszögern. Dieser Endpunkt ist daher patientenrelevant. (24)

Progressionsfreies Überleben

Operationalisierung

Das progressionsfreie Überleben (*Progression Free Survival* [PFS]) war definiert als die Zeit ab der ersten Dosis der Studienmedikation (C1D1) bis zur ersten dokumentierten, objektiven Krankheitsprogression oder Tod während der Studie jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignete. Falls für die Tumorprogression mehr als ein Datum angegeben wurde, so wurde das erste Datum verwendet.

Validität

Die standardisierte bildgebende Endpunkterhebung anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) und die Beurteilung von einem unabhängigen, verblindeten Review-Komitee gewährleisten die Validität des Endpunktes.

Patientenrelevanz

Eine Verlängerung des PFS bedeutet für Patienten mit metastasiertem NSCLC in der Regel mindestens die Verzögerung einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes. Patienten mit Lungenkarzinom erleiden im Vergleich zu anderen Krebspatienten die höchste Belastung durch Symptome und sind in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. (25, 26)

Die zytostatische Behandlung des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms - sowohl in der Erstlinientherapie als auch bei vorbehandelten Patienten - dient gemäß der S3-Leitlinie ausdrücklich nicht nur dem Ziel der Lebensverlängerung, sondern auch der Kontrolle bzw. Verbesserung der tumorbedingten Symptomatik. (27) Wenn durch die Therapie das Auftreten von progressionsassoziierten Symptomen, wie beispielsweise das Wachstum von schmerzhaften Knochenmetastasen, verzögert wird, so ist dies für den Patienten unmittelbar relevant (28, 29) Eine Verzögerung des Tumorprogresses kann die tumorassoziierte Symptomatik vermindern oder herauszögern und die Patientenautonomie sichern. Es erscheint also nahe liegend, dass es in Bezug auf die Verbesserung oder Verzögerung einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes für die Patienten von Vorteil ist, wenn das

progressionsfreie Überleben verlängert wird oder sogar eine Verkleinerung des Tumors erreicht werden kann. Patienten mit Lungenkarzinom erleiden im Vergleich zu anderen Krebspatienten die höchste Belastung durch Symptome und sind in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. (25, 26) Auch die S3 Leitlinie konstatiert, dass bei Lungenkarzinompatienten mit Fernmetastasen oder einer nicht kurativen Behandlung neben dem Erhalt einer bestmöglichen Lebensqualität die Symptomfreiheit im Vordergrund steht und ein symptomatischer Progress zu vermeiden ist. (27) Bei dieser Tumorerkrankung ist dies nur durch regelmäßige Kontrolle des Progresses durch bildgebende Verfahren erreichbar.

Das progressionsfreie Überleben ist für Patienten mit Lungenkarzinom per se auch dann relevant, wenn es nicht mit einem Vorteil für das Gesamtüberleben verbunden ist, besonders dann wenn die Therapie nicht mit starken Nebenwirkungen verbunden ist. Dies haben zwei Patientenpräferenzstudien mit Lungenkarzinom Patienten ergeben. Eine Untersuchung bei Patienten mit NSCLC (n = 89) zeigte, dass eine Verlängerung des PFS neben der Verbesserung der Symptomatik als besonders wichtig von den Patienten bewertet wurde. (30) Auch eine weitere aktuelle Patientenpräferenzstudie mit 211 deutschen NSCLC-Patienten in Stadium IIIB/IV kommt zu dem Ergebnis, dass unabhängig voneinander die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und die Reduktion von tumorassoziierten Symptomen die beiden wichtigsten Faktoren für die Präferenz der Patienten bei einer Therapieentscheidung sind. (31)

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

<u>Zeit bis zur intrakraniellen Progression</u>

Operationalisierung

Die Zeit bis zur intrakraniellen Progression (*Intracranial Time-to-Progression* [IC-TTP]) war definiert als die Zeit ab C1D1 bis zum Datum der ersten dokumentierten objektiven Progression der intrakraniellen Erkrankung, die auf dem Auftreten neuer ZNS-Metastasen oder der Progression existierender ZNS-Metastasen beruhte.

Validität

Der Endpunkt Zeit bis zur intrakraniellen Progression wurde vom G-BA bei ALK-positiven NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium bereits als valide gewertet. (32)

Patientenrelevanz

Wie beim intrakraniellen Tumoransprechen bereits aufgeführt, treten ZNS-Metastasen besonders häufig beim ALK-positiven NSCLC auf und sind die häufigste Lokalisation eines Progresses. (10, 6, 11, 12, 8, 9) Neben einer verschlechterten Prognose auf das Gesamtüberleben gehen sie auch mit die Lebensqualität verminderten und z.T. stark belastenden Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Koordinationsverlust, sensorische Störungen und bis hin zu einer veränderten Wahrnehmung und Kognition, Angst oder depressiven Verstimmungen einher. (13, 33, 14, 34, 15)

Sprechen intrakranielle Metastasen nicht oder, infolge von Resistenzentwicklungen, nicht mehr richtig auf die Therapie an, hat dies unmittelbar Folgen für die Patienten: Ein weiterer Progress der ZNS-Metastasen verschlechtert den Allgemeinzustand, führt zu einer Verschlimmerung der oben genannten Symptome und kann einen Therapiewechsels bis hin zur Ganzhirnbestrahlung mit ihren meist langfristigen, irreversiblen Einschränkungen der Lebensqualität nach sich ziehen. (33, 27)

Es gilt daher, durch geeignete Therapien einen Progress im ZNS zu verzögern bzw. zu verhindern. Die Zeit bis zur intrakraniellen Progression wurde mit diesem Hintergrund bereits vom G-BA als Patientenrelevant bei NSCLC-Patienten gewertet. (32)

Krankheitsbedingte Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen zur Erhebung der für Krebspatienten spezifischen Symptomatik und der Lebensqualität. Es handelt sich dabei um einen Fragebogen aus insgesamt 30 Fragen, der unter anderem Fragen zu acht tumorbezogenen Symptomen bzw. Symptomskalen (Müdigkeit/Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö) stellt, welche der Nutzendimension Morbidität zuzuordnen sind. Die Werte der einzelnen Skalen liegen zwischen 0 und 100. Negative Veränderungen vom Ausgangswert zeigen eine Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik an.

Für jeden Patienten wurde über alle Zyklen hinweg ein Durchschnittswert der mittleren Veränderung gegenüber *Baseline* auf den Symptomskalen berechnet. Eine Verbesserung auf den Symptomskalen ist definiert als mittlere Abnahme von mindestens 10 Punkten gegenüber *Baseline*. Bei den Symptomskalen ist eine Verschlechterung definiert als eine mittlere Zunahme von mindestens 10 Punkten gegenüber *Baseline*. Symptomskalen, die sich weder verbesserten noch verschlechterten, wurden als stabil angesehen. (35, 36)

Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes Messinstrument, welches bereits mehrfach durch den G-BA zur Bewertung der Krankheitsbedingten Symptomatik von NSCLC-Patienten als valide eingestuft wurde. (37-39) Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant. (35, 36)

Patientenrelevanz

Patienten mit NSCLC leiden erheblich unter der krankheitsbedingten Symptomatik und sind massiv in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. (24) Die Verbesserung der Symptomatik der schwerkranken NSCLC-Patienten, gemessen anhand der Angaben des EORTC QLQ-C30 sind entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als Patientenrelevant anzusehen. (40, 38, 39)

Lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-LC13 ist ein Fragebogen zur Erhebung der für das Lungenkarzinom spezifischen Symptomatik. Der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) und das entsprechende Modul zu Lungenkrebs QLQ-LC13 sind validierte krankheitsspezifische Fragebögen. Sie sind zudem die beiden am häufigsten verwendeten patientenberichteten Zielgrößen in klinischen Lungenkrebsstudien.

Der EORTC QLQ-LC13 besteht aus einer Multi-Item-Skala und 9 einzelnen Items, symptombezogenen Items (Dyspnoe, Husten, Bluthusten und verschiedene lokale Schmerzen), Nebenwirkungen (Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, Neuropathie und Haarausfall) und den Gebrauch von Schmerzmitteln durch Lungenkrebs-Patienten unter Chemotherapie.

Die Werte der einzelnen Skalen liegen jeweils zwischen 0 und 100: je höher der Wert, desto höher die Belastung des Patienten durch die Symptome. (35, 36)

Validität

Der EORTC QLQ-LC13 ist ein indikationsspezifisch validiertes Messinstrument, welches bereits mehrfach durch den G-BA zur Bewertung der Symptomatik von NSCLC-Patienten als valide eingestuft wurde. (37-39) Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant. (35, 36)

Patientenrelevanz

Patienten mit NSCLC leiden erheblich unter der krankheitsbedingten Symptomatik und sind massiv in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. (24) Die Verbesserung der Symptomatik der schwerkranken NSCLC-Patienten, gemessen anhand der Angaben des EORTC QLQ-LC13, sind entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als Patientenrelevant anzusehen. (40, 38, 39)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Krankheitsspezifische Lebensqualität anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen zur Erhebung der für Krebspatienten spezifischen Symptomatik und der Lebensqualität. Es handelt sich dabei um einen Fragebogen aus insgesamt 30 Fragen, der neben dem globalen Gesundheitszustand unter anderem Fragen zu 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) stellt, welche der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität zuzuordnen sind. Zudem wird der Einfluss der Erkrankung auf finanzielle Schwierigkeiten des Patienten bewertet. Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (bzw. 1 bis 7 für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus) bewertet, die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird. Höhere Werte auf den Skalen geben eine

höhere Lebensqualität an, bei den Funktionsskalen implizieren sie eine bessere Funktion. (35, 36)

Für jeden Patienten wurde über alle Zyklen hinweg ein Durchschnittswert der mittleren Veränderung gegenüber *Baseline* auf den Funktionsskalen sowie auf der globalen QoL-Skala berechnet. Eine Verbesserung auf den Funktionsskalen- und der globalen QoOL-Skala ist definiert als eine mittlere Zunahme von mindestens 10 Punkten gegenüber *Baseline*. Bei denr Funktionsskalen- und der globalen QoOL-Skala ist eine Verschlechterung definiert als mittlere Abnahme um mindestens 10 Punkten gegenüber *Baseline*. Globale QoOL, Funktions- und Symptomskalen, die sich weder verbesserten noch verschlechterten, wurden als stabil angesehen. (35, 36)

Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist ein für onkologische Studien validiertes Messinstrument (41), welches bereits mehrfach vom G-BA zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Gesundheitszustandes von NSCLC-Patienten als valide eingestuft wurde. (37-39) Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant. (35, 36)

Patientenrelevanz

Patienten mit NSCLC leiden erheblich unter der krankheitsbedingten Symptomatik und sind massiv in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. (24) Der Erhalt der Lebensqualität der schwerkranken NSCLC-Patienten, gemessen anhand der Angaben des EORTC QLQ-C30, sind entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant einzustufen. (40, 37-39)

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden durch den Prüfarzt gemäß *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Version 4.03 bewertet und gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activites* (MedDRA) kodiert. Der Schwerpunkt der UE-Zusammenfassungen lag auf den unter der Behandlung auftretenden UE, die nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten oder sich verschlechterten. Die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten, die jegliches UE, jegliches schwerwiegende unerwünschte Ereignis (SUE), ein behandlungsbedingtes UE oder ein behandlungsbedingtes SUE erlitten, wurde gemäß des höchsten Toxizitätsgrades zusammengefasst.

SUE

SUE umfassen unerwünschte medizinische Ereignisse, die zum Tode führten, lebensbedrohlich waren, eine Hospitalisierung des Patienten erforderten, mit einer

anhaltenden oder signifikanten Behinderung des Patienten einhergingen oder einen Geburtsfehler hervorriefen.

UE CTCAE Grad 3-4 und UE Grad 5

Gemäß CTCAE-Kriterien sind UE ab einen Grad 3 als für den Patienten schwerwiegend und medizinisch relevant anzusehen. (2):

- Grad 3 Schwer; medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; behindernd; Begrenzung der selbstversorgenden ATL**.
- Grad 4 Lebensbedrohliche Auswirkungen; dringende Intervention indiziert.
- Grad 5 Tod im Zusammenhang mit Unerwartetem Ereignis, UE.

Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL):

*Instrumentelle ATLs sind: Zubereitung von Mahlzeiten, Einkäufe von Lebensmitteln oder Kleidern, Benutzung des Telefons, Umgang mit Geld etc.

** Selbstversorgende ATLs sind: Baden, An- und Ausziehen, selbständig essen, Toilettenbenutzung, Einnahme von Medikamenten und fehlende Bettlägerigkeit.

UE, die zum Therapieabbruch führen

Dies schließt alle UE ein, die zu einem Abbruch der Therapie im Rahmen der Studie geführt haben. Hierzu konnte der Prüfarzt in dem*Case Report Form* (CRF) des Patienten *Permanently Discontinued* vermerken.

UE von besonderem Interesse

Die Auswahl der genannten UE von besonderem Interesse erfolgte basierend auf präklinischen Ergebnissen, klinischer Relevanz und Beobachtungen aus den Phasen I und II der vorliegenden Studie: Hyperlipidämie (Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie), Ödem, Periphere Neuropathie, ZNS-Effekte (kognitive Effekte, Stimmungseffekte, Artikulation bzw. Spracheffekte), Gewichtszunahme, Sehstörungen, Erhöhung der Leberwerte, QT-Zeit Verlängerung, Pneumonitis, AV-Block sowie Pankreatitis.

Validität

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden gemäß den CTCAE Version 4.03 bewertet und gemäß MedDRA kodiert und in vorherigen Verfahren als valide betrachtet.(37-39)

Patientenrelevanz

Die Verringerung von therapiebedingten Nebenwirkungen bewirkt im Allgemeinen eine Verminderung der Morbidität sowie eine Verbesserung der Lebensqualität. (3) Gemäß der

CTCAE-Kriterien sind UE ab einen Grad 3 als für den Patienten schwerwiegend und medizinisch relevant anzusehen. (42) SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE und UE des CTCAE-Grades ≥ 3 werden im Rahmen der Nutzenbewertung als gleichwertig in Bezug auf schwerwiegende Symptome bewertet. Die Reduktion von therapiebedingten Nebenwirkungen ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV Patientenrelevant. (40, 3)

Die bestverfügbare Evidenz für Lorlatinib liegt derzeit in Form von einer interventionellen, einarmigen Studie vor. Diese stellt die Grundlage für die Nutzenbewertung des vorliegenden Dossiers zu Lorlatinib. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns findet lediglich eine deskriptive Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte statt.

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[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Lorlatinib eine einarmige Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Im Dossier werden keine Sensitivitätsanalysen dargestellt.

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

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Im vorliegenden Modul 4A werden die präspezifizierten Subgruppen dargestellt. Die einzigen präspezifizierten Subgruppen berücksichtigen die sechs Kohorten (EXP-1 bis EXP-6), die in Abhängigkeit der Vortherapie und der Mutation definiert werden. Die Kohorten EXP-3B, EXP-4 und EXP-5 entsprechen der zugelassenen Indikation und nur diese werden folglich im Dossier dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Lorlatinib eine einarmige Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-8: 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
Es liegen keine RCT im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Lorlatinib vor.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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.

Im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Lorlatinib liegen keine RCT vor, an denen der pharmazeutische Unternehmer finanziell beteiligt ist. Stand: 06.05.2019.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

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.

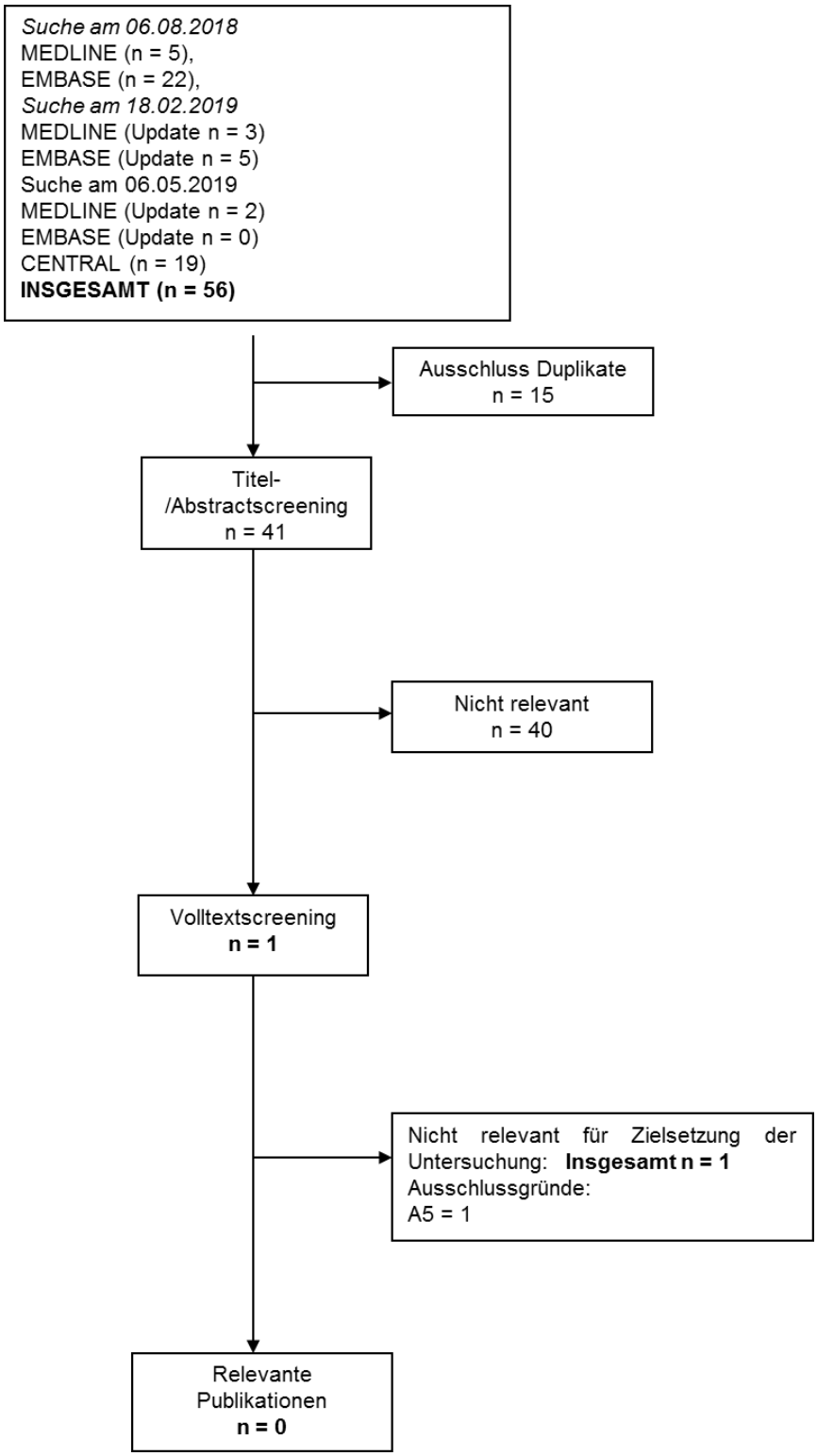

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewerten-den Arzneimittel wurde am 06.08.2018, 18.02.2019 und 06.05.2019 in MEDLINE®, CENTRAL und EMBASE® durchgeführt.

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3) auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 1 Publikation, die im Volltext gesichtet wurde. Nach dem Volltextscreening erwies sich diese als nicht relevant entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Anhang 4-C1). Über die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel konnte somit keine relevante Volltextpublikation identifiziert werden.

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 4-8) 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 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Es wurde keine relevante RCT im Anwendungsgebiet mit Lorlatinib identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in klinischen Studienregistern wurde am 06.05.2019 für alle Register durchgeführt.

Die Suche in den Studienregistern ergab insgesamt 48 Treffer (siehe Anhang 4-B1). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien basierend auf den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3) wurde keine relevante RCT mit Lorlatinib identifiziert (siehe Anhang 4-D1).

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 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Es wurde keine relevante RCT im Anwendungsgebiet mit Lorlatinib identifiziert und in die Nutzenbewertung eingeschlossen.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Nicht zutreffend.						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Nicht zutreffend.			

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
Nicht zutreffend.						

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 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
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 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
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 4-23: 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
Nicht zutreffend.						

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 4-24: 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)
Nicht zutreffend.	

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 4-25: 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		
Nicht zutreffend.						

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 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
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 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 weitere Untersuchungen, 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 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
B7461001 (NCT01970865)	ja	ja	laufend	Beginn 01/2014 Ende voraussichtlich 02/2019	Phase 1: Lorlatinib dosiseskalierend Phase 2: Lorlatinib 100 mg täglich
B746 (NCT03127618)	nein	ja	laufend	Beginn unbekannt	Lorlatinib expanded Access
B7461020 (NCT03178071)	nein	ja	laufend	Beginn 09/2017	Lorlatinib expanded Access
B9991005 JAVELIN LUNG 101 (NCT02584634)	nein	ja	laufend	Beginn 12/2015	ALK-negative Patienten: Avelumab + Crizotinib ALK-positive Patienten: Avelumab + Lorlatinib
B7461009 (NCT03726333)	nein	ja	noch nicht laufend	Beginn geplant 04/2019	Patienten mit normaler Leberfunktion: 100 mg Lorlatinib täglich vor und nach PK Bewertung Patienten mit normaler Leberfunktion: Lorlatinib täglich wie Patienten mit moderater Leberinsuffizienz vor PK Bewertung; 100 mg nach PK Bewertung Patienten mit milder Leberisuffizienz: 100 mg Lorlatinib täglich vor und nach PK Bewertung Patienten mit moderater Leberinsuffizienz: 50 mg Lorlatinib oder anderweitig determiniert täglich

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					vor und nach PK Bewertung Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz: Lorlatinib abhängig von Safety- und PK Daten
B7461024 (NCT03909971)	nein	ja	laufend	Beginn 04/2019	Lorlatinib 100 mg (4 x 25 mg) täglich
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; PK: Pharmakokinetik					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 weiteren Untersuchungen im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Lorlatinib, die geplant, laufend oder durchgeführt worden sind und an denen der pharmazeutische Unternehmer finanziell beteiligt ist. Stand: 06.05.2019.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
B746 (NCT03127618)	A7: Noch keine Ergebnisse verfügbar
B7461020 (NCT03178071)	A7: Noch keine Ergebnisse verfügbar
B9991005 JAVELIN LUNG 101 (NCT02584634)	A2: Lorlatinib nicht zulassungskonform gegeben (in Kombination mit Avelumab)
B7461009 (NCT03726333)	A7: Noch keine Ergebnisse verfügbar
B7461024 (NCT03909971)	A7: Noch keine Ergebnisse verfügbar

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

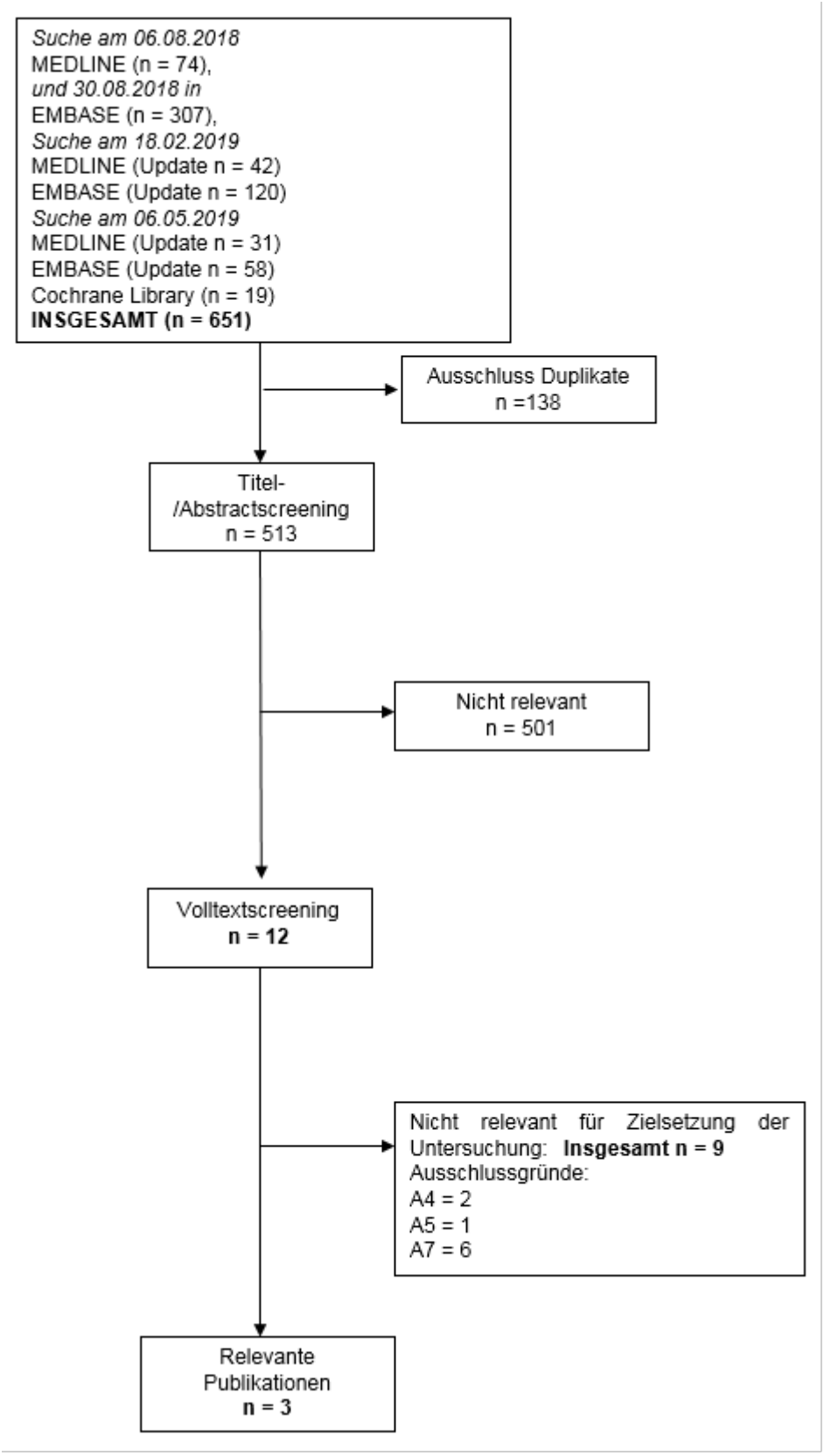

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 06.08.2018, 30.08.2018 (EMBASE), 18.02.2019 und 06.05.2019 in MEDLINE® und allen Datenbanken der Cochrane Library sowie in EMBASE® durchgeführt.

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5) auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 12 Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Nach dem Volltextscreening erwiesen sich 9 Publikationen davon als nicht relevant entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Anhang 4-C4). Über die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden somit 3 relevante Volltextpublikationen identifiziert, die sich auf die Studie B7461001 beziehen und Ergebnisse zur Phase I und II berichten. (43-45)

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) 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 4-30: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
B7461001 (NCT01970865)	Clinicaltrials.gov (46) ICTRP (47) EU-CTR (48) PharmNet.Bund (49)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in klinischen Studienregistern wurde am 06.05.2019 für alle Register durchgeführt.

Die Suche in den Studienregistern ergab insgesamt 48Treffer (siehe Anhang 4-B4). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien basierend auf den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5) wurde eine relevante Studie mit Lorlatinib identifiziert. (48, 49, 46, 47)

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen 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 4-31: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Einarmige Studien						
B7461001 (NCT01970865)	ja	ja	nein	ja (2, 50)	ja (48, 49, 46, 47)	ja (43-45)

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der teilnehmenden Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
B7461001	Offene, einarmige Studie der **Phasen I/II**	**Phase I**: Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV gem. AJCC Version 7.0) und ECOG 0 oder 1 mit • ALK- oder ROS1-Translokation ohne Vorbehandlung im fortgeschrittenen Stadium oder • nach Progression unter mindestens einer vorangegangenen Therapie mit einem ALK-Inhibitor (bei ALK-Translokation) oder ROS1-Inhibitor (bei ROS1-Translokation). **Phase II:** Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV gem. AJCC Version 7.0) und ECOG 0, 1 oder 2. **ALK-positive Patient**en mussten zudem eines der folgenden Merkmale aufweisen: • Keine vorherige Chemotherapie im metastasierten Setting, keine vorherige Therapie mit einem ALK-Inhibitor [EXP-1]. • Progression nach Crizotinib. Eine vorherige Chemotherapie im metastasierten Setting erlaubt war nicht erlaubt [EXP-2]. • Progression nach Crizotinib und 1 bis 2 vorherigen Chemo-	**Phase I**: Lorlatinib einmal (QD) oder zweimal täglich (BID); Dosis-eskalation von 10 mg bis 400 mg. Eingeschlossen: n = 55. Behandelt: n = 54. ITT: n = 53. **Phase II:** Lorlatinib 100 mg einmal täglich (QD). Eingeschlossen: n = 276 Behandelt: n = 275. ITT: n = 274	**Phase I**: Screeningphase von ≤ 28 Tagen. Einführungsphase ohne Studien-medikation zwischen Tag -7 vor dem 1. Zyklus und Beginn des 1. Zyklus. Behandlung mit Lorlatinib QD oder BID bis Progression oder Auftreten inakzeptabler Toxizität. Frühestens 28 bis spätestens 35 Tage nach Ende der Behandlung Nachbeobachtung bzgl. Begleit-medikation, Vital-zeichen und Auf-lösung behandlungs-bezogener Toxizität. **Phase II:** Screeningphase von ≤ 28 Tagen. Einführungsphase ohne Studien-medikation zwischen	Internationale, multizentrische Studie mit 47 Zentren in 13 Ländern (Australien, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Italien, Japan, Kanada, Schweiz, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, USA). Studienbeginn: 08. Januar 2014 (First Patient First Visit; FPFV). Datenschnitt: 15. März 2017 (Last Patient Last Visit; LPLV). Ergänzender Datenschnitt für Wirksamkeits-endpunkte: 02. Februar 2018 Studienende: Diese klinische Studie ist noch nicht beendet. Als Studienende ist Last Patient First	**Phase I:** Primärer Endpunkt: • Dosislimitierende Toxizität (DLT). Sekundäre Endpunkte: • Objektive Ansprechrate (ORR). • Intrakranielle ORR (IC-ORR). • Gesamtüberleben (OS). • Krankheitskontrollrate (DCR) & intrakranielle DCR. • Zeit bis zum Ansprechen (TTR) & intrakranielle TTR. • Dauer des Ansprechens (DOR) & intrakranielle DOR. • Progressionsfreies Überleben (PFS). • Sicherheit und Verträglichkeit. **Phase II:** Primäre Endpunkte: • Objektive Ansprechrate (ORR). • Intrakranielle ORR

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der teilnehmenden Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		therapien im metastasierten Setting [EXP-3A]. • Progression nach einem ALK-Inhibitor (außer Crizotinib) ohne Limitation der Anzahl vorheriger Chemotherapien in jeglichem Setting [EXP-3B]. • Progression nach 2 vorherigen Therapien mit einem ALK-Inhibitor ohne Limitation der Anzahl vorheriger Chemotherapien in jeglichem Setting [EXP-4]. • Progression nach 3 vorherigen Therapien mit einem ALK-Inhibitor ohne Limitation der Anzahl vorheriger Chemotherapien in jeglichem Setting [EXP-5]. **ROS1-positive Patient**en mussten zudem eines der folgenden Merkmale aufweisen: • Keine vorherige Chemotherapie im metastasierten Setting und keine vorherige Therapie mit einem ROS-Inhibitor [EXP-6A]. • Jegliche Anzahl vorangegangener Therapien (d. h. Chemotherapie und / oder ROS-Inhibitor-Therapie) [EXP-6B].		Tag -7 vor dem 1. Zyklus und Beginn des 1. Zyklus. Behandlung mit Lorlatinib QD bis Progression oder Auftreten inakzeptabler Toxizität. Frühestens 28 bis spätestens 35 Tage nach Ende der Behandlung Nachbeobachtung (Follow-up) bzgl. Begleitmedikation, Vitalzeichen und Auflösung behandlungsbezogener Toxizität. Ende der Nachbeobachtung ist als Last Patient First Visit (LPFV) + 24 Monate definiert.	Visit (LPFV) + 18 Monate definiert.	(IC-ORR) Sekundäre Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS). • Patientenberichtete Outcomes (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13). • Krankheitskontrollrate (DCR) & intrakranielle DCR. • Zeit bis zum Ansprechen (TTR) & Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen. • Dauer des Ansprechens (DOR) & Dauer des intrakraniellen Ansprechens. • Zeit bis Progression (TTP) und Zeit bis zur intrakraniellen Progression. • Progressionsfreies Überleben (PFS). • Sicherheit und Verträglichkeit.

Bewertungsrelevant für das Dossier ist nur die Phase II. Die Kohorten EXP-3B, EXP-4 und EXP-5 entsprechen der zugelassenen Indikation.

AJCC: American Joint Committee on Cancer; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: *Intention-to-Treat*; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; QD: Quantum Die; ROS: Reactive Oxygen Species;

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Gruppe 1**	**Gruppe 2**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
B7461001 – **Phase I**	Lorlatinib einmal (QD) oder zweimal täglich (BID) in Zyklen von 21 Tagen. Dosiseskalation von 10 mg bis 400 mg (5 mg, 25 mg oder 100 mg-Tabletten) bis Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität	N.a.	1 Einführungsdosis Lorlatinib zur Prüfung der Phamakokinetik (PK) an Tag -7 vor dem ersten Zyklus. Zwischen der Einführungsdosis und dem Beginn des 1. Zyklus wurde keine weitere Studienmedikation verabreicht. Die zusätzliche Gabe systemischer Antitumortherapie war nicht gestattet. Erlaubt waren die Anwendung von Bisphosphonaten bei Knochenmetastasen, palliative Radiotherapie für bei Studieneintritt bekannte schmerzhafte Knochenläsionen. Während Phase I der Studie war die primäre Prophylaxe mit von Diarrhoe, Nausea und Erbrechen nicht gestattet.
B7461001 – **Phase II**	Lorlatinib 100 mg QD in Zyklen von 21 Tagen bis Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität.	N.a.	1 Einführungsdosis Lorlatinib zur Prüfung der Phamakokinetik (PK) an Tag -7 vor dem ersten Zyklus. Zwischen der Einführungsdosis und dem Beginn des 1. Zyklus wurde keine weitere Studienmedikation verabreicht. Die zusätzliche Gabe systemischer antitumor Therapie war nicht gestattet. Erlaubt waren die Anwendung von Bisphosphonaten bei Knochenmetastasen, palliative Radiotherapie für bei Studieneintritt bekannte schmerzhafte Knochenläsionen.
N.a.: Nicht anwendbar.			

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den für die zugelassene Indikation relevanten Kohorten EXP-3B, EXP-4 und EXP-5

Studie B7461001	**EXP-3* (N = 60)**	**EXP-4 (N = 65)**	**EXP-5 (N = 46)**
Demographische Charakteristika			
Alter (Jahre)			
Mittelwert	54,0	52,2	51,5
SD	11,9	11,8	11,2
Spanne	30-77	29-83	32-78
Jahre: n (%)			
< 18	0	0	0
18-44	14 (23,3)	19 (29,2)	13 (28,3)
45-64	34 (56,7)	37 (56,9)	26 (56,5)
≥ 65	12 (20,0)	9 (13,8)	7 (15,2)
Geschlecht: n (%)			
Männlich	22 (36,7)	28 (43,1)	21 (45,7)
Weiblich	38 (63,3)	37 (56,9)	25 (54,3)
Rasse: n (%)			
Weiße	25 (41,7)	32 (49,2)	27 (58,7)
Schwarze	1 (1,7)	0	0
Asiaten	23 (38,3)	23 (35,4)	14 (30,4)
Andere	1 (1,7)	3 (4,6)	2 (4,3)
Unbekannt	10 (16,7)	7 (10,8)	3 (6,5)
Gewicht (kg)			
Mittelwert	66,3	66,4	69,0
SD	16,7	15,5	15,7
Spanne	43,3-116,0	32,6-106,1	44,9-126,7
BMI (kg/m^2)			
Mittelwert	24,1	23,9	24,3
SD	5,0	4,5	4,0
Spanne	16,8-45,2	16,0-40,2	17,7-37,9
ECOG PS			
0	27 (45,8)	25 (38,5)	21 (45,7)
1	32 (54,2)	37 (56,9)	22 (47,8)
2	0	3 (4,6)	3 (6,5)
3	0	0	0
4	0	0	0

Studie B7461001	**EXP-3* (N = 60)**	**EXP-4 (N = 65)**	**EXP-5 (N = 46)**
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Krankheits-lokalisation I:			
n (%)			
Knochen	27 (45,0)	31 (47,7)	19 (41,3)
Gehirn	32 (53,3)	42 (64,6)	32 (69,6)
Leber	12 (20,0)	17 (26,2)	15 (32,6)
Lunge	48 (80,0)	56 (86,2)	41 (89,1)
Lymphknoten	26 (43,3)	28 (43,1)	21 (45,7)
Andere	22 (36,7)	22 (33,8)	16 (34,8)
Histologische Klassifikation			
Adenokarzinome			
Azinäres	3 (5,0)	2 (3,1)	2 (4,3)
Papilliäres	0	4 (6,2)	0
Boncioalveoläres	3 (5,0)	2 (3,1)	0
Solides	1 (1,7)	2 (3,1)	1 (2,2)
Siegelring	1 (1,7)	0	1 (2,2)
Unspezifiziert	48 (80)	51 (78,5)	39 (84,8)
Großzelliges Karzinom	1 (1,7)	0	0
Adenosquamöses Karzinom	1 (1,7)	2 (3,1)	0
Andere	2 (3,3)	2 (3,1)	3 (6,5)
Krankheits--lokalisation II:			
n (%)			
Brust	56 (93,3)	62 (95,4)	44 (95,7)
Abdomen	17 (28,3)	25 (38,5)	19 (41,3)
Becken	1 (1,7)	1 (1,5)	3 (6,5)
Gehirn	33 (55,0)	42 (64,6)	32 (69,6)
Andere	29 (48,3)	31 (47,7)	23 (50,0)
Anzahl Krankheitslokalisationen:			
n (%)			
1	4 (6,7)	4 (6,2)	5 (10,9)
2	22 (36,7)	16 (24,6)	7 (15,2)
3	15 (25,0)	23 (35,4)	16 (34,8)
4	14 (23,3)	12 (18,5)	11 (23,9)
>4	5 (8,3)	10 (15,4)	7 (15,2)

Studie B7461001	**EXP-3* (N = 60)**	**EXP-4 (N = 65)**	**EXP-5 (N = 46)**
Messbare Erkrankung: n (%)			
Ja	60 (100,0)	65 (100,0)	46 (100,0)
Nein	0	0	0
Unbekannt	0	0	0
Geeignete Erfassung der Erkrankung zu Studienbeginn: n (%)			
Ja	60 (100,0)	65 (100,0)	46 (100,0)
Nein	0	0	0
Unbekannt	0	0	0
Krankheitsspezifische Charakteristika - Patienten mit ZNS-Metastasen			
Krankheitslokalisation: n (%)			
Gehirn	32 (97,0)	42 (100,0)	32 (100,0)
Anzahl Krankheitslokalisationen n (%)			
1	32 (97,0)	42 (100,0)	32 (100,0)
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0
>4	0	0	0
Unbekannt	1 (3,0)	0	0
Messbare Erkrankung: n (%)			
Ja	14 (42,4)	16 (38,1)	14 (43,8)
Nein	18 (54,5)	26 (61,9)	18 (56,3)
Unbekannt	1 (3,0)	0	0
Geeignete Erfassung der Erkrankung zu Studienbeginn: n (%)			
Ja	32 (97,0)	42 (100,0)	32 (100,0)
Nein	0	0	0
Unbekannt	1 (3,0)	0	0

BMI: Body Mass Index; MW: Mittelwert; N/n: Patientenanzahl; SD: Standardabweichung *(Standard Deviation):* ZNS: Zentrales Nervensystem

Studie B7461001	EXP-3* (N = 60)	EXP-4 (N = 65)	EXP-5 (N = 46)
*Im CSR lagen die Patientencharakteristika nicht getrennt für Kohorte EXP-3A und 3B vor.			

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

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

Die klinische Studie B7461001 ist eine internationale, multizentrische, offene Studie zu Lorlatinib in der Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC. Die Studie wird in 47 Zentren in 13 Ländern, darunter Deutschland, Frankreich, Italien, Schweiz, Spanien und USA durchgeführt. Studienbeginn, definiert als erste Patientenvisite beim ersten eingeschlossenen Patienten (First Patient First Visit; FPFV), war der 08. Januar 2014.

Die Studie beinhaltet zwei Phasen: Phase I dient primär der Feststellung der maximal tolerablen Dosis sowie zur Dosisfindung für die Phase II und Phase II dient der Bewertung der antitumoralen Aktivität von Lorlatinib.

Eingeschlossen werden konnten erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines metastasierten NSCLC (Stadium IV gem. AJCC Version 7.0) und einer ALK- oder ROS1-Translokation sowie einem EGOC-Status von 0 oder 1 (Phase I) bzw. 0, 1 oder 2 (Phase II).

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Studienergebnisse basieren auf dem aktuellsten Studienbericht vom 22. November 2017, welcher den Datenschnitt vom 15. März 2017 (LPLV) umfassend beschreibt. Am 02. Februar 2018 wurde ein ergänzender Datenschnitt für die Wirksamkeitsendpunkte vorgenommen, welcher jedoch nicht alle Ergebnisse zu allen Kohorten beinhaltet und nur aus Transparenzgründen an zutreffenden Stellen erwähnt wird. Als Studienende ist Last Patient First Visit (LPFV) + 18 Monate definiert.

Phase I

Primäres Ziel der Phase I war die Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit von Lorlatinib als Monotherapie unter eskalierender Dosierung bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK- oder ROS1-positivem NSCLC mit oder ohne asymptomatischen ZNS-Metastasen sowie der Festlegung der maximal tolerablen Dosis (MTD) für die Phase II der Studie. Hierzu wurden in der Phase I insgesamt 54 Patienten (Safety Analysis Set) in Kohorten mit eskalierenden Dosierungen von Lorlatinib (10, 25, 50, 75,100, 150, 200, 250, 300, und 400 mg täglich) bis zum Auftreten einer Progression oder einer inakzeptablen Toxizität behandelt.

In Phase I wurden die Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllten und die ihr Einverständnis zur Studienteilnahme gegeben hatten, per Fax oder E-Mail an das Studienteam des Sponsors gemeldet, durch welchen eine im weiteren Verlauf der Studie verwendete Identifikationsnummer vergeben sowie die Dosierung gemäß Continuous Reassessment Model (CRM) festgelegt wurde.

Primärer Endpunkt war die dosislimitierende Toxizität (DLT). Daneben wurden als sekundäre Endpunkte die Objektive Ansprechrate (ORR), das Gesamtüberleben (OS), die Krankheitskontrollrate (DCR), die Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR) und die Dauer des Ansprechens (DOR) sowie das progressionsfreie Überleben (PFS) definiert. Ein formaler Test statistischer Hypothesen war in der Phase I nicht vorgesehen.

Die Phase I ist nicht bewertungsrelevant und wird im Dossier daher nicht weiter dargestellt.

Phase II

Ziel der Phase II war die Bewertung der antitumoralen Aktivität von Lorlatinib. Die Patienten wurden, auf Basis der Ergebnisse aus Phase I der Studie, mit 100 mg Lorlatinib QD bis zur Progression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität behandelt.

In Phase II wurde ein automatisiertes Registrierungssystem verwendet, welches dem Patienten eine Randomisierungsnummer zuteilte. Bei geplanten 260 Patienten wurden in der Phase II zur Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit insgesamt 276 Patienten eingeschlossen und auf 6 Kohorten randomisiert. Die ITT-Population umfasste 274 Patienten (1 Patient verstarb vor Gabe der ersten Dosis und bei 1 Patienten konnte weder der ALK- noch der ROS1-positive Status bestätigt werden):

- EXP-1: Nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC mit oder ohne asymptomatische ZNS-Metastasen. Eine vorherige Chemotherapie war im metastasierten Stadium nicht erlaubt. (ITT-Population: n = 30 Patienten).
- Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC mit oder ohne asymptomatischen ZNS-Metastasen und Rezidiv…
  - EXP-2: …nach Therapie mit Crizotinib. Eine vorherige Chemotherapie war im metastasierten Stadium nicht erlaubt. (ITT-Population: n = 27 Patienten)
  - EXP-3A: …nach Therapie mit Crizotinib und 1 oder 2 Chemotherapieregimen vor oder nach der Therapie mit Crizotinib. (ITT-Population: n = 32 Patienten)
  - EXP-3B: …nach Therapie mit einem ALK-Inhibitor (nicht Crizotinib) mit oder ohne einer beliebigen Anzahl an Chemotherapieregimen, letztes unabhängig vom Krankheitsstadium.(ITT-Population: n = 27 Patienten
  - EXP-4: …nach 2 vorangegangenen Behandlungen mit ALK-Inhibitoren. Eine beliebige Anzahl an Chemotherpieregimen, unabhängig vom Krankheitsstadium, war zugelassen. (ITT-Population: n = 65 Patienten)

- EXP-5: …nach 3 vorangegangenen Behandlungen mit ALK-Inhibitoren. Eine beliebige Anzahl an Chemotherapieregimen, unabhängig vom Krankheitsstadium, war zugelassen. (ITT-Population: n = 46 Patienten)

- EXP-6: Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC mit oder ohne eine beliebige Anzahl vorangegangener Therapien gegen ihre onkologische Erkrankung, mit oder ohne asymptomatische ZNS-Metastasen (ITT-Population: N = 47 Patienten).

Die Kohorten EXP-3B, EXP-4 und EXP-5 entsprechen der zugelassenen Indikation. Daher werden auch nur die Ergebnisse für diese drei Kohorten nachfolgend dargestellt.

Primärer Endpunkt für die Phase II war die objektive Ansprechrate (ORR), auf welche auch die Bestimmung der Fallzahl ausgerichtet war. Für die Kohorte EXP-1 waren dies 30 Patienten. Für EXP-2 und EXP-3, basierend auf einer gemeinsamen Analyse beider Kohorten zur Kompensation der vermutlich geringen Zahl von Patienten mit nur einer Crizotinib-Vorbehandlung, wurde eine Fallzahl von insgesamt 80 Patienten bestimmt. Die Fallzahlschätzung für EXP-4 und EXP-5 beläuft sich auf 70 bzw. 40 Patienten mit einem Ziel von insgesamt 110 Patienten über beide Kohorten zur gemeinsamen Auswertung dieser Kohorten mit der am Weitesten fortgeschrittenen Erkrankung.

Als sekundäre Endpunkte wurden in der Phase II das Gesamtüberleben (OS), Patientenberichtete Outcomes (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13), die Krankheitskontrollrate (DCR), die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) & die Dauer des Ansprechens (DOR) sowie die Zeit bis Progression (TTP), das Progressionsfreie Überleben (PFS) und die Sicherheit und Verträglichkeit untersucht.

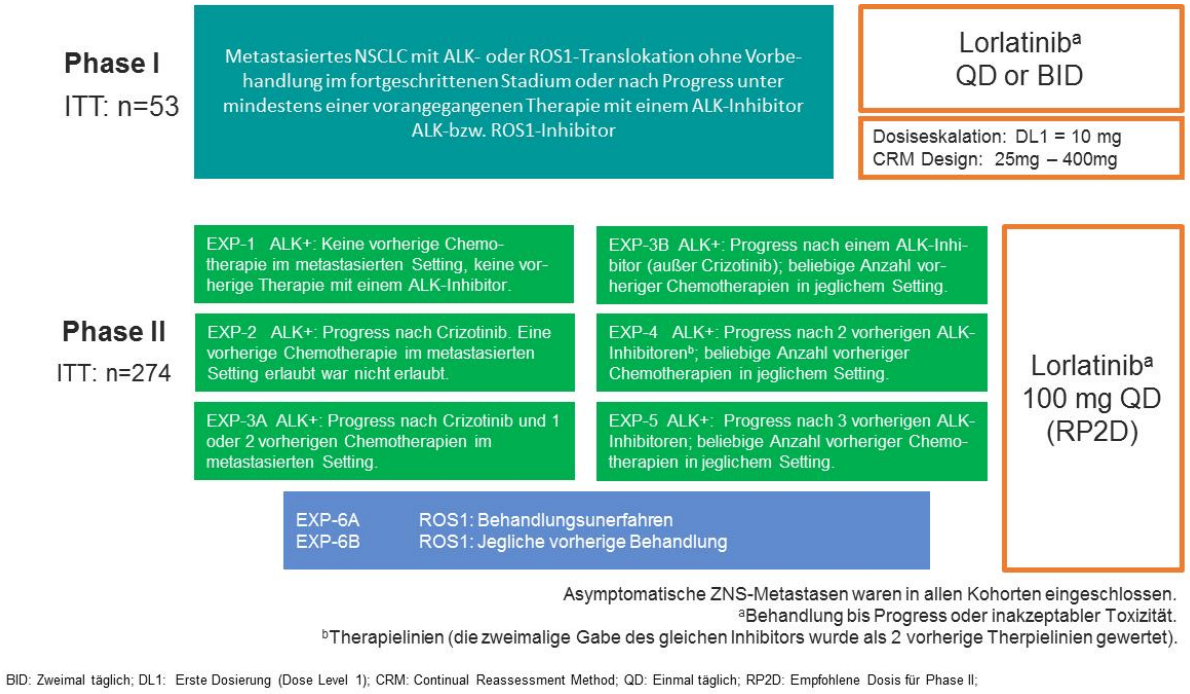

Abbildung 3: Design und Patientenpopulation der klinischen Studie B7461001, eigene Darstellung

Mit der klinischen Studie B7461001 liegt eine internationale, multizentrische klinische Studie mit 47 Zentren in 13 Ländern vor. Dabei zeigt sich bzgl. der Zentren eine Häufung in Nordamerika mit je 11 Zentren in den USA und Kanada (22 / 47 Zentren; 47 %). In Europa waren 15 Zentren (15 / 47; 32 %) beteiligt: Je 4 Zentren (je 4 / 47; 9 %) in Frankreich, Italien und Spanien, 2 Zentren aus der Schweiz und 1 Studienzentrum aus Deutschland.

Hingegen waren im Durchschnitt über alle Kohorten mit 48 % die meisten der Patienten der ethnischen Kategorie „weiss“ zuzuordnen. Bei der Einzelbetrachtung der Kohorten liegen die Zahlen zwischen 33 % (EXP-1) und 59 % (EXP-5) mit 48 %, 42 %, 49 % und 53 % in den Kohorten EXP-2, EXP-3, EXP-4 und EXP-6. Über die Kohorten EXP-3, EXP-4 und EXP-5 gerechnet liegt der Anteil bei 84 / 171 Patienten, entsprechend einem Anteil von 49 %.

Die eingeschlossenen Patienten der Kohorten EXP-3, EXP-4 und EXP-5 in der Studie B7461001 waren im Mittel 51,5, 52,3 bzw.54 Jahre alt und alle älter als 18 Jahre. Die meisten Patienten waren zwischen 45 und 64 Jahre alt (ca. 57 %). Die Studienpopulation war überwiegend weiblich. Mit 63,3 % war der Anteil an Frauen in der Kohorte EXP-3 am größten, gefolgt von 56,9% in EXP-4 und 54,3% in EXP-5. Die Mehrheit der Patienten in den drei Kohorten war weiß (41,7 %; 49,2 % und 58,7 %) oder asiatischer Herkunft (38,3 % vs. 35,4 % vs. 30,4 %). Eine geringe Anzahl an Patienten war schwarz (1,7 %; 0 und 0), sonstiger Ethnie (1,7 %; 4,6 % und 4,3 %) oder unbekannter Herkunft (16,7 %; 10,8 % und 6,5 %). Die Erkrankung war in den drei Kohorten zu 93-96 % auch in der Brust, 80 %-90 % in der Lunge und 55 %-70 % im Gehirn lokalisiert. Der Großteil der Patienten hatte einen ECOG-PS von 0 (45,8 %; 38,5 % und 45,7 %) oder 1 (54,2 %; 56,9 % und 47,8 %) und nur 4,6 % in EXP-4 und 6,5 % in EXP-5 einen ECOG-PS von 2. Fast alle Patienten hatten ein Andenokarzinom, dessen Histologie bei ca. 80 % (80,0 %; 78,5 % und 84,8 %) nicht näher spezifiziert wurde (siehe Tabelle 4-34).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Kohorten EXP-3B, EXP-4 und EXP-5 entsprechen der zugelassenen Indikation. Folglich wird nur auf das Patientenkollektiv dieser drei Kohorten Bezug genommen.

Das ALK-positive NSCLC ist eine noch recht neu definierte Erkrankung, der erste ALK-Inhibitor Crizotinib wurde erst 2012 zugelassen. In den deutschen epidemiologischen Landeskrebsregistern wird das ALK-positive NSCLC noch nicht separat erfasst bzw. dokumentiert. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird daher anhand von Publikationen und Vergleiche mit einem unspezifischen Kollektiv diskutiert.

ALK-positive NSCLC Patienten weisen mehrheitlich Adenokarzinome auf, sind in der Regel jünger und häufiger weiblich. (51, 52)

Bei unselektierten NSCLC-Patienten aus dem Tumorregister München (Auswertung 1998-2016) beträgt das mittlere Alter 67,6 Jahre bei Männern und 66,7 Jahre bei Frauen. (53) Daten aus einer deutschen Beobachtungsstudie zeigen ein unselektiertes NSCLC-Patientenkollektiv von Erstlinienpatienten mit einem medianen Alter von 65 Jahren. (54) Die Patienten in den relevanten Kohorten sind mit einem Alter zwischen 51,5 und 54 Jahren somit wie erwartet jünger. Auch hinsichtlich der Geschlechterverteilung treffen obige Aussage zu: So sind zwischen 53,4 und 63,3 % der Patienten in den drei Kohorten weiblich und damit repräsentativ für die Erkrankung. Der prädominante histologische Subtyp des ALK-positiven NSCLC ist das Adenokarzinom, das auch in den drei Kohorten mehrheitlich vorlag.

Der Allgemeinzustand der Patienten wurde anhand des ECOG-PS erfasst. Über 90 % der Patienten in den drei Kohorten wiesen einen ECOG PS von 0 oder 1 auf. Da es sich bei dem Patientenkollektiv - wie oben beschrieben - um eher jüngere Patienten handelt, sollte erwartungsgemäß der Großteil der Patienten einen guten ECOG-PS zu Behandlungsbeginn aufweisen und entspricht somit auch einer Mehrzahl der NSCLC-Patienten in der Versorgung. (55) Andere Studien mit ALK-positiven Patienten weisen ähnliche Werte auf. (56, 57, 8, 9)

Knapp die Hälfte der Patienten in den Kohorten war weiß, dies ist somit auch ausreichend repräsentativ für Deutschland.

Die Population in den Kohorten EXP-3 bis 5 entspricht damit sowohl hinsichtlich der demographischen als auch der krankheitsspezifischen Charakteristika den in der Literatur beschriebenen Charakteristika einer ALK-positiver Patientenpopulation mit fortgeschrittenem NSCLC.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht erfolgen. Da in die Bewertung des Zusatznutzens von Lorlatinib ausschließlich nicht-randomisierte Studien eingehen, ist die zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene hier nicht relevant.

Tabelle 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
B7461001	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der Studie B7461001 um eine nicht kontrollierte Studie der Phasen I/II. In einem einarmigen Design ist die Verblindung des Behandlers bzw. des Patienten hinsichtlich der Intervention nicht möglich. Die Endpunkterhebung erfolgte primär durch den Prüfarzt. Zusätzlich erfolgte, wenn möglich, eine weitere Endpunkt-Erhebung durch einen unabhängigen zentralen Review. Die im Studienbericht präsentierten Ergebnisse folgen den der im Analyseplan präspezifizierten Auswertungen und sind somit nicht ergebnisgesteuert. Es existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
B7461001	Gesamtüberleben	Intrakranielles Tumoransprechen (IC-ORR, IC-DOR, IC-TTR, IC-DCR) Progressionsfreies Überleben Zeit bis zur intrakraniellen Progression Symptomatik anhand von EORTC QLQ-C30 und LC13	HRQoL anhand des EORTC QLQ-C30	UE (ergänzend) SUE UE Grad 3 oder 4 UE Grad 5 Therapieabbruch wegen UE UE von besonderem Interesse

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; IC-DCR: Intrakranielle Krankheitskontrollrate *(Intracranial Disease Control Rate);* IC-DOR: Dauer des intrakraniellen Ansprechens *(Intracranial Duration of Response);* IC-ORR: Intrakranielle Ansprechrate *(Intracranial Objective Response Rate)*; IC-TTR: Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen *(Intracranial Time-to-Response);* HRQoL: Lebensqualität *(Health Related Quality of Life)*; UE: Unerwünschte Ereignisse

4.3.2.3.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben – 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 4-37: Operationalisierung des Gesamtüberlebens (OS) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
B7461001	Definition: Das Gesamtüberleben (Overall Survival [OS]) war definiert als die Zeit ab der ersten Dosis der Studienmedikation (C1D1) bis zum Datum des Todes aus jeglichem Grund. Datenanalyse: Überlebensdaten wurden mithilfe von Kaplan-Meier-Methoden ausgewertet. Diese Methode wurde zur Ableitung der medianen Zeit bis zum Ereignis und des 95 %-KI für den Median herangezogen. Folgende Analysepopulationen wurden herangezogen: *Intention-To-Treat*-Population Relevante Kohorten: Phase II: EXP-3B, EXP-4 und EXP-5 Zensierung: Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts noch am Leben waren, wurde zensiert zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, an welchem der Patient nachweislich am Leben war. Patienten, bei denen nach der C1D1 keine Daten mehr vorlagen, wurden zum Zeitpunkt der C1D1 zensiert. Bei Patienten, die nur eine Tag-7-Dosis erhielten, wurden die Gesamtüberlebenszeit von Tag-7 an berechnet.
KI: Konfidenzintervall	

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.

Es handelt sich bei der Studie B7461001 um eine nicht kontrollierte Studie.

Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Allerdings zählt das OS aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den sogenannten „harten“ klinischen Endpunkten, da er verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder den beurteilenden Arzt erhoben werden kann. Das führt zu der Einschätzung, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben trotz des hohen Verzerrungspotenzials geeignet ist, um die Ergebnisse im Kontext anderer Therapieoptionen einzuordnen.

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.

Tabelle 4-38: Ergebnisse des Endpunktes Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie B7461001 **Datenschnitt: 15.03.2017**	**EXP-3B** **N = 27**	**EXP-4** **N = 65**	**EXP-5** **N = 46**
Patienten mit Ereignis n (%) Median (Monate) [95 %-KI]	9 (33,3) 14,4 [9,3; NE]	20 (30,8) NE [14,7; NE]	15 (32,6) NE [9,7; NE]
Zensierte Patienten n (%)	18 (66,7)	45 (69,2)	31 (67,4)
Überlebenswahrscheinlichkeit (%) nach 12 Monaten [95 %-KI]	63,8 [39,2; 80,6]	67,7 [53,3; 78,5]	62,0 [43,8; 75,8]
KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht			

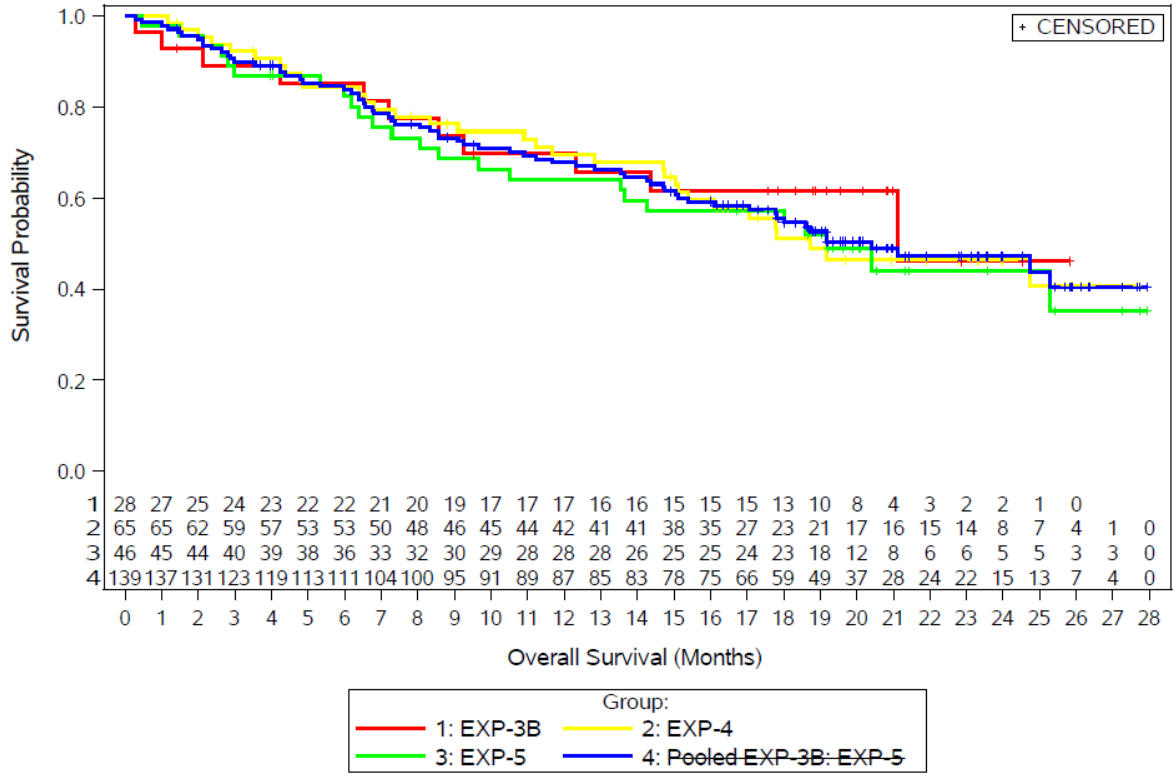

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in den Kohorten EXP-3B, EXP-4 und EXP-5

Kohorte EXP-3B

Das mediane Überleben betrug unter Lorlatinib 14,4 Monate (95 %-KI [9,3; NE]). Bei einem Drittel der Patienten der Kohorte wurde bis zum Analysezeitpunkt (15 .03 .2017) ein Versterben beobachtet (33,3 %). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten betrug 63,8 % (95 %-KI [39,2; 80,6]).

Kohorte EXP-4

Das mediane Überleben unter Lorlatinib wurde nicht erreicht, das untere Konfidenzintervall beträgt 14,7 Monate. Bis zum Analysezeitpunkt (15.03.2017) wurde bei rund einem Drittel der Patienten in der Kohorte ein Versterben beobachtet (30,8 %). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten betrug 67,7 % (95 %-KI [53,3; 78,5]).

Kohorte EXP-5

Das mediane Überleben unter Lorlatinib wurde nicht erreicht, das untere Konfidenzintervall beträgt 9,7 Monate. Bis zum Analysezeitpunkt (15.03.2017) wurde bei rund einem Drittel der Patienten in der Kohorte ein Versterben beobachtet (32,6 %). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten betrug 62,0 % (95 %-KI [43,8; 75,8]).

Zum ergänzenden Datenschnitt vom 02.02.2018 betrug das mediane Überleben in Kohorte EXP-3B unter Lorlatinib 21,1 Monate (95 %-KI [12,3; NE]). Bei 50 % der Patienten wurde bis zum Analysezeitpunkt ein Versterben beobachtet. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten betrug dabei 69,8 % (95 %-KI [48,5; 83,6]) und nach 18 Monaten 61,6 % (95 %-KI [40,2; 77,2]). In der gepoolten Analyse der Kohorten EXP-4 und EXP-5 betrug das mediane Überleben für die 111 Patienten 19,2 Monate (95 %-KI [15,4; NE]). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten betrug 67,3 % (95 %-KI [57,6; 75,4]) und nach 18 Monaten 54,2 % (95 %-KI [57,6; 75,4]). (50)

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Lorlatinib eine einarmige Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.2 Morbidität: Intrakranielles Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung intrakranielle Ansprechrate – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
B7461001	Der Endpunkt intrakranielles Tumoransprechen setzt sich auf folgenden Auswertungen zusammen: • Intrakranielle Ansprechrate (*Intracranial Objective Response Rate* [IC-ORR] • Dauer des intrakraniellen Ansprechens (*Intracranial Duration of Response* [IC-DOR]) • Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen (*Time-to-Intracranial Response* [IC-TTR]) • Intrakranielle Krankheitskontrollrate (*Intracranial Disease Control Rate* [IC-DCR]) Folgende Analysepopulationen wurden herangezogen: Patientenpopulation mit Metastasen im Zentralnervensystem gemäß *Independent Central Review* (ZNS-ICR) Relevante Kohorten: Phase II: EXP-3B, EXP-4 und EXP-5 **Intrakranielle Ansprechrate** Definition: Die intrakranielle Ansprechrate (*Intracranial Objective Response Rate* [IC-ORR]) war definiert als der Anteil an Patienten mit intrakraniellem Ansprechen (d. h. bestes intrakranielles Gesamtansprechen als bestätigtes komplettes Ansprechen [*Complete Response*, CR] oder bestätigtes partielles Ansprechen [*Partial Response*, PR] unter ausschließlicher Berücksichtigung von Läsionen im Gehirn) bezogen auf Patienten mit Hirnläsionen bei Studieneintritt in den entsprechenden Analysepopulationen/Subpopulationen. Datenanalyse: Die intrakranielle Ansprechrate wurde mit dem entsprechenden 95 %-KI angegeben. **Dauer des intrakraniellen Ansprechens** Definition: Die Dauer des intrakraniellen Ansprechens (*Intracranial Duration of Response* [IC-DOR]) war definiert als die Zeit ab dem ersten dokumentierten objektiven intrakraniellen Tumoransprechen (komplettes Ansprechen [CR] oder partielles Ansprechen [PR]) bis zur ersten dokumentierten Tumorprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignete. Bei Patienten, deren Ansprechen von PR zu CR voranschritt, wurde der Beginn des PR als Beginn des Ansprechens gewertet. Die DOR (in Monaten) wurde als (erstes Datum der progressiven Erkrankung [*Progressive Disease*, PD] oder Tod/Zensierung – erstes Datum der CR oder PR, die anschließend bestätigt wurde + 1)/30,44 berechnet. Datenanalyse: Alle Analysen der DOR wurden für die Dauer des intrakraniellen Ansprechens unter Berücksichtigung von Patienten mit IC-Ansprechen wiederholt (d. h. das beste Gesamtansprechen [*Best Overall Response*, BOR] als bestätigtes CR oder bestätigtes PR unter ausschließlicher Berücksichtigung von Läsionen im Gehirn). Daten zum intrakraniellen Ansprechen wurden mithilfe von Kaplan-Meier-Methoden ausgewertet. Diese Methode wurde zur Ableitung der medianen Zeit bis zum Ereignis und des 95 %-KI für den Median herangezogen. Zensierung: Zensierungsregeln entsprechend PFS.

Studie	Operationalisierung
	Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen Definition: Die Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen (*Time-to-Intracranial Response*[IC-TTR]) war definiert als die Zeit ab der ersten Dosis der Studienmedikation (*Cycle 1 Day 1* [C1D1]) bis zum ersten dokumentierten intrakraniellen Tumoransprechen (komplettes Ansprechen [*Complete Response*, CR] oder partielles Ansprechen [*Partial Response*, PR]), welches anschließend bestätigt wurde. Bei Patienten, deren objektives intrakranielles Ansprechen von PR zu CR voranschritt, wurde der Zeitpunkt des Eintretens des PR als Beginn des Ansprechens gewertet. Datenanalysen: Alle Analysen der TTR wurden für die Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen unter Berücksichtigung der Patienten mit intrakraniellem Ansprechen (d. h. das beste intrakranielle Gesamtansprechen als bestätigtes CR oder bestätigtes PR unter ausschließlicher Berücksichtigung von Läsionen im Gehirn) wiederholt. Die TTR wurde basierend auf der *Independent Central Review* (ICR)- Bewertung mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. **Intrakranielle Krankheitskontrollrate** Definition: Die intrakranielle Krankheitskontrollrate (*Intracranial Disease Control Rate* [IC-DCR]) in Woche 12 und 24 war definiert als der Anteil an Patienten mit intrakranieller Krankheitskontrolle in Woche 12 und 24 (d. h. das beste intrakranielle Gesamtansprechen als bestätigtes CR oder bestätigtes PR unter ausschließlicher Berücksichtigung von Läsionen im Gehirn oder einer stabilen Erkrankung in Woche 12 und 24 oder später) im entsprechenden Analyseset. Datenanalysen: Die intrakranielle Krankheitskontrollrate (*Intracranial Disease Control Rate* [IC-DCR]) in Woche 12 und 24 war für das IC-Ansprechen oder die IC-stabile Erkrankung ähnlich definiert. Die IC-DCR wurden mit den entsprechenden 95 %-KI angegeben.
KI: Konfidenzintervall.	

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.

Es handelt sich bei der Studie B7461001 um eine nicht kontrollierte Studie.

Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Allerdings führt die durch ein unabhängiges zentrales Review zusätzlich zur prüfarztbasierten Bewertung unter Verwendung standardisierter Kriterien für die Definition des Ansprechens zu der Einschätzung, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse trotz des hohen Verzerrungspotenzials adäquat ist, um die Ergebnisse im Kontext anderer Therapieoptionen einzuordnen.

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.

Tabelle 4-40: Ergebnisse zum intrakraniellen Tumoransprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie B7461001 **Datenschnitt: 15.03.2017**	**EXP-3B** **N = 12**	**EXP-4** **N = 45**	**EXP-5** **N = 38**
	Patienten mit Ereignis n (%) **[95 %-KI]**	**Patienten mit Ereignis n (%)** **[95 %-KI]**	**Patienten mit Ereignis n (%)** **[95 %-KI]**
Intrakranielles Ansprechen			
Intrakranielle Ansprechrate (IC-ORR)	5 (41,7) [15,2; 72,3]	25 (55,6) [40,0; 70,4]	15 (39,5) [24,0; 56,6]
Komplettes Ansprechen (CR)	1 (8,3)	15 (33,3)	9 (23,7)
Partielles Ansprechen (PR)	4 (33,3)	10 (22,2)	6 (15,8)
Stabiler Zustand	3 (25,0)	13 (28,9)	15 (39,5)
Objektive Progression	3 (25,0)	4 (8,9)	2 (5,3)
Nicht beurteilbar	1 (8,3)	3 (6,7)	6 (15,8)
Dauer des intrakraniellen Ansprechens (IC-DOR)			
	EXP-3B **N = 5**	**EXP-4** **N = 25**	**EXP-5** **N = 15**
Patienten mit Ereignis n (%)	2 (40,0)	5 (20,0)	6 (40,0)
Medianes Ansprechen in Monaten [95 %-KI]	NE [4,1; NE]	14,5 [NE; NE]	8,3 [6,9; NE]
Zensierte Patienten n (%)	3 (60,0)	20 (80,0)	9 (60,0)
Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen (IC-TTR)			
	EXP-3B **N = 5**	**EXP-4** **N = 25**	**EXP-5** **N = 15**
MW	2,0	2,5	1,7
Median	1,4	1,5	1,4
Spanne	(1,3 - 3,0)	(1,2 - 6,2)	(1,2 - 3,3)
SD	0,8	1,5	0,7

Intrakranielle Krankheitskontrollrate (IC-DCR)			
	EXP-3B **N = 12**	**EXP-4** **N = 45**	**EXP-5** **N = 38**
	Patienten mit Ereignis n (%) **[95 %-KI]**	**Patienten mit Ereignis n (%)** **[95 %-KI]**	**Patienten mit Ereignis n (%)** **[95 %-KI]**
12 Wochen	8 (66,7) [34,9; 90,1]	35 (77,8) [62,9; 88,8]	26 (68,4) [51,3; 82,5]
24 Wochen	6 (50,0) [21,1; 78,9]	28 (62,2) [46,5; 76,2]	19 (50,0) [33,4; 66,6]
KI: Konfidenzintervall, NE: nicht erreicht; SD: Standardabweichung.			

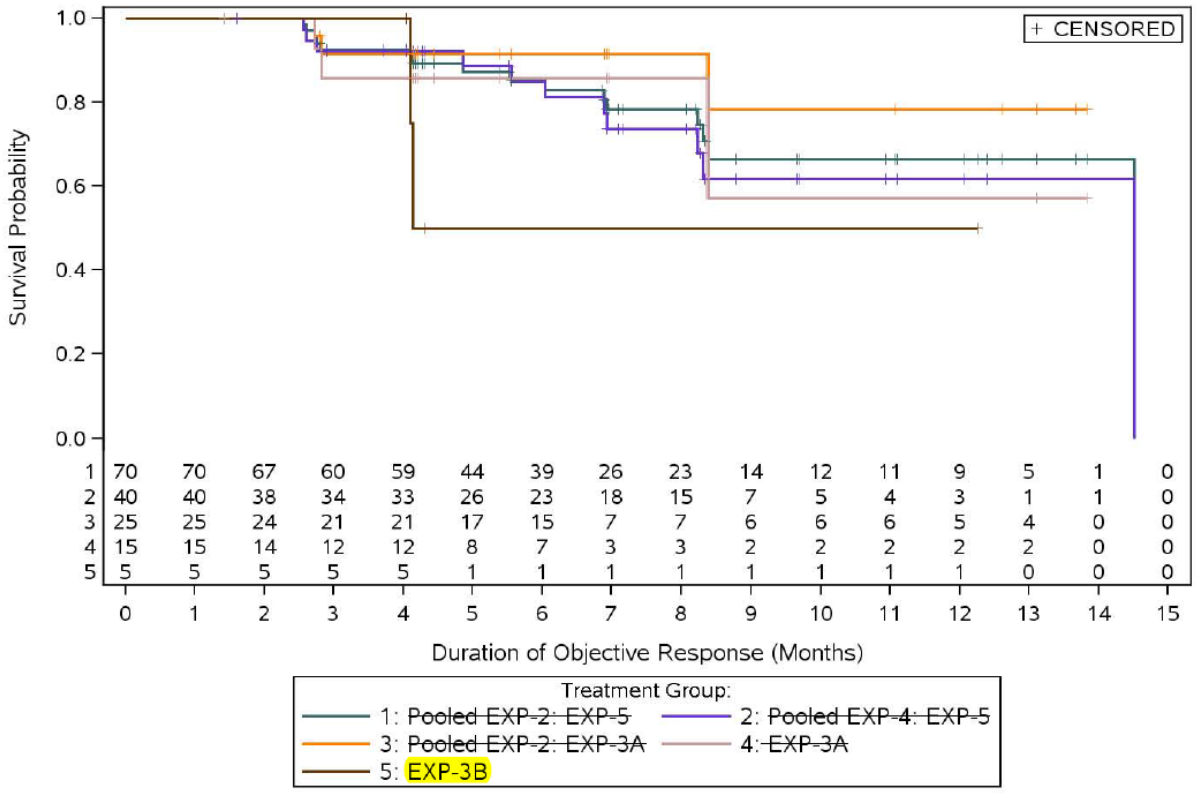

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Dauer des intrakraniellen Ansprechens in der Kohorte EXP-3B (2)

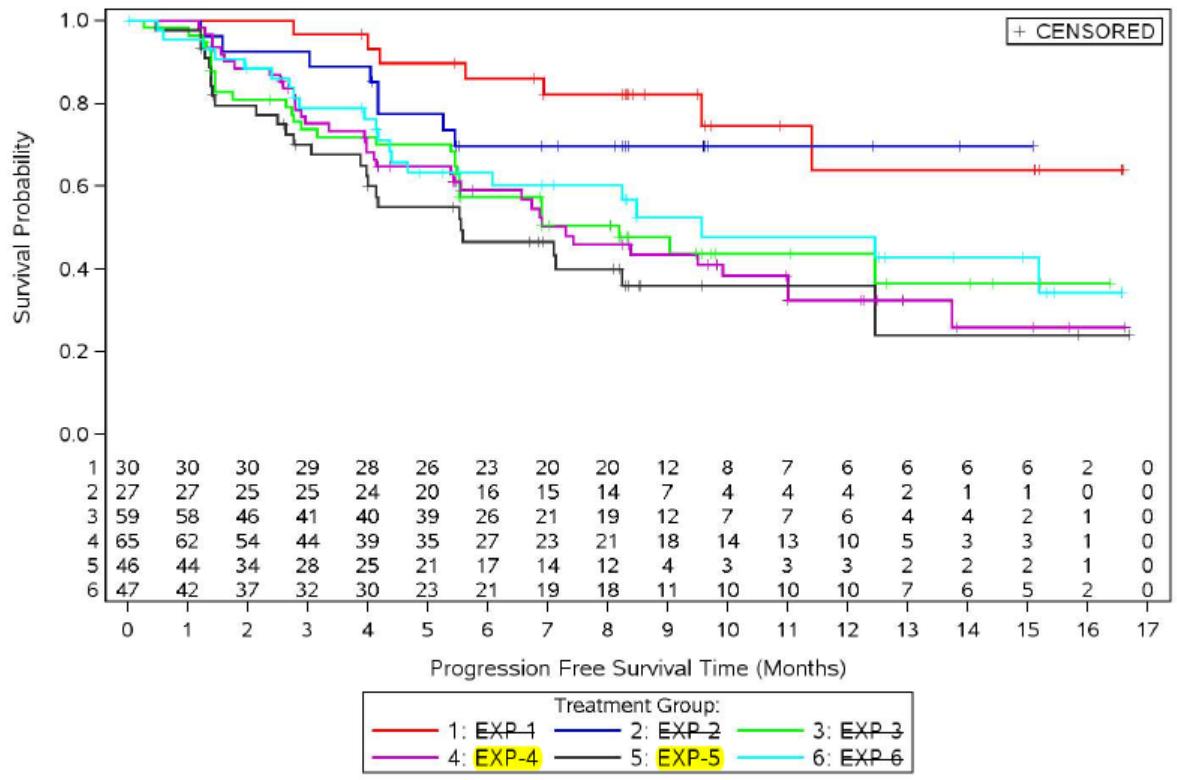

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Dauer des intrakraniellen Ansprechens in den Kohorten EXP-4 und EXP-5 (2)

Kohorte EXP-3B

Unter Lorlatinib wurde ein intrakranielles Ansprechen bei 5 Patienten (41,7 %) festgestellt. Ein komplettes Ansprechen im ZNS wurde bei 1 Patienten beobachtet, ein partielles Ansprechen bei 4 Patienten (33,3 %). Ein stabiler Zustand der Erkrankung lag bis zum Analysezeitpunkt am 15.03.2017 bei einem Viertel der Patienten (25 %) vor. Eine Progression wurde bei 25 % der Patienten beobachtet. Das untere Konfidenzintervall des medianen Ansprechens im ZNS betrug 4,1 Monate. Die Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen dauerte im Median 1,4 Monate. Die intrakranielle Krankheitskontrollrate betrug nach 12 Wochen 66,7 % und nach 24 Wochen noch 50,0 %.

Kohorte EXP-4

Unter Lorlatinib wurde ein intrakranielles Ansprechen bei über der Hälfte der Patienten (55,6 %) festgestellt. Ein komplettes Ansprechen im ZNS wurde bei einem Drittel der Patienten beobachtet, ein partielles Ansprechen bei 10 Patienten (22,2 %). Ein stabiler Zustand der Erkrankung lag bis zum Analysezeitpunkt am 15.03.2017 bei 28,9 % der Patienten (13) vor. Eine Progression wurde bei 8,9 % der Patienten beobachtet. Das Ansprechen im ZNS dauerte im Median 14,5 Monate (95 %-KI [NE; NE]). Die Zeit bis zum

intrakraniellen Ansprechen betrug im Median 1,5 Monate. Die intrakranielle Krankheitskontrollrate betrug nach 12 Wochen 77,8 % und nach 24 Wochen 62,2 %.

Kohorte EXP-5

Unter Lorlatinib wurde ein intrakranielles Ansprechen bei 15 Patienten (39,5 %) festgestellt Ein komplettes Ansprechen im ZNS wurde bei 9 Patienten beobachtet, ein partielles Ansprechen bei 6 Patienten (15,8 %), ein stabiler Zustand der Erkrankung lag bis zum Analysezeitpunkt am 15.03.2017 bei 39,5 % der Patienten (15) vor. Eine Progression wurde bei 5,3 % der Patienten beobachtet. Das intrakranielle Ansprechen dauerte im Median 8,3 Monate (95 %-KI [6,9; NE]). Die Zeit bis zum Ansprechen im ZNS betrug im Median 1,4 Monate. Die intrakranielle Krankheitskontrollrate betrug nach 12 Wochen 68,4 % und nach 24 Wochen noch 50,0 %.

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Lorlatinib eine einarmige Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.3 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – 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 4-41: Operationalisierung des Endpunktes progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
B7461001	Definition: Das progressionsfreie Überleben (*Progression Free Survival* [PFS]) war definiert als die Zeit ab der ersten Dosis der Studienmedikation (*Cycle 1 Day 1* [C1D1]) bis zur ersten dokumentierten, objektiven Krankheitsprogression oder Tod während der Studie jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignete. Falls für die Tumorprogression mehr als ein Datum angegeben wurde, so wurde das erste Datum verwendet. Datenanalyse: Es wurden Schätzungen der *Time-to-Event*-Kurven nach der Kaplan-Meier-Methode für das entsprechende Analyseset dargestellt. Diese Methode wurde zur Ableitung der medianen Zeit bis zum Ereignis und des KI für den Median herangezogen und mittels der Normalapproximations-Methode berechnet. Folgende Analysepopulationen wurden herangezogen: *Intention-To-Treat*-Population gemäß *Independent Central Review* (ITT-ICR) Relevante Kohorten: Phase II: EXP-3B, EXP-4 und EXP-5 Zensierung: Patienten mit unzureichender Tumorbewertung (gemäß RECIST v. 1.1) bei Baseline wurden zum Datum des Behandlungsbeginn zensiert. Patienten, die nur eine Tag-7-Dosis erhielten, wurden mit einer PFS-Dauer von 1 Tag zensiert. Patienten, ohne Beurteilung des Tumoransprechens nach Behandlungsbeginn oder deren erste Bewertung während der Studie nach der 14. Woche erfolgte und eine Krankheitsprogression aufwiesen, wurden zum Datum des Behandlungsbeginns zensiert, es sei denn, sie verstarben innerhalb von (und einschließlich) Woche 14 (in diesem Fall war der Tod ein Ereignis). Patienten, deren Bewertung des Tumoransprechens nach Beginn der Behandlung fehlt und die dennoch eine Antitumor-Behandlung erhielten, werden zum Datum des Behandlungsbeginns zensiert (C1D1). Falls Patienten mindestens eine Krankheitsbewertung während der Studie hatten, wurden das PFS zu dem Datum zensiert, an dem das Fehlen einer progredentienten Erkrankung zuletzt dokumentiert wurde für: • Patienten die am Leben, in der Studie und progressionsfrei zum Zeitpunkt der Analyse sind; • Patienten, die eine Antitumor-Behandlung erhielten, die nicht der Studienmedikation entsprach und vor der dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod. In diesem Fall wurde die letzte auswertbare Beurteilung vor Beginn der Antitumor-Behandlung verwendet. Patienten, die mindestens eine Krankheitsbewertung während der Studie hatten und bei denen eine Krankheitsprogression oder der Tod während oder vor Zyklus 25 (18 Monate) in Phase I bzw. Zyklus 38 (30 Monate) in Phase II dokumentiert wurde und die mindestens 2 aufeinanderfolgende Tumorbewertungen verpassten, wurden zur letzten erfolgten Bewertung zensiert. Patienten deren Krankheitsbeurteilung nach Zyklus 25 (18 Monate) in Phase I und Zyklus 38 (30 Monate) in Phase II erfolgte, und die eine dokumentierte Krankheitsprogression während

Studie	Operationalisierung
	der Studie nach diesen Zeitpunkten und > 13 Wochen nach der letzten Tumorbewertung hatten oder verstarben, wurden zum Datum der letzten erfolgten Bewertung zensiert.
KI: Konfidenzintervall	

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.

Es handelt sich bei der Studie B7461001 um eine nicht kontrollierte Studie.

Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Allerdings führt die durch ein unabhängiges zentrales Review zusätzlich zur prüfarztbasierten Bewertung zu der Einschätzung, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse trotz des hohen Verzerrungspotenzials adäquat ist, um die Ergebnisse im Kontext anderer Therapieoptionen einzuordnen.

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.

Tabelle 4-42: Ergebnisse des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie B7461001 **Datenschnitt: 15.03.2017**	**EXP-3B** **N = 27**	**EXP-4** **N = 65**	**EXP-5** **N = 46**
Patienten mit PFS Ereignis n (%) Median (Monate) [95 %-KI]	17 (63,0) 5,5 [2,9 ; 9,0]	36 (55,4) 7,3 [5,4 ; 11,0]	26 (56,5) 5,6 [4,0 ; 12,5]
Zensierte Patienten n (%)	10 (37,0)	29 (44,6)	20 (43,5)
Überlebenswahrscheinlichkeit (%) ohne Progression nach 12 Monaten [95 %-KI]	29,3 [11,9; 49,3]	32,4 [19,3; 46,3]	36,0 [20,6; 51,6]
KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben *(Progression free Survival)*			

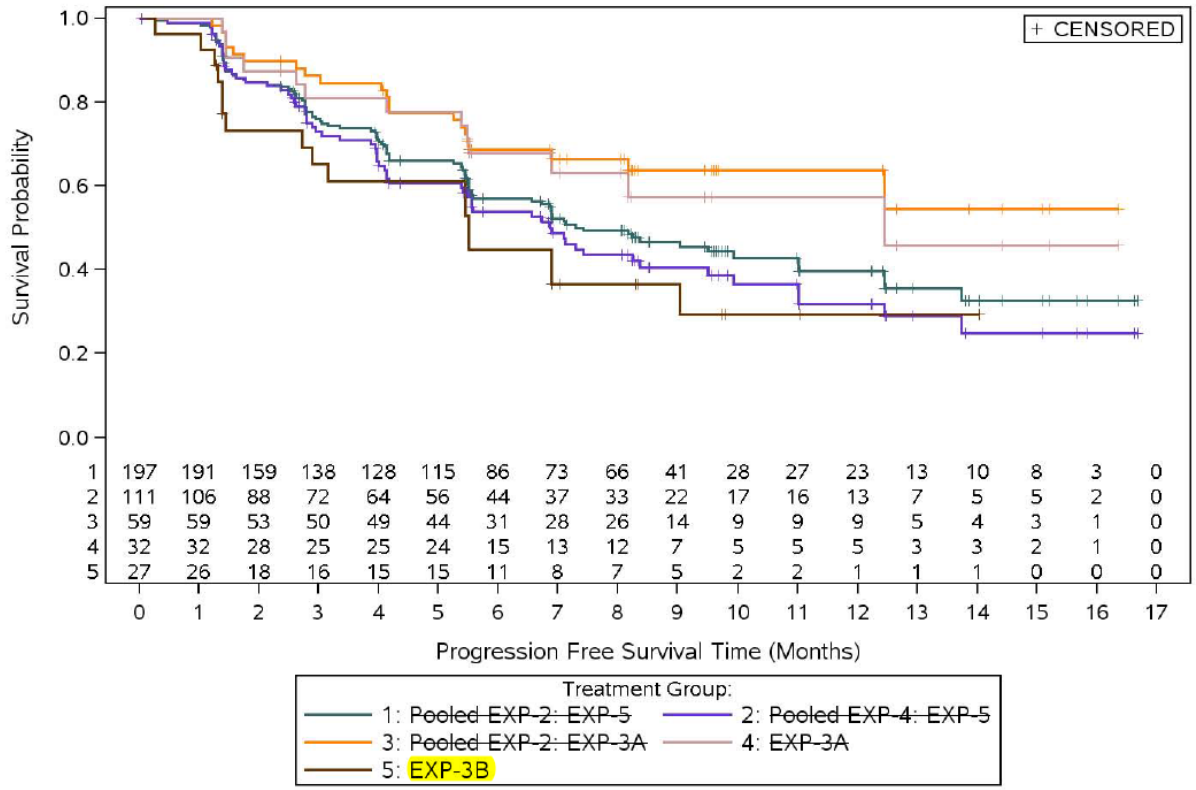

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben in der Kohorte EXP-3B (2)

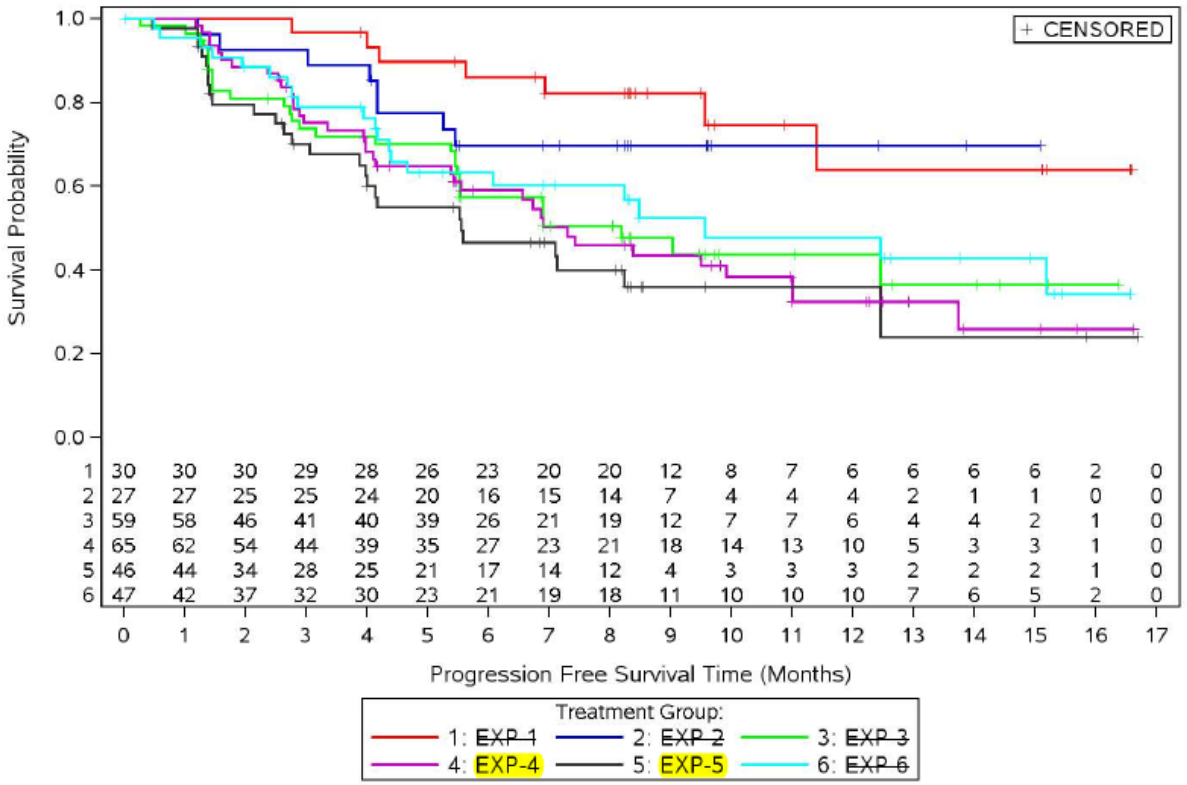

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben in den Kohorten EXP-4 und EXP-5(2)

Kohorte EXP-3B

Das mediane progressionsfreie Überleben unter Lorlatinib betrug 5,5 Monate (95 %-KI [2,9; 9,0]). Bis zum Analysezeitpunkt (15.03.2017) erlitten 63 % der Patienten eine Krankheitsprogression (16 Patienten) oder waren ohne Krankheitsprogression verstorben (1 Patienten). Die Überlebenswahrscheinlichkeit ohne Progression nach 12 Monaten betrug 29,3 % (95 %-KI [11,9; 49,3]).

Kohorte EXP-4

Das mediane progressionsfreie Überleben unter Lorlatinib betrug 7,3 Monate (95 %-KI [5,4; 11,0]). Bis zum Analysezeitpunkt (15.03.2017) erlitten 55,4 % der Patienten eine Krankheitsprogression (32 Patienten) oder waren ohne Krankheitsprogression verstorben (4 Patienten). Die Überlebenswahrscheinlichkeit ohne Progression nach 12 Monaten betrug 32,4 % (95 %-KI [19,3; 46,3]).

Kohorte EXP-5

Das mediane progressionsfreie Überleben unter Lorlatinib betrug 5,6 Monate (95 %-KI [4,0; 12,5]). Bis zum Analysezeitpunkt (15.03.2017) erlitten 56,5 % der Patienten eine Krankheitsprogression (23 Patienten) oder waren ohne Krankheitsprogression verstorben

(3 Patienten). Die Überlebenswahrscheinlichkeit ohne Progression nach 12 Monaten betrug 36,0 % (95 %-KI [20,6; 51,6]).

Tabelle 4-43: Ergänzende Ergebnisse des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie B7461001 **Ergänzender Datenschnitt: 02.02.2018**	**EXP-3B** **N = 28**	**EXP-4** **N = 65**	**EXP-5** **N = 46**
Patienten mit PFS Ereignis n (%)	20 (71,4)	44 (67,7)	33 (71,7)
Median (Monate)	5,5	7,4	5,6
[95 %-KI]	[2,9 ; 8,2]	[5,4 ; 11,1]	[4,0 ; 8,3]
Zensierte Patienten n (%)	8 (28,6)	21 (32,3)	13 (28,3)
Überlebenswahrscheinlichkeit (%) ohne Progression nach 12 Monaten [95 %-KI]	27,3 [12,2; 45,0]	36,7 [24,6; 48,7]	28,3 [15,2; 42,9]
KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben *(Progression free Survival)* (50)			

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Lorlatinib eine einarmige Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.4 Morbidität: Zeit bis zur intrakraniellen Progression – 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 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur intrakraniellen Progression – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
	Definition: Die Zeit bis zur intrakraniellen Progression (*Intracranial Time-to-Progression* [IC-TTP]) war definiert als die Zeit ab C1D1 bis zum Datum der ersten dokumentierten objektiven Progression der intrakraniellen Erkrankung, die auf dem Auftreten neuer ZNS-Metastasen oder der Progression existierender ZNS-Metastasen beruhte. Datenanalyse: Die IC-TTP wurde anhand der ITT-Population und für Subgruppen von Patienten mit und ohne ZNS-Metastasen zu *Baseline* basierend auf der *Independent Central Review* (ICR)-Bewertung berechnet. Bei der Subgruppe von Patienten ohne ZNS-Metastasen zu *Baseline* wurde nur das Auftreten neuer ZNS-Metastasen als Ereignis betrachtet. Es wurden Schätzungen der IC-TTP-Kurven nach der Kaplan-Meier-Methode für das entsprechende Analyseset dargestellt. Diese Methode wurde zur Ableitung der medianen Zeit bis zum Ereignis und des KI für den Median herangezogen und mittels der Normalapproximations-Methode berechnet. Die 2-seitigen 95 % KI für die 1 Jahres-TTP-Wahrscheinlichkeit wurden für den log (-log[1 Jahres-TTP-Wahrscheinlichkeit]) unter Verwendung einer Normalapproximation berechnet und anschließend rücktransformiert, um ein KI für die 1 Jahres-IC-TTP-Wahrscheinlichkeit selbst zu erhalten. Die 18 Monats-TTP-Wahrscheinlichkeit wurde auf identische Weise berechnet. Folgenden Analysepopulation wurden herangezogen: Patientenpopulation mit Metastasen im Zentralnervensystem gemäß *Independent Central Review* (CNS-ICR) Phase II: EXP-3 (da nicht separat für 3B), EXP-4 und EXP-5: ITT-ICR Zensierung: Patienten mit unzureichender Untersuchung (gemäß RECIST v. 1.1) bei Baseline wurden zum Zeitpunkt des Studienbeginns zensiert. Patienten, die nur eine Tag-7-Dosis erhielten, wurden mit einer IC-TTP -Dauer von 1 Tag zensiert. Patienten, ohne Beurteilung des IC-TTP nach Behandlungsbeginn oder deren erste Krankheitsbeurteilung während der Studie nach der 14. Woche erfolgte und eine Progression aufwiesen, wurden zum Datum des Behandlungsbeginns zensiert. Patienten, deren Bewertung des Tumoransprechens nach Beginn der Behandlung fehlt und die dennoch eine Antitumor-Behandlung erhielten, werden zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns zensiert (C1D1). Falls Patienten mindestens eine Krankheitsbewertung während der Studie hatten, wurden die IC-TTP zu dem Zeitpunktzensiert, an dem das Fehlen einer progredienten Erkrankung zuletzt dokumentiert wurde für: • Patienten die progressionsfrei zum Zeitpunkt der Analyse sind; • Patienten, die ohne dokumentierte Progression verstarben • Patienten, die vor der dokumentierten Krankheitsprogression eine Antitumor-Behandlung erhielten. In diesem Fall wurde die letzte auswertbare Beurteilung vor

Studie	Operationalisierung
	Beginn der Antitumor-Behandlung verwendet. Eine Ausnahme galt für Patienten, mit PD während (und inklusive) 14 Tagen anti-tumoraler Behandlung. Hierbei wurde eine PD als Ergeignis gewertet. Patienten, die mindestens eine Krankheitsbewertung während der Studie hatten und bei denen eine Krankheitsprogression oder der Tod während oder vor Zyklus 25 (18 Monate) in Phase I bzw. Zyklus 38 (30 Monate) in Phase II dokumentiert wurde und die mindestens 2 aufeinanderfolgende Tumorbewertungen verpassten, wurden zur letzten erfolgten Bewertung zensiert. Patienten deren Krankheitsbeurteilung nach Zyklus 25 (18 Monate) in Phase I und Zyklus 38 (30 Monate) in Phase II erfolgte, und die eine dokumentierte Krankheitsprogression während der Studie nach diesen Zeitpunkten und > 13 Wochen nach der letzten Tumorbewertung hatten, wurden zum Datum der letzten erfolgten Bewertung zensiert.Patienten, die mindestens eine Krankheitsbewertung während der Studie hatten und bei denen eine Krankheitsprogression oder der Tod während oder vor Zyklus 25 (18 Monate) in Phase I bzw. Zyklus 38 (30 Monate) in Phase II dokumentiert wurde und die mindestens 2 aufeinanderfolgende Tumorbewertungen verpassten, wurden zur letzten erfolgten Bewertung zensiert. Patienten deren Krankheitsbeurteilung nach Zyklus 25 (18 Monate) in Phase I und Zyklus 38 (30 Monate) in Phase II erfolgte, und die eine dokumentierte Krankheitsprogression während der Studie nach diesen Zeitpunkten und > 13 Wochen nach der letzten Tumorbewertung hatten, wurden zum Datum der letzten erfolgten Bewertung zensiert.

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.

Es handelt sich bei der Studie B7461001 um eine nicht kontrollierte Studie.

Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Allerdings führt die durch ein unabhängiges zentrales Review zusätzlich zur prüfarztbasierten Bewertung zu der Einschätzung, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse trotz des hohen Verzerrungspotenzials adäquat ist, um die Ergebnisse im Kontext anderer Therapieoptionen einzuordnen.

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.

Tabelle 4-45: Ergebnisse des Endpunktes Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie B7461001		**EXP-3***	**EXP-4**	**EXP-5**
ITT-Population	Anzahl Patienten	**N = 59**	**N = 65**	**N = 46**
	Patienten mit Ereignis n (%) Median (Monate) [95 %-KI]	16 (27,1) NE [9,7; NE]	12 (18,5) 15,7 [15,7; NE]	10 (21,7) 14,2 [9,7; NE]
	Zensierte Patienten n (%)	43 (72,9)	53 (81,5)	36 (78,3)
ITT-Population bei Patienten mit ZNS-Metastasen	Anzahl Patienten	**N = 32**	**N = 45**	**N = 38**
	Patienten mit Ereignis n (%) Median (Monate) [95 %-KI]	12 (37,5) NE [6,9; NE]	11 (24,4) 15,7 [11,0; 15,7]	8 (21,1) NE [8,3; NE]
	Zensierte Patienten n (%)	20 (62,5)	34 (75,6)	30 (78,9)
ITT-Population bei Patienten ohne ZNS-Metastasen	Anzahl Patienten	**N = 27**	**N = 20**	**N = 8**
	Patienten mit Ereignis n (%) Median (Monate) [95 %-KI]	4 (14,8) NE [NE; NE]	1 (5,0) NE [NE; NE]	2 (25,0) 14,2 [NE; NE]
	Zensierte Patienten n (%)	23 (85,2)	19 (95,0)	6 (75,0)

*Diese Ergebnisse lagen nicht separat für die Kohorte EXP-3B vor.

KI : Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht ; ITT : *Intention-to-treat,* ZNS : Zentrales Nervensystem

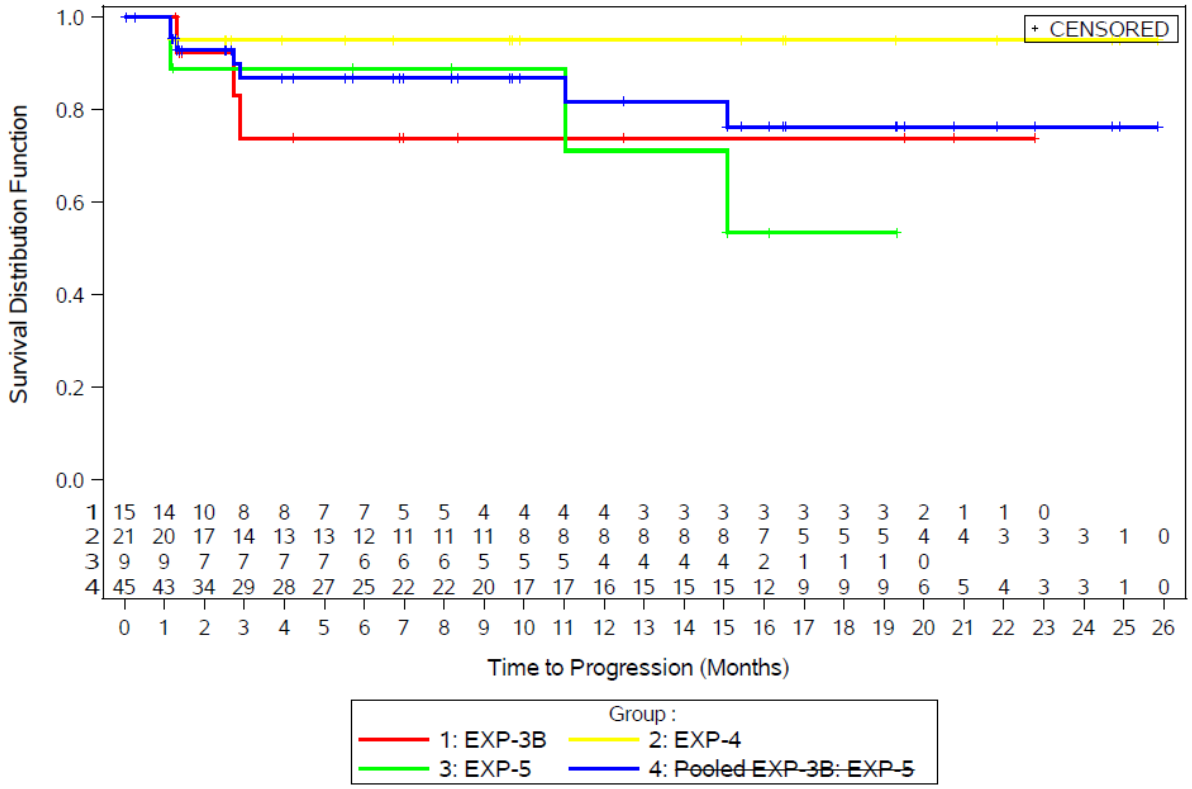

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP) in den Kohorten EXP-3B, EXP-4 und EXP-5

Kohorte EXP-3B

Für die Kohorte EXP-3B lagen keine separaten Ergebnisse vor, es werden daher die Ergebnisse zur Kohorte EXP-3 insgesamt berichtet.

Unter Lorlatinib erlitten bis zum Analysezeitpunkt am 15.03.2017 27,1 % der Patienten eine intrakranielle Progression. Das untere Konfidenzintervall der medianen Zeit bis zur intrakraniellen Progression betrug 9,7 Monate.

Bei Patienten mit ZNS-Metastasen bei Baseline erlitten bis zum Analysezeitpunkt am 15.03.2017 37,5 % der Patienten eine intrakranielle Progression. Das untere Konfidenzintervall der medianen Zeit bis zur intrakraniellen Progression betrug 6,9 Monate.

Bei Patienten ohne ZNS-Metastasen bei Baseline traten bei 14,8 % der Patienten neue ZNS-Metastasen auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der neuen ZNS-Metastasen wurde nicht erreicht.

Kohorte EXP-4

Unter Lorlatinib erlitten bis zum Analysezeitpunkt am 15.03.2017 18,5 % der Patienten eine intrakranielle Progression. Im Median betrug die Zeit bis zur Progression im ZNS 15,7 Monate (95 %-KI [15,7; NE]).

Bei Patienten mit ZNS-Metastasen bei Baseline erlitten bis zum Analysezeitpunkt am 15.03.2017 24,4 % der Patienten eine intrakranielle Progression. Im Median betrug die Zeit bis zur Progression im ZNS 15,7 Monate (95 %-KI [11,0; 15,7]).

Bei Patienten ohne ZNS-Metastasen bei Baseline traten nur bei 1 Patient (5,0 %) neue ZNS-Metastasen auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der neuen ZNS-Metastasen wurde nicht erreicht.

Kohorte EXP-5

Unter Lorlatinib erlitten bis zum Analysezeitpunkt am 15.03.2017 21,7 % der Patienten eine intrakranielle Progression. Im Median betrug die Zeit bis zur Progression im ZNS 14,2 Monate (95 %-KI[9,7; NE]).

Bei Patienten mit ZNS-Metastasen bei Baseline erlitten bis zum Analysezeitpunkt am 15.03.2017 21,1 % der Patienten eine intrakranielle Progression. Das untere Konfidenzintervall der medianen Zeit bis zur intrakraniellen Progression betrug 8,3 Monate.

Bei Patienten ohne ZNS-Metastasen bei Baseline traten bei 2 Patienten (25 %) neue ZNS-Metastasen auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der neuen ZNS-Metastasen betrug 14,2 Monate (95 %-KI [NE; NE]).

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Lorlatinib eine einarmige Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.5 Morbidität: Krankheitsbedingte Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts krankheitsbedingte Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
B7461001	Definition: Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen zur Erhebung der für Krebspatienten spezifischen Symptomatik und der Lebensqualität. Es handelt sich dabei um einen Fragebogen aus insgesamt 30 Fragen, der unter anderem Fragen zu acht tumorbezogenen Symptomen bzw. Symptomskalen (Müdigkeit/Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö) stellt, welche der Nutzendimension Morbidität zuzuordnen sind. Die Werte der einzelnen Skalen liegen zwischen 0 und 100. Negative Veränderungen vom Ausgangswert zeigen eine Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik an. Für jeden Patienten wurde über alle Zyklen hinweg ein Durchschnittswert der mittleren Veränderung gegenüber *Baseline* auf den Symptomskalen berechnet. Eine Verbesserung auf den Symptomskalen ist definiert als mittlere Abnahme von mindestens 10 Punkten gegenüber *Baseline*. Bei den Symptomskalen ist eine Verschlechterung definiert als eine mittlere Zunahme von mindestens 10 Punkten gegenüber *Baseline*. Symptomskalen, die sich weder verbesserten noch verschlechterten, wurden als stabil angesehen. (35, 36) Datenanalyse: Die *Patient Reported Outcome* (PRO)-Analysepopulation war die Primärpopulation für die Analyse der Veränderungen gegenüber *Baseline*. Die PRO-Analysen wurden für die prädefinierten Kohorten EXP-3B bis EXP-5 durchgeführt. Als Maß für den Rücklauf wurden für jeden Zeitpunkt die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten, die den EORTC QLQ-C30 ausgefüllt hatten, in Tabellen zusammengefasst. Bei Nichtvollendung der Fragebögen wurden die entsprechenden Gründe angegeben. Die Zusammenfassung basierte auf der *Safety*-Population. Die Anzahl und der Anteil an Patienten, deren Zustand sich verbesserte, verschlechterte oder stabil blieb, wurden für alle Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 nach Dosierungskohorte/Subgruppe zusammengefasst. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten wurde als klinisch relevant betrachtet. Für jeden Patienten wurde über alle Zyklen hinweg ein Durchschnittswert der mittleren Veränderung gegenüber *Baseline* auf den Symptomskalen berechnet. Eine Verbesserung auf den Symptomskalen ist definiert als mittlere Abnahme von mindestens 10 Punkten gegenüber *Baseline*. Bei den Symptomskalen ist eine Verschlechterung definiert als eine mittlere Zunahme von mindestens 10 Punkten gegenüber *Baseline*. Symptomskalen, die sich weder verbesserten noch verschlechterten, wurden als stabil angesehen. Bei der Analyse der Veränderung gegenüber *Baseline* wurde die Veränderung als statistisch signifikant angesehen, wenn sie ungleich 0 war und das 95 %-KI die „0“ ausschloss. Folgende Analysepopulationen wurden herangezogen: PRO-Analysepopulation Relevante Kohorten: Phase II: EXP-3B, EXP-4 und EXP-5

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.

Es handelt sich bei der Studie B7461001 um eine nicht kontrollierte Studie.

Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. In einem einarmigen Design ist die Verblindung des Behandlers bzw. des Patienten hinsichtlich der Intervention nicht möglich. Die im Studienbericht präsentierten Ergebnisse folgenden der im Analyseplan präspezifizierten Auswertungen und sind somit nicht ergebnisgesteuert. Die Rücklaufquoten des Fragebogens lagen bis zum Behandlungsende für die Kohorten EXP-3 und 4 über 80 %, für die Kohorte EXP-5 über 70 % (siehe Tabelle 4-47). Es existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Die Ergebnisse können somit durchaus im Kontext anderer Therapieoptionen eingeordnet werden.

Tabelle 4-47: Rücklaufquoten des Fragebogens EORTC QLQ-C30

Studie B7461001 Datenschnitt: 15.03.2017	**EXP-3 (N = 60)**		**EXP-4 (N = 65)**		**EXP-5 (N = 46)**	
	N*(%)	**Mindestens eine Frage vollständig beantwortet n (%)**	**N*(%)**	**Mindestens eine Frage vollständig beantwortet n (%)**	**N*(%)**	**Mindestens eine Frage vollständig beantwortet n (%)**
Zyklus 1 (Tag 1)	60 (100)	57 (95,0)	64 (98,5)	61 (95,3)	46 (100)	44 (95,7)
Zyklus 2 (Tag 1)	56 (93,3)	53 (94,6)	60 (92,3)	57 (95,0)	44 (95,7)	44 (100)
Zyklus 3 (Tag 1)	53 (88,3)	51 (96,2)	59 (90,8)	58 (98,3)	40 (87,0)	39 (97,5)
Zyklus 4 (Tag 1)	49 (81,7)	48 (98,0)	55 (84,6)	52 (94,5)	38 (82,6)	37 (97,4)
Zyklus 5 (Tag 1)	44 (73,3)	44 (100)	52 (80,0)	50 (96,2)	35 (76,1)	35 (100)
Zyklus 6 (Tag 1)	44 (73,3)	43 (97,7)	49 (75,4)	49 (100)	31 (67,4)	30 (96,8)
Zyklus 7 (Tag 1)	44 (73,3)	43 (97,7)	48 (73,8)	45 (93,8)	31 (67,4)	29 (93,5)
Zyklus 8 (Tag 1)	44 (73,3)	44 (100)	45 (69,2)	44 (97,8)	31 (67,4)	31 (100)
Zyklus 9 (Tag 1)	45 (75,0)	42 (93,3)	42 (64,6)	40 (95,2)	31 (67,4)	30 (96,8)
Zyklus 10 (Tag 1)	42 (70,0)	42 (100)	37 (56,9)	37 (100)	27 (58,7)	27 (100)
Zyklus 11 (Tag 1)	37 (61,7)	37 (100)	31 (47,7)	30 (96,8)	26 (56,5)	26 (100)
Zyklus 12 (Tag 1)	31 (51,7)	28 (90,3)	31 (47,7)	30 (96,8)	23 (50,0)	22 (95,7)
Zyklus 13 (Tag 1)	24 (40,0)	23 (95,8)	30 (46,2)	30 (100)	19 (41,3)	18 (94,7)
Zyklus 14 (Tag 1)	21 (35,0)	21 (100)	26 (40,0)	23 (88,5)	12 (26,1)	12 (100)
Zyklus 15 (Tag 1)	16 (26,7)	15 (93,8)	23 (35,4)	23 (100)	8 (17,4)	8 (100)
Zyklus 16 (Tag 1)	13 (21,7)	13 (100)	20 (30,8)	20 (100)	7 (15,2)	7 (100)
Zyklus 17 (Tag 1)	11 (18,3)	11 (100)	19 (29,2)	19 (100)	5 (10,9)	5 (100)
Zyklus 18 (Tag 1)	11 (18,3)	11 (100)	17 (26,2)	17 (100)	5 (10,9)	5 (100)
Zyklus 19 (Tag 1)	9 (15,0)	9 (100)	14 (21,5)	14 (100)	4 (8,7)	4 (100)
Zyklus 20 (Tag 1)	7 (11,7)	7 (100)	10 (15,4)	9 (90,0)	3 (6,5)	3 (100)
Zyklus 21 (Tag 1)	7 (11,7)	7 (100)	8 (12,3)	8 (100)	3 (6,5)	3 (100)
Zyklus 22 (Tag 1)	6 (10,0)	6 (100)	8 (12,3)	7 (87,5)	2 (4,3)	2 (100)
Zyklus 23 (Tag 1)	4 (6,7)	4 (100)	6 (9,2)	5 (83,3)	3 (6,5)	3 (100)
Zyklus 24 (Tag 1)	2 (3,3)	2 (100)	3 (4,6)	3 (100)	3 (6,5)	3 (100)
Zyklus 25 (Tag 1)	2 (3,3)	2 (100)	1 (1,5)	1 (100)	1 (2,2)	1 (100)
Zyklus 26 (Tag 1)	1 (1,7)	1 (100)	-	-	-	-
Behandlungsende	15 (25,0)	13 (86,7)	22 (33,8)	18 (81,8)	14 (30,4)	10 (71,4)
N* ist definiert als die Anzahl an Patienten, denen es möglich ist den Fragebogen vollständig bei dem jeweiligen Zyklus auszufüllen.						

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.

Tabelle 4-48: Ergebnisse des Endpunktes krankheitsbedingte Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie B7461001 **Datenschnitt: 15.03.2017**	**EXP-3B** **N = 25**	**EXP-4** **N = 60**	**EXP-5** **N = 43**
	Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Müdigkeit/Fatigue			
Verbesserung	7 (28,0)	29 (48,3)	26 (60,5)
Stabil	13 (52,0)	22 (36,7)	11 (25,6)
Verschlechterung	5 (20,0)	9 (15,0)	6 (14,0)
Übelkeit/Erbrechen			
Verbesserung	5 (20,0)	16 (26,7)	14 (32,6)
Stabil	19 (76,0)	38 (63,3)	28 (65,1)
Verschlechterung	1 (4,0)	6 (10,0)	1 (2,3)
Schmerzen			
Verbesserung	6 (24,0)	23 (38,3)	18 (41,9)
Stabil	14 (56,0)	26 (43,3)	20 (46,5)
Verschlechterung	5 (20,0)	11 (18,3)	5 (11,6)
Dyspnoe			
Verbesserung	4 (16,0)	21 (35,0)	14 (32,6)
Stabil	16 (64,0)	22 (36,7)	21 (48,8)
Verschlechterung	5 (20,0)	17 (28,3)	8 (18,6)
Schlaflosigkeit			
Verbesserung	7 (28,0)	28 (46,7)	22 (51,2)
Stabil	14 (56,0)	23 (38,3)	14 (32,6)
Verschlechterung	4 (16,0)	9 (15,0)	7 (16,3)
Appetitlosigkeit			
Verbesserung	7 (28,0)	29 (48,3)	22 (51,2)
Stabil	18 (72,0)	26 (43,3)	21 (48,8)
Verschlechterung	0	5 (8,3)	0

Studie B7461001 **Datenschnitt: 15.03.2017**	**EXP-3B** **N = 25**	**EXP-4** **N = 60**	**EXP-5** **N = 43**
	Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Obstipation			
Verbesserung	2 (8,0)	15 (25,0)	11 (25,6)
Stabil	17 (68,0)	33 (55,0)	28 (65,1)
Verschlechterung	6 (24,0)	12 (20,0)	4 (9,3)
Diarrhö			
Verbesserung	3 (12,0)	9 (15,0)	11 (25,6)
Stabil	19 (76,0)	40 (66,7)	26 (60,5)
Verschlechterung	3 (12,0)	11 (18,3)	6 (14,0)
N: Anzahl Patienten			

Kohorte EXP-3B

Unter der Behandlung mit Lorlatinib blieben die folgenden Symptome bei über der Hälfte der Patienten stabil: Müdigkeit/Fatigue (52,0 %), Übelkeit und Erbrechen (76,0 %), Schmerzen (56,0 %), Dyspnoe (64,0 %), Schlaflosigkeit (56,0 %), Appetitlosigkeit (72,0 %), Obstipation (68,0 %) und Diarrhö (76,0 %).

Bei folgenden Symptomen trat bei den Patienten relativ zu einer Verschlechterung sogar eher eine Verbesserung ein: Müdigkeit/Fatigue (28,0 % vs. 20,0 %), Übelkeit und Erbrechen (20,0 % vs. 4,0 %), Schmerzen (24,0 % vs. 20,0 %), Schlaflosigkeit (28,0 % vs. 16,0 %) und Appetitlosigkeit (28,0 % vs. 0 %).

Kohorte EXP-4

Unter der Behandlung mit Lorlatinib trat bei folgenden Symptomen mehrheitlich eine Verbesserung auf: Müdigkeit/Fatigue (48,3 %), Schlaflosigkeit (46,7 %) und Appetitlosigkeit (48,3 %).

Die folgenden Symptome blieben mehrheitlich stabil: Übelkeit/Erbrechen (63,3 %), Schmerzen (43,3 %), Dyspnoe (36,7 %), Obstipation (55,0 %) und Diarrhö (66,7 %).

Kohorte EXP-5

Unter der Behandlung mit Lorlatinib trat bei folgenden Symptomen mehrheitlich eine Verbesserung auf: Müdigkeit/Fatigue (60,5 %), Schlaflosigkeit (51,2 %) und Appetitlosigkeit (51,2 %).

Die folgenden Symptome blieben mehrheitlich stabil: Übelkeit/Erbrechen (65,1 %), Schmerzen (46,5 %), Dyspnoe (48,8 %), Obstipation (65,1 %) und Diarrhö (60,5 %).

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Lorlatinib eine einarmige Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.6 Morbidität: Lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13

Studie	Operationalisierung
B7461001	Definition: Der EORTC QLQ-LC13 ist ein Fragebogen zur Erhebung der für das Lungenkarzinom spezifischen Symptomatik. Der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) und das entsprechende Modul zu Lungenkrebs QLQ-LC13 sind validierte krankheitsspezifische Fragebögen. Sie sind zudem die beiden am häufigsten verwendeten patientenberichteten Zielgrößen in klinischen Lungenkrebsstudien. Der EORTC QLQ-LC13 besteht aus einer Multi-Item-Skala und 9 einzelnen Items, symptombezogenen Items (Dyspnoe, Husten, Bluthusten und verschiedene lokale Schmerzen), Nebenwirkungen (Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, Neuropathie und Haarausfall) und den Gebrauch von Schmerzmitteln durch Lungenkrebs-Patienten unter Chemotherapie. Die Werte der einzelnen Skalen liegen jeweils zwischen 0 und 100: je höher der Wert, desto höher die Belastung des Patienten durch die Symptome. (35, 36) Datenanalyse: Die Patient *Reported Outcome* (PRO)-Analysepopulation war die Primärpopulation für die Analyse der Veränderungen gegenüber *Baseline*. Die PRO-Analysen wurden für die prädefinierten Kohorten EXP-3B bis EXP-5 durchgeführt. Als Maß für den Rücklauf wurden für jeden Zeitpunkt die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten, die den EORTC QLQ-LC13 ausgefüllt hatten, in Tabellen zusammengefasst. Bei Nichtvollendung der Fragebögen wurden die entsprechenden Gründe angegeben. Die Zusammenfassung basierte auf der *Safety*-Population. Die Anzahl und der Anteil an Patienten, deren Zustand sich verbesserte, verschlechterte oder stabil blieb, wurden für alle Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 nach Dosierungskohorte/Subgruppe zusammengefasst. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten wurde als klinisch relevant betrachtet. Für jeden Patienten wurde über alle Zyklen hinweg ein Durchschnittswert der mittleren Veränderung gegenüber *Baseline* auf den Symptomskalen berechnet. Eine Verbesserung auf den Symptomskalen ist definiert als mittlere Abnahme von mindestens 10 Punkten gegenüber *Baseline*. Bei den Symptomskalen ist eine Verschlechterung definiert als eine mittlere Zunahme von mindestens 10 Punkten gegenüber *Baseline*. Symptomskalen, die sich weder verbesserten noch verschlechterten, wurden als stabil angesehen. Bei der Analyse der Veränderung gegenüber *Baseline* wurde die Veränderung als statistisch signifikant angesehen, wenn sie ungleich 0 war und das 95 %-KI die „0“ ausschloss. Folgende Analysepopulationen wurden herangezogen: PRO-Analysepopulation Relevante Kohorten: Phase II: EXP-3B, EXP-4 und EXP-5

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.

Es handelt sich bei der Studie B7461001 um eine nicht kontrollierte Studie.

Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. In einem einarmigen Design ist die Verblindung des Behandlers bzw. des Patienten hinsichtlich der Intervention nicht möglich. Die im Studienbericht präsentierten Ergebnisse folgenden der im Analyseplan präspezifizierten Auswertungen und sind somit nicht ergebnisgesteuert. Die Rücklaufquoten des Fragebogens lagen bis zum Behandlungsende für die Kohorten EXP-3 und 4 über 80 %, für die Kohorte EXP-5 über 70 % (siehe Tabelle 4-50). Es existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Die Ergebnisse können somit durchaus im Kontext anderer Therapieoptionen eingeordnet werden.

Tabelle 4-50: Rücklaufquoten des Fragebogens EORTC QLQ-LC13

Studie B7461001 Datenschnitt: 15.03.2017	**EXP-3 (N = 60)**		**EXP-4 (N = 65)**		**EXP-5 (N = 46)**	
	N*(%)	**Mindestens eine Frage vollständig beantwortet n (%)**	**N*(%)**	**Mindestens eine Frage vollständig beantwortet n (%)**	**N*(%)**	**Mindestens eine Frage vollständig beantwortet n (%)**
Zyklus 1 (Tag 1)	60 (100)	57 (95,0)	64 (98,5)	61 (95,3)	46 (100)	44 (95,7)
Zyklus 2 (Tag 1)	56 (93,3)	53 (94,6)	60 (92,3)	57 (95,0)	44 (95,7)	44 (100)
Zyklus 3 (Tag 1)	53 (88,3)	51 (96,2)	59 (90,8)	58 (98,3)	40 (87,0)	39 (97,5)
Zyklus 4 (Tag 1)	49 (81,7)	48 (98,0)	55 (84,6)	52 (94,5)	38 (82,6)	37 (97,4)
Zyklus 5 (Tag 1)	44 (73,3)	44 (100)	52 (80,0)	50 (96,2)	35 (76,1)	35 (100)
Zyklus 6 (Tag 1)	44 (73,3)	43 (97,7)	49 (75,4)	49 (100)	31 (67,4)	30 (96,8)
Zyklus 7 (Tag 1)	44 (73,3)	43 (97,7)	48 (73,8)	45 (93,8)	31 (67,4)	29 (93,5)
Zyklus 8 (Tag 1)	44 (73,3)	44 (100)	45 (69,2)	44 (97,8)	31 (67,4)	31 (100)
Zyklus 9 (Tag 1)	45 (75,0)	42 (93,3)	42 (64,6)	40 (95,2)	31 (67,4)	30 (96,8)
Zyklus 10 (Tag 1)	42 (70,0)	42 (100)	37 (56,9)	37 (100)	27 (58,7)	27 (100)
Zyklus 11 (Tag 1)	37 (61,7)	37 (100)	31 (47,7)	30 (96,8)	26 (56,5)	26 (100)
Zyklus 12 (Tag 1)	31 (51,7)	28 (90,3)	31 (47,7)	30 (96,8)	23 (50,0)	22 (95,7)
Zyklus 13 (Tag 1)	24 (40,0)	23 (95,8)	30 (46,2)	30 (100)	19 (41,3)	18 (94,7)
Zyklus 14 (Tag 1)	21 (35,0)	21 (100)	26 (40,0)	23 (88,5)	12 (26,1)	12 (100)
Zyklus 15 (Tag 1)	16 (26,7)	15 (93,8)	23 (35,4)	23 (100)	8 (17,4)	8 (100)
Zyklus 16 (Tag 1)	13 (21,7)	13 (100)	20 (30,8)	20 (100)	7 (15,2)	7 (100)
Zyklus 17 (Tag 1)	11 (18,3)	11 (100)	19 (29,2)	19 (100)	5 (10,9)	5 (100)
Zyklus 18 (Tag 1)	11 (18,3)	11 (100)	17 (26,2)	17 (100)	5 (10,9)	5 (100)
Zyklus 19 (Tag 1)	9 (15,0)	9 (100)	14 (21,5)	14 (100)	4 (8,7)	4 (100)
Zyklus 20 (Tag 1)	7 (11,7)	7 (100)	10 (15,4)	9 (90,0)	3 (6,5)	3 (100)
Zyklus 21 (Tag 1)	7 (11,7)	7 (100)	8 (12,3)	8 (100)	3 (6,5)	3 (100)
Zyklus 22 (Tag 1)	6 (10,0)	6 (100)	8 (12,3)	7 (87,5)	2 (4,3)	2 (100)
Zyklus 23 (Tag 1)	4 (6,7)	4 (100)	6 (9,2)	5 (83,3)	3 (6,5)	3 (100)
Zyklus 24 (Tag 1)	2 (3,3)	2 (100)	3 (4,6)	3 (100)	3 (6,5)	3 (100)
Zyklus 25 (Tag 1)	2 (3,3)	2 (100)	1 (1,5)	1 (100)	1 (2,2)	1 (100)
Zyklus 26 (Tag 1)	1 (1,7)	1 (100)	-	-	-	-
Behandlungsende	15 (25,0)	13 (86,7)	22 (33,8)	18 (81,8)	14 (30,4)	10 (71,4)
N* ist definiert als die Anzahl an Patienten, denen es möglich ist den Fragebogen vollständig bei dem jeweiligen Zyklus auszufüllen.						

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.

Tabelle 4-51: Ergebnisse des Endpunktes lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie B7461001 Datenschnitt: 15.03.2017	**EXP-3B N = 25**	**EXP-4 N = 60**	**EXP-5 N = 42**
	Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Dyspnoe			
Verbesserung	7 (28,0)	20 (33,3)	12 (27,9)
Stabil	15 (60,0)	26 (43,3)	22 (51,2)
Verschlechterung	3 (12,0)	14 (23,3)	8 (18,6)
Husten			
Verbesserung	9 (36,0)	27 (45,0)	18 (41,9)
Stabil	13 (52,0)	27 (45,0)	15 (34,9)
Verschlechterung	3 (12,0)	6 (10,0)	9 (20,9)
Bluthusten			
Verbesserung	2 (8,0)	5 (8,3)	5 (11,6)
Stabil	23 (92,0)	53 (88,3)	34 (79,1)
Verschlechterung	0	2 (3,3)	3 (7,0)
Mundschmerzen			
Verbesserung	1 (4,0)	10 (16,7)	2 (4,7)
Stabil	20 (80,0)	39 (65,0)	32 (74,4)
Verschlechterung	4 (16,0)	11 (18,3)	8 (18,6)
Schluckbeschwerden			
Verbesserung	2 (8,0)	7 (11,7)	4 (9,3)
Stabil	21 (84,0)	47 (78,3)	33 (76,7)
Verschlechterung	2 (8,0)	6 (10,0)	5 (11,6)
Periphere Neuropathie			
Verbesserung	0	5 (8,3)	6 (14,0)
Stabil	12 (48,0)	32 (53,3)	23 (53,5)
Verschlechterung	13 (52,0)	23 (38,3)	13 (30,2)

Studie B7461001 Datenschnitt: 15.03.2017	**EXP-3B N = 25**	**EXP-4 N = 60**	**EXP-5 N = 42**
	Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Haarausfall			
Verbesserung	0	10 (16,7)	8 (18,6)
Stabil	19 (76,0)	38 (63,3)	27 (62,8)
Verschlechterung	6 (24,0)	12 (20,0)	7 (16,3)
Schmerzen (Thorax)			
Verbesserung	6 (24,0)	18 (30,0)	14 (32,6)
Stabil	16 (64,0)	33 (55,0)	25 (58,1)
Verschlechterung	3 (12,0)	9 (15,0)	3 (7,0)
Schmerzen (Arm oder Schulter)			
Verbesserung	6 (24,0)	14 (23,3)	12 (27,9)
Stabil	13 (52,0)	37 (61,7)	21 (48,8)
Verschlechterung	6 (24,0)	9 (15,0)	9 (20,9)
Schmerzen (andere)			
Verbesserung	6 (24,0)	19 (31,7)	14 (32,6)
Stabil	13 (52,0)	25 (41,7)	11 (25,6)
Verschlechterung	6 (24,0)	16 (26,7)	16 (37,2)

Kohorte EXP-3B

Unter der Behandlung mit Lorlatinib blieben die folgenden Symptome bei über der Hälfte der Patienten stabil: Dyspnoe (60,0 %), Husten (52,0 %), Bluthusten (92,0 %), Mundschmerzen (80,0 %), Schluckbeschwerden (84,0 %), Haarausfall (76,0 %), Schmerzen im Thorax (64,0 %) Schmerzen in Arm oder Schulter (52,0 %) und andere Schmerzen (52,0 %).

Bei folgenden Symptomen trat bei den Patienten relativ zu einer Verschlechterung sogar eher eine Verbesserung ein: Dyspnoe (28,0 % vs. 12,0 %), Husten (36,0 % vs. 12,0 %), Bluthusten (8,0 % vs. 0 %) und Schmerzen im Thorax (24 % vs. 12,0 %).

Bei folgenden Symptomen war das Verhältnis zwischen Patientenanzahl mit Verbesserung und Patientenanzahl mit Verschlechterung ausgeglichen: Schluckbeschwerden (8,0 %), Schmerzen in Arm oder Schulter (24,0 %) und andere Schmerzen (24,0 %).

Kohorte EXP-4

Unter der Behandlung mit Lorlatinib blieben die folgenden Symptome bei über der Mehrheit der Patienten stabil: Dyspnoe (43,3 %), Bluthusten (88,3 %), Mundschmerzen (65,0 %), Schluckbeschwerden (78,3 %), periphere Neuropathie (53,3 %), Haarausfall (63,3 %), Schmerzen im Thorax (55,0 %) Schmerzen in Arm oder Schulter (61,7 %) und andere Schmerzen (41,7 %). Bei Husten war der Anteil an Patienten mit verbesserter Symptomatik genauso hoch wie der Anteil an Patienten mit stabiler Symptomatik (45,0 %).

Bei folgenden Symptomen trat bei den Patienten relativ zu einer Verschlechterung sogar eher eine Verbesserung ein: Dyspnoe (33,3 % vs. 23,3 %), Husten (45,0 % vs. 10 %), Bluthusten (8.3 % vs. 3.3 %), Schluckbeschwerden (11,7 % vs. 10,0 %), Schmerzen im Thorax (30,0 % vs. 15,0 %), Schmerzen in Arm oder Schulter (23,3 % vs. 15,0 %) und andere Schmerzen (31,7 % vs. 26,7 %).

Kohorte EXP-5

Unter der Behandlung mit Lorlatinib blieben die folgenden Symptome bei über der Mehrheit der Patienten stabil: Dyspnoe (51,2 %), Bluthusten (79,1 %), Mundschmerzen (74,4 %), Schluckbeschwerden (76,7 %), periphere Neuropathie (53,5 %), Haarausfall (62,8 %), Schmerzen im Thorax (58,1 %) sowie Schmerzen in Arm oder Schulter (48,8 %).

Bei folgenden Symptomen trat bei den Patienten relativ zu einer Verschlechterung sogar eher eine Verbesserung ein: Dyspnoe (27,9 % vs. 18,6 %), Husten (41,9 % vs. 20,9 %), Bluthusten (11,6 % vs. 7,0 %), Haarausfall (18,6 % vs. 16,3 %), Schmerzen im Thorax (32,6 % vs. 7,0 %) und Schmerzen in Arm oder Schulter (27,9 % vs. 20,9 %).

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Lorlatinib eine einarmige Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Krankheitsspezifische Lebensqualität anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt Krankheitsspezifische Lebensqualität anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
B7461001	Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen zur Erhebung der für Krebspatienten spezifischen Symptomatik und der Lebensqualität. Es handelt sich dabei um einen Fragebogen aus insgesamt 30 Fragen, der neben dem globalen Gesundheitszustand unter anderem Fragen zu 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) stellt, welche der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität zuzuordnen sind. Zudem wird der Einfluss der Erkrankung auf finanzielle Schwierigkeiten des Patienten bewertet. Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (bzw. 1 bis 7 für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus) bewertet, die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird. Höhere Werte auf den Skalen geben eine höhere Lebensqualität an, bei den Funktionsskalen implizieren sie eine bessere Funktion. (35, 36) Für jeden Patienten wurde über alle Zyklen hinweg ein Durchschnittswert der mittleren Veränderung gegenüber *Baseline* auf den Funktionsskalen sowie auf der globalen QoL-Skala berechnet. Eine Verbesserung auf den Funktionsskalen- und der globalen QoOL-Skala ist definiert als eine mittlere Zunahme von mindestens 10 Punkten gegenüber *Baseline*. Bei denr Funktionsskalen- und der globalen QoOL-Skala ist eine Verschlechterung definiert als mittlere Abnahme um mindestens 10 Punkten gegenüber *Baseline*. Globale QoOL, Funktions- und Symptomskalen, die sich weder verbesserten noch verschlechterten, wurden als stabil angesehen. (35, 36) <u>Datenanalyse:</u> Die *Patient Reported Outcome* (PRO)-Analysepopulation war die Primärpopulation für die Analyse der Veränderungen gegenüber *Baseline*. Die PRO-Analysen wurden für die prädefinierten Kohorten EXP-3B bis EXP-5 durchgeführt. Als Maß für den Rücklauf wurden für jeden Zeitpunkt die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten, die den EORTC QLQ-C30 ausgefüllt hatten, in Tabellen zusammengefasst. Bei Nichtvollendung der Fragebögen wurden die entsprechenden Gründe angegeben. Die Zusammenfassung basierte auf der *Safety*-Population. Die Anzahl und der Anteil an Patienten, deren Zustand sich verbesserte, verschlechterte oder stabil blieb, wurden für alle Funktionsskalen, für die globale QOL und für die Einzel-Items des EORTC QLQ-C30 nach Dosierungskohorte/Subgruppe zusammengefasst. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten wurde als klinisch relevant betrachtet. Für jeden Patienten wurde über alle Zyklen hinweg ein Durchschnittswert der mittleren Veränderung gegenüber *Baseline* auf den Funktionsskalen sowie auf der globalen QOL-Skala berechnet. Eine Verbesserung auf der Funktions- und globalen QOL-Skala ist definiert als eine mittlere Zunahme von mindestens 10 Punkten gegenüber *Baseline*. Bei der Funktions- und globalen QOL-Skala ist eine Verschlechterung definiert als mittlere Abnahme um mindestens 10 Punkten gegenüber *Baseline*. Globale QOL, Funktionsskalen, die sich weder verbesserten noch verschlechterten, wurden als stabil angesehen. Bei der Analyse der Veränderung gegenüber *Baseline* wurde die Veränderung als statistisch signifikant angesehen, wenn sie ungleich 0 war und das 95 % KI die „0“ ausschloss. Folgende Analysepopulationen wurden herangezogen: PRO-Analysepopulation Relevante Kohorten: Phase II: EXP-3B, EXP-4 und EXP-5

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.

Es handelt sich bei der Studie B7461001 um eine nicht kontrollierte Studie.

Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. In einem einarmigen Design ist die Verblindung des Behandlers bzw. des Patienten hinsichtlich der Intervention nicht möglich. Die im Studienbericht präsentierten Ergebnisse folgenden der im Analyseplan präspezifizierten Auswertungen und sind somit nicht ergebnisgesteuert. Die Rücklaufquoten des Fragebogens lagen bis zum Behandlungsende für die Kohorten EXP-3 und 4 über 80 %, für die Kohorte EXP-5 über 70 % (siehe Tabelle 4-53). Es existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Die Ergebnisse können somit durchaus im Kontext anderer Therapieoptionen eingeordnet werden.

Tabelle 4-53: Rücklaufquoten des Fragebogens EORTC QLQ-C30

Studie B7461001 Datenschnitt: 15.03.2017	**EXP-3 (N = 60)**		**EXP-4 (N = 65)**		**EXP-5 (N = 46)**	
	N*(%)	**Mindestens eine Frage vollständig beantwortet n (%)**	**N*(%)**	**Mindestens eine Frage vollständig beantwortet n (%)**	**N*(%)**	**Mindestens eine Frage vollständig beantwortet n (%)**
Zyklus 1 (Tag 1)	60 (100)	57 (95,0)	64 (98,5)	61 (95,3)	46 (100)	44 (95,7)
Zyklus 2 (Tag 1)	56 (93,3)	53 (94,6)	60 (92,3)	57 (95,0)	44 (95,7)	44 (100)
Zyklus 3 (Tag 1)	53 (88,3)	51 (96,2)	59 (90,8)	58 (98,3)	40 (87,0)	39 (97,5)
Zyklus 4 (Tag 1)	49 (81,7)	48 (98,0)	55 (84,6)	52 (94,5)	38 (82,6)	37 (97,4)
Zyklus 5 (Tag 1)	44 (73,3)	44 (100)	52 (80,0)	50 (96,2)	35 (76,1)	35 (100)
Zyklus 6 (Tag 1)	44 (73,3)	43 (97,7)	49 (75,4)	49 (100)	31 (67,4)	30 (96,8)
Zyklus 7 (Tag 1)	44 (73,3)	43 (97,7)	48 (73,8)	45 (93,8)	31 (67,4)	29 (93,5)
Zyklus 8 (Tag 1)	44 (73,3)	44 (100)	45 (69,2)	44 (97,8)	31 (67,4)	31 (100)
Zyklus 9 (Tag 1)	45 (75,0)	42 (93,3)	42 (64,6)	40 (95,2)	31 (67,4)	30 (96,8)
Zyklus 10 (Tag 1)	42 (70,0)	42 (100)	37 (56,9)	37 (100)	27 (58,7)	27 (100)
Zyklus 11 (Tag 1)	37 (61,7)	37 (100)	31 (47,7)	30 (96,8)	26 (56,5)	26 (100)
Zyklus 12 (Tag 1)	31 (51,7)	28 (90,3)	31 (47,7)	30 (96,8)	23 (50,0)	22 (95,7)
Zyklus 13 (Tag 1)	24 (40,0)	23 (95,8)	30 (46,2)	30 (100)	19 (41,3)	18 (94,7)
Zyklus 14 (Tag 1)	21 (35,0)	21 (100)	26 (40,0)	23 (88,5)	12 (26,1)	12 (100)
Zyklus 15 (Tag 1)	16 (26,7)	15 (93,8)	23 (35,4)	23 (100)	8 (17,4)	8 (100)

Studie B7461001 Datenschnitt: 15.03.2017	**EXP-3 (N = 60)**		**EXP-4 (N = 65)**		**EXP-5 (N = 46)**	
	N*(%)	**Mindestens eine Frage vollständig beantwortet n (%)**	**N*(%)**	**Mindestens eine Frage vollständig beantwortet n (%)**	**N*(%)**	**Mindestens eine Frage vollständig beantwortet n (%)**
Zyklus 16 (Tag 1)	13 (21,7)	13 (100)	20 (30,8)	20 (100)	7 (15,2)	7 (100)
Zyklus 17 (Tag 1)	11 (18,3)	11 (100)	19 (29,2)	19 (100)	5 (10,9)	5 (100)
Zyklus 18 (Tag 1)	11 (18,3)	11 (100)	17 (26,2)	17 (100)	5 (10,9)	5 (100)
Zyklus 19 (Tag 1)	9 (15,0)	9 (100)	14 (21,5)	14 (100)	4 (8,7)	4 (100)
Zyklus 20 (Tag 1)	7 (11,7)	7 (100)	10 (15,4)	9 (90,0)	3 (6,5)	3 (100)
Zyklus 21 (Tag 1)	7 (11,7)	7 (100)	8 (12,3)	8 (100)	3 (6,5)	3 (100)
Zyklus 22 (Tag 1)	6 (10,0)	6 (100)	8 (12,3)	7 (87,5)	2 (4,3)	2 (100)
Zyklus 23 (Tag 1)	4 (6,7)	4 (100)	6 (9,2)	5 (83,3)	3 (6,5)	3 (100)
Zyklus 24 (Tag 1)	2 (3,3)	2 (100)	3 (4,6)	3 (100)	3 (6,5)	3 (100)
Zyklus 25 (Tag 1)	2 (3,3)	2 (100)	1 (1,5)	1 (100)	1 (2,2)	1 (100)
Zyklus 26 (Tag 1)	1 (1,7)	1 (100)	-	-	-	-
Behandlungsende	15 (25,0)	13 (86,7)	22 (33,8)	18 (81,8)	14 (30,4)	10 (71,4)
N* ist definiert als die Anzahl an Patienten, denen es möglich ist, den Fragebogen vollständig bei dem jeweiligen Zyklus auszufüllen.						

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.

Tabelle 4-54: Ergebnisse des Endpunktes krankheitsspezifische Lebensqualität anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie B7461001 **Datenschnitt: 15.03.2017**	**EXP-3B** **N = 25**	**EXP-4** **N = 60**	**EXP-5** **N = 43**
	Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Allgemeiner Gesundheitszustand			
Verbesserung	7 (28,0)	25 (41,7)	18 (41,9)
Stabil	11 (44,0)	22 (36,7)	17 (39,5)
Verschlechterung	7 (28,0)	13 (21,7)	8 (18,6)
Körperliche Funktion			
Verbesserung	5 (20,0)	23 (38,3)	8 (18,6)
Stabil	18 (72,0)	27 (45,0)	25 (58,1)
Verschlechterung	2 (8,0)	10 (16,7)	10 (23,3)
Rollenfunktion			
Verbesserung	6 (24,0)	25 (41,7)	16 (37,2)
Stabil	15 (60,0)	19 (31,7)	16 (37,2)
Verschlechterung	4 (16,0)	16 (26,7)	11 (25,6)
Emotionale Funktion			
Verbesserung	6 (24,0)	21 (35,0)	18 (41,9)
Stabil	14 (56,0)	32 (53,3)	20 (46,5)
Verschlechterung	5 (20,0)	7 (11,7)	5 (11,6)
Kognitive Funktion			
Verbesserung	3 (12,0)	13 (21,7)	13 (30,2)
Stabil	17 (68,0)	35 (58,3)	16 (37,2)
Verschlechterung	5 (20,0)	12 (20,0)	14 (32,6)
Soziale Funktion			
Verbesserung	8 (32,0)	22 (36,7)	12 (27,9)
Stabil	14 (56,0)	28 (46,7)	23 (53,5)
Verschlechterung	3 (12,0)	10 (16,7)	8 (18,6)
Finanzielle Schwierigkeiten			
Verbesserung	6 (24,0)	13 (21,7)	11 (25,6)
Stabil	14 (56,0)	38 (63,3)	22 (51,2)
Verschlechterung	5 (20,0)	9 (15,0)	10 (23,3)

Kohorte EXP-3B

Unter der Behandlung mit Lorlatinib blieben die folgenden Skalen bei über der Hälfte der Patienten stabil: Allgemeiner Gesundheitszustand (44,0 %), Körperliche Funktion (72,0 %), Rollenfunktion (60,0 %), emotionale Funktion (56,0 %), kognitive Funktion (68,0 %), soziale Funktion (56,0 %) und Finanzielle Schwierigkeit (56,0 %).

Bei folgenden Skalen trat bei den Patienten relativ zu einer Verschlechterung sogar eher eine Verbesserung ein: Körperliche Funktion (20,0 % vs. 8,0 %), Rollenfunktion (24,0 % vs. 16,0 %), emotionale Funktion (24,0 % vs. 20,0 %), soziale Funktion (32,0 % vs. 12,0 %) und Finanzielle Schwierigkeiten (24,0 % vs. 20,0 %).

Kohorte EXP-4

Unter der Behandlung mit Lorlatinib blieben die folgenden Skalen bei der Mehrheit der Patienten stabil: Körperliche Funktion (45,0 %), emotionale Funktion (53,3 %), kognitive Funktion (58,3 %), soziale Funktion (46,7 %) und Finanzielle Schwierigkeiten (63,3 %). Der allgemeine Gesundheitszustand was sogar mehrheitlich verbessert (41,7 % verbessert vs. 36,7 % Stabil)

Bei folgenden Skalen trat bei den Patienten relativ zu einer Verschlechterung sogar eher eine Verbesserung ein: Körperliche Funktion (38,3 % vs. 16,7 %), Rollenfunktion (41,7 % vs. 26,7 %), emotionale Funktion (35,0 % vs. 11,7 %) kognitive Funktion (21,7 % vs. 20,0 %), soziale Funktion (36,7 % vs. 16,7 %) und finanzielle Schwierigkeiten (21,7 % vs. 15,0 %).

Kohorte EXP-5

Unter der Behandlung mit Lorlatinib blieben die folgenden Skalen bei der Mehrheit der Patienten stabil: Körperliche Funktion (58,1 %), emotionale Funktion (46,5 %), kognitive Funktion (37,2 %), soziale Funktion (53,5 %) und Finanzielle Schwierigkeiten (51,2 %). Bei der Rollenfunktion war der Anteil an Patienten mit verbesserter Funktion genauso hoch wie der Anteil an Patienten mit stabiler Funktion (37,2 %). Der allgemeine Gesundheitszustand was sogar mehrheitlich verbessert (41,9 % verbessert vs. 39,5 % Stabil)

Bei folgenden Skalen trat bei den Patienten relativ zu einer Verschlechterung sogar eher eine Verbesserung ein: Rollenfunktion (37,2 % vs. 25,6 %), emotionale Funktion (41,9 % vs. 11,6 %), soziale Funktion (27,9 % vs. 18,6 %) und finanzielle Schwierigkeiten (25,6 % vs. 23,3 %).

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Lorlatinib eine einarmige Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.8 Nebenwirkungen: unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt Nebenwirkungen> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
B7461001	Die Nebenwirkungen werden anhand des Auftretens von SUE, UE mit einem CTCAE *(Common Terminology Criteria for Adverse Events*)-Grad ≥ 3, UE, die zum Therapieabbruch führen und anhand des Auftretens von UE von besonderem Interesse bewertet. Dabei wurden die Nebenwirkungen anhand ihres Schweregrades nach CTCAE-Kriterien (Version 4.03) unterteilt in: • Grad 1: Gering; asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht indiziert. • Grad 2 Mäßig; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; Begrenzung der altersgerechten instrumentellen ATL*. • Grad 3 Schwer; medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; behindernd; Begrenzung der selbstversorgenden ATL**. • Grad 4 Lebensbedrohliche Auswirkungen; dringende Intervention indiziert. • Grad 5 Tod im Zusammenhang mit Unerwartetem Ereignis, UE. Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL): *Instrumentelle ATLs sind: Zubereitung von Mahlzeiten, Einkäufe von Lebensmitteln oder Kleidern, Benutzung des Telefons, Umgang mit Geld etc. ** Selbstversorgende ATLs sind: Baden, An- und Ausziehen, selbständig essen, Toilettenbenutzung, Einnahme von Medikamenten und fehlende Bettlägerigkeit. <u>Definitionen</u> *SUE* SUE umfassen unerwünschte medizinische Ereignisse, die zum Tode führten, die lebensbedrohlich waren, die einer Hospitalisierung des Patienten bedurften, die mit einer anhaltenden oder signifikanten Behinderung des Patienten einherging oder die einen Geburtsfehler hervorriefen. *UE CTCAE Grad ≥ 3* Diese UE schließen alle mit einem CTCAE-Schweregrad von mindestens 3 ein. Gemäß der CTCAE-Kriterien sind UE ab einen Grad 3 als für den Patienten schwerwiegend und medizinisch relevant anzusehen. *UE, die zum Therapieabbruch führen* Diese schließen alle UE ein, die zu einem Abbruch der Therapie im Rahmen der Studie geführt haben. Hierzu konnte der Prüfarzt in der *Case Report Form* (CRF) des Patienten *Permanently Discontinued* vermerken. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden durch den Prüfarzt gemäß *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Version 4.03 bewertet und gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activites* (MedDRA) kodiert. Der Schwerpunkt der UE-Zusammenfassungen lag auf den unter der Behandlung auftretenden UE, die nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten oder zunehmend schwerwiegender wurden. Es wurde jeweils der höchste Toxizitätsgrad zusammengefasst.

Studie	Operationalisierung

Patienten, die aufgrund eines UE aus der Studie austraten, wurden aufgelistet. Der Studienabbruch eines Patienten wurde anhand der Auswertung zum Behandlungsende (*End-of-Treatment* [EOT]) ermittelt (wenn der Grund für den Abbruch ein UE war).

Unerwünschte Ereignisse, die mit einem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation oder einem temporären Abbruch/Dosisreduktion einhergingen, wurden ebenfalls zusammengefasst (unter Berücksichtigung der ergriffenen Maßnahmen gemäß CRF).

UE von besonderem Interesse: Die Auswahl der oben genannten UE von besonderem Interesse erfolgte basierend auf präklinischen Ergebnissen, klinischer Relevanz und Beobachtungen aus den Phasen I und II der vorliegenden Studie. Die folgenden wurden dokumentiert:

- Hyperlipidämie (Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie)
- Ödem
- Periphere Neuropathie
- ZNS-Effekte (kognitive Effekte, Stimmungseffekte, Artikulation bzw. Spracheffekte)
- Gewichtszunahme
- Sehstörungen
- Erhöhung der Leberwerte
- QT-Zeit Verlängerung
- Pneumonitis
- AV-Block
- Pankreatitis

Unerwünschte Ereignisse mit Clusterbegriffen wurden nach dem maximalen CTCAE-Grad und nach Kausalität (jegliche Kausalität und behandlungsbedingte) mit anderen UE zusammengefasst. Clusterbegriffe wurden generiert, da die Häufigkeit gewisser medizinischer Konzepte oder Zustände durch die alleinige Verwendung von einzelnen MedDRA-*Preferred Terms* (PT) unterschätzt wurde. Daher wurden bestimmte PT mittels Clusterbegriffen zusammengefasst und analysiert. Die Kriterien zur Definition der Clusterbegriffe wurden mittels standardisierter MedDRA-Abfragen (Standardized MedDRA Queries [SMQs]) festgelegt, welche validierte, vorbestimmte MedDRA Begriffe sind, die zur Unterstützung der Sicherheitsbewertung und der Berichterstattung gruppiert wurden. Bei Patienten mit mehr als einem PT UE innerhalb eines Clusterbegriffs wurde nur ein UE mit dem höchsten beobachteten Schweregrad zu diesem Clusterbegriff gezählt. Die einzelnen PT, aus denen sich die einzelnen Clusterbegriffe zusammensetzen, sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Clusterbegriff	**PT**
Hypercholesterinämie	Cholesterin im Blut erhöht, Hypercholesterinämie
Hypertriglyceridämie	Triglyceride im Blut erhöht, Hypertriglyceridämie
Ödem	Peripheres Ödem, periphere Schwellung, Ödem, Schwellung, generalisiertes Ödem
Periphere Neuropathie	Breite SMQ
Kognitive Effekte	Psychische Störungen, kognitive und Aufmerksamkeitsstörungen, Delirium (inklusive Verwirrtheit)*
Stimmungseffekte	Nicht anderweitig klassifizierte (*not elsewhere classified* [NEC]) Stimmungsstörungen, Angststörungen und –symptome, depressive Stimmungsstörungen, Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen, manische und bipolare Störungen[a]
Spracheffekte	Sprech- und Sprachstörungen[b]
Fatigue	Fatigue, Asthenie
Sehstörung	Diplopie, Photopsie, verschwommenes Sehen, Sehschwäche, Glaskörpertrübungen, reduzierte Sehschärfe, überbelichtetes Sichtfeld, Photophobie, Halovision,

Studie	Operationalisierung
	<table><tr><td></td><td>Chromatopsie, visuelle Perseveration</td></tr></table> a. Begriffe für die Gruppe hoher Ebene (*High Level Group Terms* [HLGT]) anstelle der PT für kognitive Effekte und Stimmungseffekte b. Begriffe hoher Ebene (*High Level Terms* [HLT]) anstelle der PT für Spracheffekte NEC = Nicht anderweitig klassifiziert (not elsewhere classified), PT = Preferred Term, SMQ = Standardized MedDRA Queries Unter der Behandlung auftretende SUE und behandlungsbedingte SUE wurden gemäß MedDRA Systemorganklasse (*System Organ Class* [SOC]) und PT in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit zusammengefasst. Patienten, die ein SUE während des SUE-Beobachtungszeitraumes erlitten, wurden anhand der *Safety*-Population aufgelistet. Die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit jeglichem unter der Behandlung aufgetretenem SUE wurde für alle Zyklen zusammengefasst. Ferner wurde eine Zusammenfassung der SUE nach PT und maximalem CTCAE-Grad erstellt. Die Todesfälle wurden nach dem Zeitraum (unter Behandlung und während des *Follow-up*) und der Todesursache zusammengefasst. Todesfälle, die während oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation und innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten, wurden als Todesfälle unter der Behandlung definiert. Eine Auflistung der Todesdaten wurde ebenfalls erstellt, diese enthält alle Todesfälle, die während des Beobachtungszeitraumes (ab der schriftlichen Einwilligung bis zum Ende des *Follow-up* für Todesfälle) auftraten. Folgende Analysepopulationen wurden herangezogen: *Safety*-Population Relevante Kohorten: Phase II: EXP-3 (da nicht separat für 3B vorliegend), EXP-4 und EXP-5

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.

Es handelt sich bei der Studie B7461001 um eine nicht kontrollierte Studie.

Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse ist aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe nicht interpretierbar. Im Rahmen dieser Interventionsstudie erfolgte die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse nach guter klinischer Praxis (GCP, *Good Clinical Practice*)-Standards. Auswertungen der Daten der sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden auf der Basis des Safety Analysis Sets durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

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.

Tabelle 4-56: Ergebnisse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie B7461001 Datenschnitt: 15.03.2017	**EXP-3* N = 60**	**EXP-4 N = 65**	**EXP-5 N = 46**
	Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Unerwünschte Ereignisse (UE)	59 (98,3)	65 (100,0)	46 (100,0)
Schwerwiegende UE	18 (30,0)	24 (36,9)	18 (39,1)
UE Grad 3 oder 4	33 (55,0)	43 (66,2)	31 (67,4)
UE Grad 5	7 (11,7)	8 (12,3)	8 (17,4)
Therapieabbruch wegen UE	4 (6,7)	3 (4,6)	5 (10,9)
*Ergebnisse lagen nicht separat für die Kohorte EXP-3B vor.			

Kohorte EXP-3B

Für die Kohorte EXP-3B lagen keine separaten Ergebnisse vor, es werden daher die Ergebnisse zur Kohorte EXP-3 insgesamt berichtet.

Bis zum Analysezeitpunkt am 15.03.2017 erlitten fast alle Patienten (98,3 %) ein unerwünschtes Ereignis jeglichen Grades. Bei rund einem Drittel der Patienten (30,0 %) wurde ein schwerwiegendes UE beobachtet. Von einem UE Grad 3 oder 4 waren etwa die Hälfte der Patienten (55,0 %) betroffen. 7 Patienten (11,7 %) verstarben aufgrund eines UE (6 Patienten aufgrund von Krankheitsprogression, 1 Patient aufgrund eines Infektes der oberen Atemwege). 6,7 % der Patienten brachen die Behandlung mit Lorlatinib wegen UE ab.

Kohorte EXP-4

Alle Patienten der Kohorte EXP-4 (100 %) erlitten bis zum Analysezeitpunkt am 15.03.2017 ein unerwünschtes Ereignis jeglichen Grades. Bei 36,9 % der Patienten (24) wurde ein schwerwiegendes UE beobachtet. Von einem UE Grad 3 oder 4 waren 43 Patienten (66,2 %) betroffen. 8 Patienten (12,3 %) verstarben aufgrund eines UE (6 Patienten aufgrund von Krankheitsprogression, 1 Patient aufgrund einer Pneumonie, 1 Patient aufgrund einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit). 4,6 % der Patienten brachen die Behandlung mit Lorlatinib wegen UE ab.

Kohorte EXP-5

Alle Patienten der Kohorte EXP-5 (100 %) erlitten bis zum Analysezeitpunkt am 15.03.2017 ein unerwünschtes Ereignis jeglichen Grades. Darunter wurde bei 39,1 % der Patienten (18) ein schwerwiegendes UE beobachtet. Von einem UE Grad 3 oder 4 waren 31 Patienten (67,4 %) betroffen. 8 Patienten (17,4 %) verstarben aufgrund eines UE (5 Patienten aufgrund

von Krankheitsprogression, 1 Patient aufgrund Verschlechterung des Allgemeinzustandes, 1 Patient aufgrund einer Embolie, 1 Patient aufgrund einer Lungeninfektion). 10,9 % der Patienten brachen die Behandlung mit Lorlatinib wegen UE ab.

4.3.2.3.3.8.1 Nebenwirkungen: UE von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-57: Ergebnisse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie B7461001 **Datenschnitt: 15.03.2017**	**EXP-3** **N = 60**	**EXP-4** **N = 65**	**EXP-5** **N = 46**
	Patienten mit Ereignis n (%) (total)	**Patienten mit Ereignis n (%) (total)**	**Patienten mit Ereignis n (%) (total)**
Hyperlipidämie			
Hypercholesterinämie	50 (83,3)	52 (80,0)	37 (80,4)
Hypertriglyceridämie	30 (50,0)	45 (69,2)	30 (65,2)
Ödeme	31 (51,7)	31 (47,7)	21 (45,7)
Periphere Neuropathie	31 (51,7)	27 (41,5)	20 (43,5)
ZNS-Effekte			
Kognitive Effekte	15 (25,0)	18 (27,7)	8 (17,4)
Emotionale Effekte	14 (23,3)	16 (24,6)	8 (17,4)
Spracheffekte	10 (16,7)	6 (9,2)	2 (4,3)
Gewichtszunahme	11 (18,3)	18 (27,7)	10 (21,7)
Sehstörungen	4 (6,7)	10 (15,4)	9 (19,6)
Leberwerte			
Alkalische Phosphatase erhöht	0	1 (1,5)	1 (2,2)
ALT erhöht	6 (10,0)	5 (7,7)	5 (10,9)
AST erhöht	7 (11,7)	7 (10,8)	6 (13,0)
Bilirubin erhöht	0	0	0
Cholezystitis	0	1 (1,5)	0
Erhöhte Leberfunktion	0	1 (1,5)	0
γ- Glutamyltransferase erhöht	0	1 (1,5)	0
Leberenzyme erhöht	0	1 (1,5)	0
Leberfunktion abnormal	0	1 (1,5)	0
Transaminasen erhöht	0	0	1 (2,2)
QT-Zeit-Verlängerung	3 (5,0)	4 (6,2)	9 (19,6)
Pneumonitis	0	3 (4,6)	0
AV-Block 1. Grad	0	0	1 (2,2)
Pankreatitis	0	1 (1,5)	0

AST: Aspartat-Aminotransferase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AV-Block: Atrioventrikulärer Block; ZNS: Zentrales Nervensystem

Kohorte EXP-3B

Für die Kohorte EXP-3B lagen keine separaten Ergebnisse vor, es werden daher die Ergebnisse zur Kohorte EXP-3 insgesamt berichtet.

50 Patienten (83,3 %) erlitten eine Hypercholesterinämie und die Hälfte der Patienten (50,0 %) eine Hypertriglyceridämie. Bei jeweils 31 Patienten (51,7 %) konnten Ödeme und periphere Neuropathien nachgewiesen werden. Die Ereignisse kognitive Effekte und emotionale Effekte konnten bei 15 Patienten (25,0 %) bzw. 14 Patienten (23,3 %) festgestellt werden. 10 Patienten (16,7 %) waren vom Ereignis Spracheffekte betroffen. Bei 11 Patienten (18,3 %) erfolgte eine Gewichtszunahme und 4 Patienten (6,7 %) hatten eine Sehstörung. In der Kohorte EXP-3 konnten bei 7 Patienten (11,7 %) erhöhte AST-Werte und bei 6 Personen (10,0 %) erhöhte ALT-Werte beobachtet werden. Die QT-Zeit hatte sich bei 3 Personen (5,0 %) verlängert.

Kohorte EXP-4

Bis zum Analysezeitpunkt am 15.03.2017 erlitten 52 Patienten (80,0 %) eine Hypercholesterinämie und 45 Patienten (69,2 %) eine Hypertriglyceridämie. Bei 31 Patienten (47,7 %) konnten Ödeme nachgewiesen werden. 27 Patienten (41,5 %) waren von peripheren Neuropathien betroffen. Die Ereignisse kognitive Effekte und emotionale Effekte konnten bei 18 Patienten (27,7 %) bzw. 16 Patienten (24,6 %) festgestellt werden. 6 Patienten (9,2 %) waren vom Ereignis Spracheffekte betroffen. Bei 18 Patienten (27,7 %) erfolgte eine Gewichtszunahme und 10 Patienten (15,4 %) hatten eine Sehstörung. In der Kohorte EXP-4 konnte bei jeweils 1 Patienten (1,5 %) eine erhöhte Leberfunktion, eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase, eine Cholezystitis, einer Erhöhung der γ- Glutamyltransferase und eine Erhöhung der Leberenzyme beobachtet werden. Bei 7 Patienten (10,8 %) traten erhöhte AST-Werte und bei 5 Personen (7,7 %) erhöhte ALT-Werte auf. Die QT-Zeit hatte sich bei 4 Personen (6,2 %) verlängert. 3 Patienten (4,6 %) erlitten eine Pneumonitis und 1 Patient (1,5 %) erkrankte an einer Pankreatitis.

Kohorte EXP-5

Bis zum Analysezeitpunkt am 15.03.2017 erlitten 37 Patienten (80,4 %) eine Hypercholesterinämie und 30 Patienten (65,2 %) eine Hypertriglyceridämie. Bei 21 Patienten (45,7 %) konnten Ödeme nachgewiesen werden. 20 Patienten (43,5 %) waren von peripheren Neuropathien betroffen. Die Ereignisse kognitive Effekte und emotionale Effekte konnten bei jeweils 8 Patienten (17,4 %) festgestellt werden. 2 Patienten (4,3 %) waren vom Ereignis Spracheffekte betroffen. Bei 10 Patienten (21,7 %) erfolgte eine Gewichtszunahme und 9 Patienten (19,6 %) hatten eine Sehstörung. In der Kohorte EXP-5 konnten bei 6 Patienten (13,0 %) erhöhte AST-Werte und bei 5 Personen (10,9 %) erhöhte ALT-Werte beobachtet werden, bei jeweils 1 Patienten (2,2 %) eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase und erhöhte Transaminasen. Die QT-Zeit hatte sich bei 9 Personen (19,6 %) verlängert. Bei 1 Patienten (2,2 %) konnte ein AV-Block 1. Grades identifiziert werden.

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Lorlatinib eine einarmige Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.9 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.***

Im vorliegenden Modul 4A werden die präspezifizierten Subgruppen dargestellt. Die einzigen präspezifizierten Subgruppen berücksichtigen die sechs Kohorten (EXP-1 bis EXP-6), die in Abhängigkeit der Vortherapie und der Mutation definiert werden. Die Kohorten EXP-3B, EXP-4 und EXP-5 entsprechen der zugelassenen Indikation und nur diese werden folglich auf Endpunktebene im Dossier dargestellt.

.

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.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen aus Abschnitt 4.3.2.3.3 zusammengefasst. Die Ergebnisse beruhen auf den für die zugelassene Indikation relevanten Kohorten EXP-3B, 4 und 5 der noch laufenden Studie B7461001. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 15. März 2017.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Kohorte EXP-3B

Bei einem Drittel der Patienten der Kohorte wurde bis zum Analysezeitpunkt (15.03.2017) ein Versterben beobachtet (33,3 %). Das mediane Überleben betrug unter Lorlatinib 14,4 Monate (95 % [KI 9,3; NE]). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten betrug 63,8 % (95 %-KI [39,2; 80,6]).

Kohorte EXP-4

Bis zum Analysezeitpunkt wurde bei rund einem Drittel der Patienten in der Kohorte ein Versterben beobachtet (30,8 %). Das mediane Überleben unter Lorlatinib wurde nicht erreicht, das untere Konfidenzintervall beträgt 14,7 Monate. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten betrug 67,7 % (95 %-KI [53,3; 78,5].

Kohorte EXP-5

Bis zum Analysezeitpunkt wurde bei rund einem Drittel der Patienten in der Kohorte ein Versterben beobachtet (32,6 %). Das mediane Überleben unter Lorlatinib wurde nicht erreicht, das untere Konfidenzintervall beträgt 9,7 Monate. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten betrug 62,0 % (95 %-KI [43,8; 75,8].

Morbidität

Intrakranielles Ansprechen

Kohorte EXP-3B

Unter Lorlatinib wurde ein intrakranielles Ansprechen bei 5 Patienten (41,7 %) festgestellt. Ein komplettes Ansprechen im ZNS wurde bei 1 Patienten beobachtet, ein partielles Ansprechen bei 4 Patienten (33,3 %). Ein stabiler Zustand der Erkrankung lag bis zum Analysezeitpunkt am 15.03.2017 bei einem Viertel der Patienten (25 %) vor. Eine Progression wurde bei 25 % der Patienten beobachtet. Das Untere Konfidenzintervall des medianen Ansprechens im ZNS betrug 4,1 Monate. Die Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen dauerte im Median 1,4 Monate. Die intrakranielle Krankheitskontrollrate betrug nach 12 Wochen 66,7 % und nach 24 Wochen noch 50,0 %.

Kohorte EXP-4

Unter Lorlatinib wurde ein intrakranielles Ansprechen bei über der Hälfte (25/ 45) der 45 Patienten (55,6 %) festgestellt und dauerte im Median 14,5 Monate. Dabei wurde ein komplettes Ansprechen im ZNS bei einem Drittel (15/ 45) der Patienten (33,3 %) beobachtet, ein partielles Ansprechen im ZNS bei über einem Fünftel (22,2 %), ein stabiler Zustand der Erkrankung lag bis zum Analysezeitpunkt bei 28,9 % der Patienten (13/ 45) vor und eine Progression wurde bei 8,9 % (4/ 45) der Patienten beobachtet. Die Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen betrug im Median 1,5 Monate. Die intrakranielle Krankheitskontrollrate betrug nach 12 Wochen 77,8 % und nach 24 Wochen 62,2 %.

Kohorte EXP-5

Unter Lorlatinib wurde ein intrakranielles Ansprechen bei 15 Patienten (39,5 %) festgestellt und dauerte im Median 8,3 Monate. Ein komplettes Ansprechen im ZNS wurde bei 9 Patienten beobachtet (23,7 %), ein partielles Ansprechen im ZNS bei 15,8 % (6 / 38) der Patienten, ein stabiler Zustand der Erkrankung lag bis zum Analysezeitpunkt bei 39,5 % der Patienten (15 / 38) vor und eine Progression wurde bei 5,3 % der Patienten (2 / 38) beobachtet. Die Zeit bis zum Ansprechen im ZNS betrug im Median 1,4 Monate. Die intrakranielle Krankheitskontrollrate betrug nach 12 Wochen 68,4 % und nach 24 Wochen noch 50,0 %.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Kohorte EXP-3B

Das mediane progressionsfreie Überleben unter Lorlatinib betrug 5,5 Monate (95 %-KI [2,9; 9,0]). Bis zum Analysezeitpunkt (15.03.2017) erlitten 63 % der Patienten eine Krankheitsprogression (16 Patienten) oder waren ohne Krankheitsprogression verstorben (1 Patienten). Die Überlebenswahrscheinlichkeit ohne Progression nach 12 Monaten betrug 29,3 % (95 %-KI [11,9; 49,3]).

Kohorte EXP-4

Das mediane PFS betrug unter Lorlatinib 7,3 Monate (95 %-KI [5,4; 11,0]). Bis zum Analysezeitpunkt erlitten 55,4 % der Patienten eine Krankheitsprogression (32 Patienten) oder waren ohne Krankheitsprogression verstorben (4 Patienten). Die Überlebenswahrscheinlichkeit ohne Progression nach 12 Monaten betrug 32,4 % (95 %-KI [19,3; 46,3]).

Kohorte EXP-5

Das mediane progressionsfreie Überleben unter Lorlatinib betrug 5,6 Monate (95 %-KI [4,0; 12,5]). Bis zum Analysezeitpunkt erlitten 56,5 % der Patienten eine Krankheitsprogression (23 Patienten) oder waren ohne Krankheitsprogression verstorben (3 Patienten). Die Überlebenswahrscheinlichkeit ohne Progression nach 12 Monaten betrug 36,0 % (95 %-KI [20,6; 51,6]).

Zeit bis zur intrakraniellen Progression (IC-TTP)

Kohorte EXP-3B

Für die Kohorte EXP-3B lagen keine separaten Ergebnisse vor, es werden daher die Ergebnisse zur Kohorte EXP-3 insgesamt berichtet.

Unter Lorlatinib erlitten bis zum Analysezeitpunkt 27,1 % der Patienten eine intrakranielle Progression. Das untere Konfidenzintervall der medianen Zeit bis zur intrakraniellen Progression betrug 9,7 Monate.

Bei Patienten mit ZNS-Metastasen bei Baseline erlitten bis zum Analysezeitpunkt 37,5 % der Patienten eine intrakranielle Progression. Das untere Konfidenzintervall der medianen Zeit bis zur intrakraniellen Progression betrug 6,9 Monate.

Bei Patienten ohne ZNS-Metastasen bei Baseline traten bei 14,8 % der Patienten neue ZNS-Metastasen auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der neuen ZNS-Metastasen wurde nicht erreicht.

Kohorte EXP-4

Unter Lorlatinib erlitten bis zum Analysezeitpunkt 18,5 % der Patienten eine intrakranielle Progression, die Zeit bis zur Progression im ZNS betrug dabei 15,7 Monate (95 %-KI [15,7; NE]).

Zum Analysezeitpunkt waren 24,4 % der Patienten mit ZNS-Metastasen zu Baseline progredient. Bei Patienten ohne ZNS-Metastasen bei Baseline traten nur bei 1 Patient (5,0 %) unter Lorlatinib neue ZNS-Metastasen auf.

Kohorte EXP-5

Unter Lorlatinib erlitten bis zum Analysezeitpunkt 21,7 % der Patienten eine intrakranielle Progression. Im Median betrug die Zeit bis zur Progression im ZNS 14,2 Monate (95 %-KI [9,7; NE]).

Zum Analysezeitpunkt waren 21,1 % der Patienten mit ZNS-Metastasen bei Baseline progredient. Bei Patienten ohne ZNS-Metastasen bei Baseline traten lediglich bei 2 Patienten (25 %) neue ZNS-Metastasen auf.

Bewertung der krankheitsbedingten Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Kohorte EXP-3B

Unter der Behandlung mit Lorlatinib blieben die folgenden Symptome bei über der Hälfte der Patienten stabil: Müdigkeit/Fatigue (52,0 %), Übelkeit und Erbrechen (76,0 %), Schmerzen (56,0 %), Dyspnoe (64,0 %), Schlaflosigkeit (56,0 %), Appetitlosigkeit (72,0 %), Obstipation (68,0 %) und Diarrhö (76,0 %).

Bei folgenden Symptomen trat bei den Patienten relativ zu einer Verschlechterung sogar eher eine Verbesserung ein: Müdigkeit/Fatigue (28,0 % vs. 20,0 %), Übelkeit und Erbrechen (20,0 % vs. 4,0 %), Schmerzen (24,0 % vs. 20,0 %), Schlaflosigkeit (28,0 % vs. 16,0 %) und Appetitlosigkeit (28,0 % vs. 0 %).

Kohorte EXP-4

Unter der Behandlung mit Lorlatinib trat bei den Symptomen Müdigkeit/Fatigue (48,3 % der Patienten), Schlaflosigkeit (46,7 % der Patienten) und Appetitlosigkeit (48,3 % der Patienten) mehrheitlich eine Verbesserung auf. Die Symptome Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Obstipation und Diarrhö blieben bei der Mehrheit der Patienten unter Lorlatinib stabil.

Kohorte EXP-5

Unter der Behandlung mit Lorlatinib trat bei den Symptomen Müdigkeit/Fatigue (60,5 % der Patienten), Schlaflosigkeit (51,2 % der Patienten) und Appetitlosigkeit (51,2 % der Patienten) mehrheitlich eine Verbesserung auf. Die Symptome Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Obstipation und Diarrhö blieben unter Lorlatinib bei der Mehrheit der Patienten stabil.

Bewertung der lungenkrebsspezifischen Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13

Kohorte EXP-3B

Unter der Behandlung mit Lorlatinib blieben die folgenden Symptome bei über der Hälfte der Patienten stabil: Dyspnoe (60,0 %), Husten (52,0 %), Bluthusten (92,0 %), Mundschmerzen (80,0 %), Schluckbeschwerden (84,0 %), Haarausfall (76,0 %), Schmerzen im Thorax (64,0 %) Schmerzen in Arm oder Schulter (52,0 %) und andere Schmerzen (52,0 %).

Bei folgenden Symptomen trat bei den Patienten relativ zu einer Verschlechterung sogar eher eine Verbesserung ein: Dyspnoe (28,0 % vs. 12,0 %), Husten (36,0 % vs. 12,0 %), Bluthusten (8,0 % vs. 0 %) und Schmerzen im Thorax (24 % vs. 12,0 %).

Bei folgenden Symptomen war das Verhältnis zwischen Patientenanzahl mit Verbesserung und Patientenanzahl mit Verschlechterung ausgeglichen: Schluckbeschwerden (8,0 %), Schmerzen in Arm oder Schulter (24,0 %) und andere Schmerzen (24,0 %).

Kohorte EXP-4

Unter der Behandlung mit Lorlatinib blieben alle Symptome bis auf Husten bei der Mehrheit der Patienten stabil. Bei Husten war der Anteil an Patienten mit verbesserter Symptomatik genauso hoch wie der Anteil an Patienten mit stabiler Symptomatik (45,0 %).

Relativ zu einer Verschlechterung trat bei allen Symptomen sogar eher eine Verbesserung auf: Dyspnoe (33,3 % der Patienten mit Verbesserung vs. 23,3 % der Patienten mit Verschlechterung der Symptomatik), Husten (45,0 % vs. 10 %), Bluthusten (8,3 % vs. 3,3 %), Schluckbeschwerden (11,7 % vs. 10,0 %), Schmerzen im Thorax (30,0 % vs. 15,0 %), Schmerzen in Arm oder Schulter (23,3 % vs. 15,0 %) und andere Schmerzen (31,7 % vs. 26,7 %).

Kohorte EXP-5

Unter der Behandlung mit Lorlatinib blieben die Symptome Dyspnoe, Bluthusten, Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie, Haarausfall, Schmerzen im Thorax sowie Schmerzen in Arm oder Schulter bei über der Mehrheit der Patienten stabil.

Relativ zu einer Verschlechterung trat bei vielen Symptomen sogar eher eine Verbesserung unter Lorlatinib auf: Dyspnoe (27,9 % der Patienten mit Verbesserung vs. 18,6 % der Patienten mit Verschlechterung der Symptomatik), Husten (41,9 % vs. 20,9 %), Bluthusten (11,6 % vs. 7,0 %), Haarausfall (18,6 % vs. 16,3 %), Schmerzen im Thorax (32,6 % vs. 7,0 %) und Schmerzen in Arm oder Schulter (27,9 % vs. 20,9 %). Lediglich bei anderen Schmerzen trat im Vergleich zu einer Verbesserung eher eine Verschlechterung auf (37,2 % der Patienten mit Verschlechterung der Symptomatik vs. 32,6 % der Patienten mit Verbesserung)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bewertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30

Kohorte EXP-3B

Unter der Behandlung mit Lorlatinib blieben die folgenden Skalen bei über der Hälfte der Patienten stabil: Allgemeiner Gesundheitszustand (44,0 %), Körperliche Funktion (72,0 %), Rollenfunktion (60,0 %), emotionale Funktion (56,0 %), kognitive Funktion (68,0 %), soziale Funktion (56,0 %) und Finanzielle Schwierigkeit (56,0 %).

Bei folgenden Skalen trat bei den Patienten relativ zu einer Verschlechterung sogar eher eine Verbesserung ein: Körperliche Funktion (20,0 % vs. 8,0 %), Rollenfunktion (24,0 % vs. 16,0 %), emotionale Funktion (24,0 % vs. 20,0 %), soziale Funktion (32,0 % vs. 12,0 %) und Finanzielle Schwierigkeiten (24,0 % vs. 20,0 %).

Kohorte EXP-4

Unter der Behandlung mit Lorlatinib blieben die folgenden Skalen bei der Mehrheit der Patienten stabil: Körperliche Funktion (45,0 %), emotionale Funktion (53,3 %), kognitive Funktion (58,3 %), soziale Funktion (46,7 %) und Finanzielle Schwierigkeiten (63,3 %). Der allgemeine Gesundheitszustand was sogar mehrheitlich verbessert (41,7 % verbessert vs. 36,7 % Stabil)

Bei folgenden Skalen trat bei den Patienten relativ zu einer Verschlechterung sogar eher eine Verbesserung ein: Körperliche Funktion (38,3 % vs. 16,7 %), Rollenfunktion (41,7 % vs. 26,7 %), emotionale Funktion (35,0 % vs. 11,7 %) kognitive Funktion (21,7 % vs. 20,0 %), soziale Funktion (36,7 % vs. 16,7 %) und finanzielle Schwierigkeiten (21,7 % vs. 15,0 %).

Kohorte EXP-5

Unter der Behandlung mit Lorlatinib blieben die folgenden Skalen bei der Mehrheit der Patienten stabil: Körperliche Funktion (58,1 %), emotionale Funktion (46,5 %), kognitive Funktion (37,2 %), soziale Funktion (53,5 %) und Finanzielle Schwierigkeiten (51,2 %). Bei der Rollenfunktion war der Anteil an Patienten mit verbesserter Funktion genauso hoch wie der Anteil an Patienten mit stabiler Funktion (37,2 %). Der allgemeine Gesundheitszustand was sogar mehrheitlich verbessert (41,9 % verbessert vs. 39,5 % Stabil)

Bei folgenden Skalen trat bei den Patienten relativ zu einer Verschlechterung sogar eher eine Verbesserung ein: Rollenfunktion (37,2 % vs. 25,6 %), emotionale Funktion (41,9 % vs. 11,6 %), soziale Funktion (27,9 % vs. 18,6 %) und finanzielle Schwierigkeiten (25,6 % vs. 23,3 %).

Allgemeine Nebenwirkungen

Kohorte EXP-3B

Für die Kohorte EXP-3B lagen keine separaten Ergebnisse vor, es werden daher die Ergebnisse zur Kohorte EXP-3 insgesamt berichtet.

Bis zum Analysezeitpunkt erlitten fast alle Patienten (98,3 %) ein unerwünschtes Ereignis jeglichen Grades. Bei rund einem Drittel der Patienten (30,0 %) wurde ein schwerwiegendes UE beobachtet. Von einem UE Grad 3 oder 4 waren etwa die Hälfte der Patienten (55,0 %) betroffen. 7 Patienten (11,7 %) verstarben aufgrund eines UE (6 Patienten aufgrund von Krankheitsprogression, 1 Patient aufgrund eines Infektes der oberen Atemwege). 6,7 % der Patienten brachen die Behandlung mit Lorlatinib wegen UE ab.

Kohorte EXP-4

Alle Patienten der Kohorte EXP-4 (100 %) erlitten bis zum Analysezeitpunkt am 15.03.2017 ein unerwünschtes Ereignis jeglichen Grades. Bei 36,9 % der Patienten (24) wurde ein schwerwiegendes UE beobachtet. Von einem UE Grad 3 oder 4 waren 43 Patienten (66,2 %) betroffen. 8 Patienten (12,3 %) verstarben aufgrund eines UE, davon 6 Patienten aufgrund von Krankheitsprogression und 2 Patienten aufgrund eines UE was keine Krankheitsprogression war. 4,6 % der Patienten brachen die Behandlung mit Lorlatinib wegen UE ab.

Kohorte EXP-5

Alle Patienten der Kohorte EXP-5 (100 %) erlitten bis zum Analysezeitpunkt ein unerwünschtes Ereignis jeglichen Grades. Darunter wurde bei 39,1 % der Patienten (18) ein schwerwiegendes UE beobachtet. Von einem UE Grad 3 oder 4 waren 31 Patienten (67,4 %) betroffen. 8 Patienten (17,4 %) verstarben aufgrund eines UE, davon 5 Patienten aufgrund von Krankheitsprogression und 3 Patienten aufgrund eines UE was keine Krankheitsprogression war. 10,9 % der Patienten brachen die Behandlung mit Lorlatinib wegen UE ab.

UE von besonderem Interesse

Kohorte EXP-3B

Für die Kohorte EXP-3B lagen keine separaten Ergebnisse vor, es werden daher die Ergebnisse zur Kohorte EXP-3 insgesamt berichtet.

50 Patienten (83,3 %) erlitten eine Hypercholesterinämie und die Hälfte der Patienten (50,0 %) eine Hypertriglyceridämie. Bei jeweils 31 Patienten (51,7 %) konnten Ödeme und periphere Neuropathien nachgewiesen werden. Die Ereignisse kognitive Effekte und emotionale Effekte konnten bei 15 Patienten (25,0 %) bzw. 14 Patienten (23,3 %) festgestellt werden. 10 Patienten (16,7 %) waren vom Ereignis Spracheffekte betroffen. Bei 11 Patienten

(18,3 %) erfolgte eine Gewichtszunahme und 4 Patienten (6,7 %) hatten eine Sehstörung. In der Kohorte EXP-3 konnten bei 7 Patienten (11,7 %) erhöhte AST-Werte und bei 6 Personen (10,0 %) erhöhte ALT-Werte beobachtet werden. Die QT-Zeit hatte sich bei 3 Personen (5,0 %) verlängert.

Kohorte EXP-4

Bis zum Analysezeitpunkt am 15.03.2017 erlitten 52 Patienten (80,0 %) eine Hypercholesterinämie und 45 Patienten (69,2 %) eine Hypertriglyceridämie. Bei 31 Patienten (47,7 %) konnten Ödeme nachgewiesen werden. 27 Patienten (41,5 %) waren von peripheren Neuropathien betroffen. Die Ereignisse kognitive Effekte und emotionale Effekte konnten bei 18 Patienten (27,7 %) bzw. 16 Patienten (24,6 %) festgestellt werden. 6 Patienten (9,2 %) waren vom Ereignis Spracheffekte betroffen. Bei 18 Patienten (27,7 %) erfolgte eine Gewichtszunahme und 10 Patienten (15,4 %) hatten eine Sehstörung. In der Kohorte EXP-4 konnte bei jeweils 1 Patienten (1,5 %) eine erhöhte Leberfunktion, eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase, eine Cholezystitis, einer Erhöhung der γ- Glutamyltransferase und eine Erhöhung der Leberenzyme beobachtet werden. Bei 7 Patienten (10,8 %) traten erhöhte AST-Werte und bei 5 Personen (7,7 %) erhöhte ALT-Werte auf. Die QT-Zeit hatte sich bei 4 Personen (6,2 %) verlängert. 3 Patienten (4,6 %) erlitten eine Pneumonitis und 1 Patient (1,5 %) erkrankte an einer Pankreatitis.

Kohorte EXP-5

Bis zum Analysezeitpunkt am 15.03.2017 erlitten 37 Patienten (80,4 %) eine Hypercholesterinämie und 30 Patienten (65,2 %) eine Hypertriglyceridämie. Bei 21 Patienten (45,7 %) konnten Ödeme nachgewiesen werden. 20 Patienten (43,5 %) waren von peripheren Neuropathien betroffen. Die Ereignisse kognitive Effekte und emotionale Effekte konnten bei jeweils 8 Patienten (17,4 %) festgestellt werden. 2 Patienten (4,3 %) waren vom Ereignis Spracheffekte betroffen. Bei 10 Patienten (21,7 %) erfolgte eine Gewichtszunahme und 9 Patienten (19,6 %) hatten eine Sehstörung. In der Kohorte EXP-5 konnten bei 6 Patienten (13,0 %) erhöhte AST-Werte und bei 5 Personen (10,9 %) erhöhte ALT-Werte beobachtet werden, bei jeweils 1 Patienten (2,2 %) eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase und erhöhte Transaminasen. Die QT-Zeit hatte sich bei 9 Personen (19,6 %) verlängert. Bei 1 Patienten (2,2 %) konnte ein AV-Block 1. Grades identifiziert werden.

Zusammenfassend waren die Mehrheit (der UE von besonderem Interesse in beiden Kohorten von Grad 1 bzw. Grad 2 und mittels Dosisreduktion und Standardmedikamenten gut behandelbar.

Subgruppenanalysen

Im vorliegenden Modul 4A werden die präspezifizierten Subgruppen dargestellt. Die einzigen präspezifizierten Subgruppen berücksichtigen die sechs Kohorten (EXP-1 bis EXP-6), die in Abhängigkeit der Vortherapie und der Mutation definiert werden. Die Kohorten EXP-3B,

EXP-4 und EXP-5 entsprechen der zugelassenen Indikation und nur diese werden folglich im Dossier dargestellt.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Zulassung von Lorlatinib als Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI, erfolgte am 06.05.2019 anhand der einarmigen Phase-I/II Studie B7461001.

Die EMA ist bedingt durch die erfolgreiche Zulassung von Lorlatinib der Auffassung, dass ein einarmiges Studiensetting angemessen und adäquat ist, um Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zu generieren.

In der Folge basiert die Evidenz von Lorlatinib im Anwendungsgebiet auf einer einarmigen Studie. Hinsichtlich der vorliegenden Evidenz ist die Aussagesicherheit gemäß den Kriterien im Nutzenbewertungsverfahren zu gering, um in Abwesenheit dramatischer Effekte einen Zusatznutzen gemäß den Anforderungen der G-BAVerfO abzuleiten (siehe Abschnitt 4.2.1). Bei den berücksichtigten Studien per se handelt es sich gemäß den Vorgaben der VerfO des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) um den Evidenzgrad IV: „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“. (58) Dennoch ist aus Sicht von Pfizer eine Einordung der Ergebnisse im Kontext zu anderen Therapieoptionen möglich und wird folglich auch dargestellt, da in der Indikation vorbehandeltes ALK+ NSCLC die Kriterien zur Diagnose und Klassifizierung der Erkrankung sowie Kriterien für ein Therapieansprechen weitestgehend standardisiert sind. Die durch deutsche und internationale Leitlinien und/oder den G-BA anerkannten Endpunkte Gesamtüberleben, Morbidität gemessen anhand des progressionsfreien Überlebens, des intrakraniellen Ansprechens, der Zeit bis zur intrakraniellen Progression, sind trotz der fehlenden Verblindung objektiv messbar. In der Studie wurden die Endpunkte PFS, intrakranielles Tumoransprechen und Zeit bis zur intrakraniellen Progression zusätzlich durch ein unabhängiges Zentrales Review bewertet.

Die Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lorlatinib im Anwendungsgebiet ist somit durchaus möglich.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Zulassung von Lorlatinib als Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI, erfolgte am 06.05.2019. Im vorliegenden Nutzendossier werden die Daten aus der einarmigen Zulassungsstudie B7461001 in Ermangelung vergleichender Studien zu Lorlatinib im Anwendungsgebiet dargestellt und zur Nutzenbewertung herangezogen. Da im vorliegenden Anwendungsgebiet beim weit fortgeschrittenen ALK+ NSCLC keine dramatischen Effekte in den Patientenrelevanten Endpunkten zu erwarten sind, lässt sich auf dieser Basis anhand der methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen belegen. Dennoch stellt Lorlatinib aus medizinischen Gründen eine relevante Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, da ein großer medizinischer Bedarf für Patienten, die unter ALK-Inhibitoren progredient waren und zum Großteil bereits Resistenzmutationen entwickelt haben, bedient werden kann, Lorlatinib durch seine ZNS-Gängigkeit auch bei Patienten mit ZNS-Metastasen sehr wirksam ist und das Auftreten solcher hinauszögert. Um diese patientenrelevanten Aspekte im

Hinblick auf einen großen medizinischen Bedarf zu bewerten, sind der natürliche Krankheitsverlauf bei Patienten im Anwendungsgebiet und die alternativen verfügbaren Therapieoptionen zu berücksichtigen. Auf dieser Basis sieht Pfizer im Anwendungsgebiet von Lorlatinib eine Therapielücke bzw. einen therapeutischen Bedarf, der durch Lorlatinib gedeckt werden kann. Diese Einschätzung wird wie folgt begründet:

Natürlicher Verlauf der Erkrankung

Das NSCLC zählt trotz mehrerer Therapieoptionen zu den prognostisch ungünstigsten Tumoren mit sehr geringen Überlebenszeiten. Eine Auswertung des Tumorregisters München zeigt, dass bei NSCLC Patienten in Stadium III die 1-Jahres-Überlebensrate bei 52 % und die 2-Jahres-Überlebensrate bei 30 % liegt. In Stadium IV sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 31 % nach einem Jahr und auf 14 % nach zwei Jahren. (59) Bei Lungenkarzinompatienten liegen bei Diagnosestellung bereits bei 10 bis 30 % der Patienten ZNS-Metastasen vor, im weiteren Verlauf der Erkrankung bei bis zu 60 % der Patienten. (12) Dies geht mit einer deutlich verschlechterten Prognose einher. (60) Ohne zielgerichtete Therapien liegt das mediane OS bei diesen Patienten gerade einmal bei 7 Monaten. (61, 15, 62)

Onkogene Varianten der ALK wurden erstmals 2007 beschrieben und können, je nach Quelle, in 2 % - 8 % der NSCLC nachgewiesen werden. (63-66) Bei der von einer ALK-Translokation betroffenen Population handelt es sich im Vergleich zu ALK-negativen Patienten tendenziell um jüngere Personen, Nicht- oder Gelegenheitsraucher und Patienten mit einem Adenokarzinom. (67) Das Vorliegen einer ALK-Translokation ist therapeutisches Entscheidungskriterium und durch die Zulassung der ALK-Inhibitoren wurden schon deutliche Verbesserung hinsichtlich des Gesamtüberlebens gezeigt. So zeigte sich in der Erstlinientherapie unter Alectinib oder Crizotinib bereits eine 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von ca. 85 % für Patienten mit ALK-positiven NSCLC. (68, 69)

Jedoch erleiden ALK-positive NSCLC-Patienten, die mit Crizotinib behandelt werden im Median 10-12 Monate nach Behandlungsbeginn, auch getrieben durch Resistenzmutationen eine Progression ihrer Erkrankung. (57, 8) Ein Drittel der Crizotinib-Resistenzmutationen sind Mutationen in der Kinase-Domäne und wurden auch für weitere TKI berichtet. (70) Die Entwicklung weiterer ALK-Inhibitoren fokussierte daher u.a. auf verbesserte Wirksamkeit bei Patienten mit Crizotinib-resistenten ALK-Resistenzmutationen. Aktuell zur Behandlung zugelassene ALK-Inhibitoren der zweiten Generation sind Ceritinib, Alectinib und Brigatinib. Auch nach Anwendung von ALK-Inhibitoren der zweiten Generation entwickeln sich weiterhin Resistenzmutationen: in Tumorgewebe, das aus Biopsien von Patienten mit Progress stammt, wurden bei 53 bis 71 % der Patienten ALK-Resistenzmutationen auch unter den ALK-Inhibitoren der zweiten Generation, Ceritinib, Alectinib und Brigatinib gefunden. (71) Es wurden dabei folgende Mutationen mit absteigender Häufigkeit beobachtet: ALKG1202R, F1174L/C, ALKI1171T und E1210K. (72, 71, 73-76) Bestimmte ALK-Resistenzmutationen, wie z. B. die ALK-Resistenzmutation G1202R, treten unter der Behandlung mit ALK-Inhibitoren der 2. Generation sogar häufiger als unter der Behandlung

mit Crizotinib auf. (71) Bei Progression aufgrund aufgetretender Resistenzmutationen soll ein anderen AKL-TKI verabreicht werden. Lorlatinib zeigt dabei das breiteste Wirkspektrum gegenüber den bekannten Resistenzmutationen, u.a. auch gegen die ALK-Resistenz-mutationen G1202R und die Doppelmutante D1203N+E1210K, gegen die bisher kein anderer zugelassener ALK-Inhibitor gute Wirksamkeit zeigt. (71)

Problematisch unter einer Therapie mit ALK-Inhibitoren ist jedoch neben der Resistenzentwicklung die schlechte ZNS-Wirksamkeit der meisten TKI bei gleichzeitig hohen Inzidenzen an ZNS-Metastasen bei ALK-positiven Patienten.

Klinische Studien bei ALK-positiven Patienten zeigen, dass bereits vor Beginn einer Erstlinientherapie etwa ein Viertel bis ein Drittel der Patienten ZNS-Metastasen aufweisen und die Inzidenzen im Laufe der Erkrankung ständig ansteigen. Bis zu 70 % der Patienten mit ALK-positivem NSCLC entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung ZNS-Metastasen. (6-9) ZNS-Metastasen können in Abhängigkeit von ihrer Lage und Größe schwerwiegende und sehr belastende Symptome verursachen. Zu diesen Symptomen gehören Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, kognitive Störungen, Sprachstörungen, Sehstörungen, Gangstörungen und epileptische Anfälle bis hin zum Delirium. (16, 17)

Sprechen die ZNS-Metastasen nicht ausreichend auf eine Therapie an, kann es auch den Therapiewechsel zu einer Ganzhirnbestrahlung zur Folge haben, was langfristig mit irreversiblen Einschränkungen der Lebensqualität verbunden sein kann. Gerade für das beim ALK-positiven NSCLC durchschnittlich jüngere Patientenkollektiv gilt es die meist irreversiblen und z.T. tödlich verlaufenden Spätfolgen zu vermeiden. (19-22, 15)

Therapieoptionen

Im Anwendungsgebiet des ALK-positiven NSCLC stehen sowohl Wirkstoffe für das NSCLC generell sowie solche mit mutationsspezifischer Zulassung zur Verfügung. Als Behandlungsoptionen für Patienten mit vorbehandeltem, fortgeschrittenem NSCLC sind zum einen die unspezifischen (Chemo-)Therapien Carboplatin (Off-Label verordnungsfähig (77)), Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin und Vinorelbin verfügbar. Mit spezifischer Zulassung entsprechend der Histologie des Tumors oder onkogener Treibermutation stehen

- Afatinib, Erlotinib (bei aktivierenden EGFR-Mutationen),
- Nintedanib und Ramucirumab (inhibieren VEGF aktivierte Stoffwechselwege),
- Nivolumab, Pembrolizumab (Checkpoint-Inhibitoren: inhibieren die Interaktion von Programmed cell death protein 1 PD-1 mit dem Liganden PD-L1 auf Immunzellen und Antigen präsentierenden Zellen),

- Atezolizumab (Checkpoint-Inhibitor, inhibiert die Interaktion von PD-L1 mit den Rezeptoren PD-1 und B7.1),

- Crizotinib, Ceritinib, Alectinib und Brigatinib (bei ALK-positiven Tumoren)

zur Verfügung.

Zytotoxisch wirksame Chemotherapien greifen unselektiv in verschiedene Zellteilungs- und Stoffwechselvorgänge ein. Dies betrifft auch gesunde Zellen, woraus die typischen belastenden Nebenwirkungen der Chemotherapien resultierenden.

Andere bereits zugelassene zielgerichtete Wirkstoffe für die Therapie des NSCLC zeigen keine direkte, spezifische Wirkung an der ALK: die Angiogenese-Inhibitoren Nintedanib und Ramucirumab, die durch Hemmung des VEGF die Tumor-Angiogenese verhindern, die Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Nivolumab und Pembrolizumab, die in die Regulierung der Immunantwort gegen Tumorzellen eingreifen, und die EGFR-spezifischen Wirkstoffe Afatinib und Erlotinib, die für die Therapie ALK-positiver Lungenkarzinome keine Rolle spielen, da ALK-positive, nicht-kleinzellige Lungenkarzinome in der Regel keine EGFR-Mutationen aufweisen.

Die Leitlinien empfehlen für die Zweit- und Drittlinientherapie bzw. Therapie nach Versagen von einem (nicht Crizotinib) bzw. zwei ALK-Inhibitoren vorwiegend einen weiteren ALK-Inhibitor (ggf. auch im Rahmen klinischer Studien). (27) Die aktuelle NCCN-Leitlinie empfiehlt in diesen Fällen bereits Lorlatinib und von den Autoren der ESMO wird Lorlatinib neben Brigatinib als weitere Behandlungsoption aufgeführt. (21, 78)

Das ALK-positive NSCLC bleibt, trotz der bisherigen Fortschritte, aufgrund der Resistenzentwicklung und der schwierigen Therapierbarkeit von ZNS-Metastasen weiterhin eine unheilbare Erkrankung. Lorlatinib erweitert als zugelassener ALK-Inhibitor für Patienten, die unter einem oder mehreren ALK-Inhibitoren der zweiten Generation einen Progress erlitten, das Spektrum der verfügbaren Therapieoptionen um eine effektive Behandlungsoption mit insgesamt handhabbarem Verträglichkeitsprofil. Die Patienten können dank Lorlatinib auch nach Progression unter der Therapie mit vorausgegangenen ALK-Inhibitoren und vorhandenen klinisch problematischen Resistenzmutationen weiterhin mit einer zielgerichteten Therapie behandelt werden und somit eine möglicherweise riskante bzw. weniger wirksame und verträgliche Chemotherapie umgehen.

Wirksamkeit und Verträglichkeit

Das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lorlatinib bei der Behandlung von ALK-positiven NSCLC-Patienten, die bereits mit mehreren ALK-Inhibitoren und z.T. auch mit Chemotherapien vorbehandelt sind, drückt die große Bedeutung von Lorlatinib als eine weitere Therapieoption in dieser Indikation aus. Lorlatinib erweitert als ein weiterer ALK-Inhibitor nicht nur das Therapiespektrum für diese Patienten, sondern zeigt sogar das breiteste

Wirkspektrum gegenüber den bekannten Resistenzmutationen und durch seine ZNS-Gängigkeit ist es auch bei Patienten mit ZNS-Metastasen sehr wirksam und kann das Auftreten solcher hinauszögert.

Die Patienten erfahren eine Verzögerung bzw. Verhinderung der weiteren Progression der Erkrankung, vor allem auch im ZNS, aber auch einen Aufschub im Hinblick auf die finalen Therapieoptionen Chemotherapie bzw. BSC Lorlatinib bietet in verschiedenen Situationen eine zusätzliche wirksame Therapieoption bei:

- Patienten, nach einer (nicht Crizotinib) bzw. zwei vorangegangenen Behandlungen mit ALK-Inhibitoren und einer beliebigen Anzahl an Chemotherapieregimen können, abhängig von der Vortherapie, neben Lorlatinib auch noch mit Alectinib, Ceritinib oder Brigatinib behandelt werden. Hierbei zeigt Lorlatinib jedoch ein erheblich breiteres Wirkspektrum gegenüber Resistenzmutationen (siehe Modul 3 und Modul 2).

- Patienten, nach drei vorangegangenen Behandlungen mit ALK-Inhibitoren und einer beliebigen Anzahl an Chemotherapieregimen können neben Lorlatinib und Brigatinib mit den unspezifisch wirksamen Mono oder Kombichemotherapien oder Best-Supportive-Care behandelt werden. Brigatinib bietet kein so breites Wirkspektrum gegenüber Resistenzmutationen, die während einer Behandlung mit anderen ALK-Inhibitoren aufgetreten sind, wie Lorlatinib. Eine Chemotherapie mit unspezifisch wirksamen Substanzen geht mit einer schlechteren Verträglichkeit und schlechterer Wirksamkeit (vor allem im ZNS) als zielgerichtete ALK-Inhibitoren einher. Lorlatinib bietet diesen sehr stark vortherapierten Patienten, die unter ALK-Inhibitoren progredient waren und zum Großteil bereits Resistenzmutationen entwickelt haben, eine weitere zielgerichtete, verträgliche und relevante Therapieoption die durch die ZNS-Gängigkeit von Lorlatinib auch bei Patienten mit ZNS-Metastasen sehr wirksam ist und das Auftreten solcher hinauszögern kann.

Unter Lorlatinib betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit noch über 60 % nach einem Jahr. Das mediane Überleben betrug in der Kohorte EXP-3B 14,4 Monate. In den beiden Kohorten EXP-4 und EXP-5 wurde das mediane Überleben nicht erreicht, das untere Konfidenzintervall betrug jedoch bereits 14,7 Monate in Kohorte EXP-4 und 9,7 Monate in der nächsten Therapielinie in der Kohorte EXP-5.

Die Intrakranielle Ansprechrate betrug in der Kohorte EXP-3B 41,7 %, in EXP-4 55,6 % und sogar noch ca. 40 % in der Kohorte EXP-5. Ein langes medianes ZNS-Ansprechen wurde ebenfalls beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer intrakraniellen Progression wurde in Kohorte EXP-3 nicht erreicht, das untere Konfidenzintervall betrug jedoch bereits 9,7 Monate. In den beiden Kohorten EXP-4 und EXP-5 war die Zeit bis zur intrakraniellen Progression unter Lorlatinib ebenfalls sehr lang (Median 15,7 bzw. 14,2 Monate in EXP-4 bzw. EXP-5), dies konnte auch in der Population bei Patienten mit ZNS-Metastasen bereits zu Studienbeginn beobachtet werden.

Die gute ZNS-Wirksamkeit resultiert auch in einer Stabilisierung der Symptomatik der Lebensqualität. Die basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und LC13 erhobenen Symptome waren unter Lorlatinib mehrheitlich stabil, bei vielen Symptomen wie Fatigue oder Husten traten sogar Verbesserungen auf. Die Gabe von Lorlatinib resultiert außerdem nicht in einer Verschlechterung der Lebensqualität, die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 waren unter Lorlatinib mehrheitlich stabil. Relativ zu einer Verschlechterung traten sogar vermehrt Verbesserungen bei den Funktionsskalen auf.

Das akzeptable Sicherheitsprofil von Lorlatinib zeigt sich in der geringen Rate an Patienten, die die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen haben. Die UE von besonderem Interesse waren meist von Grad 1 oder von Grad 2 und gut behandelbar.

Lorlatinib in der Gesamtschau

Die Bedeutung von Lorlatinib im Anwendungsgebiet zeigt sich insbesondere gemessen an dem guten und rasch eintretenden intrakraniellen Ansprechen, dem langen Gesamtüberleben, dem progressionsfreien Überleben und der mehrheitlich verbesserten bzw. stabilen Symptomatik bei gleichzeitigen Erhalt der Lebensqualität und einem insgesamt akzeptablen Sicherheitsprofil. Dabei zeigt Lorlatinib eine gute ZNS-Wirksamkeit, das breiteste Wirkspektrum und die beste Wirksamkeit der aktuell zugelassenen ALK-Inhibitoren bei problematischen Resistenzmutationen, wie z.B. G1202R und der Doppelmutanten D1203N+E1210K, die während der Behandlung mit ALK-Inhibitoren der 2. Generation häufiger aufgetreten sind.

Zusammenfassend stellt Lorlatinib aus medizinischen Gründen eine relevante Therapieoption mit insgesamt handhabbarem Nebenwirkungsprofil im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, da ein großer medizinischer Bedarf für Patienten, die unter ALK-Inhibitoren progredient waren und zum Großteil bereits Resistenzmutationen entwickelt haben, bedient werden kann. Zusätzlich ist Lorlatinib durch seine ZNS-Gängigkeit auch bei Patienten mit ZNS-Metastasen sehr gut wirksam und zögert eine intrakranielle Progression hinaus. Die hohe Bedeutung dieser neuen Therapieoption wird auch durch die rasche Aufnahme von Lorlatinib in die Therapieempfehlungen der Leitlinien bestätigt.

Hinsichtlich der vorliegenden Evidenz ist die Aussagesicherheit gemäß den Kriterien im Nutzenbewertungsverfahren zu gering, um in Abwesenheit dramatischer Effekte einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gemäß den Anforderungen der G-BA-VerfO abzuleiten. Im Anwendungsgebiet kann somit für Lorlatinib kein Zusatznutzen belegt werden.

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 4-58: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.	Kein Zusatznutzen belegt.

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.

Bei der Recherche nach Studien zu Lorlatinib zeigte sich, dass die bestverfügbare Evidenz derzeit in Form von einer interventionellen, einarmigen Studie vorliegt. Diese stellt die Grundlage für die Nutzenbewertung des vorliegenden Dossiers zu Lorlatinib sowie auch der Zulassung dar.

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[7], Molenberghs 2010[8]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen

[7] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[8] *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.*

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[9]) 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[10]) 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.

[9] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[10] *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).

Tabelle 4-59: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Quelle
B7461001	Studienbericht (2, 50) Publikationen (43-45) Registereinträge (48, 49, 46, 47)

Studienbericht:

Pfizer. Interim Clinical Study Report: Protocol B7461001. Phase 1/2 Study of PF-06463922 (an ALK/ROS1 Tyrosine Kinase Inhibitor) in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Specific Molecular Alterations. Report Date 22 November 2017. Stand: 11.2017. 2017. (2)

Pfizer. LORLATINIB (PF-06463922). TREATMENT OF ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK)-POSITIVE ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER (NSCLC). EFFICACY UPDATE (02 FEBRUARY 2018 DATA CUTOFF DATE). Stand: 08.2018. 2018. (50)

Studienregistereinträge:

Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01970865. Phase 1/2 Study Of Pf-06463922 (an Alk/ros1 Tyrosine Kinase Inhibitor) In Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer Harboring Specific Molecular Alterations [online]. Stand: 04.01.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01970865 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019. (46)

Pfizer. ICTRP: NCT01970865. Phase 1/2 Study Of Pf-06463922 (an Alk/ros1 Tyrosine Kinase Inhibitor) In Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer Harboring Specific Molecular Alterations [online]. Stand: 14.01.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01970865 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019. (47)

Pfizer. EU Clinical Trials Register: 2013-002620-17. Phase 1/2 study of PF-06463922 (an ALK/ROS1 tyrosine kinase inhibitor) in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring specific molecular alterations [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-002620-17 [Zugriff: 06.05.2019]. 0000. (48)

Pfizer. PharmNet.Bund: 2013-002620-17. Phase 1/2 study of PF-06463922 (an ALK/ROS1 tyrosine kinase inhibitor) in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring specific molecular alterations. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 06.05.2019]. 0000. (49)

Publikationen:

Shaw, A. T., Felip, E., Bauer, T. M., Besse, B., Navarro, A. et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. The Lancet. Oncology 2017; 18(12): 1590-1599. (43)

Solomon, B. J., Besse, B., Bauer, T. M., Felip, E., Soo, R. A. et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. The Lancet. Oncology 2018; 19(12): 1654-1667. (45)

Shaw, A. T., Solomon, B. J., Besse, B., Bauer, T. M., Lin, C.-C. et al. ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2019: JCO1802236. (44)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß§ 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-135 - Lorlatinib zur Behandlung ALK positiven Nicht-Kleinzelligen Lungenkarzinoms. Stand: 21.09.2018. 2018.

2. Pfizer. Interim Clinical Study Report: Protocol B7461001. Phase 1/2 Study of PF-06463922 (an ALK/ROS1 Tyrosine Kinase Inhibitor) in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Specific Molecular Alterations. Report Date 22 November 2017. Stand: 11.2017. 2017.

3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 [online]. Stand: 07/2017. URL: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html [Zugriff: 18.09.2018]. 2017.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Modul 4A - Ceritinib (Zykadia®) Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten, fortgeschrittenen, ALK-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) [online]. Stand: 27.09.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1687/2016-09-27_Modul4A_Ceritinib.pdf [Zugriff: 21.08.2018]. 2016.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Modul 4A - Alectinib (Alecensa®) Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behan-delt wurden. [online]. Stand: 27.04.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1916/2017-04-27_Modul4A_Alectinib.pdf [Zugriff: 21.08.2018]. 2017.

6. Fallet, V., Cadranel, 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.

7. Hida, T., Nokihara, H., Kondo, M., Kim, Y. H., Azuma, K. et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. The Lancet 2017; 390(10089): 29-39.

8. 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. The New England journal of medicine 2014; 371(23): 2167-2177.

9. 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.

10. Costa, D. B., Kobayashi, S., Pandya, S. S., Yeo, W. L., Shen, Z. et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. J Clin Oncol 2011; 29(15): e443-5.

11. Metro, G., Lunardi, G., Floridi, P., Pascali, J. P., Marcomigni, L. et al. CSF Concentration of Crizotinib in Two ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with CNS Metastases Deriving Clinical Benefit from Treatment. J Thorac Oncol 2015; 10(5): e26-7.

12. 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.

13. Ali, A., Goffin, J. R., Arnold, A., Ellis, P. M. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. Current oncology (Toronto, Ont.) 2013; 20(4): e300-6.

14. Owen, S., Souhami, L. The Management of Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer. Frontiers in Oncology 2014; 4: 248.

15. 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.

16. Chamberlain, M. C., Baik, C. S., Gadi, V. K., Bhatia, S., Chow, L. Q. Systemic therapy of brain metastases: non-small cell lung cancer, breast cancer, and melanoma. Neuro-oncology 2017; 19(1): i1-i24.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. Landi, L., Cappuzzo, F. Achievements and future developments of ALK-TKIs in the management of CNS metastases from ALK-positive NSCLC. Transl Lung Cancer Res 2016; 5(6): 579-587.

21. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2019 - January 18, 2019 [online]. Stand: 18.01.2019. URL: http://www.nccn.org/professionals/ [Zugriff: 19.02.2019]. 2019.

22. Shaw, M. G., Ball, D. L. Treatment of brain metastases in lung cancer: strategies to avoid/reduce late complications of whole brain radiation therapy. Current treatment options in oncology 2013; 14(4): 553-67.

23. 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. Journal of Clinical Oncology 2015; 33(9): 1008-1014.

24. 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.

25. Degner, L. F., Sloan, J. A. Symptom distress in newly diagnosed ambulatory cancer patients and as a predictor of survival in lung cancer. Journal of pain and symptom management 1995; 10(6): 423-31.

26. 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.

27. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, Februar 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL [online]. Stand: 02.2018. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_l_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf [Zugriff: 15.05.2018]. 2018.

28. Garon, E. B. Issues surrounding clinical trial endpoints in solid malignancies with a focus on metastatic non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2012; 77(3): 475-81.

29. Plunkett, T. A., Chrystal, K. F., Harper, P. G. Quality of life and the treatment of advanced lung cancer. Clinical lung cancer 2003; 5(1): 28-32.

30. Bridges, J. F., Mohamed, A. F., Finnern, 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.

31. 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.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Alectinib neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: 21.06.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5066/2018-06-21_AM-RL-XII_Alectinib_D-326_TrG.pdf [Zugriff: 23.09.2018]. 2018.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib [online]. Stand: 15.12.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4106/2016-12-15_AM-RL-XII_Crizotinib_D-240_TrG.pdf [Zugriff: 14.05.2018]. 2016.

38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ceritinib (Ablauf der Befristung) [online]. Stand: 16.03.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4249/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_TrG.pdf [Zugriff: 14.05.2018]. 2017.

39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Atezolizumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: 16.03.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4876/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-313_TrG.pdf [Zugriff: 24.09.2018]. 2018.

40. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJufVS). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) - Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist [online]. Stand: 05.2017. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html [Zugriff: 14.02.2019]. 2017.

41. 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.

42. U.S. Department of Health and Human Services (HHS), National Institutes of Health (NIH), National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 [online]. Stand: 06.2010. URL: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf [Zugriff: 24.09.2018]. 2010.

43. Shaw, A. T., Felip, E., Bauer, T. M., Besse, B., Navarro, A. et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. The Lancet. Oncology 2017; 18(12): 1590-1599.

44. Shaw, A. T., Solomon, B. J., Besse, B., Bauer, T. M., Lin, C.-C. et al. ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2019: JCO1802236.

45. Solomon, B. J., Besse, B., Bauer, T. M., Felip, E., Soo, R. A. et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. The Lancet. Oncology 2018; 19(12): 1654-1667.

46. Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01970865. Phase 1/2 Study Of Pf-06463922 (an Alk/ros1 Tyrosine Kinase Inhibitor) In Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer Harboring Specific Molecular Alterations [online]. Stand: 04.01.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01970865 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.

47. Pfizer. ICTRP: NCT01970865. Phase 1/2 Study Of Pf-06463922 (an Alk/ros1 Tyrosine Kinase Inhibitor) In Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer Harboring Specific Molecular Alterations [online]. Stand: 14.01.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01970865 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.

48. Pfizer. EU Clinical Trials Register: 2013-002620-17. Phase 1/2 study of PF-06463922 (an ALK/ROS1 tyrosine kinase inhibitor) in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring specific molecular alterations [online]. URL:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-002620-17 [Zugriff: 06.05.2019]. 0000.

49. Pfizer. PharmNet.Bund: 2013-002620-17. Phase 1/2 study of PF-06463922 (an ALK/ROS1 tyrosine kinase inhibitor) in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring specific molecular alterations. [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 06.05.2019]. 0000.

50. Pfizer. LORLATINIB (PF-06463922). TREATMENT OF ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK)-POSITIVE ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER (NSCLC). EFFICACY UPDATE (02 FEBRUARY 2018 DATA CUTOFF DATE). Stand: 08.2018. 2018.

51. Gridelli, C., Peters, S., Sgambato, A., Casaluce, F., Adjei, A. A. et al. ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. Cancer treatment reviews 2014; 40(2): 300-6.

52. 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.

53. Tumorregister München (TRM). Inzidenz und Mortalität ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [online]. Stand: 21.08.2018. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf [Zugriff: 13.02.2019]. 2018.

54. Zietemann, V., Duell, T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2010; 68(2): 273-277.

55. Schuette, W., Schirmacher, P., Eberhardt, W. E., Fischer, J. R., von der Schulenburg, J. M. et al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2015; 24(8): 1254-61.

56. 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. The New England journal of medicine 2017; 377(9): 829-838.

57. Shaw, A. T., Kim, D. W., Nakagawa, K., Seto, T., Crinò, L. et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. The New England journal of medicine 2013; 368(25): 2385-94.

58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 18.01.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1746/VerfO_2018-11-01_iK-2019-01-18.pdf [Zugriff: 23.01.2019]. 2019.

59. Tumorregister München (TRM). Überleben ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [online]. Stand: 22.08.2018. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf [Zugriff: 11.02.2019]. 2018.

60. Sperduto, P. W., Yang, T. J., Beal, K., Pan, H., Brown, P. D. et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). JAMA oncology 2017; 3(6): 827-831.

61. Kim, D.-W., Tiseo, M., Ahn, M.-J., Reckamp, K. L., Holmskov Hansen, K. et al. Brigatinib (BRG) in patients (pts) with crizotinib (CRZ)-refractory ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): First report of efficacy and safety from a pivotal randomized phase (ph) 2 trial (ALTA). Journal of Clinical Oncology 2016; 34(15_suppl): 9007-9007.

62. Xiang, Z., Chen, J., Zhang, H., Shen, L., Wei, Q. Whole brain radiotherapy-based combined modality treatment of brain metastases from non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of prognostic factors. Oncology research and treatment 2015; 38(1-2): 35-40.

63. AIO, iOMEDICO, AIO-Studien-gGmbH. CRISP - Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients - AIO-TRK-0315 - Interim analysis 2017 - Database cut 30.06.2017. Stand: 30.06.2017. 2017.

64. Mazières, J., Merlio, J.-P., Missy, P., Moro-Sibilot, D., Barlesi, F. Routine molecular profiling of patients with NSCLC – Authors' reply. The Lancet 2016; 388(10049): 1054-1055.

65. Pfizer Pharma GmbH. Crizotinib (XALKORI®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3A: Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen [online]. Stand: 27.06.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1599/2016-06-27_Modul3A_Crizotinib.pdf [Zugriff: 08.02.2019]. 2016.

66. The Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP) and the Network Genomic Medicine (NGM) A Genomics-Based Classification of Human Lung Tumors. Science Translational Medicine 2013; 5(209): 209ra153.

67. Shaw, A. T., Yeap, B. Y., Mino-Kenudson, M., Digumarthy, S. R., Costa, D. B. et al. Clinical features and outcome of patients with non–small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. Journal of clinical oncology 2009; 27(26): 4247-4253.

68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Modul 4A - Crizotinib (XALKORI®) 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 [Zugriff: 19.02.2019]. 2015.

69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Modul 4A - Alectinib (Alecensa®) Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten. [online]. Stand: 21.12.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2246/2017-12-21_Modul4A_Alectinib.pdf [Zugriff: 19.02.2019]. 2017.

70. Doebele, R. C., Pilling, A. B., Aisner, D. L., Kutateladze, T. G., Le, A. T. et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 2012; 18(5): 1472-82.

71. Gainor, J. F., Dardaei, L., Yoda, S., Friboulet, L., Leshchiner, I. et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. Cancer discovery 2016; 6(10): 1118-1133.

72. Friboulet, L., Li, N., Katayama, R., Lee, C. C., Gainor, J. F. et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. Cancer discovery 2014; 4(6): 662-673.

73. Ignatius Ou, S. H., Azada, M., Hsiang, D. J., Herman, J. M., Kain, T. S. et al. Next-generation sequencing reveals a Novel NSCLC ALK F1174V mutation and confirms ALK G1202R mutation confers high-level resistance to alectinib (CH5424802/RO5424802) in ALK-rearranged NSCLC patients who progressed on crizotinib. J Thorac Oncol 2014; 9(4): 549-53.

74. Katayama, R., Shaw, A. T., Khan, T. M., Mino-Kenudson, M., Solomon, B. J. et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. Sci Transl Med 2012; 4(120): 120ra17.

75. Ou, S. H., Greenbowe, J., Khan, Z. U., Azada, M. C., Ross, J. S. et al. I1171 missense mutation (particularly I1171N) is a common resistance mutation in ALK-positive NSCLC patients who have progressive disease while on alectinib and is sensitive to ceritinib. Lung Cancer 2015; 88(2): 231-4.

76. Toyokawa, G., Hirai, F., Inamasu, E., Yoshida, T., Nosaki, K. et al. Secondary mutations at I1171 in the ALK gene confer resistance to both Crizotinib and Alectinib. J Thorac Oncol 2014; 9(12): e86-7.

77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am: 05.01.2019 [online]. Stand: 05.01.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-518/AM-RL-VI-Off-label-2019-01-05.pdf [Zugriff: 04.03.2019]. 2019.

78. Planchard, D., Hellmann, M. D., Peters, S., Popat, S., Kerr, K. et al. ESMO Guidelines Committee - Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for

diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology 2018; 29(Supplement_4): iv192-iv237.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

[11] 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

Datenbankname	*MEDLINE*®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	06.08.2018
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identfying randomized trials in MEDLINE®: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut und entsprechend auf ProQuest® übertragen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.

S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	Lorlatinib*	54°
S2	lorviqua*	0°
S3	PF-6463922	0°
S4	PF6463922	0°
S5	"PF 6463922"	0°
S6	PF-06463922	29°
S7	PF06463922	2°
S8	"PF 06463922"	29°
S9	1454846-35-5	0°
S10	S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	74°
S11	ti(randomized) OR ab(randomized)	535.704*
S12	ti(randomly) OR ab(randomly)	295.179*
S13	ti(placebo) OR ab(placebo)	196.475*
S14	ti(trial)	248.318*
S15	MESH.EXACT("Clinical Trials as Topic")	184.331*
S16	rtype.exact("Clinical Trial, Phase III")	14.003*
S17	rtype.exact("Controlled Clinical Trial")	92.540*
S18	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	465.696*
S19	S18 OR S17 OR S16 OR S15 OR S14 OR S13 OR S12 OR S11	1.222.794*
S20	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")	4.481.340*
S21	S19 NOT S20	1.127.767*
S22	S21 AND S10	5°

* 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.

Datenbankname	*MEDLINE®*
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	18.02.2019
Zeitsegment	06.08.2018 bis 18.02.2019
Suchfilter	Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identfying randomized trials in MEDLINE®: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut und entsprechend auf ProQuest® übertragen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.

S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	Lorlatinib*	79°
S2	lorviqua*	0°
S3	PF-6463922	0°
S4	PF6463922	0°
S5	"PF 6463922"	0°
S6	PF-06463922	31°
S7	PF06463922	2°
S8	"PF 06463922"	31°
S9	1454846-35-5	0°
S10	S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	99°
S11	ti(randomized) OR ab(randomized)	558315*
S12	ti(randomly) OR ab(randomly)	306195*
S13	ti(placebo) OR ab(placebo)	201569*
S14	ti(trial)	259763*
S15	MESH.EXACT("Clinical Trials as Topic")	186051*
S16	rtype.exact("Clinical Trial, Phase III")	14656*
S17	rtype.exact("Controlled Clinical Trial")	92916*
S18	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	476394*
S19	S18 OR S17 OR S16 OR S15 OR S14 OR S13 OR S12 OR S11	1260381*
S20	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")	4548943*
S21	S19 NOT S20	1161607*
S22	S21 AND S10	7°
S23	S22 AND ud(>20180806)	3°

* 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.

Datenbankname	*MEDLINE*®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	06.05.2019
Zeitsegment	18.02.2019 bis 06.05.2019
Suchfilter	Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identfying randomized trials in MEDLINE®: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut und entsprechend auf ProQuest® übertragen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.

S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	Lorlatinib*	90°
S2	lorviqua*	0°
S3	PF-6463922	0°
S4	PF6463922	0°
S5	"PF 6463922"	0°
S6	PF-06463922	31°
S7	PF06463922	2°
S8	"PF 06463922"	31°
S9	1454846-35-5	0°
S10	S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	110°
S11	ti(randomized) OR ab(randomized)	567852*
S12	ti(randomly) OR ab(randomly)	310875*
S13	ti(placebo) OR ab(placebo)	203612*
S14	ti(trial)	264642*
S15	MESH.EXACT("Clinical Trials as Topic")	186879*
S16	rtype.exact("Clinical Trial, Phase III")	15005*
S17	rtype.exact("Controlled Clinical Trial")	93056*
S18	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	481488*
S19	S18 OR S17 OR S16 OR S15 OR S14 OR S13 OR S12 OR S11	1276151*
S20	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")	4577373*
S21	S19 NOT S20	1175880*
S22	S21 AND S10	8°
S23	S22 AND ud(>20190218)	2°

* 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.

Datenbankname	*CENTRAL*
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	06.05.2019
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Einschränkung: Trials Suche in „ALL TEXT“

#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	Lorlatinib* (Word variations have been searched)	17
#2	lorviqua* (Word variations have been searched)	0
#3	PF-6463922 (Word variations have been searched)	0
#4	PF6463922 (Word variations have been searched)	0
#5	“PF 6463922” (Word variations have been searched)	0
#6	PF-06463922 (Word variations have been searched)	5
#7	PF06463922 (Word variations have been searched)	0
#8	“PF 06463922” (Word variations have been searched)	5
#9	"1454846-35-5" (Word variations have been searched)	0
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	19
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 in Trials	19

Datenbankname	*Embase*®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	06.08.2018
Zeitsegment	Embase®: Keine zeitliche Begrenzung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 – *Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity*: Syntax wurde von http://osh.cochrane.org/embase übernommen (*best optimization of sensitivity and specificity*). Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	Lorlatinib*	247°
S2	lorviqua*	0°
S3	PF-6463922	1°
S4	PF6463922	0°
S5	“PF 6463922”	1°
S6	PF-06463922	118°
S7	PF06463922	6°
S8	“PF 06463922”	118°
S9	1454846-35-5	235°
S10	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9	295°
S11	ti(random*) OR ab(random*)	1.326.955*
S12	ti(placebo*) OR ab(placebo*)	279.949*
S13	ti(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*)	194.464*
S14	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	360.247*
S15	S11 OR S12 OR S13 OR S14	1.579.378*
S16	S10 AND S15	22°

* 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.

Datenbankname	*Embase*®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	18.02.2019
Zeitsegment	06.08.2018 bis 18.02.2019
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 – *Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity*: Syntax wurde von http://osh.cochrane.org/embase übernommen (*best optimization of sensitivity and specificity*). Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	Lorlatinib*	336°
S2	lorviqua*	0°
S3	PF-6463922	1°
S4	PF6463922	0°
S5	“PF 6463922”	1°
S6	PF-06463922	124°
S7	PF06463922	6°
S8	“PF 06463922”	124°
S9	1454846-35-5	318°
S10	S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	384°
S11	ti(random*) OR ab(random*)	1388684*
S12	ti(placebo*) OR ab(placebo*)	289659*
S13	ti(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*)	200336*
S14	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	368527*
S15	S14 OR S13 OR S12 OR S11	1645320*
S16	S10 AND S15	26°
S17	(S16 AND ud(>20180806))	5°

* 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.

Datenbankname	*Embase*®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	06.05.2019	
Zeitsegment	18.02.2019 bis 06.05.2019	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 – *Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity*: Syntax wurde von http://osh.cochrane.org/embase übernommen (*best optimization of sensitivity and specificity*). Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	Lorlatinib*	372°
S2	lorviqua*	0°
S3	PF-6463922	1°
S4	PF6463922	0°
S5	“PF 6463922”	1°
S6	PF-06463922	129°
S7	PF06463922	6°
S8	“PF 06463922”	129°
S9	1454846-35-5	354°
S10	S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	420°
S11	ti(random*) OR ab(random*)	1414976*
S12	ti(placebo*) OR ab(placebo*)	293424*
S13	ti(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*)	202581*
S14	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	371852*
S15	S14 OR S13 OR S12 OR S11	1673189*
S16	S10 AND S15	26°
S17	S16 AND ud(>20190218)	0°
* 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

Datenbankname	*MEDLINE*®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	06.08.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keinen	
S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	Lorlatinib*	54°
S2	lorviqua*	0°
S3	PF-6463922	0°
S4	PF6463922	0°
S5	“PF 6463922”	0°
S6	PF-06463922	29°
S7	PF06463922	2°
S8	“PF 06463922”	29°
S9	1454846-35-5	0°
S10	S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	74°

* 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.

Datenbankname	*MEDLINE*®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	18.02.2019	
Zeitsegment	06.08.2018 bis 18.02.2019	
Suchfilter	Keinen	
S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	Lorlatinib*	79°
S2	lorviqua*	0°
S3	PF-6463922	0°
S4	PF6463922	0°
S5	"PF 6463922"	0°
S6	PF-06463922	31°
S7	PF06463922	2°
S8	"PF 06463922"	31°
S9	1454846-35-5	0°
S10	S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	99°
S11	(S10 AND ud(>20180806))	42°
* 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.		

Datenbankname	*MEDLINE*®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	06.05.2019	
Zeitsegment	18.02.2019 bis 06.05.2019	
Suchfilter	Keinen	
S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	Lorlatinib*	90°
S2	lorviqua*	0°
S3	PF-6463922	0°
S4	PF6463922	0°
S5	("PF 6463922")	0°
S6	PF-06463922	31°
S7	PF06463922	2°
S8	"PF 06463922"	31°
S9	1454846-35-5	0°
S10	S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	110°
S11	S10 AND ud(>20190218)	31°
* 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.		

Datenbankname	The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR: Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Editorials), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Special Collections, Cochrane Clinical Answers)	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	06.05.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Suche in „ALL TEXT“	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	Lorlatinib* (Word variations have been searched)	17
#2	lorviqua* (Word variations have been searched)	0
#3	PF-6463922 (Word variations have been searched)	0
#4	PF6463922 (Word variations have been searched)	0
#5	“PF 6463922” (Word variations have been searched)	0
#6	PF-06463922 (Word variations have been searched)	5
#7	PF06463922 (Word variations have been searched)	0
#8	“PF 06463922” (Word variations have been searched)	5
#9	"1454846-35-5" (Word variations have been searched)	0
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	19

Datenbankname	*Embase*®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	30.08.2018	
Zeitsegment	Keine zeitliche Begrenzung	
Suchfilter	Keinen	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	Lorlatinib*	259°
S2	lorviqua*	0°
S3	PF-6463922	1°
S4	PF6463922	0°
S5	“PF 6463922”	1°
S6	PF-06463922	119°
S7	PF06463922	6°
S8	“PF 06463922”	119°
S9	1454846-35-5	246°
S10	S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	307°
* 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.		

Datenbankname	*Embase*®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	18.02.2019	
Zeitsegment	30.08.2018 bis 18.02.2019	
Suchfilter	Keinen	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	Lorlatinib*	336°
S2	lorviqua*	0°
S3	PF-6463922	1°
S4	PF6463922	0°
S5	“PF 6463922”	1°
S6	PF-06463922	124°
S7	PF06463922	6°
S8	“PF 06463922”	124°
S9	1454846-35-5	318°
S10	S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	384°
S11	S10 AND ud(>20180830)	120°
* 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.		

Datenbankname	*Embase*®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	06.05.2019	
Zeitsegment	18.02.2019 bis 06.05.2019	
Suchfilter	Keinen	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	Lorlatinib*	372°
S2	lorviqua*	0°
S3	PF-6463922	1°
S4	PF6463922	0°
S5	“PF 6463922”	1°
S6	PF-06463922	129°
S7	PF06463922	6°
S8	“PF 06463922”	129°
S9	1454846-35-5	354°
S10	S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	420°
S11	S10 AND ud(>20190218)	58°
* 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-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Studienregister	*clinicaltrials.gov*
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	06.05.2019
Suchstrategie	(Lorlatinib OR lorviqua OR PF-6463922 OR PF6463922 OR “PF 6463922” OR PF-06463922 OR PF06463922 OR “PF 06463922” OR 1454846-35-5) [Other Terms]
Treffer	21

Studienregister	*EU Clinical Trials Register*
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	06.05.2019
Suchstrategie	(Lorlatinib OR lorviqua OR PF-6463922 OR PF6463922 OR "PF 6463922" OR PF-06463922 OR PF06463922 OR "PF 06463922" OR 1454846-35-5) [All Fields]
Treffer	3

Studienregister	*International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	06.05.2019
Suchstrategie	(Lorlatinib OR lorviqua OR PF-6463922 OR PF6463922 OR PF 6463922 OR PF-06463922 OR PF06463922 OR PF 06463922 OR 1454846-35-5) [Intervention]
Treffer	35 Einträge zu 22 Studien

Studienregister	*PharmNet.Bund*
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	06.05.2019
Suchstrategie	**Suche in „Textfelder“ „Active Substance“ und „Product Name/Code“:** Suche A: Lorlatinib ODER lorviqua ODER PF-6463922: 1 Treffer Suche B: PF6463922 ODER PF 6463922 ODER PF-06463922: 2 Treffer Suche C: PF06463922 ODER PF 06463922 ODER 1454846-35-5: 2 Treffer **Suche in „CAS-number“:** Suche D: 1454846-35-5:
Treffer	Suche A: 1 Treffer Suche B: 2 Treffer Suche C: 2 Treffer Suche D: 0 Treffer 5 Treffer, die sich auf 2 Studien beziehen

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

Studienregister	*clinicaltrials.gov*
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	06.05.2019
Suchstrategie	(Lorlatinib OR lorviqua OR PF-6463922 OR PF6463922 OR "PF 6463922" OR PF-06463922 OR PF06463922 OR "PF 06463922" OR 1454846-35-5) [Other Terms]
Treffer	21

Studienregister	*EU Clinical Trials Register*
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	06.05.2019
Suchstrategie	(Lorlatinib OR lorviqua OR PF-6463922 OR PF6463922 OR "PF 6463922" OR PF-06463922 OR PF06463922 OR "PF 06463922" OR 1454846-35-5) [All Fields]
Treffer	3

Studienregister	*International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	06.05.2019
Suchstrategie	(Lorlatinib OR lorviqua OR PF-6463922 OR PF6463922 OR PF 6463922 OR PF-06463922 OR PF06463922 OR PF 06463922 OR 1454846-35-5) [Intervention]
Treffer	35 Einträge zu 22 Studien

Studienregister	*PharmNet.Bund*
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	06.05.2019
Suchstrategie	**Suche in „Textfelder“ „Active Substance“ und „Product Name/Code“:** Suche A: Lorlatinib ODER lorviqua ODER PF-6463922: 1 Treffer Suche B: PF6463922 ODER PF 6463922 ODER PF-06463922: 2 Treffer Suche C: PF06463922 ODER PF 06463922 ODER 1454846-35-5: 2 Treffer **Suche in „CAS-number“:** Suche D: 1454846-35-5:
Treffer	Suche A: 1 Treffer Suche B: 2 Treffer Suche C: 2 Treffer Suche D: 0 Treffer 5 Treffer, die sich auf 2 Studien beziehen

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

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Romero, D. Lung cancer: First-in-man phase I trial with lorlatinib. Nature reviews. Clinical oncology 2018; 15(1): 7.	**A5**

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

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Chabrol, A., Mayenga, M., Hamid, A. M., Friard, S., Salvator, H. et al. Lorlatinib - Induced pulmonary arterial hypertension. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 2018; 120: 60-61.	A7
2	De Carlo, E., Del Savio, M. C., Polesel, J., Da Ros, V., Berto, E. et al. Outcomes of ALK positive lung cancer Patients treated with crizotinib or second-generation ALK inhibitor: A monoinstitutional experience. Oncotarget 2018; 9(20): 15340-15349.	A4 für Lorlatinib
3	Duruisseaux, M., Besse, B., Cadranel, J., Pérol, M., Mennecier, B. et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): A French nationwide cohort retrospective study. Oncotarget 2017; 8(13): 21903-21917.	A7 für Lorlatinib
4	Gajdosik, Z. Lorlatinib. Drugs of the Future 2016; 41(12): 715-723.	A7
5	García-Muñoz, C., Rodríguez-Quesada, P. P., Ferrari-Piquero, J. M. Use of oral antineoplastic in special situations in a third level hospital: Real life results. Farmacia Hospitalaria 2018; 42(1): 5-9.	A7
6	Lin, J. J., Zhu, V. W., Yoda, S., Yeap, B. Y., Schrock, A. B. et al. Impact of EML4-ALK Variant on Resistance Mechanisms and Clinical Outcomes in ALK-Positive Lung Cancer. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2018; 36(12): 1199-1206.	A5
7	Lorlatinib in NSCLC: Robust Efficacy Seen. Cancer discovery 2017; 7(12): 1360-1361.	A7
8	Romero, D. Lung cancer: First-in-man phase I trial with lorlatinib. Nature reviews. Clinical oncology 2018; 15(1): 7.	A7
9	Schmid, S., Gautschi, O., Rothschild, S., Mark, M., Froesch, P. et al. Clinical Outcome of ALK-Positive Non–Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients with De Novo EGFR or KRAS Co-Mutations Receiving Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). Journal of Thoracic Oncology 2017; 12(4): 681-688.	A4 für Lorlatinib

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
Clinicaltrials.gov			
[1]	ClinicalTrials.gov: NCT03726333	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03726333. Hepatic Impairment Study for Lorlatinib in Cancer Patients [online]. Stand: 30.11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03726333 [Zugriff: 06.05.2019]. 2018.	**A5**
[2]	ClinicalTrials.gov: NCT03612154	National Cancer Center, K. ClinicalTrials.gov: NCT03612154. Study of Lorlatinib in ROS1 Rearranged NSCLC [online]. Stand: 21.03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03612154 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A5**
[3]	ClinicalTrials.gov: NCT03505554	University of Milano, B., Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03505554. A Study of Oral Lorlatinib in Patients With Relapsed ALK Positive Lymphoma [online]. Stand: 17.04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505554 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A5**
[4]	ClinicalTrials.gov: NCT03542305	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03542305. Lorlatinib Renal Impairment Study [online]. Stand: 14.03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03542305 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A5**
[5]	ClinicalTrials.gov: NCT03727477	Intergroupe Francophone de Cancerologie, T., Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03727477. Efficacy of Treatment Sequences in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Receiving Lorlatinib [online]. Stand: 01.11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03727477 [Zugriff: 06.05.2019]. 2018.	**A5**
[6]	ClinicalTrials.gov: NCT03439215	Fondazione Ricerca, T., Clinical Research Technology, S. r. l. ClinicalTrials.gov: NCT03439215. PF-06463922 for Crizotinib Pretreated ROS1 Positive Non-small-cell Lung Cancer [online]. Stand: 30.01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439215 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019	**A5**
[7]	ClinicalTrials.gov: NCT03184168	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03184168. Single-dose Study of [14C]Lorlatinib (PF-06463922) Metabolism In Healthy Male Volunteers [online]. Stand: 12.09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184168 [Zugriff: 06.05.2019]. 2017.	**A5**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[8]	ClinicalTrials.gov: NCT03178071	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03178071. Expanded Access For Lorlatinib For Patients With Non Small Cell Lung Cancer ALK Positive or ROS1 Positive [online]. Stand: 06.05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178071 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A5**
[9]	ClinicalTrials.gov: NCT03107988	New Approaches to Neuroblastoma Therapy, C., Pfizer, University of Southern, C., Solving Kids' Cancer, U. E., Children's Neuroblastoma Cancer, F. et al. ClinicalTrials.gov: NCT03107988. Study of Lorlatinib (PF-06463922) [online]. Stand: 20.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03107988 [Zugriff: 06.05.2019]. 2018.	**A5**
[10]	ClinicalTrials.gov: NCT03052608	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03052608. A Study Of Lorlatinib Versus Crizotinib In First Line Treatment Of Patients With ALK-Positive NSCLC [online]. Stand: 30.04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03052608 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A1**
[11]	ClinicalTrials.gov: NCT02927340	Massachusetts General, H. ClinicalTrials.gov: NCT02927340. A Study of Lorlatinib in Advanced ALK and ROS1 Rearranged Lung Cancer With CNS Metastasis in the Absence of Measurable Extracranial Lesions [online]. Stand: 12.06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927340 [Zugriff: 06.05.2019]. 2018.	**A5**
[12]	ClinicalTrials.gov: NCT02838264	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02838264. A Study To Evaluate The Effect Of Itraconazole On Pharmacokinetics Of PF-06463922 In Healthy Volunteers [online]. Stand: 15.05.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02838264 [Zugriff: 06.05.2019]. 2017.	**A1**
[13]	ClinicalTrials.gov: NCT02804399	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02804399. A Study To Evaluate The Effect Of Rifampin On Pharmacokinetics Of PF-06463922 In Healthy Volunteers [online]. Stand: 25.01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02804399 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019	**A1**
[14]	ClinicalTrials.gov: NCT03127618	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03127618. Lorlatinib - PF-06463922 [online]. Stand: 17.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03127618 [Zugriff: 06.05.2019]. 2018.	**A5**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[15]	ClinicalTrials.gov: NCT02569554	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02569554. PPI And Food Effect Study For PF-06463922 In Healthy Volunteers [online]. Stand: 17.05.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569554 [Zugriff: 06.05.2019]. 2016.	**A1**
[16]	ClinicalTrials.gov: NCT02564562	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02564562. A Study To Investigate The Absorption, Distribution, Metabolism, And Excretion Of [14c]PF-06463922 In Healthy Male Volunteers [online]. Stand: 04.12.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564562 [Zugriff: 06.05.2019]. 2015.	**A5**
[17]	ClinicalTrials.gov: NCT02584634	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02584634. Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Avelumab In Combination With Either Crizotinib Or PF-06463922 In Patients With NSCLC. (Javelin Lung 101) [online]. Stand: 30.04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584634 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A5**
[18]	ClinicalTrials.gov: NCT01970865	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01970865. A Study Of PF-06463922 An ALK/ROS1 Inhibitor In Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer With Specific Molecular Alterations [online]. Stand: 04.01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970865 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A5**
[19]	ClinicalTrials.gov: NCT03737994	National Cancer, I. ClinicalTrials.gov: NCT03737994. Biomarker/ALK Inhibitor Combinations in Treating Patients With Stage IV ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer (The NCI-NRG ALK Master Protocol) [online]. Stand: 01.05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737994 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A7**
[20]	ClinicalTrials.gov: NCT03833934	Addario Lung Cancer Medical, I., Dana-Farber Cancer, I. ClinicalTrials.gov: NCT03833934. Study of Plasma NGS for Assessment, Characterization, Evaluation of Patients With ALK Resistance [online]. Stand: 07.02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833934 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A5**
[21]	ClinicalTrials.gov: NCT03909971	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03909971. A Study of Lorlatinib in ALK Inhibitor-Treated ALK-Positive NSCLC in China [online]. Stand: 03.05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03909971 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A5**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ICTRP			
[22]	ICTRP: KCT0003338	Hospital. ICTRP: KCT0003338. A phase II study of Lorlatinib in ROS1-rearranged advanced NSCLC [online]. Stand: 11.03.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003338 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A5**
[23]	ICTRP: NCT03737994	NCI. ICTRP: NCT03737994. A Biomarker-Driven Protocol for Previously Treated ALK-Positive NSCLC Patients: The NCI-NRG ALK Master Protocol [online]. Stand: 29.04.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737994 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A7**
[24]	ICTRP: NTR7565	Maastricht University Medical Center. ICTRP: NTR7565. Lorlatinib neurocognitive adverse events: how to improve patient care - lorlatinib neurocognitief [online]. Stand: 29.04.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR7565 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019	**A5**
[25]	ICTRP: NCT03726333	Pfizer. ICTRP: NCT03726333. A Phase 1 Study To Evaluate The Effect Of Hepatic Impairment On The Pharmacokinetics And Safety Of Lorlatinib In Advanced Cancer Patients [online]. Stand: 10.12.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03726333 [Zugriff: 06.05.2019]. 2018	**A5**
[26]	ICTRP: NCT03612154	National Cancer Center. ICTRP: NCT03612154. A Phase II Study of Lorlatnib in ROS1 Rearranged Advanced NSCLC [online]. Stand: 01.04.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03612154 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019	**A5**
[27]	ICTRP: NCT03542305	Pfizer. ICTRP: NCT03542305. A Phase 1, Single Dose Open-label Study To Evaluate The Pharmacokinetics Of Lorlatinib In Subjects With Impaired Renal Function [online]. Stand: 25.03.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03542305 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A5**
[28]	ICTRP: NCT03505554	University of Milano Bicocca. ICTRP: NCT03505554. A Phase 2 Open Label Study of Oral Lorlatinib in Patients With Relapsed ALK Positive Lymphoma Previously Treated With ALK Inhibitors (CRU3) [online]. Stand: 24.04.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03505554 [Zugriff: 06.02.2019]. 2019.	**A5**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[29]	ICTRP: NCT03439215	Fondazione Ricerca Traslazionale. ICTRP: NCT03439215. PF-06463922 for Crizotinib Pretreated ROS1 Positive Non-small-cell Lung Cancer: a Phase II Trial (PFROST) [online]. Stand: 11.02.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03439215 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019	**A5**
[30]	ICTRP: CTRI/2018/01/011325	Pfizer. ICTRP: CTRI/2018/01/011325. A Phase 3, randomized, open label study of Lorlatinib (PF 06463922) monotherapy versus Crizotinib monotherapy in the first line treatment of patients with advanced ALK positive non small cell lung cancer [online]. Stand: 24.04.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011325 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A1**
[31]	ICTRP: NCT03178071	Pfizer. ICTRP: NCT03178071. AN EXPANDED ACCESS PROTOCOL FOR LORLATINIB FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER HARBORING SPECIFIC MOLECULAR ALTERATIONS [online]. Stand: 08.04.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03178071 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A5**
[32]	ICTRP: NCT03184168	Pfizer. ICTRP: NCT03184168. A Phase 1 Open-label, Radiolabeled, Single-dose Study To Investigate The Metabolism Of [14c]Lorlatinib (Pf-06463922) In Healthy Male Volunteers [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03184168 [Zugriff: 06.05.2019]. 2017.	**A5**
[33]	ICTRP: NCT03127618	Pfizer. ICTRP: NCT03127618. Lorlatinib - PF-06463922 [online]. Stand: 24.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03127618 [Zugriff: 06.05.2019]. 2018.	**A5**
[34]	ICTRP: NCT03107988	New Approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium. ICTRP: NCT03107988. Phase 1 Study of Lorlatinib (PF-06463922), an Oral Small Molecule Inhibitor of ALK/ROS1, for Patients With ALK-Driven Relapsed or Refractory Neuroblastoma [online]. Stand: 27.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03107988 [Zugriff: 06.05.2019]. 2017.	**A5**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[35]	ICTRP: NCT03052608	Pfizer. ICTRP: NCT03052608. A PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF LORLATINIB (PF-06463922) MONOTHERAPY VERSUS CRIZOTINIB MONOTHERAPY IN THE FIRST-LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED ALK-POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 29.04.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03052608 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A1**
[36]	ICTRP: NCT02927340	Massachusetts General Hospital. ICTRP: NCT02927340. A Phase II Study of Lorlatinib (PF-06463922) in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) and ROS Proto-Oncogene 1 (ROS1) Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Central Nervous System (CNS) Metastasis in the Absence of Measurable Extracranial Lesions [online]. Stand: 25.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02927340 [Zugriff: 06.05.2019]. 2018	**A5**
[37]	ICTRP: NCT02838264	Pfizer. ICTRP: NCT02838264. Phase 1, Open-label, Fixed Sequence, 2-period Study To Investigate The Effect Of Multiple Doses Of Itraconazole On The Pharmacokinetics Of Single Dose Pf-06463922 In Healthy Volunteers In The Fasted Condition [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02838264 [Zugriff: 06.05.2019]. 2017.	**A1**
[38]	ICTRP: NCT02804399	Pfizer. ICTRP: NCT02804399. A Phase One, Open Label, Two-Period, Two-Treatment, Fixed Sequence, Cross-Over Study To Estimate The Effect Of Multiple Dose Rifampin On The Single Dose Pharmacokinetics Of PF-06463922 In Healthy Volunteers [online]. Stand: 14.11.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02804399 [Zugriff: 06.05.2019]. 2016.	**A1**
[39]	ICTRP: NCT02584634	Pfizer. ICTRP: NCT02584634. A PHASE 1B/2, OPEN-LABEL, DOSE-FINDING STUDY TO EVALUATE SAFETY, EFFICACY, PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH EITHER CRIZOTINIB OR PF-06463922 IN PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 08.04.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584634 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A5**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[40]	ICTRP: NCT02569554	Pfizer. ICTRP: NCT02569554. A Phase 1, Randomized, Crossover, Open-Label, 4 Period Study In Healthy Volunteers To Demonstrate The Lack Of Effect Of Rabeprazole And Food On The Pharmacokinetics Of PF-06463922 And To Assess The Relative Bioavailability Of Oral Solution To The Tablet Formulation Of PF-06463922 [online]. Stand: 23.05.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02569554 [Zugriff: 06.05.2019]. 2016.	**A1**
[41]	ICTRP: NCT02564562	Pfizer. ICTRP: NCT02564562. A Phase 1 Open-Label, Radiolabeled, Single-Dose Study To Investigate The Absorption, Distribution, Metabolism, And Excretion Of [14c]PF-06463922 In Healthy Male Volunteers [online]. Stand: 14.12.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564562 [Zugriff: 06.05.2019]. 2015.	**A5**
[42]	ICTRP: NCT01970865	Pfizer. ICTRP: NCT01970865. Phase 1/2 Study Of Pf-06463922 (an Alk/ros1 Tyrosine Kinase Inhibitor) In Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer Harboring Specific Molecular Alterations [online]. Stand: 14.01.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01970865 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A5**
[43]	ICTRP: NCT03909971	16. Pfizer. ICTRP: NCT03909971. A PHASE 2, MULTI-CENTER, OPEN-LABEL, DUAL-COHORT STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LORLATINIB(PF-06463922) MONOTHERAPY IN ALK INHIBITOR-TREATED LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC ALK-POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS IN CHINA [online]. Stand: 23.04.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03909971 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A5**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
EU-CTR			
[44]	EU Clinical Trials Register: 2016-003315-35	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2016-003315-35. A Phase 3, randomized, open-label study of lorlatinib (PF-06463922) monotherapy versus crizotinib monotherapy in the first-line treatment of patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003315-35 [Zugriff: 06.05.2019]. 0000	**A1**
[45]	EU Clinical Trials Register: 2013-002620-17	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2013-002620-17. Phase 1/2 study of PF-06463922 (an ALK/ROS1 tyrosine kinase inhibitor) in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring specific molecular alterations [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002620-17 [Zugriff: 06.05.2019]. 0000	**A5**
[46]	EU Clinical Trials Register: 2015-001879-43	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2015-001879-43. A Phase 1b/2, Open-Label, Dose-Finding Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Avelumab (MSB0010718C) in Combination with Either Crizotinib or PF-06463922 in Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001879-43 [Zugriff: 06.05.2019]. 0000	**A5**
PharmNet.Bund – Klinische Prüfung			
[47]	PharmNet.Bund: EUCTR2013-002620-17	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: EUCTR2013-002620-17. Phase 1/2 study of PF-06463922 (an ALK/ROS1 tyrosine kinase inhibitor) in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring specific molecular alterations. 2013-002620-17 0000.	**A5**
[48]	PharmNet.Bund: EUCTR2016-003315-35	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: EUCTR2016-003315-35. A Phase 3, randomized, open-label study of lorlatinib (PF-06463922) monotherapy versus crizotinib monotherapy in the first-line treatment of patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer. 2016-003315-35 0000.	**A1**

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
[1]	ClinicalTrials.gov: NCT03726333	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03726333. Hepatic Impairment Study for Lorlatinib in Cancer Patients [online]. Stand: 30.11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03726333 [Zugriff: 06.05.2019]. 2018.	**A1**
[2]	ClinicalTrials.gov: NCT03612154	National Cancer Center, K. ClinicalTrials.gov: NCT03612154. Study of Lorlatinib in ROS1 Rearranged NSCLC [online]. Stand: 21.03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03612154 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A1**
[3]	ClinicalTrials.gov: NCT03505554	University of Milano, B., Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03505554. A Study of Oral Lorlatinib in Patients With Relapsed ALK Positive Lymphoma [online]. Stand: 17.04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505554 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A1**
[4]	ClinicalTrials.gov: NCT03542305	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03542305. Lorlatinib Renal Impairment Study [online]. Stand: 14.03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03542305 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A1**
[5]	ClinicalTrials.gov: NCT03727477	Intergroupe Francophone de Cancerologie, T., Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03727477. Efficacy of Treatment Sequences in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Receiving Lorlatinib [online]. Stand: 01.11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03727477 [Zugriff: 06.05.2019]. 2018.	**A7**
[6]	ClinicalTrials.gov: NCT03439215	Fondazione Ricerca, T., Clinical Research Technology, S. r. l. ClinicalTrials.gov: NCT03439215. PF-06463922 for Crizotinib Pretreated ROS1 Positive Non-small-cell Lung Cancer [online]. Stand: 30.01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439215 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019	**A1**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[7]	ClinicalTrials.gov: NCT03184168	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03184168. Single-dose Study of [14C]Lorlatinib (PF-06463922) Metabolism In Healthy Male Volunteers [online]. Stand: 12.09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184168 [Zugriff: 06.05.2019]. 2017.	**A1**
[8]	ClinicalTrials.gov: NCT03178071	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03178071. Expanded Access For Lorlatinib For Patients With Non Small Cell Lung Cancer ALK Positive or ROS1 Positive [online]. Stand: 06.05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178071 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A7**
[9]	ClinicalTrials.gov: NCT03107988	New Approaches to Neuroblastoma Therapy, C., Pfizer, University of Southern, C., Solving Kids' Cancer, U. E., Children's Neuroblastoma Cancer, F. et al. ClinicalTrials.gov: NCT03107988. Study of Lorlatinib (PF-06463922) [online]. Stand: 20.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03107988 [Zugriff: 06.05.2019]. 2018.	**A1**
[10]	ClinicalTrials.gov: NCT03052608	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03052608. A Study Of Lorlatinib Versus Crizotinib In First Line Treatment Of Patients With ALK-Positive NSCLC [online]. Stand: 30.04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03052608 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A1**
[11]	ClinicalTrials.gov: NCT02927340	Massachusetts General, H. ClinicalTrials.gov: NCT02927340. A Study of Lorlatinib in Advanced ALK and ROS1 Rearranged Lung Cancer With CNS Metastasis in the Absence of Measurable Extracranial Lesions [online]. Stand: 12.06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927340 [Zugriff: 06.05.2019]. 2018.	**A7**
[12]	ClinicalTrials.gov: NCT02838264	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02838264. A Study To Evaluate The Effect Of Itraconazole On Pharmacokinetics Of PF-06463922 In Healthy Volunteers [online]. Stand: 15.05.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02838264 [Zugriff: 06.05.2019]. 2017.	**A1**
[13]	ClinicalTrials.gov: NCT02804399	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02804399. A Study To Evaluate The Effect Of Rifampin On Pharmacokinetics Of PF-06463922 In Healthy Volunteers [online]. Stand: 25.01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02804399 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019	**A1**
[14]	ClinicalTrials.gov: NCT03127618	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03127618. Lorlatinib - PF-06463922 [online]. Stand: 17.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03127618	**A7**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriff: 06.05.2019]. 2018.	
[15]	ClinicalTrials.gov: NCT02569554	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02569554. PPI And Food Effect Study For PF-06463922 In Healthy Volunteers [online]. Stand: 17.05.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569554 [Zugriff: 06.05.2019]. 2016.	**A1**
[16]	ClinicalTrials.gov: NCT02564562	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02564562. A Study To Investigate The Absorption, Distribution, Metabolism, And Excretion Of [14c]PF-06463922 In Healthy Male Volunteers [online]. Stand: 04.12.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564562 [Zugriff: 06.05.2019]. 2015.	**A1**
[17]	ClinicalTrials.gov: NCT02584634	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02584634. Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Avelumab In Combination With Either Crizotinib Or PF-06463922 In Patients With NSCLC. (Javelin Lung 101) [online]. Stand: 30.04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584634 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A2**
[18]	ClinicalTrials.gov: NCT03737994	National Cancer, I. ClinicalTrials.gov: NCT03737994. Biomarker/ALK Inhibitor Combinations in Treating Patients With Stage IV ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer (The NCI-NRG ALK Master Protocol) [online]. Stand: 01.05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737994 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A7**
[19]	ClinicalTrials.gov: NCT03833934	Addario Lung Cancer Medical, I., Dana-Farber Cancer, I. ClinicalTrials.gov: NCT03833934. Study of Plasma NGS for Assessment, Characterization, Evaluation of Patients With ALK Resistance [online]. Stand: 07.02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833934 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A5**
[20]	ClinicalTrials.gov: NCT03909971	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03909971. A Study of Lorlatinib in ALK Inhibitor-Treated ALK-Positive NSCLC in China [online]. Stand: 03.05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03909971 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A7**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ICTRP			
[21]	ICTRP: KCT0003338	Hospital. ICTRP: KCT0003338. A phase II study of Lorlatinib in ROS1-rearranged advanced NSCLC [online]. Stand: 11.03.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003338 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A1**
[22]	ICTRP: NCT03737994	NCI. ICTRP: NCT03737994. A Biomarker-Driven Protocol for Previously Treated ALK-Positive NSCLC Patients: The NCI-NRG ALK Master Protocol [online]. Stand: 29.04.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737994 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A7**
[23]	ICTRP: NTR7565	Maastricht University Medical Center. ICTRP: NTR7565. Lorlatinib neurocognitive adverse events: how to improve patient care - lorlatinib neurocognitief [online]. Stand: 29.04.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR7565 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019	**A5**
[24]	ICTRP: NCT03726333	Pfizer. ICTRP: NCT03726333. A Phase 1 Study To Evaluate The Effect Of Hepatic Impairment On The Pharmacokinetics And Safety Of Lorlatinib In Advanced Cancer Patients [online]. Stand: 10.12.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03726333 [Zugriff: 06.05.2019]. 2018	**A1**
[25]	ICTRP: NCT03612154	National Cancer Center. ICTRP: NCT03612154. A Phase II Study of Lorlatnib in ROS1 Rearranged Advanced NSCLC [online]. Stand: 01.04.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03612154 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019	**A1**
[26]	ICTRP: NCT03542305	Pfizer. ICTRP: NCT03542305. A Phase 1, Single Dose Open-label Study To Evaluate The Pharmacokinetics Of Lorlatinib In Subjects With Impaired Renal Function [online]. Stand: 25.03.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03542305 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A1**
[27]	ICTRP: NCT03505554	University of Milano Bicocca. ICTRP: NCT03505554. A Phase 2 Open Label Study of Oral Lorlatinib in Patients With Relapsed ALK Positive Lymphoma Previously Treated With ALK Inhibitors (CRU3) [online]. Stand: 24.04.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03505554 [Zugriff: 06.02.2019]. 2019.	**A1**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[28]	ICTRP: NCT03439215	Fondazione Ricerca Traslazionale. ICTRP: NCT03439215. PF-06463922 for Crizotinib Pretreated ROS1 Positive Non-small-cell Lung Cancer: a Phase II Trial (PFROST) [online]. Stand: 11.02.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03439215 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019	**A1**
[29]	ICTRP: CTRI/2018/01/011325	Pfizer. ICTRP: CTRI/2018/01/011325. A Phase 3, randomized, open label study of Lorlatinib (PF 06463922) monotherapy versus Crizotinib monotherapy in the first line treatment of patients with advanced ALK positive non small cell lung cancer [online]. Stand: 24.04.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011325 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A1**
[30]	ICTRP: NCT03178071	Pfizer. ICTRP: NCT03178071. AN EXPANDED ACCESS PROTOCOL FOR LORLATINIB FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER HARBORING SPECIFIC MOLECULAR ALTERATIONS [online]. Stand: 08.04.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03178071 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A7**
[31]	ICTRP: NCT03184168	Pfizer. ICTRP: NCT03184168. A Phase 1 Open-label, Radiolabeled, Single-dose Study To Investigate The Metabolism Of [14c]Lorlatinib (Pf-06463922) In Healthy Male Volunteers [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03184168 [Zugriff: 06.05.2019]. 2017.	**A1**
[32]	ICTRP: NCT03127618	Pfizer. ICTRP: NCT03127618. Lorlatinib - PF-06463922 [online]. Stand: 24.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03127618 [Zugriff: 06.05.2019]. 2018.	**A7**
[33]	ICTRP: NCT03107988	New Approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium. ICTRP: NCT03107988. Phase 1 Study of Lorlatinib (PF-06463922), an Oral Small Molecule Inhibitor of ALK/ROS1, for Patients With ALK-Driven Relapsed or Refractory Neuroblastoma [online]. Stand: 27.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03107988 [Zugriff: 06.05.2019]. 2017.	**A1**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[34]	ICTRP: NCT03052608	Pfizer. ICTRP: NCT03052608. A PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF LORLATINIB (PF-06463922) MONOTHERAPY VERSUS CRIZOTINIB MONOTHERAPY IN THE FIRST-LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED ALK-POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 29.04.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03052608 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A1**
[35]	ICTRP: NCT02927340	Massachusetts General Hospital. ICTRP: NCT02927340. A Phase II Study of Lorlatinib (PF-06463922) in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) and ROS Proto-Oncogene 1 (ROS1) Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Central Nervous System (CNS) Metastasis in the Absence of Measurable Extracranial Lesions [online]. Stand: 25.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02927340 [Zugriff: 06.05.2019]. 2018	**A7**
[36]	ICTRP: NCT02838264	Pfizer. ICTRP: NCT02838264. Phase 1, Open-label, Fixed Sequence, 2-period Study To Investigate The Effect Of Multiple Doses Of Itraconazole On The Pharmacokinetics Of Single Dose Pf-06463922 In Healthy Volunteers In The Fasted Condition [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02838264 [Zugriff: 06.05.2019]. 2017.	**A1**
[37]	ICTRP: NCT02804399	Pfizer. ICTRP: NCT02804399. A Phase One, Open Label, Two-Period, Two-Treatment, Fixed Sequence, Cross-Over Study To Estimate The Effect Of Multiple Dose Rifampin On The Single Dose Pharmacokinetics Of PF-06463922 In Healthy Volunteers [online]. Stand: 14.11.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02804399 [Zugriff: 06.05.2019]. 2016.	**A1**
[38]	ICTRP: NCT02584634	Pfizer. ICTRP: NCT02584634. A PHASE 1B/2, OPEN-LABEL, DOSE-FINDING STUDY TO EVALUATE SAFETY, EFFICACY, PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH EITHER CRIZOTINIB OR PF-06463922 IN PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 08.04.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584634 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A2**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[39]	ICTRP: NCT02569554	Pfizer. ICTRP: NCT02569554. A Phase 1, Randomized, Crossover, Open-Label, 4 Period Study In Healthy Volunteers To Demonstrate The Lack Of Effect Of Rabeprazole And Food On The Pharmacokinetics Of PF-06463922 And To Assess The Relative Bioavailability Of Oral Solution To The Tablet Formulation Of PF-06463922 [online]. Stand: 23.05.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02569554 [Zugriff: 06.05.2019]. 2016.	**A1**
[40]	ICTRP: NCT02564562	Pfizer. ICTRP: NCT02564562. A Phase 1 Open-Label, Radiolabeled, Single-Dose Study To Investigate The Absorption, Distribution, Metabolism, And Excretion Of [14c]PF-06463922 In Healthy Male Volunteers [online]. Stand: 14.12.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564562 [Zugriff: 06.05.2019]. 2015.	**A1**
[41]	ICTRP: NCT03909971	Pfizer. ICTRP: NCT03909971. A PHASE 2, MULTI-CENTER, OPEN-LABEL, DUAL-COHORT STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LORLATINIB(PF-06463922) MONOTHERAPY IN ALK INHIBITOR-TREATED LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC ALK-POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS IN CHINA [online]. Stand: 23.04.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03909971 [Zugriff: 06.05.2019]. 2019.	**A7**
EU-CTR			
[42]	EU Clinical Trials Register: 2016-003315-35	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2016-003315-35. A Phase 3, randomized, open-label study of lorlatinib (PF-06463922) monotherapy versus crizotinib monotherapy in the first-line treatment of patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003315-35 [Zugriff: 06.05.2019]. 0000	**A1**
[43]	EU Clinical Trials Register: 2015-001879-43	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2015-001879-43. A Phase 1b/2, Open-Label, Dose-Finding Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Avelumab (MSB0010718C) in Combination with Either Crizotinib or PF-06463922 in Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001879-43 [Zugriff: 06.05.2019]. 0000	**A2**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
PharmNet.Bund – Klinische Prüfung			
[44]	PharmNet.Bund: EUCTR2016-003315-35	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: EUCTR2016-003315-35. A Phase 3, randomized, open-label study of lorlatinib (PF-06463922) monotherapy versus crizotinib monotherapy in the first-line treatment of patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer. 2016-003315-35 0000.	**A1**

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Tabelle (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie B7461001

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Mit dieser Studie sollen Sicherheit, Pharmakokinetik (PK), Pharmakodynamik (PD) und antitumorale Wirksamkeit von Lorlatinib bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem oder fortgeschrittenem ROS-1-positivem NSCLC evaluiert werden. Die Studie besteht aus 2 Phasen. **<u>Phase I: Dosiseskalation</u>** **Primäres Studienziel:** Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit eskalierender Dosierungen einer Lorlatinib-Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven oder fortgeschrittenem ROS1-positiven NSCLC zur Bestimmung der maximal verträglichen Dosis (*Maximum Tolerated Dose* [MTD]) und der empfohlenen Phase II-Dosis (*Recommended Phase II Dose* [RP2D]). Ein formaler Test statistischer Hypothesen war nicht vorgesehen. **Sekundäre Studienziele:** • Bewertung der allgemeinen Sicherheit und Verträglichkeit von Lorlatinib. • Bewertung der pharmakokinetischen Profile von Einzel- und Mehrfachdosen einer Lorlatinib-Monotherapie. • Feststellung früher Anzeichen einer kognitiven Dysfunktion. • Bewertung patientenberichteter Ergebnisse (*Patient Reported Outcomes* [PRO]) zur allgemeinen Lebensqualität (*Quality of Life* [QoL]) und Funktionsfähigkeit sowie zum Einfluss von Lorlatinib auf krankheits- oder behandlungsbedingte Lungenkrebssymptome. • Bewertung des inhibierenden/ induzierenden Potenzials der Lorlatinib-Monotherapie auf CYP3A anhand von MDZ als Testprobe. • Charakterisierung des Effekts der Lorlatinib-Monotherapie auf das frequenzkorrigierte QT-Intervall (*Corrected QT Interval* [QTc]). • Bewertung von tumor- und blutbasierten molekularen Markern für Reaktion und Resistenz auf die Lorlatinib-Monotherapie. • Charakterisierung von Lebensmitteleffekten auf Lorlatinib. • Bewertung der vorläufigen Antitumorwirkung einer Lorlatinib-Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC oder fortgeschrittenem ROS1-positiven NSCLC. • Bewertung der Reaktion auf vorangegangene systemische Therapien. **Exploratives Studienziel:** Untersuchung der Gehirngängigkeit einer Lorlatinib-Monotherapie. **<u>Phase II: Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte</u>** **Primäres Studienziel:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Bewertung der gesamten (intra- und extrakranialen) und der intrakranialen antitumoralen Aktivität einer Lorlatinib-Monotherapie in der RP2D aus der Phase I bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC oder fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC. Für die Teilpopulationen EXP-1 bis inkl. EXP-5 war kein formaler Test statistischer Hypothesen vorgesehen, Entscheidungsregeln wurden nicht formuliert. Es handelt sich um eine einarmige Studie. Für EXP-6 basierte die Planung der Stichprobengröße von 31 Patienten auf dem Test der Nullhypothese (Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens von $P \leq 30$ %) versus die Alternativhypothese (Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens von $P \geq 50$ %). Die Nullhypothese wird bei Rekrutierung von mindestens 16 Patienten in dieser Gruppe in Phase II verworfen. **Sekundäre Studienziele** • Bestätigung der allgemeinen Sicherheit und Verträglichkeit von Lorlatinib in der RP2D. • Bestätigung der pharmakokinetischen Profile von Einzel- und Mehrfachdosierungen einer Lorlatinib-Monotherapie in der RP2D. • Bewertung sekundärer klinischer Wirksamkeitsendpunkte. • Feststellung früher Anzeichen von Veränderungen hinsichtlich der Stimmung, kognitiven Funktion oder Suizidgedanken und –verhalten. • Bewertung von PRO zur allgemeinen QoL und Funktionsfähigkeit sowie zum Einfluss von Lorlatinib auf krankheits- oder behandlungsbedingte Lungenkrebssymptome in der RP2D. • Beurteilung des Effekts einer Lorlatinib-Monotherapie in der RP2D auf das QTc-Intervall. • Weitere Beurteilung tumor- und blutbasierter molekularer Marker für die Reaktion und Resistenz auf eine Lorlatinib-Monotherapie in der RP2D. • Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Crizotinib-Monotherapie im Anschluss an die Lorlatinib-Therapie bei behandlungsnaiven Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC. • Bewertung der Reaktion auf vorangegangene systemische Therapien. **Exploratives Studienziel:** Untersuchung der Gehirngängigkeit einer Lorlatinib-Monotherapie in der RP2D. **<u>LIC mit ausschließlich japanischen Patienten:</u>** Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Lorlatinib bei japanischen Patienten vor Einschluss von japanischen Patienten in die Phase II. **<u>DDI- und Holter-Monitoring-Studie (separat von Phase I und 2)</u>** • Bewertung des inhibierenden/ induzierenden Potenzials von Lorlatinib auf CYP2B6, CYP2C9, P-gp und ausgewählten Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)-Isoformen. • Charakterisierung des Effekts von Lorlatinib auf EKG-Endpunkte.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Charakterisierung der Sicherheit und Wirksamkeit von Lorlatinib bei Patienten, die an der DDI- und Holter-Monitoring-Studie teilnahmen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine multizentrische, offene, einarmige Studie. Die Behandlung erfolgte unverblindet.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Studienprotokoll datiert vom 28. Juni 2013 wurde insgesamt 6-mal geändert: **<u>Protokolländerung Nr. 1 vom 17. September 2013</u>** • Aufgrund des Reviews des neuen Prüfpräparates (*Investigational New Drug* [IND]) durch die U.S. *Food and Drug Administration* (FDA) wurde eine Bewertung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (*Left Ventricular Ejection Fraction* [LVEF]) hinzugefügt, um ein Sicherheits-Monitoring von möglichen LVEF-Dysfunktionen zu gewährleisten. Zudem wurde ein spezifisches Ausschlusskriterium und eine spezifische Definition dosislimitierender Toxizität (*Dose Limiting Toxicity* [DLT]) und Anweisungen für die Dosismodifikation im Falle einer Toxizität zum Protokoll hinzugefügt. • Ferner wurde die Erhebung sekundärer Wirksamkeitsendpunkte den Zielkriterien angefügt und die Liste der Endpunkte entsprechend angepasst. • Geringfügige redaktionelle Änderungen im gesamten Protokoll, um Inkonsistenzen aufzuheben. **<u>Protokolländerung Nr. 2 vom 28. März 2014</u>** • Geringfügige Erläuterungen und Korrekturen im gesamten Protokoll. • Aktualisierung der Tabelle zum Zeitplan der Studienaktivitäten in Phase I und Phase II, einschließlich PK- und PD-Tabellen, damit diese in Einklang mit dem Protokolltext und den Studienzielen, Endpunkten und entsprechenden Anhängen standen. • Aktualisierung der Studienendpunkte der Phase II, zur Erläuterung der Wirksamkeitsanalysen, die in Phase I und Phase II durchgeführt werden sollten, damit eine ausführliche Charakterisierung der Wirksamkeitsprofile in den verschiedenen Subpopulationen möglich war. • Ergänzung der Quelle des Midazolam (MDZ)-Referenzdokumentes. • Überarbeitung von Ein- und Ausschlusskriterien der Studie. • Aktualisierung der DLT-Definition zur Verdeutlichung, dass Laborauffälligkeiten mit Grad ≥ 3 nicht unmittelbar ein DLT darstellten. Zudem wurden die Kriterien für eine intraindividuelle Dosiseskalation erläutert. • Erläuterung, dass MDZ auch bewertet werden konnte, wenn weniger als 3-4 Dosierungen verabreicht worden waren. Dies erfolgte in Abhängigkeit von den neu erscheinenden PK-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ergebnissen anhand der Bewertungen vorangegangener Dosierungen. • Ergänzung eines neuen Abschnittes zu Medikationsfehlern und Aktualisierung von Hospitalisierung, Exposition während einer Schwangerschaft, berufsbedingter Exposition und Vorgaben für die Berichterstattung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), damit diese mit der Pfizer-Richtlinie für die Überwachung unerwünschter Ereignisse (UE) übereinstimmten. • Aktualisierung des Abschnittes zur Kommunikation von Ergebnissen, damit diese mit den Pfizer-Richtlinien für öffentliche Bekanntgabe übereinstimmten. **<u>Protokolländerung Nr. 3 vom 29. Oktober 2014</u>** • Erläuterung, dass zusätzliche Dosierungen in der Phase I unabhängig von der kontinuierlichen Neubewertungsmethode (*Continual Reassessment Method* [CRM]) als Modell zur Bestimmung der RP2D, untersucht werden konnten. • Vergrößerung des Stichprobenumfangs in Phase I und Phase II. • Aktualisierung des Abschnittes „Statistische Analyse“ zur Anpassung an den vergrößerten Stichprobenumfang in Phase I und Phase II. Ferner wurde die Untersuchung von Dosierungen unabhängig von Empfehlungen des CRM-Modells berücksichtigt. • Ergänzung von Lipidanalysen in Phase I und Phase II, um die Lorlatinib-Wirkung auf die Cholesterin- und Triglyceridwerte genauer zu untersuchen. • Ergänzung einer Substudie zum Einfluss von Nahrungsmitteln in der Phase I (bis zu 6 Patienten) und des entsprechenden Phase I-Studienziels und Endpunktes zur Beurteilung des Einflusses von Nahrungsmitteln auf die Sicherheit und die PK von Lorlatinib. • Ergänzung der Vorgabe einer neurologischen Bewertung bei mindestens 12 Patienten zu *Baseline* in der Phase I (anschließend wenn klinisch indiziert), um die bisher in der Phase I beobachteten Effekte auf das ZNS besser verstehen und charakterisieren zu können. • Ergänzung, dass die 2-mal tägliche Dosierung in der Phase I zur genaueren Charakterisierung und Bewertung der Sicherheit und PK von Lorlatinib getestet wurde. • Änderung der Vorgabe <u>von</u>: „Knochenscans sind bei allen Patienten zum Zeitpunkt des Screenings sowie alle 12 Wochen durchzuführen,“ <u>zu</u>: „Knochenscans sind bei allen Patienten zum Zeitpunkt des Screenings durchzuführen und anschließend nur, wenn eine Knochenerkrankung zu *Baseline* festgestellt worden war.“ Zudem wurde erläutert, dass bei Patienten mit dokumentierter Krankheitsprogression, die weiterhin Lorlatinib erhielten, die Tumorbewertungen gemäß der allgemeinen Behandlungsstandards erfolgen konnten. • Ergänzung einer Einführungskohorte (*Lead-In Cohort* [LIC]) mit ausschließlich japanischen Patienten zur Untersuchung der Sicherheit und PK von Lorlatinib bei japanischen Patienten. • Aktualisierung von Einschlusskriterium #2 der Phase I, um zusätzlich auch Patienten einschließen zu können, die mehr als 2 vorangegangene ALK- oder ROS-Inhibitoren erhalten hatten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Aktualisierung von Einschlusskriterium #14 für japanische Zentren, um Patienten im nicht-gebärfähigem Alter genauer zu definieren. • Entfernung des Ausschlusskriteriums #11, um einen Widerspruch mit Ausschlusskriterium #4 zu vermeiden. • Erläuterung, dass in Ländern, in denen die Therapiestandards eine Behandlung mit Lorlatinib als Erstlinientherapie für behandlungsnaive Patienten nicht zuließen, diese Patienten aus der EXP-1- und EXP-4-Subgruppe in Phase II ausgeschlossen wurden. • Ergänzung eines Zeitpunktes in Zyklus 3, Tag 1 für Blutproben zur Analyse von zirkulierender Nukleinsäure (C*irculating Nucleic Acid* [CNA]) in Phase II. • Anpassung von Studienzielen in Phase I und Phase II an die Studienendpunkte. • Entfernung der Blutprobenentnahme in Tabelle 4 zum Zeitpunkt des Screenings für das Blut-Metabolit-Profiling. • Geringfügige redaktionelle Änderungen im gesamten Protokoll. **<u>Protokolländerung Nr. 4 vom 22. Juli 2015</u>** • Bestimmung und Rechtfertigung von RP2D inkl. verfügbarer Daten zur Sicherheit, PK und Wirksamkeit aus Phase I. • Angleichung von Studienzielen und Endpunkten in Phase I und Phase II. • Aktualisierung der Art von Patienten und deren Zuordnung in die Teilpopulationen (EXP) in Phase II. • Vergrößerung des Stichprobenumfangs in Phase II. • Überarbeitung der Patienten-Einschlusskriterien; Erläuterung der Einschlusskriterien für die Patientenpopulation bezüglich der vorangegangenen Behandlung, Anpassung der Vorgaben zur Gesamtamylase im Serum und Entfernung der Vorgabe zur alkalischen Phosphatase. Weiter wurde die Vorgabe eines negativen Schwangerschaftstests zur *Baseline*-Visite gestrichen. • Überarbeitung der Patienten-Einschlusskriterien: o Entfernung von Patienten, die sich in einem lokal fortgeschrittenen Krankheitssetting befanden, o Ausschluss von Patienten, die eine vorangegangene Behandlung mit einer Antikörper-Therapie oder mit Arzneimitteln, die speziell auf den *T-Cell-Co-stimulation*-Signalweg oder den *Immune-Checkpoint*- Signalweg gerichtet waren, erhalten hatten, o Entfernung des Ausschlusskriteriums hinsichtlich einer Kontraindikation gegen MDZ-Verabreichung. o Ausschluss von Patienten, die Arzneimittel einnahmen, bei denen es sich um starke CYP2C19- und/ oder CYP2C8-Inhibitoren handelte, o Ausschluss von Patienten, die Arzneimittel einnahmen, welche bekannte P-Glykoprotein (P-gp)-Substrate waren und einen eingeschränkten therapeutischen Index aufwiesen, o Ausschluss von schwangeren und stillenden Frauen gemäß nationaler Vorgaben,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o Zusätzliche Erläuterung, dass Patienten mit Bradykardie nicht ausgeschlossen werden sollten, wenn diese ansonsten gesund waren (z. B. Läufer, etc.). • Ergänzung einer optionalen Crizotinib-Behandlung im Anschluss an die Lorlatinib-Therapie in Phase II bei ALK-positiven NSCLC-Patienten, welche vor der Behandlung mit Lorlatinib behandlungsnaiv waren. Ergänzung von Sicherheits-Referenzdokumenten für Crizotinib. • Entfernung einiger Untersuchungen in Phase II, einschließlich der MDZ-Substudie, der Nahrungsmitteleffekt-Substudie, einiger PK-Vorgaben, Urinproben zur Bestimmung des 6 Beta-Hydroxycortisol/Cortisol (6β-OHC/C)-Verhältnisses, Blutproben zur Untersuchung von Beta-Hydroxycholesterin/Cholesterin, Mini-Untersuchung bezüglich der geistigen Verfassung und Blutprobe zur Anreicherung von zirkulierenden Tumorzellen (*Circulating Tumor Cell* [CTC]). • Überarbeitung der PK-Vorgaben, einschließlich der Zeitpunkte in Phase II. • Ergänzung einiger Untersuchungen in Phase II, einschließlich Untersuchung von Kognition, Stimmung sowie Suizidgedanken und –verhalten (*Suicidal Ideation and Behavior* [SIB]) und Überprüfung der Kontrazeptiva (wenn angemessen). Ergänzung der Vorgabe, dass die Untersuchung von Stimmung und SIB in jedem Zentrum durch einen Beurteiler (*Rater*) durchgeführt werden sollte. • Veränderung des Stichprobenumfangs von Patienten, welche die Einführungsdosis in Phase II erhielten, von 30 Patienten auf etwa 10 nicht-japanische Patienten und 3 japanische Patienten. • Überarbeitung der vorgegebenen Zeitpunkte für die Durchführung von Elektrokardiogramm- (EKG) und PK-Untersuchungen in Phase II. • Erläuterung, dass einzelne der vorgegebenen Laboruntersuchungen in Phase II (chemische und hämatologische Untersuchungen sowie Koagulations-, Lipid- und Urinanalysen) innerhalb von 72 Stunden vor Beginn des nächsten Zyklus durchgeführt werden konnten. • Erläuterung, dass Cerebrospinalflüssigkeit in Phase II zum Zeitpunkt des Screenings nur bei jenen Patienten entnommen werden sollte, bei denen eine leptomeningeale Karzinomatose vermutet oder bestätigt wurde, die anhand von Magnetresonanztomographien (MRT) nicht visualisiert werden konnte. Im Anschluss an das Screening war die Entnahme von Cerebrospinalflüssigkeit nicht vorgegeben. • Erläuterung, dass bei Patienten in Phase II, die bisher keine systemische Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Krankheitsstadium erhalten hatten, eine erneute Biopsie nicht erforderlich war, es sei denn die vorherige Probe wurde > 4 Monate nach der ersten Lorlatinib-Dosis entnommen. Weiterhin wurde erläutert, dass Tumorgewebeschnitte akzeptabel waren, wenn länderspezifische Vorgaben die Versendung von Biopsieproben verhinderten. • Überarbeitung der Tabelle zur Dosismodifikation für Phase I und II einschließlich Ergänzung von Angaben zu spezifischen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosismodifikationen im Falle (nicht-)hämatologischer Toxizität, erhöhten Lipidwerten und Effekten auf das ZNS. Ergänzung einer Tabelle zur Dosisreduktion für Phase II. • Ergänzung der Vorgabe, dass radiographische Aufnahmen für Phase I (retrospektiv) und Phase II (prospektiv) an ein Zentrallabor für Bildverarbeitung (*Central Core Imaging Laboratory*) weitergeleitet werden sollten. • Aktualisierung der Arzneimittelpackung und Tabelle zur Wirkstärke von Lorlatinib in Phase II. • Überarbeitung des Abschnittes zur Begleittherapie und -medikation; Ergänzung von Daten aus der Phase I sowie einer Tabelle mit empfohlenen Lipidsenkern und Ergänzung von Warnhinweisen bezüglich der Anwendung von Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI). • Aktualisierung des statistischen Analyse-Abschnittes zur Anpassung an die Modifikationen/Ergänzungen der Protokoll-änderung Nr. 4, einschließlich Bestimmung des Stichproben-umfangs und geplante Subgruppenanalysen in der Phase II. • Überarbeitung des Anhangs 9 zur Anpassung an die Änderungen in der Tabelle mit dem Zeitplan der Studienaktivitäten in Phase II. • Ergänzung von Anhang 11 für ALK-positive NSCLC-Patienten, die vor der Lorlatinib-Behandlung behandlungsnaiv waren und anschließend mit Crizotinib behandelt wurden. • Aktualisierung der UE-Berichterstattung und Kommunikation von Ergebnissen in der Pfizer-Sprache zur Anpassung an die Protokollvorlage von Pfizer. **<u>Protokolländerung Nr. 5 vom 11. März 2016</u>** • Aktualisierung des Hintergrund-Abschnittes durch Ergänzung neuer Daten aus Tierversuchen bezüglich des Zusammenhangs zwischen Lorlatinib und Teratogenität. Geringfügige Änderungen im Abschnitt zur Empfängnisverhütung, wobei keine Änderungen im Leitfaden für Empfängnisverhütung vorgenommen wurden. • Aktualisierung des Hintergrund-Abschnittes zur Ergänzung neuer Daten zur PR-Intervallverlängerung, welche in einer Studie mit gesunden Probanden und in der Studie B7461001 beobachtet worden war. • Aktualisierung des Ausschlusskriteriums #9 zum Ausschluss von Patienten mit einem PR-Intervall > 220 msek, oder einem AV-Block 2. oder 3. Grades innerhalb von 3 Monaten vor Einschluss in die Studie und zur Anpassung an weitere laufende und geplante klinische Studien mit Lorlatinib, bei denen Pfizer der Sponsor war. • Ergänzung eines Leitfadens zur Dosismodifikation in Abschnitt 5.2.7 bei Patienten mit PR-Intervallverlängerung. • Ergänzung von Anhang 12 mit Beispielen von Arzneimitteln, welche das PR-Intervall verlängerten. • Geringfügige administrative Änderungen im UE-Abschnitt sowie im Abschnitt für die Berichterstattung und Veröffentlichung von Studienergebnissen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Protokolländerung Nr. 6 vom 15. Juli 2016</u> • Ergänzung der Überwachung von Arzneimittelinteraktionen (*Drug-Drug Interaction* [DDI]) und Langzeit-EKG (Holter-Monitoring) parallel zur laufenden StudiePhase II. • Aktualisierung von Studienendpunkten und –zielen sowie des statistischen Analyseabschnittes zur Anpassung an das DDI- und Holter-Monitoring und an den statistischen Analyseplan. • Ergänzung von Ausschlusskriterien und Erläuterung von Einschlusskriterien für Patienten, die am DDI- und Holter-Monitoring in der Phase II teilnahmen. o Erläuterung zum Ausschlusskriterium #4; Patienten, die ein klinisch signifikantes Aufflackern der Tumorerkrankung aufwiesen, konnten die Behandlung mit einer verkürzten systemischen Auswaschphase nach Rücksprache mit dem Sponsor beginnen. o Einige Untersuchungen in der Phase I, Phase II und der japanischen LIC wurden gestrichen. Ferner wurde die Häufigkeit einiger Untersuchungen in der Phase I, Phase II und der japanischen LIC reduziert. o Die Probennahme mittels Feinnadelpunktion (*Fine Needle Aspiration* [FNA]) wurde als Ersatz für eine erneute Biopsie in Phase I und Phase II zugelassen, wenn eine erneute Biopsie nicht sicher oder möglich war. o Anpassung des Stichprobenumfangs von Patienten-Subgruppen mit ALK-positiven Tumoren, welche in der Phase II untersucht wurden. Aktualisierung des statistischen Analyse-Abschnittes zur Anpassung an diese Änderung. o Vergrößerung des Stichprobenumfangs der Phase II und des Gesamt-Stichprobenumfangs der Studie. o Umarbeitung des Leitfadens für eine Dosismodifikation bei Patienten, die eine vollständige Herzblockade oder eine Herzblockade 1. oder 2. Grades aufwiesen. o Lebensmittel- und Getränkeeinschränkungen wurden gestrichen, da sich diese auf die Lorlatinib-Dosierungs-vorgaben bezogen. o Die Einschränkung bzgl. der Einnahme von PPI begleitend zu Lorlatinib wurde gestrichen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien</u>** Sämtliche der folgenden Kriterien mussten für den Einschluss in die Studie erfüllt sein: 1. Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines metastasierten NSCLC (Stadium IV, *American Joint Committee on Cancer* [AJCC] Version 7.0) • mit einer ALK-Translokation, welche mittels einer durch die FDA genehmigten Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungstechnik (*Fluorscent in situ Hybrization* [FISH], Abbott Molecular Inc), oder mittels Immunohistochemie (*Imunohistochemistry* [IHC], Ventana Inc.) bestätigt worden war

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• oder mit einer ROS1-Translokation, welche mittels FISH oder *Reverse Transkription Polymerase-Kettenreaktion* (RT-PCR) oder Next Generation Sequencing (NGS) anhand eines lokaldiagnostischen Tests (*Local Diagnostic Test* [LDT]) bestätigt worden war. Der finale ROS1-Status wurde durch das Zentrallabor anhand eines durch den Sponsor ausgewählten validierten Tests retrospektiv bestätigt. • Für sämtliche Patienten (ALK-positiv und ROS1-positiv) musste eine archivierte Gewebeprobe verfügbar sein, welche vor Einschluss in die Studie entnommen wurde. 2. Krankheitsstatus • Phase I: ALK-positive NSCLC-Patienten sollten entweder behandlungsnaiv in einem fortgeschrittenem Krankheitsstadium sein oder mussten eine Krankheitsprogression nach mindestens einer vorangegangenen Therapie mit einem ALK-Inhibitor aufweisen. ROS1-positive NSCLC-Patienten sollten entweder behandlungsnaiv in einem fortgeschrittenem Krankheitsstadium sein oder mussten eine Krankheitsprogression nach mindestens einer vorangegangenen Therapie mit einem ROS1-Inhibitor aufweisen. • Phase II: ALK-positive Patienten mussten zudem eines der folgenden Merkmale aufweisen: o Behandlungsnaiv, d. h. keine vorangegangene Chemotherapie im metastasierten Setting und keine vorherige Therapie mit einem ALK-Inhibitor [EXP-1]. o Krankheitsprogression nach einer Crizotinib-Monotherapie. Eine vorherige Chemotherapie im metastasierten Setting erlaubt war nicht erlaubt [EXP-2]. o Krankheitsprogression nach einer Crizotinib-Behandlung und 1 oder 2 vorherigen Chemotherapien im metastasierten Setting [EXP-3A]. o Krankheitsprogression nach Behandlung mit einem ALK-Inhibitor (außer Crizotinib) ohne Limitation der Anzahl vorheriger Chemotherapien in jeglichem Setting [EXP-3B]. o Krankheitsprogression nach 2 vorangegangenen Therapien mit einem ALK-Inhibitor ohne Limitation der Anzahl vorheriger Chemotherapien in jeglichem Setting [EXP-4]. o Krankheitsprogression nach 3 vorangegangenen Therapien mit einem ALK-Inhibitor ohne Limitation der Anzahl vorheriger Chemotherapien in jeglichem Setting [EXP-5]. • Phase II: ROS1-positive Patienten mussten zudem eines der folgenden Merkmale aufweisen: o Behandlungsnaiv, d. h. keine vorherige Chemotherapie im metastasierten Setting und keine vorherige Therapie mit einem ROS-Inhibitor [EXP-6A]. o Jegliche Anzahl vorheriger Therapien (d. h.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Chemotherapie und / oder ROS-Inhibitor-Therapie) [EXP-6B]. • Studienpatienten für das DDI- und Holter-Monitoring umfassten ALK-positive oder ROS1-positive Patienten, welche die oben beschriebenen Vorgaben zum Krankheitsstatus für die EXP-Gruppen 2-6 erfüllten. 3. Tumorstatus • Phase I: Alle Patienten mussten mindestens eine messbare extrakraniale Zielläsion gemäß *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) Version 1.1 aufweisen. Geeignet waren zudem Patienten mit asymptomatischen ZNS-Metastasen (auch infolge stabiler oder abnehmender Steroiddosen innerhalb der beiden Wochen vor Studienbeginn asymptomatische Patienten). Die Gehirnmetastasen waren entweder neu diagnostiziert worden oder es handelte sich um eine progressive Erkrankung (*Progressive Disease* [PD]) nach einem operativen Eingriff, einer Strahlentherapie des gesamten Gehirns oder einer stereotaktischen Radiochirurgie (siehe Ausschlusskriterium #3 bzgl. des erforderlichen zeitlichen Abstandes zwischen Ende der Strahlentherapie und Studieneintritt). Patienten, bei denen aufgrund radiologischer Untersuchungen ein Verdacht auf eine asymptomatische leptomeningeale Erkrankung (*Leptomeningeal Disease* [LM]) oder eine karzinomatöse Meningitis (C*arcinomatous Meningitis* [CM]) bestand und die ein negatives Testergebnis der Cerebrospinalflüssigkeit aufwiesen, waren für die Phase I ebenfalls geeignet. • Phase II: Alle Patienten mussten mindestens eine messbare extrakraniale Zielläsion gemäß RECIST Version 1.1 aufweisen. Geeignet waren zudem Patienten mit asymptomatischen ZNS-Metastasen (auch infolge stabiler oder abnehmender Steroiddosen innerhalb der beiden Wochen vor Studienbeginn asymptomatische Patienten). Die Gehirnmetastasen waren entweder neu diagnostiziert worden oder es handelte sich um eine PD nach einem operativen Eingriff, einer Strahlentherapie des gesamten Gehirns oder einer stereotaktischen Radiochirurgie (siehe Ausschluss-kriterium #3 bzgl. des erforderlichen zeitlichen Abstandes zwischen Ende der Strahlentherapie und Studieneintritt). Patienten mit LM oder CM waren zulässig, wenn LM/ CM mittels MRT-Aufnahmen visualisiert werden konnte oder wenn zu *Baseline* ein positives zytologisches Testergebnis der Cerebrospinalflüssigkeit dokumentiert worden war. • DDI- und Holter-Monitoring-Studie: Alle Patienten mussten mindestens eine messbare intrakraniale oder extrakraniale Zielläsion gemäß RECIST Version 1.1 aufweisen (d. h. Patienten mit lediglich einer ZNS-Läsion waren zulässig, vorausgesetzt diese war mittels RECIST 1.1 messbar). Geeignet waren zudem Patienten mit asymptomatischen ZNS-Metastasen (auch infolge stabiler oder abnehmender Steroiddosen innerhalb der beiden Wochen vor Studienbeginn asymptomatische Patienten). Die Gehirnmetastasen waren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		entweder neu diagnostiziert worden oder es handelte sich um eine PD nach einem operativen Eingriff, einer Strahlentherapie des gesamten Gehirns oder einer stereotaktischen Radiochirurgie (siehe Ausschlusskriterium #3 bzgl. des erforderlichen zeitlichen Abstandes zwischen Ende der Strahlentherapie und Studieneintritt). Patienten mit LM oder CM waren zulässig, wenn LM/ CM mittels MRT-Aufnahmen visualisiert werden konnte oder wenn zu Baseline ein positives zytologisches Testergebnis der Cerebrospinalflüssigkeit dokumentiert worden war. 4. Alter ≥ 18 Jahre (≥ 20 Jahre falls aufgrund lokaler Regulierungen gefordert). 5. *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *Performance Status* (PS): • Phase I: 0 oder 1; • Phase II: 0, 1 oder 2. 6. Adäquate Knochenmarkfunktion, einschließlich: • Absolute Neutrophilenzahl (*Absolute Neutrophile Count* [ANC]) ≥ 1,5 x 10^9/l; • Thrombozyten ≥ 100 × 10^9/l; • Hämoglobin ≥ 9 g/dl. 7. Adäquate Pankreasfunktion, einschließlich: • Gesamtamylase im Serum ≤ 1,5 der normalen Obergrenze (*Upper Limit of Normal* [ULN]); • Lipase im Serum ≤ 1,5 ULN. 8. Adäquate Nierenfunktion, einschließlich • Serumkreatinin ≤ 1,5 × ULN oder • geschätzte Kreatinin-Clearance von ≥ 60 ml/min, gemäß Standardmethode der entsprechenden Einrichtung. 9. Adäquate Leberfunktion, einschließlich: • Gesamtbilirubin im Serum ≤ 1,5 × ULN; • Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤ 2,5 × ULN; ≤ 5,0 × ULN bei Vorliegen von Lebermetastasen. 10. Akute Effekte sämtlicher vorangegangener Therapien mussten auf den ursprünglichen Schweregrad oder auf Grad ≤ 1 gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) abgeklungen sein, mit Ausnahme von UE, welche gemäß Einschätzung des Prüfarztes kein Sicherheitsrisiko für den Patienten darstellten. 11. Negativer Serum-Schwangerschaftstest (bei Frauen im gebärfähigen Alter) zum Zeitpunkt des Screenings (bevor die Patientin die Studienmedikation erhalten durfte). Eine Patientin war im gebärfähigen Alter, wenn diese gemäß Einschätzung des Prüfarztes biologisch noch in der Lage war,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		schwanger zu werden und zudem sexuell aktiv war. 12. Vorliegen einer persönlich unterzeichneten und datierten Einverständniserklärung, welche als Hinweis dafür diente, dass der Patient über alle relevanten Aspekte der Studie informiert worden war. 13. Bereitschaft und Befähigung, den vorgesehenen Untersuchungen, Behandlungsplänen, Labortests und anderen Studienprozeduren nachzukommen. 14. Männliche Patienten im zeugungsfähigem Alter und weibliche Patienten im gebärfähigem Alter, bei denen das Risiko bestand, schwanger zu werden, mussten dazu bereit sein, 2 hocheffektive Verhütungsmethoden ab dem Zeitpunkt des ersten negativen Schwangerschaftstests beim Screening, im Verlauf der gesamten Studie sowie 90 Tage nach der letzten Dosis der zugewiesenen Behandlung anzuwenden. Ein Patient war im zeugungsfähigen/ gebärfähigen Alter, wenn diese/r gemäß Einschätzung des Prüfarztes biologisch noch in der Lage war, ein Kind zu zeugen bzw. schwanger zu werden und sexuell aktiv war. Ausschließlich für japanische Zentren galt: Eine Patientin, die nicht im gebärfähigen Alter war, musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: • Dokumentierte Hysterektomie und/ oder bilaterale Oophorektomie, • medizinisch bestätigte Ovarialinsuffizienz oder • postmenopausaler Status, definiert als Ausbleiben der Regelblutung seit mindestens 12 aufeinanderfolgenden Monaten ohne sonstige pathologische oder physiologische Ursache (bestätigt durch einen Serumspiegel des Follikel Stimulierenden Hormons [FSH] innerhalb des Labor-Referenzwertes für postmenopausale Frauen). **<u>Ausschlusskriterien:</u>** Patienten, die eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten, waren für eine Studienteilnahme nicht geeignet: 1. Patienten mit einer Rückenmarkskompression, außer es konnte durch eine Therapie eine gute Schmerzkontrolle erreicht werden und die neurologischen Funktionen stabilisierten oder erholten sich in den 4 Wochen vor Studienbeginn. 2. Größerer operativer Eingriff innerhalb von 4 Wochen vor Studieneinschluss. Kleinere operative Verfahren (z. B. Port Insertion) führten nicht zum Ausschluss, jedoch musste ausreichend Zeit (z. B. bis zu 2 Wochen) für die Wundheilung gegeben sein. 3. Strahlentherapie (ausgenommen palliative Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen) innerhalb von 2 Wochen vor Studieneinschluss. Eine palliative Strahlentherapie (≤ 10 Fraktionen) musste mindestens 48 Stunden vor Studieneinschluss abgeschlossen worden sein. Stereotaktische Bestrahlung oder Hirnbestrahlung in einem kleinen Bestrahlungsareal mussten mindestens 2 Woche vor Einschluss in die Studie abgeschlossen worden sein. Eine Bestrahlung des gesamten Gehirns musste

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mindestens 4 Wochen vor Einschluss in die Studie abgeschlossen worden sein. 4. Abschluss einer systemischen Antikrebs-Therapie innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor Studieneinschluss (soweit nicht nach Einschätzung des Prüfarztes ein klinisch relevantes Tumor-aufflackern vorlag, welches eine Rücksprache mit dem Sponsor rechtfertigte). 5. Vorangegangene Therapie mit einem Antikörper sowie mit Arzneimitteln, welche zielgerichtet auf die Kostimulation der T-Zellen oder die Immun-Checkpoint Signalwege wirken; beinhaltend, aber nicht ausschließlich, Anti-Programmed Cell Death Receptor-1 (PD-1), Anti-PD-Ligand 1 (PD-L1), Anti-PD Ligand 2 (PD-L2), Anti-CD137 oder Anti-Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen 4 (anti-CTLA-4)-Antikörper. 6. Vorangegangene Hochdosis-Chemotherapie, bei der eine Rettung mittels Stammzelltransplantation erforderlich war. 7. Vorangegangene Bestrahlung von > 25 % des Knochenmarks (siehe Studienprotokoll, Abschnitt 16.1.1). 8. Aktive klinisch signifikante bakterielle, Pilz- oder Virusinfektion, einschließlich Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV), einer bekannten Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) oder eine erworbene Immunitätsmangelsyndrom (*Acquired Immunodeficiency Syndrome* [AIDS])-Erkrankung. 9. Klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung (aktiv oder < 3 Monate vor Studieneinschluss): Schlaganfall, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, kongestives Herzversagen (*New York Heart Association* [NYHA] Klasse ≥ II), Atrioventrikular (AV)-Block 2. oder 3. Grades (außer mit Schrittmacher) oder jeglicher AV-Block mit einer Pulsrate von > 220 msek. Anhaltende Herzrhythmusstörung von NCI CTCAE-Grad ≥ 2, unkontrolliertes Vorhofflimmern jeglichen Grades, Bradykardie, definiert als < 50 bpm (es sein denn, der Patient war sonst gesund, z. B. Langstreckenläufer, etc.), maschinelle EKG-Messung mit QTc > 470 msek oder kongenitales langes QT-Syndrom. 10. Patienten mit prädisponierenden Eigenschaften für eine akute Pankreatitis gemäß Einschätzung des Prüfarztes (z. B. unkontrollierte Hyperglykämie, bestehende Gallenstein-Erkrankung, Alkoholkrankheit [mehr als 4 alkoholische Getränke an einem Tag oder 14 alkoholische Getränke pro Woche, wobei ein alkoholisches Getränk etwa 14 Gramm puren Alkohol, z. B. 12 fl oz/360 ml normales Bier oder 5 fl oz/150 ml Wein enthielt] innerhalb des letzten Monats). 11. In der Vorgeschichte bestehende extensive, verbreitete, bilaterale interstitielle Fibrose oder Vorliegen einer interstitiellen Fibrose Grad 3 oder 4 oder interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease [LID]), einschließlich Pneumonitis, Hypersensitivitätspneumonitis, interstitielle Pneumonie, ILD, Bronchiolitis obliterans und pulmonale Fibrose in der Vorgeschichte. Patienten mit einer bestrahlungsbedingten Pneumonitis wurden nicht ausgeschlossen. 12. Sonstiger schwer akuter oder chronischer medizinischer oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		psychiatrischer Zustand, einschließlich in letzter Zeit aufgetretene (innerhalb des letzten Jahres) oder aktive Suizidgedanken oder –verhalten, oder abnormale Laborwerte, die das Risiko in Zusammenhang mit der Studienteilnahme oder der Verabreichung der Studienmedikation hätten erhöhen können oder die Interpretation der Studienergebnisse hätten beeinflussen können, sodass der Patient gemäß Einschätzung des Prüfarztes für die Studienteilnahme ungeeignet war. 13. Patienten, bei denen es sich um Mitarbeiter des Studienteams handelte, die direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren sowie deren Familienmitglieder, Mitarbeiter der Studienzentren, die anderweitig unter der Aufsicht des Prüfarztes standen, oder Patienten, bei denen es sich um Pfizer-Mitarbeiter handelte, die direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren. 14. Hinweis auf eine aktive Erkrankung (mit Ausnahme des bestehenden NSCLC, eines Nicht-Melanom-Hautkrebs, eines in situ Zervixkarzinoms, eines papillären Schilddrüsenkarzinoms, eines duktalen Karzinoms in situ der Brust oder eines lokalisierten und als geheilt angesehenen Prostatakrebses) innerhalb der letzten 3 Jahre. 15. Aktive inflammatorische gastrointestinale Erkrankung, chronische Diarrhö, symptomatische Divertikelkrankheit, eine frühere Magenresektion oder Magenband. 16. Aktuelle oder voraussichtliche Anwendung von Lebensmitteln oder Arzneimitteln, bei denen es sich um starke oder moderate Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren handelte, beinhaltend deren Verabreichung innerhalb von 10 Tagen vor der ersten Lorlatinib-Dosis (starker CYP3A4-Inhibitor: Grapefruitsaft oder Grapefruit/ Grapefruit-verwandte Früchte [z. B. Bitterorangen, Pomelos], Ketoconazol, Miconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Indinavir, Saquinavir, Ritonavir, Nelfinavir, Amprenavir, Fosamprenavir, Nefazodon, Lopinavir, Troleandomycin, Mibefradil und Conivaptan; moderate CYP3A4-Inhibitoren: Erythromycin, Verapamil, Atazanavir, Delavirdin, Fluconazol, Darunavir, Diltiazem, Aprepitant, Imatinib, Tofisopam, Ciprofloxacin, Cimetidin). Die begleitende Behandlung mit einem Arzneimittel mit vermuteter CYP3A4-inhibierender Wirkung musste vom Sponsor genehmigt werden. 17. Aktuelle oder voraussichtliche Anwendung von Arzneimitteln, bei denen es sich um starke CYP3A4-Induktoren handelte, beinhaltend deren Verabreichung innerhalb von 12 Tagen vor der ersten Lorlatinib-Dosis (z. B. Phenobarbital, Rifampin, Phenytoin, Carbamazepin, Rifabutin, Rifapentin, Clevidipin, Johanniskraut). Die begleitende Behandlung mit einem Arzneimittel mit vermuteter CYP3A4-induzierender Wirkung musste vom Sponsor genehmigt werden. 18. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, bei denen es sich um CYP3A4-Substrate mit eingeschränktem therapeutischen Index handelte, wie beispielsweise Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Tacrolimus, Cyclosporin, Sirolimus, (Alfentanil und Fentanyl, einschließlich transdermaler Pflaster) oder Mutterkornalkaloide (Ergotamin, Dihydroergotamin) war

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nicht erlaubt oder sie waren nur mit äußerster Vorsicht anzuwenden. Die begleitende Behandlung mit einem vermuteten CYP3A4-Substrat-Arzneimittel mit eingeschränktem therapeutischem Index musste vom Sponsor genehmigt werden. 19. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, bei denen es sich um CYP2C9-Substrate mit eingeschränktem therapeutischen Index handelte, wie beispielsweise Warfarin, Phenytoin oder ein sensitives Substrat wie Celecoxib, war nicht erlaubt oder sie waren nur mit äußerster Vorsicht anzuwenden. Die begleitende Behandlung mit einem vermuteten CYP2C9-Substrat-Arzneimittel mit eingeschränktem therapeutischem Index musste vom Sponsor genehmigt werden. 20. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, bei denen es sich um sensitive CYP2B6-Substrate wie Bupropion und Efavirenz handelte, war nicht erlaubt oder sie waren nur mit äußerster Vorsicht anzuwenden. Die begleitende Behandlung mit einem vermuteten CYP2B6-Substrat-Arzneimittel mit eingeschränktem therapeutischem Index musste vom Sponsor genehmigt werden. 21. Aktuelle oder voraussichtliche Anwendung von Arzneimitteln, bei denen es sich um starke CYP2C19-Inhibitoren handelte, oder Verabreichung dieser innerhalb von 12 Tagen vor Studieneinschluss (z. B. Fluconazol, Fluvoxamin, Ticlopidin). Die begleitende Behandlung mit einem Arzneimittel mit vermuteter CYP2C19-inhibierender Wirkung musste vom Sponsor genehmigt werden. 22. Aktuelle oder voraussichtliche Anwendung von Arzneimitteln, bei denen es sich um starke CYP2C8-Inhibitoren handelte, oder Verabreichung dieser innerhalb von 12 Tagen vor Studieneinschluss (z. B. Gemfibrozil). Die begleitende Behandlung mit einem Arzneimittel mit vermuteter CYP2C8-inhibierender Wirkung musste vom Sponsor genehmigt werden. 23. Aktuelle oder voraussichtliche Anwendung von Arzneimitteln, bei denen es sich um bekannte P-gp-Substrate mit eingeschränktem therapeutischen Index handelte, oder Verabreichung dieser innerhalb von 12 Tagen vor Studieneinschluss (z. B. Digoxin). Die begleitende Behandlung mit einem vermuteten P-gp-Substrat-Arzneimittel mit eingeschränktem therapeutischem Index musste vom Sponsor genehmigt werden. 24. Patienten mit abnormaler LVEF anhand der unteren Grenzwerte der Einrichtung, welche mittels Echokardiogramm oder Multiple-Gated Acquisition (MUGA) gemessen worden war. 25. Stillende Patientinnen (einschließlich Patientinnen, die das Stillen unterbrechen wollten).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 47 Zentren an 13 Ländern durchgeführt. In folgenden Ländern (einschließlich der Anzahl der Studienzentren) wurden Patienten in die Studie eingeschlossen: • Australien (2 Studienzentren), • Deutschland (1 Studienzentrum), • Frankreich (4 Studienzentren),

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Hong Kong (1 Studienzentrum), • Italien (4 Studienzentren), • Japan (11 Studienzentren), • Kanada (3 Studienzentren), • Schweiz (2 Studienzentren), • Singapur (2 Studienzentren), • Spanien (4 Studienzentren), • Südkorea (1 Studienzentrum), • Taiwan (1 Studienzentrum), • USA (11 Studienzentren). Die Studienmedikation wurde an 3 weitere Studienzentren versendet, diese schlossen jedoch keine Patienten ein.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Lorlatinib wurde 1-mal täglich (QD, oder 2-mal täglich [BID] in Phase I) oral verabreicht. Die Einnahme erfolgte kontinuierlich in 21 Tage-Zyklen. Die Patienten nahmen Lorlatinib in einem ambulanten Setting ein und die Studienmedikation wurde nicht verblindet verabreicht. • Die Einnahme von Lorlatinib erfolgte in Tablettenform (5 mg, 25 mg oder 100 mg-Tabletten). • Crizotinib wurde in Form von Kapseln eingenommen (200 mg, 250 mg). • Midazolam HCl wurde als Sirup eingenommen (2 mg/ml). **Bestimmung der Dosierung von Lorlatinib** Die Startdosis von Lorlatinib in Phase I der Studie (10 mg QD) basierte auf Informationen aus 1-monatigen Toxizitätsstudien an Ratten und Hunden unter wiederholter Verabreichung. Bei der angewendeten Lorlatinib-Dosierung in Phase II handelte es sich um die RP2D (100 mg QD), welche in der Phase I ermittelt worden war. **Empfohlene Dosismodifikationen** Für den Fall eines Auftretens signifikanter Toxizität (nicht-hämatologisch, hämatologisch, Erhöhung von Blutfettwerten oder ZNS-Effekten) waren im Studienprotokoll Maßnahmen definiert, welche sich an der Schwere der Toxizität bzw. an der Symptomatik/ Asymptomatik orientierten und von einer Dosismodifikation über ein Unterbrechen der Behandlung bis zu deren Abbruch reichten. Im Falle multipler Toxizitäten sollte sich die Dosisanpassung an der schwersten beobachteten Toxizität orientieren. Wurde die Behandlung aus anderen Gründen als behandlungsbedingter Toxizität (z. B. elektiver Eingriff) > 1 Woche unterbrochen, konnte die Wiederaufnahme der Behandlung nur unter Rücksprache mit dem Sponsor erfolgen. Bei Patienten, welche sich nach einer Lorlatinib-bedingten Toxizität nicht innerhalb von 42 Tagen erholten, war die Lorlatinib-Behandlung abzubrechen. Nach einer Dosisunterbrechung oder Zyklusverzögerung aufgrund von Toxizitäten konnten die Lorlatinib-Dosierung bei Wiederaufnahme der Behandlung reduziert werden. Die Dosisreduktion erfolgte gemäß folgender Angaben für Phase I bzw. II:

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th colspan="3">Stufen der Dosisreduktion von Lorlatinib QD und BID in Phase I</th></tr>
<tr><th>Aktuelle Dosierung</th><th>Dosierungsstufe 1</th><th>Dosierungsstufe 2</th></tr>
<tr><td>200 mg QD</td><td>150 mg QD</td><td>100 mg QD</td></tr>
<tr><td>150 mg QD</td><td>100 mg QD</td><td>50 mg QD</td></tr>
<tr><td>100 mg QD</td><td>50 mg QD</td><td>25 mg QD</td></tr>
<tr><td>75 mg QD</td><td>50 mg QD</td><td>25 mg QD</td></tr>
<tr><td>50 mg QD</td><td>25 mg QD</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>75 mg BID</td><td>50 mg BID</td><td>25 mg BID[a]</td></tr>
<tr><td>50 mg BID</td><td>35 mg BID</td><td>25 mg BID[a]</td></tr>
<tr><td>35 mg BID</td><td>25 mg BID</td><td>10 mg BID[a]</td></tr>
<tr><td>25 mg BID</td><td>10 mg BID</td><td>5 mg BID</td></tr>
<tr><th colspan="3">Stufen der Dosisreduktion von Lorlatinib QD in Phase II</th></tr>
<tr><th>Aktuelle Dosierung</th><th>Dosierungs-stufe 1</th><th>Dosierungs-stufe 2</th><th>Dosierungs-stufe 3</th></tr>
<tr><td>100 mg QD</td><td>75 mg QD</td><td>50 mg QD</td><td>25 mg QD</td></tr>
<tr><td colspan="3">A Weitere Dosisreduktionen auf den nächstgeringeren Dosierungsplan dieser Tabelle waren nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor des Sponsors bei Patienten zulässig, die ansonsten einen Nutzen an der Lorlatinib-Behandlung hatten.
BID = 2-mal täglich, NA = Nicht zutreffend, QD = 1-mal täglich</td></tr>
</table>

Patienten, welche mehr als 3 Dosisreduktionen benötigten, mussten die Behandlung abbrechen und gingen in die Nachbeobachtungsphase (*Follow-up*) über, falls zwischen Prüfarzt und Sponsor keine andere Vorgehensweise abgesprochen war. Eine erneute Dosiseskalation war gemäß Einschätzung des Prüfarztes erlaubt, um ein angemessenes Patientenmanagement zu ermöglichen.
</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien</td><td></td></tr>
<tr><td>6a</td><td>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</td><td>
<u>Primäre Zielkriterien</u>

Objektive Ansprechrate

Das beste Gesamtansprechen (Best Overall Response [BOR]) war als das beste Ansprechen definiert, welches ab Behandlungsbeginn (Cycle 1 Day 1 [C1D1]) bis zur Progression oder dem Beginn einer neuen Antitumor-Therapie dokumentiert worden war, je nachdem, was sich zuerst ereignete.

Die ORR war definiert als der Anteil an Patienten mit dem besten Gesamtansprechen als bestätigtes vollständiges Ansprechen (Complete Response [CR]) oder bestätigtes partielles Ansprechen (Partial Response [PR]) gemäß RECIST Version 1.1 in den Analysepopulationen/ Subgruppen. Eine Bestätigung des Ansprechens war spätestens 4 Wochen nach dem initialen Ansprechen erforderlich. Damit einem Patienten das beste Gesamtansprechen auf eine stabile Erkrankung zugeschrieben werden konnte, sollte der Status einer stabilen Erkrankung für mindestens 6 Wochen nach Behandlungsbeginn beibehalten werden.

Patienten wurden als Non-Responder angesehen bis das Gegenteil
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erwiesen wurde. Demnach wurden Patienten bei der Bewertung von ORR als *Non-Responder* gezählt, die: • keine bestätigte CR oder PR während der Studie aufwiesen, • keine Bewertung des Tumors nach Studienbeginn (Post-Baseline) aufwiesen (zum Zeitpunkt der finalen Analyse), • eine andere Antitumor-Behandlung als die Studienmedikation vor Erreichen des bestätigten CR oder PR erhielten oder • verstarben, eine Progression aufwiesen oder die Studie, unabhängig der Ursache, abbrachen. **Intrakranielle objektive Ansprechrate (IC-ORR)** Die IC-ORR war definiert als der Anteil an Patienten mit intrakraniellem Ansprechen (d. h. bestes intrakranielles Gesamtansprechen als bestätigtes CR oder bestätigtes PR unter ausschließlicher Berücksichtigung von Läsionen im Gehirn) bezogen auf Patienten mit Hirnläsionen bei Studieneintritt. **<u>Sekundäre Zielkriterien</u>** **Krankheits-Kontrollrate** Die Krankheits-Kontrollrate (*Disease Control Rate* [DCR]) in Woche 12 und 24 war definiert als der Anteil an Patienten mit Krankheitskontrolle in Woche 12 und 24 (d. h. sie wiesen einen Status des Ansprechens (CR oder PR) oder einer stabilen Erkrankung (*Stable Disease*, SD) in Woche 12 und 24 oder später auf) im entsprechenden Analyseset. **Progressionsfreies Überleben** Das progressionsfreie Überleben (*Progression Free Survival* [PFS]) war definiert als die Zeit ab der ersten Dosis der Studienmedikation (C1D1) bis zur ersten dokumentierten, objektiven Krankheitsprogression oder Tod während der Studie aus jeglichem Grund, je nachdem, was sich zuerst ereignete. Falls für die Tumorprogression mehr als ein Datum angegeben wurde, so wurde das erste Datum verwendet. **Gesamtüberleben** Das OS war definiert als die Zeit ab der ersten Dosis der Studienmedikation (C1D1) bis zum Datum des Todes aus jeglichem Grund. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse lebten, wurde die Zeit des OS am letzten Tag zensiert, zu dem bekannt war, dass der Patient lebte. **Ansprechdauer** Die Ansprechdauer (*Duration of Response* [DOR]) war definiert als die Zeit ab dem ersten dokumentierten objektiven Tumoransprechen (CR oder PR) bis zur ersten dokumentierten Tumorprogression oder Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was sich zuerst ereignete. Bei Patienten, deren Ansprechen von PR zu CR voranschritt, wurde der Beginn der PR als Beginn des Ansprechens gewertet. Die DOR (in Monaten) wurde als (erstes Datum der PD oder Tod/Zensierung – erstes Datum der CR oder PR, die anschließend bestätigt wurde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		+ 1)/30,44 berechnet. **Zeit bis zum Ansprechen** Die Zeit bis zum Ansprechen (*Time-to-Response* [TTR]) war definiert als die Zeit ab C1D1 bis zum ersten dokumentierten und anschließend bestätigten objektivem Tumoransprechen (CR oder PR). Bei Patienten, deren objektives Ansprechen von PR zu CR voranschritt, wurde der Zeitpunkt des Eintretens des PR als Beginn des Ansprechens gewertet. Die TTR wurde nur für die Subgruppe von Patienten mit einem bestätigten objektiven Tumoransprechen im entsprechenden Analyseset berechnet. **Zeit bis zur Progression (nur Phase II)** Die Zeit bis zur Progression (Time-to-Progression [TTP]) war definiert als die Zeit ab C1D1 bis zum Datum der ersten dokumentierten objektiven Tumorprogression. Lag mehr als ein Datum zur Tumorprogression vor, wurde das erste Datum verwendet. **Zeit bis zur intrakraniellen Progression** Die Zeit bis zur intrakraniellen Progression (*Intracranial Time-to-Progression* [IC-TTP]) war definiert als die Zeit ab C1D1 bis zum Datum der ersten dokumentierten objektiven Progression der intrakraniellen Erkrankung, die auf dem Auftreten neuer oder der Progression existierender Gehirnmetastasen beruhte. **Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer ZNS-Progression, einer nicht-ZNS-Progression oder des Todes als erstes Ereignis** Die Zeit bis zum ersten Ereignis (entweder „ZNS-Progression“ oder „Nicht-ZNS-Progression“ oder „Tod“) war definiert als die Zeit ab C1D1 bis zum Datum dieses spezifischen Ereignisses. Patienten, die ein definiertes Ereignis aufwiesen, wurden als konkurrierende Fehlerursache für die Analyse der anderen Arten von Ereignissen gezählt. So wurden z. B. bei der Schätzung der Zeit bis zum ersten Ereignis einer ZNS-Progression, die Patienten mit Nicht-ZNS-Progression (oder diejenigen, die verstarben, bevor eine ZNS-Progression auftrat) als konkurrierende Fehlerursache gezählt. **PRO-Auswertung** Zur Erfassung der Lebensqualität wurden der EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core* Quality of Life Questionnaire) und die modularen Ergänzungen des EORTC QLQC30 (EORTC QLQ-LC13) verwendet. Der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) und das entsprechende Modul zu Lungenkrebs EORTC QLQ-LC13 sind validierte krankheitsspezifische Fragebögen. Sie sind zudem die am häufigsten verwendeten Patientenberichteten Zielgrößen in klinischen Lungenkrebs-Studien. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, welche in 5 funktionellen Domänen enthalten sind (physische, Rollen-, kognitive, emotionale und soziale Domänen), einer Skala zur Erhebung der globalen Lebensqualität, 3 Symptomskalen (Skalen zu Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen) und 6 einzelnen Items, die zusätzliche Symptome (Atemnot, Appetitminderung, Schlaflosigkeit, Obstipation und Diarrhoe) und die wahrgenommenen finanziellen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Schwierigkeiten der Behandlung erfassen. Der EORTC QLQ-LC13 besteht aus einer Multi-Item-Skala und 9 einzelnen Items, welche bestimmte Symptome bewerten (Atemnot, Husten, Bluthusten und verschiedene lokale Schmerzen), Nebenwirkungen (Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, Neuropathie und Haarausfall) und den Gebrauch von Schmerzmitteln durch Lungenkrebs-Patienten unter Chemotherapie. **Sicherheit** Die Bewertung der Sicherheit beinhaltete die Erfassung von: • unerwünschten Ereignissen (UE), • schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), • Vitalparametern und körperliche Untersuchungen, • *Mini Mental State Examination* (MMSE, nur in Phase I), • 12-Kanal-Echokardiogramm, • Echokardiogramm oder MUGA, • Laboruntersuchungen, einschließlich Schwangerschaftstests und • die Dokumentation von Begleitmedikationen. Spezifische UE von besonderem Interesse, (*Adverse Events of Special Interest* [ASEI]) welche präklinisch, während Phase I oder Phase II beobachtet und als von signifikanter klinischer Relevanz erachtet wurden, werden zusammengefasst als Clusterbegriff oder als PT dargestellt. Erfasst wurden • Hyperlipidämie (Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie), • Ödem, • periphere Neuropathie, • ZNS-Effekte (Kognition, Gemütslage, Artikulation) • Gewichtszunahme, • Sehstörungen, • Erhöhte Leberwerte, • QT-Zeit Verlängerung, • Pneumonitis, • Atrioventrikulärer Block (AV Block) und • Pankreatitis. **Labordaten** Daten zur Hämatologie und Biochemie sowie Lipidwerte wurden, soweit definiert, gemäß CTCAE Version 4.03 bewertet. Die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit Laborauffälligkeiten wurden gemäß dem höchsten unter der Behandlung beobachteten Toxizitätsgrades für jeden Labortest zusammengefasst. Der schwerste Fall war definiert als der maximale CTCAE-Grad, der nach Studienbeginn (*Post-Baseline*) im Rahmen von geplanten und ungeplanten Visiten auftrat.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Nach Studienbeginn wurden folgende Änderungen der Zielkriterien

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	vorgenommen: **<u>Protokolländerung Nr. 3 vom 29. Oktober 2014</u>** • Ergänzung einer Substudie zum Einfluss von Nahrungsmitteln in der Phase I (bis zu 6 Patienten) und dem entsprechenden Phase I-Studienziel und Endpunkt zur Beurteilung des Einflusses von Nahrungsmitteln auf die Sicherheit und die PK von Lorlatinib. • Ergänzung einer LIC mit ausschließlich japanischen Patienten zur Untersuchung der Sicherheit und PK von Lorlatinib bei japanischen Patienten. **<u>Protokolländerung Nr. 6 vom 15. Juli 2016</u>** • Ergänzung der Überwachung von DDI und Langzeit-EKG (Holter-Monitoring) parallel zur laufenden Phase II. • Aktualisierung von Studienendpunkten und –zielen sowie des statistischen Analyseabschnittes zur Anpassung an das DDI- und Holter-Monitoring und an den statistischen Analyseplan.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**Phase I:** Ähnlich dem konventionellen 3+3 – Design kann auch bei der verwendeten *Continuous Reassessment Method* (CRM) aufgrund keine exakte Patientenzahl präspezifiziert werden. Die minimale bzw. maximale Stichprobengröße, bei deren Erreichen die Phase I beendet und die MTD bestimmt werden kann liegt bei 12 bzw. 36 Patienten. Typischerweise würden in jeder Dosisgruppe mindestens 3 Patienten behandelt. Da jedoch, designbedingt, nicht jede gelistete Dosisgruppe untersucht wird, ist pro Dosis eine Patientenzahl zwischen 0 und 12 Patienten möglich. In der als MTD bestimmten Dosierung werden wenigstens 12 Patienten behandelt. **Phase II:** Für die Populationen EXP-1 bis EXP-5 war das Ziel der primären Analyse die Bestimmung der ORR und des exakten 95 %-Konfidenzintervalls (Clopper Pearson). Die Stichprobengrösse für EXP-1 wurde mit einem Zielwert von 30 Patienten angegeben. Aufgrund der Ähnlichkeit von EXP-2 und EXP-3 war vorgesehen, diese sowohl separat als auch zusammengefasst (*gepoolt*) auszuwerten. Aufgrund der limitierten Population ausschließlich mit Crizotinib vorbehandelter Patienten war eine Kompensation einer möglicherweise geringeren Anzahl dieser Patienten (EXP-2) durch Patienten der Teilpopulation EXP-3 möglich; insgesamt war für diese beiden Teilgruppen eine Zahl von 80 Patienten angestrebt. Für EXP-4 war, aufgrund der erlaubten Heterogenität in den Vorbehandlungen, eine Zahl von 70 Patienten angestrebt. Das Ziel für EXP-5 lag bei 40 Patienten; da EXP-4 und EXP-5 Patienten in fortgeschrittenen Behandlungsstadien betreffen, kann somit eine zusammengefasste Analyse dieser beiden Teilpopulation mit insgesamt 110 Patienten erfolgen. Die folgende Tabelle zeigt die Schätzung der ORR und des 95 %-Konfidenzintervalls auf Basis der Responder in Abhängigkeit der Stichprobengröße.

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>Responses/Cohort Sample Size</th><th>ORR (Estimated 95% CI)</th></tr>
<tr><td>21/30</td><td>70% (50.6-85.3)</td></tr>
<tr><td>23/30</td><td>77% (57.7-0.90)</td></tr>
<tr><td>25/30</td><td>83% (65.3-94.4)</td></tr>
<tr><td>16/40</td><td>40% (24.9-56.7)</td></tr>
<tr><td>20/40</td><td>50% (33.8-66.2)</td></tr>
<tr><td>24/40</td><td>60% (43.3-75.1)</td></tr>
<tr><td>24/70</td><td>34% (23.3-46.6)</td></tr>
<tr><td>28/70</td><td>40% (28.5-52.4)</td></tr>
<tr><td>32/70</td><td>45% (33.7-58.1)</td></tr>
<tr><td>32/80</td><td>40% (29.2-51.6)</td></tr>
<tr><td>40/80</td><td>50% (38.6-61.4)</td></tr>
<tr><td>48/80</td><td>60% (48.4-70.8)</td></tr>
</table>

Bei der Teilpopulation EXP-6 resultiert eine Stichprobengrösse von 31 Patienten aus der Annahme eines einseitigen Typ-I–Fehlers und einer statistischen Power von 90 % bezüglich des Tests der Nullhypothese (Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens von P ≤ 30 %) versus die Alternativhypothese (Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens von P ≥ 50 %).
</td></tr>
<tr><td>7b</td><td>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</td><td>
<u>Interimsanalysen</u>

Subgruppen EXP-1 bis EXP-5
Für die Subgruppen EXP-1 bis EXP-5 waren in den Phasen I und II keine formellen Zwischenanalysen geplant.

Phase II: Subgruppe EXP-6 (Patienten mit ROS1-positivem NSCLC)
Eine Zwischenanalyse war geplant. Die finale Analyse erfolgte nach der letzten Visite des letzten Patienten (Last Patient Last Visit [LPLV]). Eine gruppensequentielle 2-Stufen-Substudie wurde unter Verwendung einer unverbindlichen O’Brien-Fleming-Grenze für die vorzeitige Beendigung bei Unzweckmäßigkeit durchgeführt, um die Nullhypothese, das Vorliegen einer Ansprechrate von P ≤ 0,30 gegenüber der Alternative P ≥ 0,50, zu testen. Die Aufnahme von Patienten in die Studie wurde zunächst gestoppt, nachdem Lorlatinib bei 20 Patienten in der ersten Stufe getestet worden war. Die Kohorte sollte aufgelöst werden, wenn ein objektives Ansprechen bei ≤ 5 Patienten beobachtet wurde. Wenn bei mindestens 6 Patienten ein Ansprechen gemäß Beurteilung des Prüfarztes bestätigt wurde (CR oder PR), so wurde mit der Wiederaufnahme begonnen und die Kohorte ging in die zweite Stufe über. Insgesamt sollten 39 Patienten untersucht werden. Wenn insgesamt ≥ 16 Patienten dieser Subpopulation gemäß Beurteilung des Prüfarztes ein objektives Ansprechen aufwiesen, so wurde die Null-Hypothese abgelehnt. Die Ziele der Zwischenanalyse mit der EXP-6-Kohorte waren folgende:

Bewertung der Sicherheit der Studienbehandlung bei ROS1-Patienten und
vorzeitige Beendigung der Patientenaufnahme in die EXP-6-Kohorte aufgrund Unzweckmäßigkeit, wenn angemessen.

</td></tr>
<tr><td>8</td><td>Randomisierung, Erzeugung</td><td>Es handelt sich um eine einarmige Studie.</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	In Phase I erfolgte die Zuteilung durch den Sponsor, nachdem die Patienten die Einverständniserklärung unterzeichnet hatten und alle erforderlichen Baseline-Untersuchungen durchgeführt worden waren. In Phase II wurde ein automatisiertes Registrierungssystem verwendet, welches dem Patienten eine Randomisierungsnummer zuteilte.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend. Es handelte sich um eine offene Studie.
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?	In **Phase I** erfolgte die Zuteilung durch den Sponsor. Die Studienmitarbeiter übermittelten das vollständige Registrierungs-formular per Fax oder E-Mail an die zuständigen Mitarbeiter des Studienteams des Sponsors. Der Sponsor teilte dem Patienten eine Identifikationsnummer zu. Die Dosierung wurde gemäß CRM festgelegt. In **Phase II** wurde ein automatisiertes Registrierungssystem verwendet, welches die Randomisierungsnummer zuteilte. Die Patienten wurden den Teilpopulationen EXP-1 bis EXP-6 auf Basis der Treibermutationen (ALK-positive or ROS1-positive) und der vorherigen Behandlung ihrer fortgeschrittenen Erkrankung zugewiesen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie war nicht verblindet. a) Die Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet. b) Die Prüfärzte waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet. c) Diejenigen, welche die Zielgröße beurteilten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**<u>Analysepopulationen</u>** ***Full Analysis* (FA)-Population** Alle eingeschlossenen Patienten, unabhängig davon, ob sie die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienmedikation erhalten hatten. ***Intention to treat*-(ITT)-Population** Die ITT-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten mit einer ALK- oder ROS1-Translokation, die mindestens eine Lorlatinib-Dosis (einschließlich der Dosis an Tag -7) erhalten hatten. Patienten ohne dokumentierter ALK- oder ROS1-Translokation wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen. ***Per Protocol* (PP)-Population** Phase 1: Alle eingeschlossen Patienten, die mindestens 75 % der geplanten Lorlatinib-Dosierungen im 1. Zyklus erhalten hatten und somit bezüglich der MTD auswertbar waren. Patienten, die aufgrund von DLT weniger als 75 % der geplanten Lorlatinib-Dosierungen im 1. Zyklus erhielten, wurden ebenfalls als auswertbar bzgl. der MTD betrachtet. Phase 2: Alle Patienten mit ZNS-Metastasen (basierend auf der Bewertung des Studienarztes) bei Studieneintritt sowie gesondert Patienten mit ZNS-Metastasen (basierend auf ICR). ***Safety-Analysis (SA)*-Population** Alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens 1 Dosis Lorlatinib erhalten hatten (einschließlich der Einführungsdosis). **Analysepopulation für die Lorlatinib-PK-Konzentration** Alle behandelten Patienten (einschließlich der Dosis an Tag -7), für die mindestens eine Lorlatinib-Konzentration vorlag. **Analysepopulation für die Midazolam-PK-Konzentration (nur Phase I)** Alle mit Midazolam behandelten Patienten (einschließlich der Dosis an Tag -7), für die mindestens eine Midazolam-Konzentration vorlag. **PK-Parameter für Lorlatinib** Alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation (einschließlich der Dosis an Tag -7, ausgenommen Midazolam) erhalten hatten und für die ausreichend Informationen vorlagen, um mindestens einen PK-Parameter von Interesse (maximale Plasmakonzentration [Cmax] oder Fläche unter der Kurve [*Area Under the Curve*, AUC) für Lorlatinib zu schätzen. **PK-Parameter für Midazolam (nur Phase I)** Alle Patienten, die mindestens 1 Dosis Midazolam erhalten hatten und für die mindestens 1 PK-Parameter von Interesse (Cmax oder AUC) zu Midazolam vorlag. **PRO-Analysepopulation** Alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die eine *Baseline*-Bewertung (letzte PRO-Bewertung vor der ersten Lorlatinib-Dosis, möglich an Tag -7 oder in Zyklus 1 an Tag 1]) sowie mindestens eine *Post-Baseline*-Bewertung vorlagen. **MMSE-Analysepopulation (ausschließlich Phase I)/ SIB-**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Bewertung Alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, für die eine *Baseline*-Bewertung (letzte Bewertung vor der ersten Lorlatinib-Dosis, möglich an Tag -7 oder in Zyklus 1 an Tag 1) sowie mindestens eine *Post-Baseline*-Bewertung vorlagen. **<u>Analyse der primären Wirksamkeitsendpunkte</u>** Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte wurden nach ALK-positivem und ROS1-positivem Status für die Phase I und nach den Kohorten EXP-1, EXP-2, EXP-3A, EXP-3B, EXP-4, EXP-5 und EXP-6 für die Phase II dargestellt. Alle Wirksamkeitsanalysen, mit Ausnahme des Gesamtüberlebens (*Overall Survival* [OS]), wurden gemäß ICR-Bewertung und abgeleiteter Prüfarztbewertung durchgeführt. Die auf der ICR-Bewertung basierenden Analysen wurden als vorrangig angesehen. Die Wirksamkeitsparameter wurden für die Gruppen der folgenden Subpopulationen berechnet, die sich aus der gepoolten ITT-Population ergaben: • EXP-2:5: Behandlung nach mindestens einer vorangegangenen Therapie mit ALK Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). • EXP-4:5: Behandlung nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien mit ALK TKI. Ferner wurden die Wirksamkeitsparameter bei in EXP-3 behandelten Patienten für die folgenden Subgruppen separat zusammengefasst: • EXP-3A: Patienten mit einer vorangegangenen Crizotinib-Therapie und vorangegangenen Chemotherapien. • EXP-3B: Patienten mit einer vorangegangenen ALK TKI-Therapie, ohne Crizotinib, +/- vorangegangene Chemotherapien. Die Bewertung der Wirksamkeit erfolgte anhand RECIST Version 1.1 und den modifizierten RECIST-Kriterien für die Bewertung von intrakraniellen Reaktionen. Die Tumorbewertungen umfassten alle bekannten und vermuteten Krankheitslokalisationen. Computertomographie (CT)-Aufnahmen des Brustkorbs, Abdomens und Beckens sowie MRT-Aufnahmen des Gehirns erfolgten zum Zeitpunkt des Screenings und anschließend alle 6 Wochen im Verlauf der ersten 25 oder 38 Zyklen, anschließend alle 12 Wochen in der Phase I bzw. 2 bis zu einer dokumentierten Krankheitsprogression. Gladolinium wurde als Kontrastmittel für die MRT-Aufnahmen zur Untersuchung von ZNS-Läsionen verwendet, wobei 1 mm Schnitte für Läsionen von 5-10 mm Größe und 5 mm Schnitte für ZNS-Läsionen mit einer Größe von 10-40 mm erstellt wurden. Falls die Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings in den Knochen metastasiert war, wurden Knochenaufnahmen sowohl zum Zeitpunkt des Screenings sowie anschließend alle 12 Wochen während der Behandlung erforderlich. Bei Patienten in Phase II mit LM oder CM, die mittels *Baseline*-MRT nicht visualisiert werden konnte, war zu Baseline ein positives zytologisches Testergebnis der Cerebrospinalflüssigkeit erforderlich

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(nach *Baseline* optional). Bei Patienten mit dokumentierter Krankheitsprogression, die weiterhin Lorlatinib erhielten, erfolgten die Tumorbewertungen gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsstandards. Für die unabhängige radiologische Bewertung (*Independent Central Review* [ICR]) wurde ein zentraler Anbieter (BioClinica) herangezogen. Alle Aufnahmen wurden gemäß präspezifizierter, unabhängiger Review-Statuten (*Independent Review Charter*) ausgewertet. **Primäre Zielkriterien** Die Punktschätzung des ORR wurde zusammen mit dem entsprechenden 95 % Konfidenzintervall (KI) angegeben und nach der exakten Methode, welche auf der Binomialverteilung basiert, berechnet. In Wasserfall- und Netzdiagrammen wurde die beste prozentuale Veränderung der durch BOR ermittelten Tumorgröße der Zielläsionen gegenüber *Baseline* dargestellt. Die IC-ORR, definiert als der Anteil an Patienten mit intrakraniellem Ansprechen bezogen auf Patienten mit Hirnläsionen bei Studieneintritt, wurde ebenfalls als Punktschätzer mit dem entsprechenden 95 %-KI angegeben. **Sekundäre Zielkriterien** Krankheits-Kontrollrate Die intrakranielle DCR (IC-DCR) in Woche 12 und 24 war entsprechend dem IC-Ansprechen oder der IC-stabile Erkrankung definiert. Die DCR und IC-DCR wurden mit den entsprechenden 95 %-KI angegeben. Progressionsfreies Überleben Es wurden Schätzungen der *Time-to-Event*-Kurven nach der Kaplan-Meier-Methode für das entsprechende Analyseset dargestellt. Diese Methode wurde zur Ableitung der medianen Zeit bis zum Ereignis und des KI für den Median herangezogen und mittels der Normalapproximations-Methode berechnet. Die 2-seitigen 95 %-KI für die 1-Jahres-PFS-Wahrscheinlichkeit wurden für den log (-log[1-Jahres [18-Monate]-PFS-Wahrscheinlichkeit]) unter Verwendung einer Normalapproximation berechnet und anschließend rücktransformiert, um ein KI für die 1 Jahres-PFS-Wahrscheinlichkeit selbst zu erhalten. Die 18 Monats-PFS-Wahrscheinlichkeit wurde auf identische Weise berechnet. Gesamtüberleben Es wurden Schätzungen der *Time-to-Event*-Kurven nach der Kaplan-Meier-Methode für das entsprechende Analyseset dargestellt. Diese Methode wurde zur Ableitung der medianen Zeit bis zum Ereignis und des KI für den Median herangezogen. Die 2-seitigen 95 %-KI für die 1 Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit wurden für den log (-log[1 Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit]) unter Verwendung einer Normalapproximation berechnet und anschließend zurück transformiert, um ein KI für die 1 Jahres-Überlebens-wahrscheinlichkeit selbst zu erhalten. Die 18 Monats-Überlebens-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wahrscheinlichkeit wurde auf identische Weise berechnet. Ansprechdauer Die DOR wurde in den Patientenpopulationen mit einem bestätigten CR oder PR basierend auf ICR- und Prüfarztbewertungen nach der Kaplan-Meier-Methode für die entsprechende Analysepopulation zusammengefasst und, wenn angemessen, grafisch dargestellt. Ferner wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis (falls angemessen) und das 2-seitige 95 %-KI des Medians angegeben. Alle Analysen wurden für die IC-DOR unter Berücksichtigung von Patienten mit IC-Ansprechen wiederholt (d. h. das BOR als bestätigtes CR oder bestätigtes PR unter ausschließlicher Berücksichtigung von Läsionen im Gehirn). Wenn der Anteil an Patienten mit einer PD nach einer bestätigten CR oder PR gering war, war die Anwendung der Kaplan-Meier-Methode möglicherweise limitiert, sodass die DOR und IC-DOR anhand des Anteils (%) an zensierten Patienten unter 6 Monaten, ≥ 6-< 9, ≥ 9-< 12, ≥ 12-< 15, ≥ 15-< 18, ≥ 18-< 21, ≥ 21-< 24 und ≥ 24 Monaten zusammengefasst wurden. Zeit bis zum Ansprechen Die TTR wurde, basierend auf der ICR- und der Prüfarztbewertung, mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Alle Analysen wurden für die Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen (*Time-to-Intracranial Response* [IC-TTR]) unter Berücksichtigung der Patienten mit intrakraniellem Ansprechen (d. h. das beste intrakranielle Gesamtansprechen als bestätigtes CR oder bestätigtes PR unter ausschließlicher Berücksichtigung von Läsionen im Gehirn) wiederholt. Zeit bis zur Progression (nur Phase II) Es wurden Schätzungen der TTS-Kurven nach der Kaplan-Meier-Methode für das entsprechende Analyseset dargestellt. Diese Methode wurde zur Ableitung der medianen Zeit bis zum Ereignis und des KI für den Median herangezogen und mittels der Normalapproximations-Methode berechnet. Die 2-seitigen 95 %-KI für die 1 Jahres-TTP-Wahrscheinlichkeit wurden für den log (-log[1 Jahres-TTP-Wahrscheinlichkeit]) unter Verwendung einer Normalapproximation berechnet und anschließend zurück transformiert, um ein KI für die 1 Jahres-TTP-Wahrscheinlichkeit selbst zu erhalten. Die 18 Monats-TTP-Wahrscheinlichkeit wurde auf identische Weise berechnet. Zeit bis zur intrakraniellen Progression Die IC-TTP wurde basierend auf der ICR- und der Prüfarztbewertung berechnet. Bei der Subgruppe von Patienten ohne Gehirnmetastasen zu *Baseline* wurde nur das Auftreten neuer Gehirnmetastasen als Ereignis betrachtet. Die IC-TTP wurde unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst. Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer ZNS-Progression, einer nicht-ZNS-Progression oder des Todes als erster Ereignis Die Wahrscheinlichkeit, dass das erste Ereignis eine ZNS-Progression, eine Nicht-ZNS-Progression oder Tod war, wurde anhand eines

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		konkurrierenden Risikoansatzes bewertet, indem kumulative Inzidenzfunktionen in Bezug auf die Analysepopulation basierend auf den ICR- und den Prüfarztbewertungen geschätzt wurden. PRO-Auswertung In der Phase II wurde die PRO-Analyse für die prädefinierten Teilpopulationen EXP-1 bis EXP-6 und die gepoolten Gruppen EXP-1:EXP-6, EXP-2:EXP-5, EXP-2:EXP-3 und EXP-4:EXP-5 durchgeführt. Als Maß für die Compliance wurden für jeden Zeitpunkt die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten, die den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQLC13 ausgefüllt hatten, in Tabellen zusammengefasst. Bei nicht vollständiger Bearbeitung der Fragebögen wurden die entsprechenden Gründe angegeben. Die Zusammenfassung basierte auf der Safety-Population. Für Phase I wurde die Zusammenfassung durch die Kombination von Dosierungskohorten und für Phase II für jede Subgruppe dargestellt. Für jeden Patienten wurde über alle Zyklen hinweg ein Durchschnittswert der mittleren Veränderung gegenüber Baseline auf den Symptom- und Funktionsskalen sowie auf der globalen QoL -Skala berechnet. Die Anzahl und der Anteil an Patienten, deren Zustand sich verbesserte, verschlechterte oder stabil blieb, wurden für alle Symptom- und Funktions-Domänen, für die globale QoL und für die Einzel-Items des EORTC QLQC30 und des EORTC QLQ LC-13 nach Dosierungskohorte/ Subgruppe zusammengefasst. Eine Verbesserung auf den Symptomskalen war als mittlere Abnahme – bzw. Zunahme bei der Funktions- und globalen QoL -Skala – von mindestens 10 Punkten gegenüber *Baseline* definiert (vice versa bei einer Verschlechterung). Eine Veränderung gegenüber *Baseline* wurde als statistisch signifikant angesehen, wenn sie ungleich 0 war und das 95 %-KI die „0“ ausschloss. Der Mittelwert (mit Standardabweichung) und Median (mit Spanne) der absoluten Scores sowie die Veränderung gegenüber dem Baseline-Score der EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 Multi-Item- und Einzel-Item-Skala wurden in Tabellen zusammengefasst. Für die mittlere Veränderung der absoluten Scores gegenüber Baseline wurde das 95 %-KI angegeben. Es wurden Liniendiagramme erstellt, welche die Mittelwerte mit Standardfehler (*Standard Error* [SE]) und die mittlere Veränderung gegenüber Baseline (mit SE) über die Zeit darstellen. **Sicherheit und Verträglichkeit** Die Auswertungen der Sicherheit und Verträglichkeit für beide Studienphasen basiert auf der SA-Population. Die Ergebnisse werden deskriptiv dargestellt, es werden keine formalen statistischen Tests durchgeführt. Als Baseline gilt die letzte Auswertung am Tag der oder vor der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation. Für Patienten der EXP-1 Gruppe, welche nach der Behandlung mit der Studienmedikation Crizotinib erhielten, endet die Beobachtungsphase mit dem Start der Crizotinib-Behandlung. UE wurden durch den Prüfarzt gemäß *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Version 4.03 bewertet und gemäß

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Medical Dictionary for Regulatory Activites (MedDRA) kodiert. Der Schwerpunkt der UE-Zusammenfassungen lag auf den unter Behandlung auftretenden UE, die nach der ersten Dosis der Studienmedikation entstanden oder zunehmend schwerwiegender wurden. Patienten, welche die Studie aufgrund eines UE abbrachen, wurden erfasst. Der Studienabbruch eines Patienten wurde anhand der Auswertung zum Behandlungsende (End-of-Treatment [EOT]) ermittelt (wenn der Grund für den Abbruch ein UE war). Die spezifischen Angaben zum UE wurden dem Datenerhebungsformular (Case Report Form [CRF]) entnommen (wenn die ergriffene Maßnahme Studienaustritt oder dauerhafter Abbruch der Studienmedikation war).

UE mit Clusterbegriffen wurden nach dem maximalen CTCAE-Grad und nach Kausalität (jegliche Kausalität und behandlungsbedingt) mit anderen UE zusammengefasst, da die Häufigkeit einzelner medizinischer Konzepte oder Zustände durch die reine Verwendung von MedDRA-Preferred Terms (PT) unterschätzt werden kann. Daher wurden bestimmte PT mittels Clusterbegriffen kategorisiert und ausgewertet; die Kriterien zur Definition der Clusterbegriffe wurden mittels standardisierter MedDRA-Abfragen (Standardized MedDRA Queries [SMQs]) festgelegt. Bei Patienten mit mehr als einem PT innerhalb eines Clusterbegriffs wurde nur ein UE mit dem höchsten beobachteten Schweregrad gewertet gezählt. Die einzelnen PT, aus denen sich die einzelnen Clusterbegriffe zusammensetzen, sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

<table>
<tr><th>Clusterbegriff</th><th>PT</th></tr>
<tr><td>Hypercholesterinämie</td><td>Cholesterin im Blut erhöht, Hypercholesterinämie</td></tr>
<tr><td>Hypertriglyceridämie</td><td>Triglyceride im Blut erhöht, Hypertriglyceridämie</td></tr>
<tr><td>Ödem</td><td>Peripheres Ödem, periphere Schwellung, Ödem, Schwellung, generalisiertes Ödem</td></tr>
<tr><td>Periphere Neuropathie</td><td>Breite SMQ</td></tr>
<tr><td>Kognitive Effekte</td><td>Psychische Störungen, kognitive und Aufmerksamkeitsstörungen, Delirium (inklusive Verwirrtheit)*</td></tr>
<tr><td>Stimmungseffekte</td><td>Nicht anderweitig klassifizierte (not elsewhere classified [NEC]) Stimmungsstörungen, Angststörungen und –symptome, depressive Stimmungs-störungen, Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen, manische und bipolare Störungen[a]</td></tr>
<tr><td>Spracheffekte</td><td>Sprech- und Sprachstörungen[b]</td></tr>
<tr><td>Fatigue</td><td>Fatigue, Asthenie</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sehstörung: Diplopie, Photopsie, verschwommenes Sehen, Sehschwäche, Glaskörpertrübungen, reduzierte Sehschärfe, überbelichtetes Sichtfeld, Photophobie, Halovision, Chromatopsie, visuelle Perseveration a. Begriffe für die Gruppe hoher Ebene (*High Level Group Terms* [HLGT]) anstelle der PT für kognitive Effekte und Stimmungseffekte b. Begriffe hoher Ebene (*High Level Terms* [HLT]) anstelle der PT für Spracheffekte NEC=Nicht anderweitig klassifiziert (*not elsewhere classified*), PT=*Preferred Term*, SMQ=*Standardized MedDRA Queries* Unter der Behandlung auftretende SUE und behandlungsbedingte SUE wurden gemäß MedDRA Systemorganklasse (*System Organ Class* [SOC]) und PT in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit zusammengefasst. Patienten, die ein SUE während des SUE-Beobachtungszeitraumes erlitten, wurden für alle Patienten der Safety-Population gelistet. Der Anteil an Patienten mit jeglichem unter der Behandlung aufgetretenem SUE wurde für alle Zyklen zusammengefasst. Ferner wurde eine Zusammenfassung der SUE nach PT und maximalem CTCAE-Grad erstellt. UE, die mit einem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation oder einem temporären Abbruch/ Dosisreduktion einhergingen, wurden ebenfalls unter Berücksichtigung der ergriffenen Maßnahmen gemäß CRF zusammengefasst. Die Todesfälle wurden nach dem Zeitraum (unter Behandlung und während des Follow-up) und der Todesursache zusammengefasst. Todesfälle, die während oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation und innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten, wurden als Todesfälle unter der Behandlung definiert. Eine weitere Auflistung der Todesdaten enthält alle Todesfälle, die während des Beobachtungszeitraumes (ab der schriftlichen Einwilligung bis zum Ende des Follow-up für Todesfälle) auftraten.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte wurden nach ALK-positivem und ROS1-positivem Status für die Phase I und nach den Kohorten EXP-1, EXP-2, EXP-3A, EXP-3B, EXP-4, EXP-5 und EXP-6 für die Phase II dargestellt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unterhalb dieser Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	**Phase I** a) mit Datenschnitt vom 15. März 2017: Gesamt N = 55 (100,0 %) 10 mg QD N = 3 (100,0 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	25 mg QD N = 3 (100,0 %) 50 mg QD N = 3 (100,0 %) 75 mg QD N = 13 (100,0 %) 100 mg QD N = 17 (100,0 %) 150 mg QD N = 3 (100,0 %) 200 mg QD N = 3 (100,0 %) 35 mg BID N = 3 (100,0 %) 75 mg BID N = 3 (100,0 %) 100 mg BID N = 4 (100,0 %) b) mit Datenschnitt vom 15. März 2017: Gesamt n = 54 (98,2 %) 10 mg QD n = 3 (100,0 %) 25 mg QD n = 3 (100,0 %) 50 mg QD n = 3 (100,0 %) 75 mg QD n = 12 (92,3 %) 100 mg QD n = 17 (100,0 %) 150 mg QD n = 3 (100,0 %) 200 mg QD n = 3 (100,0 %) 35 mg BID n = 3 (100,0 %) 75 mg BID n = 3 (100,0 %) 100 mg BID n = 4 (100,0 %) c) mit Datenschnitt vom 15. März 2017: Gesamt n = 53 (96,4 %) 10 mg QD n = 3 (100,0 %) 25 mg QD n = 3 (100,0 %) 50 mg QD n = 3 (100,0 %) 75 mg QD n = 12 (92,3 %) 100 mg QD n = 17 (100,0 %) 150 mg QD n = 3 (100,0 %) 200 mg QD n = 3 (100,0 %) 35 mg BID n = 2 (66,7 %) 75 mg BID n = 3 (100,0 %) 100 mg BID n = 4 (100,0 %) **Phase II** a) mit Datenschnitt vom 15. März 2017: Gesamt N = 276 (100,0 %) EXP-1 N = 30 (100,0 %) EXP-2 N = 27 (100,0 %) EXP-3 N = 60 (100,0 %) EXP-4 N = 66 (100,0 %) EXP-5 N = 46 (100,0 %) EXP-6 N = 47 (100,0 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		b) mit Datenschnitt vom 15. März 2017: Gesamt n = 275 (99,6 %) EXP-1 n = 30 (100,0 %) EXP-2 n = 27 (100,0 %) EXP-3 n = 60 (100,0 %) EXP-4 n = 65 (98,5 %) EXP-5 n = 46 (100,0 %) EXP-6 n = 47 (100,0 %) c) mit Datenschnitt vom 15. März 2017: Gesamt n = 274 (99,3 %) EXP-1 n = 30 (100,0 %) EXP-2 n = 27 (100,0 %) EXP-3 n = 59 (98,3 %) EXP-4 n = 65 (98,5 %) EXP-5 n = 46 (100,0 %) EXP-6 n = 47 (100,0 %)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Phase I** **Gesamt** Randomisiert N = 55 (100,0 %) Behandelt n = 54 (98,2 %) Nicht behandelt n = 1 (1,8 %) **Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15. März 2017** Unter Behandlung: n = 19 (34,5 %) Behandlung abgebrochen: n = 35 (63,6 %) Gründe: • unerwünschtes Ereignis n = 5 (9,1 %) • allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustandes n = 4 (7,3 %) • objektive Progression oder Rezidiv n = 20 (36,4 %) • Tod n = 2 (3,6 %) • Widerruf der Einwilligung n = 2 (3,6 %) • sonstige Gründe n = 2 (3,6 %) **Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15. März 2017** Unter Behandlung: n = 7 (41,2 %) Behandlung abgebrochen: n = 10 (58,8%) Gründe: • allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustandes n = 1 (5,9 %) • objektive Progression oder Rezidiv n = 8 (47,1 %) • Tod n = 1 (5,9 %) **Phase II** **Gesamt**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Randomisiert N = 276 (100,0 %) Behandelt n = 275 (99,6 %) Nicht behandelt n = 1 (0,4 %) **Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15. März 2017** Unter Behandlung: n = 157 (56,9 %) Behandlung abgebrochen: n = 118 (42,8 %) Gründe: • unerwünschtes Ereignis n = 20 (7,2 %) • allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustandes n = 8 (2,9 %) • objektive Progression oder Rezidiv n = 70 (25,4 %) • Tod n = 8 (2,9 %) • Widerruf der Einwilligung n = 10 (3,6 %) • Protokollverletzung n = 1 (0,4 %) • sonstige Gründe n = 1 (0,4 %) **EXP-1** Randomisiert N = 30 (100,0 %) Behandelt n = 30 (100,0 %) Nicht behandelt n = 0 Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15. März 2017 Unter Behandlung: n = 25 (83,3 %) Behandlung abgebrochen: n = 5 (16,7 %) Gründe: • unerwünschtes Ereignis n = 1 (3,3 %) • objektive Progression oder Rezidiv n = 4 (13,3 %) **EXP-2** Randomisiert N = 27 (100,0 %) Behandelt n = 27 (100,0 %) Nicht behandelt n = 0 **Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15. März 2017** Unter Behandlung: n = 21 (77,8 %) Behandlung abgebrochen: n = 6 (22,2 %) Gründe: • unerwünschtes Ereignis n = 2 (7,4 %) • objektive Progression oder Rezidiv n = 2 (7,4 %) • Tod n = 1 (3,7 %) • Widerruf der Einwilligung n = 1 (3,7 %) **EXP-3** Randomisiert N = 60 (100,0 %) Behandelt n = 60 (100,0 %) Nicht behandelt n = 0

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15. März 2017 Unter Behandlung: n = 39 (65 %) Behandlung abgebrochen: n = 21 (35 %) Gründe: • unerwünschtes Ereignis n = 4 (6,7 %) • allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustandes n = 1 (1,7 %) • objektive Progression oder Rezidiv n = 14 (23,3 %) • Tod n = 2 (3,3 %) **EXP-4** Randomisiert N = 66 (100,0 %) Behandelt n = 65 (98,5 %) Nicht behandelt n = 1 (1,5 %) **Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15. März 2017** Unter Behandlung: n = 31 (47,0 %) Behandlung abgebrochen: n = 34 (51,5 %) Gründe: • unerwünschtes Ereignis n = 3 (4,5 %) • allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustandes n = 3 (4,5 %) • objektive Progression oder Rezidiv n = 22 (33,3 %) • Tod n = 2 (3,0 %) • Widerruf der Einwilligung n = 2 (3,0 %) • Protokollverletzung n = 1 (1,5 %) • sonstige Gründe n = 1 (1,5 %) **EXP-5** Randomisiert N = 46 (100,0 %) Behandelt n = 46 (100,0 %) Nicht behandelt n = 0 Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15. März 2017 Unter Behandlung: n = 20 (43,5 %) Behandlung abgebrochen: n = 26 (56,5 %) Gründe: • unerwünschtes Ereignis n = 5 (10,9 %) • allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustandes n = 2 (4,3 %) • objektive Progression oder Rezidiv n = 15 (32,6 %) • Tod n = 2 (4,3 %) • Widerruf der Einwilligung n = 2 (4,3 %) **EXP-6** Randomisiert N = 47 (100,0 %) Behandelt n = 47 (100,0 %) Nicht behandelt n = 0

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15. März 2017 Unter Behandlung: n = 21 (44,7 %) Behandlung abgebrochen: n = 26 (55,3 %) Gründe: • unerwünschtes Ereignis n = 5 (10,6 %) • allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustandes n = 2 (4,3 %) • objektive Progression oder Rezidiv n = 13 (27,7 %) • Tod n = 1 (2,1 %) • Widerruf der Einwilligung n = 5 (10,6 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Der Zeitpunkt des Datenschnittes im März 2017 wurde gewählt, da zu diesem Zeitpunkt alle behandelten Patienten in allen Teilpopulationen mindestens 3 Tumorbewertungen erhalten hatten oder eine Progression ihrer Krankheit erfahren hatten, verstorben waren oder ihre Einwilligung zur Teilnahme wiederrufen hatten. In der Phase I der Studie hatten die Patienten eine mittlere Behandlungsdauer von 10,2 Monaten (17,4 Monate in der Kohorte mit einer Dosierung von 100 mg QD). Die mediane Behandlungsdauer der Patienten in Phase II lag bei 8,3 Monaten, wobei die längste mediane Dauer in der Teilpopulation EXP-1 beobachtet wurde. Die mediane Behandlungsdauern in den Kohorten EXP-3, EXP-4 und EXP-5 lag bei 7,98, 7,62 und 7,69 Monate respektive. Grundlage ist die SA-Population. Am 02. Februar 2018 wurde ein ergänzender Datenschnitt für die Wirksamkeitsendpunkte vorgenommen. Die mediane Behandlungsdauern in den Kohorten EXP-3, EXP-4 und EXP-5 lag bei 8,7, 11,8 und 9,3 Monate respektive.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Das Studienende für alle beteiligten Länder liegt 18 Monate nach der ersten Visite des letzten Patienten (Last Patient First Visit [LPFV]). Die vorliegende Analyse mit dem Datenschnitt zum 15. März 2017 stellt die Hauptanalyse dar. Diese war im Studienprotokoll vorgesehen, sobald in jeder Subgruppe für jeden der behandelten Patienten mindestens drei Tumorbewertungen erfolgt waren oder die Patienten einen Progress erlitten, gestorben waren oder die Einwilligung zur Studienteilnahme zurückgezogen hatten. Der März 2017 war als angemessener Zeitpunkt gewählt worden, der die Einhaltung dieser Bedingungen garantierte.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

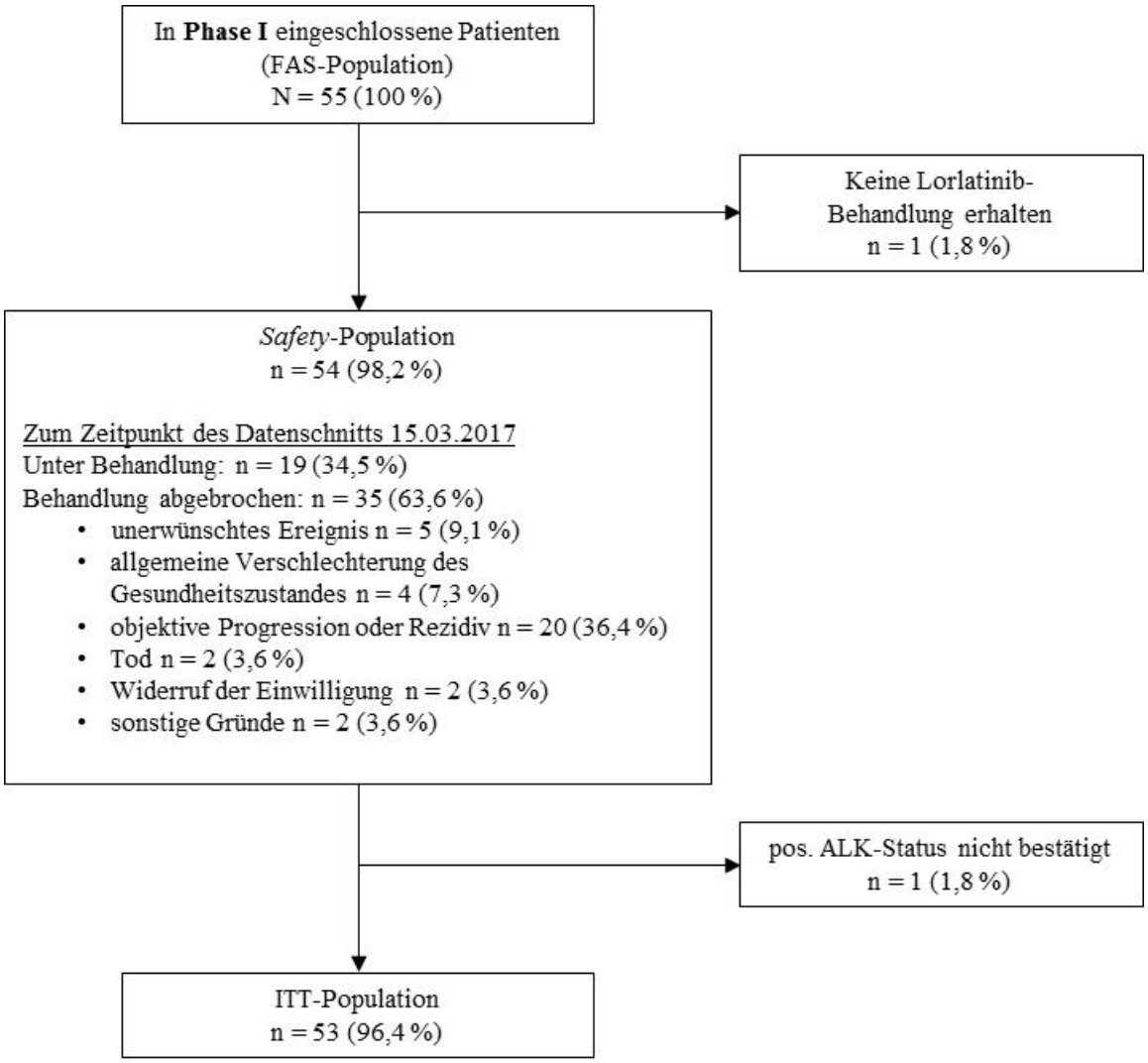

Abbildung 10: Patientenfluss der Studie B7461001 – Studienphase I: Dosiseskalation

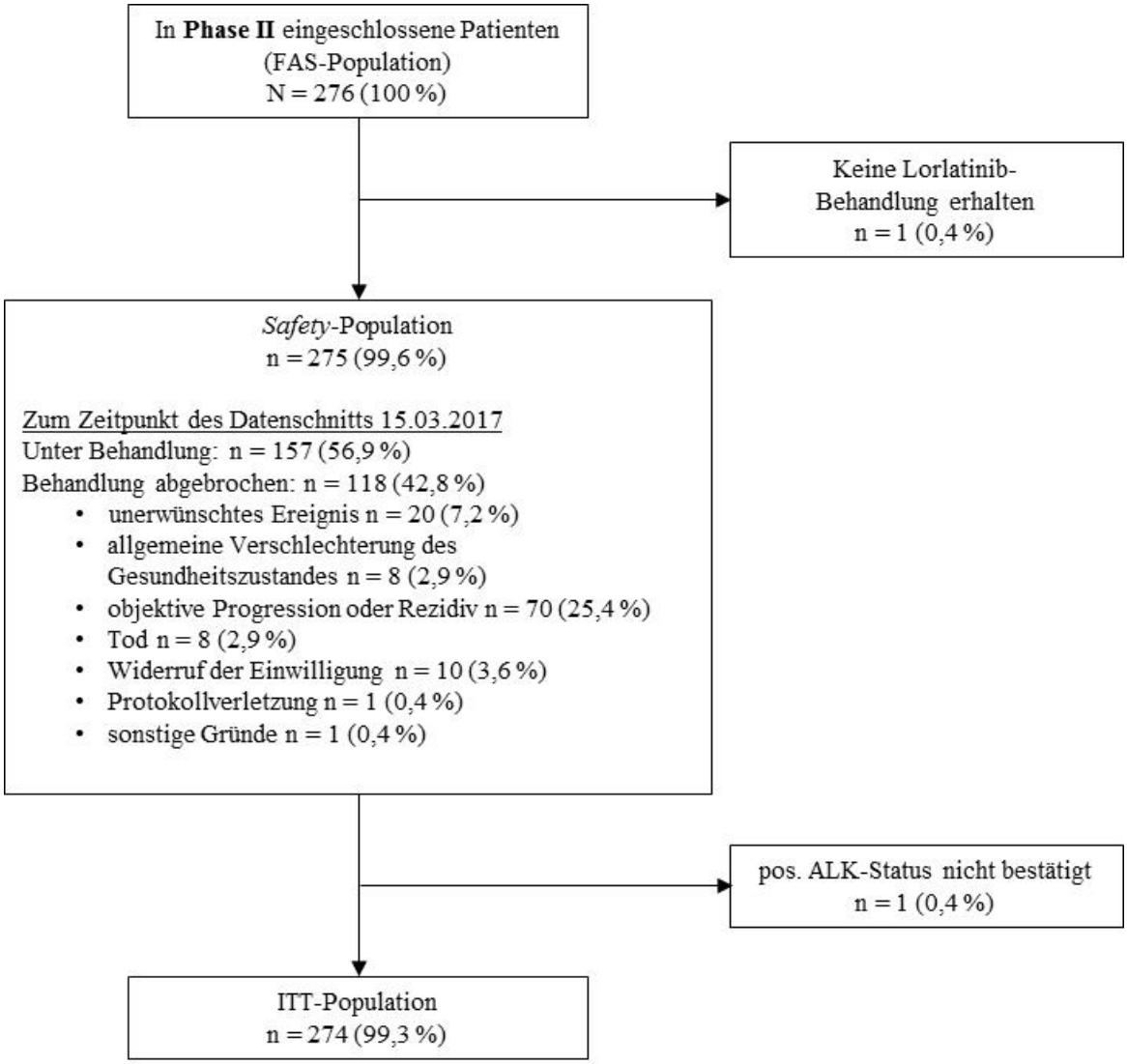

Abbildung 11: Patientenfluss der Studie B7461001 – Studienphase II: Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte

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 4-60 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie B7461001

Studie: B7461001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Interim Clinical Study Report: Protocol B7461001. Phase 1/2 Study of PF-06463922 (an ALK/ROS1 Tyrosine Kinase Inhibitor) in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Specific Molecular Alterations. Report Date 22 November 2017.	CSR

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:

Bei der Studie B7461001 handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie B7461001 handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die hier berücksichtigte Phase 2 hatte lediglich Lorlatinib 100 mg täglich als Interventionsarm.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie B7461001 handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die hier berücksichtigte Phase 2 hatte lediglich Lorlatinib 100 mg täglich als Interventionsarm.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie war nicht verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie war nicht verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt. Bei den Endpunkten intrakranielles Tumoransprechen und PFS wurde zusätzlich zum Prüfarzt eine Bewertung durch das ICR vorgenommen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war nicht verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Intrakranielles Tumoransprechen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war nicht verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt. Zusätzlich wurde der Endpunkt durch ein unabhängiges zentrales Review bewertet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nur Patienten mit ZNS-Metastasen zu Baseline konnten per Endpunktdefinition berücksichtigt 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:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war nicht verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt. Zusätzlich wurde der Endpunkt durch ein unabhängiges zentrales Review bewertet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zur intrakraniellen Progression

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war nicht verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt. Zusätzlich wurde der Endpunkt durch ein unabhängiges zentrales Review bewertet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Krankheitsbedingte Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war nicht verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde wie geplant die PRO-Analysepopulation berücksichtigt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war nicht verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde wie geplant die PRO-Analysepopulation berücksichtigt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Krankheitsbedingte Lebensqualität anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war nicht verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde wie geplant die PRO-Analysepopulation berücksichtigt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Nebenwirkungen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war nicht verblindet, da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde wie geplant die Safety Population berücksichtigt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: