

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ceritinib (Zykadia®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik.....	29
4.2.1 Fragestellung.....	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	30
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	35
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	40
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	49
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	50
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	52
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	54
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	54
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	55
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	57
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	59
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	61
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	62
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	62
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	65
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	66
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	66
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	66

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	66
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	67
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	67
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	67
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	70
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	70
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	70
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	71
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	71
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	71
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	73
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	73
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	73
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	73
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	76
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	79
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten	82
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	84
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	84
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	103
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	107
4.3.2.3.3.1	Endpunkt Ansprechen auf Therapie – weitere Untersuchungen ...	108
4.3.2.3.3.2	Endpunkt objektive intrakranielle Ansprechrate (OIRR) – weitere Untersuchungen	129
4.3.2.3.3.3	Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen	134
4.3.2.3.3.4	Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen	143
4.3.2.3.3.5	Endpunkt Lungenkrebs-spezifische und behandlungsbedingte Symptome mittels EORTC-QLQ-LC13 und LCSS– weitere Untersuchungen	151
4.3.2.3.3.6	Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeine Symptome mittels EORTC-QLQ-C30 – weitere Untersuchungen	161
4.3.2.3.3.7	Endpunkt ECOG-Performance Status – weitere Untersuchungen	173
4.3.2.3.3.8	Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen	176
4.3.2.3.3.9	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	188
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	204
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	212
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	212
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	215
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	224
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	225
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	225

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	225
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	226
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	226
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	228
4.7	Referenzliste.....	231
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		238
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		250
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		257
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		261
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		295
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		298

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-10: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	64
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-12: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	67
Tabelle 4-14: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	68
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	68
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	69
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	69
Tabelle 4-18: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	71
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	72
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	72
Tabelle 4-21: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75

Tabelle 4-22: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-23: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-24 Studienpool – weitere Untersuchungen	83
Tabelle 4-25: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen (in den Studien Ou et al. 2014 und Shaw et al 2013 wurden keine Charakteristika für die relevante Patientengruppe angegeben).....	94
Tabelle 4-28: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte für die eingeschlossenen Studien zu Ceritinib und für den historischen Vergleich	107
Tabelle 4-30: Operationalisierungen von Ansprechen auf Therapie – weitere Untersuchungen.....	109
Tabelle 4-31 Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen auf Therapie in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-32: Operationalisierung von „objektive intrakranielle Ansprechrate (OIRR)“ – weitere Untersuchungen.....	129
Tabelle 4-33 Bewertung des Verzerrungspotenzials für „objektive intrakranielle Ansprechrate (OIRR)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-34: Operationalisierung von „progressionsfreies Überleben (PFS)“ – weitere Untersuchungen.....	135
Tabelle 4-35 Bewertung des Verzerrungspotenzials für „progressionsfreies Überleben (PFS)“ in weiteren Untersuchungen.....	136
Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Gesamtüberleben (OS)“ – weitere Untersuchungen.....	144
Tabelle 4-37 Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben (OS)“ in weiteren Untersuchungen.....	144
Tabelle 4-38: Operationalisierung von „spezifische Krankheitssymptomatik“ – weitere Untersuchungen.....	151
Tabelle 4-39 Bewertung des Verzerrungspotenzials für „spezifische Krankheitssymptomatik“ in weiteren Untersuchungen.....	152
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – weitere Untersuchungen.....	162
Tabelle 4-41 Bewertung des Verzerrungspotenzials für „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in weiteren Untersuchungen	163

Tabelle 4-42: Operationalisierung von „ECOG-Performance-Status“ – weitere Untersuchungen.....	173
Tabelle 4-43 Bewertung des Verzerrungspotenzials für „ECOG-Performance-Status“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ – weitere Untersuchungen.....	177
Tabelle 4-45 Bewertung des Verzerrungspotenzials für „unerwünschte Ereignisse (UE)“ in weiteren Untersuchungen.....	179
Tabelle 4-46: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	225
Tabelle 4-47 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	296
Tabelle 4-48 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie X2101.....	299
Tabelle 4-49 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie A2201.....	305
Tabelle 4-50 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie A2203.....	313
Tabelle 4-51 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für den Chemotherapie-Arm der Studie PROFILE 1007	321
Tabelle 4-52 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Ou 2014.....	331
Tabelle 4-53 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für der Studie Berge 2013	334
Tabelle 4-54 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Shaw 2013.....	338
Tabelle 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Lee 2013.....	341
Tabelle 4-56 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Lee 2011.....	345

Eigenes Tabellenverzeichnis (alphabetisch)

Tabelle 4 A Ein-/Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung von Ceritinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed im Rahmen eines historischen Vergleichs.	19
Tabelle 4 B Gegenüberstellung des Gesamtüberlebens unter Ceritinib versus Chemotherapie / zweckmäßiger Vergleichstherapie anhand der verfügbaren Evidenz.....	23
Tabelle 4 C Zusammenfassende Ergebnisdarstellung der Wirksamkeitsdaten für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	26
Tabelle 4 D Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib.....	33
Tabelle 4 E Übersicht über die Ergebnisse zum Endpunkt Ansprechen auf Therapie: Operationalisierungen objektive Ansprechrates (ORR) und Krankheitskontrollrate (DCR)..	114
Tabelle 4 F Übersicht über die Ergebnisse zur Operationalisierung Dauer des Ansprechens (DOR).	119
Tabelle 4 G Ergebnisse für die Operationalisierung Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (TTR) bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt und durch BIRC für Patienten mit und ohne Crizotinib-Vorbehandlung in Studie X2101.	125
Tabelle 4 H Ergebnisse für die Operationalisierung Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (TTR) bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt und durch BIRC für die Studien A2201 und A2203.	126
Tabelle 4 I Ergebnisse für den Endpunkt intrakranielle Ansprechrates (OIRR) in Studie X2101, A2201 und A2203.	131
Tabelle 4 J Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS).....	137
Tabelle 4 K Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS).....	145
Tabelle 4 L Medianes Gesamtüberleben bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten und Weiterbehandlung mit Crizotinib oder Wechsel auf eine andere Therapie (Ou et al. 2014).	150
Tabelle 4 M Gegenüberstellung des Gesamtüberlebens unter Ceritinib versus Chemotherapie / zweckmäßiger Vergleichstherapie anhand der verfügbaren Evidenz.....	150
Tabelle 4 N Ausgangswerte und mittlere Veränderung zu Studienbeginn für Lung Cancer Symptom Scale in A2201 und A2203.....	153
Tabelle 4 O Ausgangswerte und mittlere Veränderungen zu Studienbeginn für EORTC-QLQ-LC13 für A2201 und A2203 sowie PROFILE 1007.	158
Tabelle 4 P Mittelwertdifferenz für die EORTC QLQ-LC13 Parameter Ceritinib A2201 versus Chemotherapie PROFILE 1007	160
Tabelle 4 Q Mittelwertdifferenz für die EORTC QLQ-LC13 Parameter Ceritinib A2203 versus Chemotherapie PROFILE 1007	160
Tabelle 4 R Ausgangswerte und mittlere Veränderung im Studienverlauf für EORTC QLQ-C30.....	164
Tabelle 4 S Compliance im Studienverlauf für den EORTC-QLQ-C30 in Studie A2201 (n=137).....	167

Tabelle 4 T Compliance im Studienverlauf für den EORTC QLQ-C30 in Studie A2203 (n=124).....	169
Tabelle 4 U Mittelwertdifferenz für die EORTC QLQ-C30 Parameter Ceritinib in A2201 versus Chemotherapie in PROFILE 1007	170
Tabelle 4 V Mittelwertdifferenz für die EORTC QLQ-C30 Parameter Ceritinib A2203 versus Chemotherapie PROFILE 1007	171
Tabelle 4 W ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn und Verteilung der jeweils besten und schlechtesten Werte im Studienverlauf der Studien A2201 und A2203.....	175
Tabelle 4 X Zusammenfassende Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in den Studien X2101, A2201 und A2203. Für Studie X2101 erfolgte keine Differenzierung für Patienten nach dem Status der Vorbehandlung.....	181
Tabelle 4 Y Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse (gemäß Fachinformation Ceritinib) in den Studien X2101, A2201, A2203.....	183
Tabelle 4 Z Häufige unerwünschte Ereignisse (UE) unter Behandlung mit Ceritinib in den Studien X2101, A2201 und AA203. Häufigkeit von mindestens 10% bezogen auf alle Patienten in den Crizotinib-Studien (N=525) und den Angaben zum Chemotherapie-Arm der PROFILE 1007 Studie.	184
Tabelle 4 AA Objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR) und progressionsfreies Überleben (PFS) dargestellt nach demographischen und prognostischen Faktoren für Studie X1201 (n=246). Endpunkterhebung durch den Prüfarzt.....	188
Tabelle 4 BB Objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR) und progressionsfreies Überleben (PFS) dargestellt nach demographischen und prognostischen Faktoren für Studie A2201 (n=140). Endpunkterhebung durch den Prüfarzt.....	191
Tabelle 4 CC Objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR) und progressionsfreies Überleben (PFS) dargestellt nach demographischen und prognostischen Faktoren für Studie A2203 (n=124). Endpunkterhebung durch den Prüfarzt.....	194
Tabelle 4 DD Patientencharakteristika der Subgruppenanalyse zur Assoziation von PFS und OS bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten.....	199
Tabelle 4 EE Ergebnisse für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten mit Progression-definierendem Ereignis der Studien X2101 und A2201.	200
Tabelle 4 FF Univariate Analyse der Assoziation des progressionsfreien Überlebens mit dem Gesamtüberleben.....	201
Tabelle 4 GG Multivariate Analyse der Assoziation des progressionsfreien Überlebens mit dem Gesamtüberleben.....	202
Tabelle 4 HH Basischarakteristika der Subgruppe von Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn (X2101).	203
Tabelle 4 II Intrakranielle Response auf Ceritinib bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn (X2101, Quelle: Kim et al. 2015).....	203

Tabelle 4 JJ Objektive Ansprechraten auf Ceritinib in den Studien X2101, A2201, A2203 gegenüber der objektiven Ansprechrate auf die zweckmäßige Vergleichstherapie Pemetrexed und Docetaxel.....	205
Tabelle 4 KK Progressionsfreies Überleben bei Therapie mit Ceritinib in den Studien X2101, A2201, A2203 gegenüber dem progressionsfreies Überleben unter zweckmäßiger Vergleichstherapie Pemetrexed und Docetaxel.....	207
Tabelle 4 LL Gegenüberstellung des Gesamtüberlebens unter Ceritinib versus Chemotherapie / zweckmäßiger Vergleichstherapie anhand der verfügbaren Evidenz.....	208
Tabelle 4 MM Objektive intrakranielle Ansprechrate in den Studien X2101, A2201 und A2203.....	208
Tabelle 4 NN: Tendenziell weisen die Crizotinib-vorbehandelten Patienten der Studien X2101 und A2201 einen schlechteren Allgemeinzustand und damit eine schlechtere Prognose auf als Patienten mit zweckmäßiger Vergleichstherapie in der PROFILE 1007 Studie. Dargestellt werden die jeweiligen Patientenanteile der ECOG-Stadien in den Studien.....	213
Tabelle 4 OO Suchstrategie nach RCT für Ceritinib - bibliographische Recherche MEDLINE (Anhang 4-A1)	239
Tabelle 4 PP Suchstrategie nach RCT für Ceritinib - bibliographische Recherche EMBASE (Anhang 4-A1)	239
Tabelle 4 QQ Suchstrategie nach RCT für Ceritinib - bibliographische Recherche COCHRANE Database of Systematic Reviews (Anhang 4-A1).....	240
Tabelle 4 RR Suchstrategie nach RCT für Ceritinib - bibliographische Recherche COCHRANE Central Register of Controlled Trials (Anhang 4-A1)	241
Tabelle 4 SS Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen für Ceritinib - bibliographische Recherche MEDLINE (Anhang 4-A4)	241
Tabelle 4 TT Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen für Ceritinib - bibliographische Recherche EMBASE (Anhang 4-A4).....	242
Tabelle 4 UU Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen für Ceritinib - bibliographische Recherche COCHRANE Database of Systematic Reviews (Anhang 4-A4).....	243
Tabelle 4 VV Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen für Ceritinib - bibliographische Recherche COCHRANE Central Register of Controlled Trials (Anhang 4-A4)	243
Tabelle 4 WW Suchstrategie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel - bibliographische Recherche MEDLINE (Anhang 4-A4).....	243
Tabelle 4 XX Suchstrategie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel - bibliographische Recherche EMBASE (Anhang 4-A4).....	244
Tabelle 4 YY Suchstrategie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel - bibliographische Recherche COCHRANE Database of Systematic Reviews (Anhang 4-A4).....	245

Tabelle 4 ZZ Suchstrategie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel - bibliographische Recherche COCHRANE Central Register of Controlled Trials (Anhang 4-A4)	246
Tabelle 4 AAA Suchstrategie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Pemetrexed - bibliographische Recherche MEDLINE	247
Tabelle 4 BBB Suchstrategie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Pemetrexed - bibliographische Recherche EMBASE	248
Tabelle 4 CCC Suchstrategie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Pemetrexed - bibliographische Recherche COCHRANE Database of Systematic Reviews	248
Tabelle 4 DDD Suchstrategie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Pemetrexed - bibliographische Recherche COCHRANE Central Register of Controlled Trials	249
Tabelle 4 EEE Suche nach Ceritinib im Studienregister ClinicalTrials.gov (Anhang 4-B1)	250
Tabelle 4 FFF Suche nach Ceritinib im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (Anhang 4-B1).....	251
Tabelle 4 GGG Suche nach Ceritinib im Studienregister EU Clinical Trials Register (Anhang 4-B1).....	251
Tabelle 4 HHH Suche nach Ceritinib im ICTRP Search Portal (Anhang 4-B1)	251
Tabelle 4 III Suche nach Ceritinib im Studienregister ClinicalTrials.gov (Anhang 4-B4)....	252
Tabelle 4 JJJ Suche nach Docetaxel im Studienregister ClinicalTrials.gov (Anhang 4-B4). 252	
Tabelle 4 KKK Suche nach Pemetrexed im Studienregister ClinicalTrials.gov (Anhang 4-B4).....	253
Tabelle 4 LLL Suche nach Ceritinib im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (Anhang 4-B4).....	253
Tabelle 4 MMM Suche nach Docetaxel im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (Anhang 4-B4).....	253
Tabelle 4 NNN Suche nach Pemetrexed im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (Anhang 4-B4).....	254
Tabelle 4 OOO Suche nach Ceritinib im Studienregister EU Clinical Trials Register (Anhang 4-B4).....	254
Tabelle 4 PPP Suche nach Docetaxel im Studienregister EU Clinical Trials Register (Anhang 4-B4).....	254
Tabelle 4 QQQ Suche nach Pemetrexed im Studienregister EU Clinical Trials Register (Anhang 4-B4).....	255
Tabelle 4 RRR Suche nach Ceritinib im ICTRP Search Portal (Anhang 4-B4)	255
Tabelle 4 SSS Suche nach Docetaxel im ICTRP Search Portal (Anhang 4-B4)	255
Tabelle 4 TTT Suche nach Pemetrexed im ICTRP Search Portal (Anhang 4-B4)	256
Tabelle 4 UUU Liste der ausgeschlossenen Studien - bibliographische Literaturrecherche für Ceritinib (Anhang 4-C4).....	257
Tabelle 4 VVV Liste der ausgeschlossenen Studien -bibliographische Literaturrecherche für Ceritinib (Anhang 4-C4).....	258

Tabelle 4 WWW Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister ClinicalTrials.gov (Anhang 4-D1)	261
Tabelle 4 XXX Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister PharmNet.Bund (Anhang 4-D1)	263
Tabelle 4 YYY Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) (Anhang 4-D1).....	264
Tabelle 4 ZZZ Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem ICTRP Search Portal (Anhang 4-D1)	265
Tabelle 4 AAAA Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister ClinicalTrials.gov (Anhang 4-D4)	268
Tabelle 4 BBBB Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister PharmNet.Bund (Anhang 4-D4)	272
Tabelle 4 CCCC Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) (Anhang 4-D4).....	284
Tabelle 4 DDDD Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem ICTRP Search Portal (Anhang 4-D4)	289

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1 Korrelation zwischen Krankheitsstatus und Krankheitssymptomen gemessen mittels Lung Cancer Symptom Scale bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) Quelle: de Marinis et al. 2008	43
Abbildung 2 Die Gesamtüberlebensfunktionen für Patienten mit NSCLC mit und ohne Ansprechen auf platinbasierte Chemotherapie, erhoben mittels der WHO-Kriterien. Quelle: Paesmans 1997.	44
Abbildung 3 Die Gesamtüberlebensfunktionen für Patienten mit NSCLC mit und ohne Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie, erhoben mittels der RECIST-Kriterien. Quelle: Tanvetyanon et al. 2008.	45
Abbildung 4 Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	65
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Abbildung 7 Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed.	79
Abbildung 8 Wasserfall-Diagramm der Veränderung des Tumordurchmessers im Vergleich zu Studienbeginn in Prozent in Studie A2201 (Datenschnitt am 26.02.2014).	117
Abbildung 9 Wasserfall-Diagramm der Veränderung des Tumordurchmessers im Vergleich zu Studienbeginn in Prozent in Studie A2203.	118
Abbildung 10 Kaplan-Meier-Kurven für die Dauer des Ansprechens auf Therapie in Studie X2101 bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt.	121
Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurven für die Dauer des Ansprechens auf Therapie in Studie X2101 bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC.	122
Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurven für die Dauer des Ansprechens auf Therapie in Studie A2201 bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt.	123
Abbildung 13 Kaplan-Meier-Kurven für die Dauer des Ansprechens auf Therapie in Studie A2201 bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC.	123
Abbildung 14 Kaplan-Meier-Kurven für die Dauer des Ansprechens auf Therapie in Studie A2203 bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt.	124
Abbildung 15 Kaplan-Meier-Kurven für die Dauer des Ansprechens auf Therapie in Studie A2203 bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC.	125
Abbildung 16 Intrakranielle MRT- Aufnahmen eines Crizotinib-naiven Patienten in Studie X2101 zu Studienbeginn (links) und nach 12 Monate nach Beginn der Behandlung mit Ceritinib (rechts). Das rechte Bild zeigt eine Remission der Tumorherde (retrospektive Beurteilung durch unabhängige Reviewer).....	132

Abbildung 17 Intrakranielle MRT- Aufnahmen eines Crizotinib-vorbehandelten Patienten in Studie X2101 zu Studienbeginn (links) und nach 10 Monate nach Beginn der Behandlung mit Ceritinib (rechts). Das rechte Bild zeigt eine Remission der Tumorherde (retrospektive Beurteilung durch unabhängige Reviewer).....	133
Abbildung 18 Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben in der Studie X2101 unter der Behandlung mit Ceritinib für alle Patienten (n=246) und die Subgruppen mit (n=163) und ohne Crizotinib-Vorbehandlung (n=83) bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt.	139
Abbildung 19 Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben in der Studie X2101 unter Behandlung mit Ceritinib für alle Patienten (n=246) und die Subgruppen mit (n=163) und ohne Crizotinib-Vorbehandlung (n=83) bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC.....	140
Abbildung 20 Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben in der Studie A2201 unter Behandlung mit Ceritinib (n=140) bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt.	141
Abbildung 21 Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben in der Studie A2201 unter Behandlung mit Ceritinib (n=140) bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC.	141
Abbildung 22 Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben in der Studie A2203 unter Behandlung mit Ceritinib (n=124) bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt.	142
Abbildung 23 Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben in der Studie A2203 unter Behandlung mit Ceritinib (n=124) bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC.	142
Abbildung 24 Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in Studie X2101 unter Behandlung mit Ceritinib für alle Patienten (n=246) und die Subgruppen der Crizotinib-vorbehandelten (n=163) und Crizotinib-naiven Patienten (n=83).	147
Abbildung 25 Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Studie A2201 unter Behandlung mit Ceritinib für alle Patienten (n=140).....	148
Abbildung 26 Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in der Studie A2203 unter der Behandlung mit Ceritinib für alle Patienten (n=124).....	149
Abbildung 27 Wasserfall-Diagramm für den LCSS-Gesamt-Score. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten in Studie A2201.....	155
Abbildung 28 Wasserfall-Diagramm für Schmerz. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten in Studie A2201....	155
Abbildung 29 Wasserfall-Diagramm für Kurzatmigkeit. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten in Studie A2201.....	156
Abbildung 30 Wasserfall-Diagramm für Husten. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten in Studie A2201....	156
Abbildung 31 Wasserfall-Diagramm für den LCSS-Gesamt-Score. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten in Studie A2203.....	157

Abbildung 32 Wasserfall-Diagramm für den LCSS-Schmerz-Score. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten in Studie A2203.....	157
Abbildung 33 Wasserfall-Diagramm für den LCSS-Kurzatmigkeit-Score. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten in Studie A2203.....	158
Abbildung 34 Wasserfall-Diagramm für den LCSS-Husten-Score. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten in Studie A2203.....	158
Abbildung 35 Wasserfall-Diagramm für globalen Gesundheitsstatus/ gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 in Studie A2201. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten.	166
Abbildung 36 Wasserfall-Diagramm für die körperliche Funktion erhoben mittels EORTC QLQ-C30 in Studie A2201. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten.....	166
Abbildung 37 Wasserfall-Diagramm für die soziale Funktion erhoben mittels EORTC QLQ-C30 in Studie A2201. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten.....	167
Abbildung 38 Wasserfall-Diagramm für den globalen Gesundheitsstatus/ gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 in Studie A2203. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten.	168
Abbildung 39 Wasserfall-Diagramm für die körperliche Funktion erhoben mittels EORTC QLQ-C30 in Studie A2203. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten.....	169
Abbildung 40 Wasserfall-Diagramm für die soziale Funktion erhoben mittels EORTC QLQ-C30 in Studie A2203. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten.....	169
Abbildung 41 Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben von Crizotinib- vorbehandelten Patienten stratifiziert nach Zeit bis zur Progression <6 Monate und ≥6 Monate. Gepoolte Daten der Studien X2101 und A2201.	201
Abbildung 42 Mittlere Veränderung der Symptomlast unter Chemotherapie (Pemetrexed/Docetaxel) und unter Crizotinib, gemessen mittels EORCT-QLQ-C30 und LC13 (Quelle: Shaw et al. 2013).....	218

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
ITT	Intention to treat
MTC	Mixed Treatment Comparison
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
WHO	World Health Organization
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
NSCLC	Non-small cell lung carcinoma
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
UE	Unerwünschtes Ereignis
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
CSR	Clinical Study Report
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
BMI	Body Mass Index
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
BIRC	Blinded Independent Review Committee
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
BOR	Best Overall Response
ORR	Overall Response Rate
DOR	Duration of Response
TTR	Time To Response

DCR	Disease Control Rate
PFS	Progression-free Survival
OS	Overall Survival

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ceritinib (Zykadia®) im Vergleich zur Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel bei der Therapie von erwachsenen Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS \leq 2) bei einem fortgeschrittenen, Crizotinib-vorbehandelten, ALK („anaplastic lymphoma kinase“-)-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zu ermitteln.

Ebenso soll für erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen, Crizotinib-vorbehandelten, ALK-positiven, NSCLC und schlechtem Allgemeinzustand (ECOG-PS $>$ 2) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ceritinib (Zykadia®) im Vergleich zur Behandlung mit „best supportive care“ (BSC) dargestellt werden. Eine Überlegenheit der Zweitlinienchemotherapie gegenüber BSC beim NSCLC ist bereits wissenschaftlich untersucht und akzeptiert (1-3). So zeigte sich bereits vor mehr als einem Vierteljahrhundert, dass Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC unter Chemotherapie (OS unter Vindesin und Cisplatin bzw. Cyclophosphamid: 32,6 Wochen, OS unter Doxorubicin und Cisplatin: 24,7 Wochen) signifikant länger leben als unter BSC (17 Wochen). Dieses Ergebnis bestätigten nachfolgende Untersuchungen auch für Docetaxel. So zeigte sich in der TAX 317 Studie ein medianes Gesamtüberleben von 7,2 Monaten unter Docetaxel versus 4,7 Monaten unter BSC. Dies bestätigte die nachfolgende TAX 320 Studie. Beide Untersuchungen zeigten außerdem, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Docetaxel höher war als unter BSC (2). Daher wird davon ausgegangen, dass die Überlegenheit von Ceritinib versus BSC sich implizit aus dem zu zeigenden Zusatznutzen von Ceritinib versus zweckmäßige Vergleichstherapie ergibt.

Die Bewertung soll hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Ansprechen auf Therapie, intrakranielle Ansprechrate, progressionsfreies Überleben, Krankheitssymptomatik, Veränderung des ECOG-Performance-Status, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erfolgen.

Datenquellen

Ceritinib wurde zu einem Zeitpunkt von der Europäischen Arzneimittelbehörde zugelassen, zu dem es bereits hinreichende Erkenntnisse für ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis gab. Ceritinib erhielt eine bedingte Zulassung, damit noch vor Abschluss der vollständigen klinischen Prüfung, den betroffenen Patienten eine effektive Therapieoption zur Verfügung stehen kann. Dies bedeutet jedoch für die vorliegende Bewertung, dass zum Zeitpunkt der Ausfertigung dieses Dossiers noch keine Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten, vergleichenden Untersuchungen zur Verfügung stehen konnten und standen. Diese Studien, die Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed untersuchen, werden derzeit durchgeführt, es liegen jedoch noch keine Interimsanalysen vor. Die Bewertung von Ceritinib wurde daher im Rahmen eines historischen Vergleichs auf

Grundlage der einarmigen klinischen Studien A2201 und X2101 zu Ceritinib vorgenommen, die die Zielpopulation der Crizotinib-vorbehandelten Patienten untersuchen. Ergänzend wurden die Ergebnisse der Studie A2203 bei Crizotinib-naiven Patienten berichtet. Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Pemetrexed und Docetaxel wurden der Literatur entnommen.

Es wurde daher eine zusätzliche systematische Literaturrecherche durchgeführt, um aktuelle Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel und Pemetrexed bei Crizotinib-vorbehandelten, ALK-positiven NSCLC-Patienten gegenüber Ceritinib darzustellen. Eine Handsuche wurde ergänzend durchgeführt. Die beste verfügbare Evidenz generierte sich anhand von drei Publikationen zur PROFILE 1007 Studie (4-6), wobei sich deren Studienpopulation auf Crizotinib-naive NSCLC-Patienten bezieht und damit nicht exakt der Population entspricht, für die Ceritinib zugelassen wurde. Für die Population der Crizotinib-vorbehandelten Patienten wurden zusätzlich zwei Studien niedrigerer Evidenzklassen gefunden, diese wurden ebenfalls in die Bewertung einbezogen (7, 8). Weiterhin gingen drei retrospektive Studien zur Wirksamkeit von Pemetrexed bei Crizotinib-naiven Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC ein (7, 9-11). Ergänzend wurden Informationen aus dem Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V für Crizotinib herangezogen (12).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Selektion von relevanten Studien für die Bewertung von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie basierte auf vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Eine Übersicht dieser Kriterien ist in **Tabelle 4 A** dargestellt.

Tabelle 4 A Ein-/Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung von Ceritinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed im Rahmen eines historischen Vergleichs.

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC.
E2	Intervention	Ceritinib
E3	Vergleichsintervention	Docetaxel oder Pemetrexed
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte: Gesamtüberleben, objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens, Krankheits-Kontrollrate, Zeit bis zum Ansprechen, objektive intrakranielle Ansprechrate, Veränderung des ECOG-Performance-Status, progressionsfreies Überleben, allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben durch EORTC-QLQ-C30, krankheitsspezifische Lebensqualität erhoben durch EORTC-QLQ-LC13, krankheitsspezifische Lebensqualität erhoben durch LCSS, unerwünschte

		Ereignisse
E5	Publikation	Klinische Studie, Journal Artikel, „Metaanalyse“, nur Volltext-Publikationen
E6	Studientyp	RCT, randomisierte nicht-vergleichende Studie, einarmige Studie, Metaanalyse, retrospektive Analysen
Ausschlusskriterien		
A1	Studientyp	Tierexperimentelle Studien, In-vitro-Untersuchungen, Case Report, Case Series, ökonomische Studien
A2	Publikation	Studien ohne Volltext-Publikation oder Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht, Studien, für die noch keine Ergebnisse oder für fragmentäre vorliegen Ergebnisse vorliegen, sowie Review, Abstract, Letter, Comment, Note, Editorial
A3	Sprache	andere als Englisch und Deutsch

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurde das Verzerrungspotential der Studien zu Ceritinib unter allgemeinen und endpunktspezifischen Aspekten beurteilt. Die Ergebnisse der einarmigen Studien wurden getrennt berichtet. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse mittels Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt. Zur Darstellung des Zusatznutzens wurde ein historischer Vergleich durchgeführt.

Grundlegend für die Methodik des historischen Vergleichs ist anzumerken, dass dieser eine systematische Unterschätzung der Wirksamkeit von Ceritinib beinhaltet – das Ergebnis ist zu Ungunsten von Ceritinib verzerrt. Aufgrund der Studienlage mussten auch Daten zur Wirksamkeit von Docetaxel oder Pemetrexed für die Population der Crizotinib-naiven Patienten herangezogen werden. Die Wirksamkeitsdaten für Ceritinib, die in den historischen Vergleich eingingen beruhen jedoch, gemäß der Zulassung, auf der Population der Crizotinib-vorbehandelten Patienten. Die Crizotinib-vorbehandelten Patienten weisen ein progredienteres Erkrankungsstadium und damit eine schlechtere Prognose auf als Crizotinib-naive Patienten. Dies wird bei der Betrachtung der ECOG-Stadien bei Studieneinschluss der Patienten in den entsprechenden Studien für Ceritinib (X2101 und A2201) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (PROFILE 1007) deutlich. Der ECOG-Status als prognostischer Faktor bei NSCLC-Patienten ist bereits seit längerem bekannt und wissenschaftlich akzeptiert (13-17).

Desweiteren ist zu berücksichtigen, dass einige retrospektiven Daten für die zweckmäßige Vergleichstherapie nur Pemetrexed berücksichtigen, das in vielen Studien gegenüber Docetaxel einen Vorteil bei der Behandlung von Patienten mit ALK-positivem NSCLC aufweist, wie sich auch in den Subgruppenanalysen der PROFILE 1007 Studie zeigt. Weiterhin sind die Daten der retrospektiven Analysen aufgrund der kleinen Patientenzahlen eher zurückhaltend zu interpretieren.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In die Zusatznutzenbewertung von Ceritinib für Patienten mit fortgeschrittenem, Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positivem NSCLC gingen die einarmige Phase-I-Studie X2101 und die einarmige Phase-II-Studie A2201 ein. Zusätzlich wurde die einarmige Phase-II-Studie A2203 für Crizotinib-naive Patienten berichtet, da die Ergebnisse dieser Untersuchung den Nutzen und Zusatznutzen von Ceritinib für Patienten mit ALK-positivem NSCLC bekräftigen. Der historische Vergleich erfolgte gegenüber Daten aus der PROFILE 1007 und weiteren Studien, die ergänzende Informationen lieferten (4-8). Eine zusammenfassende Darstellung der Wirksamkeitsdaten weist Tabelle 4 C aus.

- *Ansprechen auf Therapie*

Insgesamt zeigte sich, dass die objektive Ansprechrate (ORR) auf Ceritinib unabhängig vom Status der Vorbehandlung sehr hoch ist. Sie lag in Studie X2101 für Patienten mit Crizotinib-Vorbehandlung bei 56,4% und für Crizotinib-naive-Patienten bei 72,3%. In Studie A2201 und A2203 lag die entsprechende ORR bei 38,6% und 63,7%. Die ORR unter Therapie mit Ceritinib bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten der Studien X2101 und A2201 lag insgesamt bei 48,2% (146 von 303 Patienten mit CR oder PR). Insgesamt konnten sieben komplette Remissionen bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten unter Ceritinib erreicht werden. Die ORR unter zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Crizotinib-naiven Patienten lag bei 38,3% (gepoolte retrospektive Daten aus Lee et al 2011 und 2013) bzw. 20% in der PROFILE 1007 Studie. Für Crizotinib-vorbehandelte Patienten berichteten Berge et al. eine ORR von 75% (3/4 Patienten), dieses Ergebnis ist aufgrund der kleinen Patientenzahl nicht valide. In der Zusammenschau der Ergebnisse ergibt sich daher ein dramatischer Vorteil von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed bei einem 2,4-fach höheren Ansprechen unter Ceritinib versus Chemotherapie in der PROFILE 1007 Studie (RR= 2,4) bzw. versus Pemetrexed in den retrospektiven Analysen (RR=1,3). Die Krankheits-Kontrollrate (DCR) lag in Studie A2201 bei 77,1% und in Studie A2203 bei 89,5% gegenüber 72,3% in den retrospektiven Untersuchungen und 55,7% in der PROFILE 1007 Studie.

In Studie X2101 lag die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) bei 9,72 Monaten für alle Patienten. Die 92 Crizotinib-vorbehandelten Patienten wiesen eine mediane DOR von 8,25 Monaten auf, während in der Gruppe der 60 Crizotinib-naiven Patienten die mediane DOR bei 17,02 Monaten lag. In Studie A2201 lag die DOR bei 9,7 Monaten und in Studie A2203 bei 9,3 Monaten.

Die Zeit bis zum Ansprechen auf Therapie (TTR) lag in Studie X2101 bei 6,1 Wochen [Spannweite: 3,0 bis 42,1 Wochen] und unterschied sich nicht hinsichtlich des Status der Vorbehandlung. In den Studien A2201 und A2203 lag die mediane TTR bei je 1,8 Monaten.

Für die Endpunkte DOR und TTR konnte aufgrund von fehlenden Daten keine vergleichende Darstellung von Ceritinib versus zweckmäßige Vergleichstherapie erfolgen. Der dramatische Vorteil von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt sich jedoch

deutlich anhand der Ergebnisse zur Operationalisierung ORR und anhand der kompletten Remissionen.

- *Objektive intrakranielle Ansprechrate (OIRR)*

14 Patienten in Studie X2101 wiesen Hirnmetastasen bei der Erstuntersuchung auf, die gemäß der RECIST-Kriterien vom Prüfarzt als Zielläsionen in Betracht gezogen wurden. Die objektive intrakranielle Ansprechrate (OIRR) bei dieser Patientenkohorte lag bei 50%. 20 von 140 Patienten in Studie A2201 wiesen Hirnmetastasen bei der Erstuntersuchung auf. Die OIRR lag bei 35%. Die OIRR in Studie A2203 (n=10) lag bei 20,0%.

Ein historischer Vergleich auf Endpunktebene für OIRR konnte wegen fehlender Vergleichsdaten nicht durchgeführt werden. Grundsätzlich jedoch sind viele Chemotherapeutika aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften nicht in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Für Pemetrexed und Docetaxel wurde gezeigt, dass bei klinisch wirksamen Konzentrationen im Blut nur eine geringe intrakranielle Konzentration erreicht werden kann (18-20). Einige wenige Studien berichten dennoch ein Ansprechen von Hirnmetastasen beim NSCLC auf Therapie mit Pemetrexed, meist in Kombination mit platinhaltigen Substanzen oder Radiotherapie. Allerdings sind diese Untersuchungen aufgrund kleiner Patientenzahlen zurückhaltend zu interpretieren (21-24). Demgegenüber stehen OIRR unter Ceritinib-Monotherapie von bis zu 50%. Desweiteren konnte für Ceritinib bereits gezeigt werden, dass es intrakraniell klinisch wirksame Konzentrationen erreichen kann (25). Von einem Vorteil für Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pemetrexed oder Docetaxel bei der Behandlung von intrakraniellen Tumorherden kann daher mit hoher Sicherheit ausgegangen werden.

- *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Bei der Auswertung aller Patienten in Studie X2101 lag das mediane PFS bei 9,03 Monaten. Das PFS unterschied sich signifikant zwischen Patienten mit Crizotinib-Vorbehandlung (n=163) und Patienten ohne Crizotinib-Vorbehandlung (n=83): 6,93 Monate versus 18,40 Monate. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für das PFS der Studien A2201 und A2203: 5,7 Monate bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten und 11,1 Monate bei Crizotinib-naiven Patienten. In der PROFILE 1007 unter Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed lag das mediane PFS bei 3 Monaten (1, 3). Auch eine retrospektive Untersuchung wies für Crizotinib-vorbehandelte Patienten unter Pemetrexed nur ein medianes PFS von 3 Monaten aus (7). Drei kleine retrospektive Untersuchungen wiesen ein medianes PFS für Pemetrexed bei Crizotinib-naiven Patienten mit ALK-positivem NSCLC von 9,2 Monaten (n=15), 4,0 Monaten (n=32) und 4,4 Monaten (n=31) auf (9-11). Für den Endpunkt PFS zeigt sich daher ein deutlicher Vorteil von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pemetrexed oder Docetaxel.

Die durchgeführte Subgruppenanalyse für Ceritinib zeigte, dass ein längeres progressionsfreies Überleben bei Patienten mit Crizotinib-Vorbehandlung signifikant mit einem reduzierten Risiko für Tod assoziiert ist (HR: 0,472; p<0.001).

- *Gesamtüberleben (OS)*

Das mediane OS betrug in Studie X2101 für alle Patienten 20,01 Monate, für Crizotinib-vorbehandelte Patienten lag das mediane OS bei 16,72 Monaten. Das mediane OS in Studie A2201 betrug 14 Monate. Für Crizotinib-naive Patienten konnte das mediane OS weder in Studie X2101 noch in Studie A2203 berechnet werden, da zum Zeitpunkt des Datenschnitts, die meisten Patienten noch an der Studie teilnahmen. Das Gesamtüberleben unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed lag in der Studie PROFILE 1007 bei 22,8 Monaten. Allerdings liegt hier eine systematische Überschätzung des OS unter Chemotherapie durch das angewandte Crossover-Studiendesign vor (4). Unter Berücksichtigung der gesamten aktuellen Studienlage zum Endpunkt Gesamtüberleben von Patienten mit ALK-positivem NSCLC zeigt sich ein Vorteil von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (**Tabelle 4 B**).

Tabelle 4 B Gegenüberstellung des Gesamtüberlebens unter Ceritinib versus Chemotherapie / zweckmäßiger Vergleichstherapie anhand der verfügbaren Evidenz.

	Ceritinib		Chemotherapie
Crizotinib-vorbehandelte Patienten	X2101	A2201	PROFILE 1001 und 1005 (Ou 2014)
Medianes Gesamtüberleben (Monate; 95%-KI)	16,72 [14,78; NA]	14,0 [10,3; 14,0]	5,4 ^a [3,8; 12,3]
12-Monats-Überlebensrate (%; 95%-KI)	67,2 [58,9; 74,1]	54,9 [38,5; 68,6]	23,9 ^b [13,3; 36,1]
Crizotinib-naive Patienten	X2101	A2203	PROFILE 1007
Medianes Gesamtüberleben (Monate; 95%-KI)	NA [19,61; NA]	NA [NA; NA]	22,8 ^c
12-Monats-Überlebensrate (%; 95%-KI)	83,0 [72,4; 89,8]	81,5 [64,8; 90,8]	72 ^c
^a Gesamtüberleben für Crizotinib-vorbehandelte Patienten unter patientenindividuell optimierter systemischer Therapie (außer Crizotinib)			
^b 12-Monats-Überlebensrate für Crizotinib-vorbehandelte Patienten unter patientenindividuell optimierter systemischer (außer Crizotinib) oder best supportive care			
^c Gesamtüberleben und 12-Monats-Überlebensrate für Crizotinib-naive Patienten unter zweckmäßiger Vergleichstherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)			

- *Spezifische Krankheitssymptomatik*

Lung Cancer Symptom Scale

Insgesamt zeigte sich im Studienverlauf von A2201 eine signifikante mittlere Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptome Schmerz, Husten, Kurzatmigkeit und Hämoptyse im

Vergleich zu Studienbeginn. Auch der Gesamtscore und der mittlere Symptomlast-Index verbesserten sich signifikant im Studienverlauf gegenüber Studienbeginn. Studie A2203 bestätigte diese Ergebnisse: Eine signifikante mittlere Verbesserung der spezifischen Lungenkrebs-Symptome Husten, Kurzatmigkeit und Hämoptyse zeigte sich konstant gegenüber Studienbeginn. Auch die Summenscores in A2203 verbesserten sich alle signifikant gegenüber Studienbeginn.

EORTC QLQ-LC13

Bei der Auswertung der lungenkrebs-spezifischen Symptomausprägungen im Verlauf von Studie A2201 zeigte sich eine signifikante mittlere Verbesserung gegenüber Studienbeginn für die Symptome Husten, Dyspnoe, Hämoptyse und Brustschmerz.

In Studie A2203 zeigte sich eine signifikante mittlere Verbesserung der Symptome Husten, Brustschmerz, Dyspnoe, Hämoptyse, Schulter-/Armschmerz, Alopezie und Schmerzen (andere Körperteile) gegenüber Studienbeginn.

Insgesamt zeigte sich, dass sich sowohl bei Crizotinib-vorbehandelten als auch bei Crizotinib-naiven Patienten unter Therapie mit Ceritinib viele Symptome signifikant gegenüber Pemetrexed/Docetaxel verbessern. Es konnte in Studie A2201 (Crizotinib-vorbehandelte Patienten) ein statistisch signifikanter Vorteil von Ceritinib gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie (bei Crizotinib-naiven Patienten) für die Symptome Brustschmerz, Hämoptyse, Dyspnoe, wunder Mund und periphere Neuropathie gezeigt werden. In Studie A2203 (Crizotinib-naive Patienten) zeigte Ceritinib für alle mittels LC13 gemessene Parameter einen signifikanten Vorteil gegenüber Chemotherapie (Crizotinib-naive Patienten).

Zusammenfassend zeigt sich damit ein deutlicher Vorteil für Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Behandlung der Lungenkrebs-spezifischen Krankheitssymptome.

- *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

In Studie A2201 zeigte sich eine Stabilisierung des Gesundheitszustandes bei Betrachtung der Globalbeurteilungen und Funktionsskalen unter Therapie mit Ceritinib für die Crizotinib-vorbehandelten Patienten. Auch hinsichtlich der gemessenen Symptome zeigten sich kaum Abweichungen gegenüber Studienbeginn. Eine signifikante mittlere Verbesserung gegenüber Studienbeginn zeigte sich für das Symptom Schmerzen (-3,17).

In Studie A2203 zeigten sich analog zu A2201 auch für Crizotinib-naive Patienten keine größeren Abweichungen der Scores für Globalbeurteilungen und Funktionsskalen zu Studienbeginn, was auf eine Stabilisierung des Gesundheitszustandes unter Ceritinib hinweist. Bei Betrachtung der Symptomsskalen zeigten sich deutliche Verbesserungen für die Symptome Schmerzen (-8,37), Dyspnoe (-10,48) und Schlaflosigkeit (-10,53) für Crizotinib-naive Patienten.

In A2201 und A2203 zeigten sich vermehrt gastrointestinale Symptome unter Ceritinib – dies weist auf das typische Nebenwirkungsspektrum eines ALK-Inhibitors hin. Diese scheinen sich aber nicht auf den globalen Gesundheitszustand/ gesundheitsbezogene Lebensqualität – negativ auszuwirken.

Unter Therapie mit Ceritinib verbesserten sich bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten (A2201) signifikant der globale Gesundheitsstatus/ allgemeine Lebensqualität gegenüber Chemotherapie (-0,00 versus -5,43; $p=0,0218$). Die Symptome Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe waren unter Therapie mit Ceritinib in Studie A2201 (Crizotinib-vorbehandelte Patienten) signifikant besser als unter Chemotherapie. Crizotinib-naive Patienten in A2203 wiesen zusätzlich eine signifikante Verbesserung für die Rollenfunktion und die Symptome Schlaflosigkeit und Verstopfung auf.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Ceritinib stabil bleibt, während unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Verschlechterung im Studienverlauf eintritt. Ähnliches gilt für die meisten allgemeinen Symptome, die mittels EORTC QLQ-C30 ermittelt wurden. Daher ergibt sich ein beträchtlicher Vorteil für Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität.

- *ECOG-Performance-Status (ECOG-PS)*

Gemäß den Einschlusskriterien wiesen alle Patienten zu Studienbeginn einen ECOG-PS von ≤ 2 auf. Bei der Mehrheit der Patienten zeigte sich im Verlauf eine Verbesserung des ECOG-PS. In Studie A2201 wiesen zu Studienbeginn 30% einen ECOG-PS von 0, 55,7% einen ECOG-PS von 1 und 14,3% einen ECOG-PS von 2 auf. Im Studienverlauf erreichten 51,4% einen ECOG-PS von 0 und 37,9% einen ECOG-PS von 1 als besten Wert. Auch in Studie A2203 wiesen die meisten Patienten als besten ECOG-PS im Studienverlauf 0 (42,2%; 61 Patienten) oder 1 (45,2%; 56 Patienten) auf.

- *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

Zusammenfassend zeigt sich, dass unter Therapie mit Ceritinib das typische Nebenwirkungsspektrum eines ALK-Inhibitors erwartet werden kann. Insbesondere treten gastrointestinale Beschwerden und eine laborchemische Erhöhung der Leberwerte auf. Meist war eine zusätzliche therapeutische Maßnahme, eine Dosisreduktion oder kurzzeitige Unterbrechung von Ceritinib ausreichend um die UE zu kontrollieren. Die unter zweckmäßiger Vergleichstherapie vergleichsweise häufig auftretende Neutropenie und schwerwiegende Neutropenie ist hingegen unter Ceritinib selten (22,8% versus 4,2% und 19,3% versus 1,5%). Behandlungsbedingte Therapieabbrüche sind unter Ceritinib seltener als unter zweckmäßiger Vergleichstherapie (8,9% versus 14%). Dies kann als Indikator für eine vergleichsweise gute Tolerabilität der Nebenwirkungen von Ceritinib gewertet werden. Aus der Gegenüberstellung der Ergebnisse zur Verträglichkeit von Ceritinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich keine Einschränkung des Zusatznutzens durch das Sicherheitsprofil von Ceritinib.

Tabelle 4 C Zusammenfassende Ergebnisdarstellung der Wirksamkeitsdaten für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

	Crizotinib-vorbehandelte Patienten			Crizotinib-naive Patienten		
Studie	X2101	A2201	Weitere Studien	X2101	A2203	PROFILE 1007/weitere Studien
Intervention	Ceritinib	Ceritinib	VI**	Ceritinib	Ceritinib	VI***
<i>Ansprechen auf Therapie</i>						
ORR	56,4%	38,6%	75% ⁽⁷⁾	72,3%	63,7%	20% 38,3% ^{*(9, 10)}
Anzahl CR	3	4	1 ⁽⁷⁾	1	0	0
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i>						
Medianes PFS; Monate [95%-KI] oder (Spannweite)	6,93 [5,55; 8,67]	5,7 [5,3; 7,4]	3 (0,5-13) ⁽⁷⁾	18,40 [11,10, NA]	11,1 [9,3, NA]	3,0 9,2 ⁽⁹⁾ 4,4 [2,1;9,0] ⁽¹¹⁾ 4,0 [2,2;5,8] ⁽¹⁰⁾
PFS-Rate bei 12 Monaten (%); [95%-KI]	27,2 [19,8;35,1]	30,9 [22,8;39,4]	-	62,3 [50,0;72,4]	40,3 [19,7;60,2]	-
<i>Gesamtüberleben (OS)</i>						
Medianes OS, Monate [95%-KI]	16,72	14,0	5,4 ⁽⁸⁾	noch nicht erreicht	noch nicht erreicht	22,8
OS-Rate bei 12 Monaten (%); [95%-KI]	67,2 [58,9;74,1]	54,9 [38,5;68,6]	23,9 [13,3;36,1] ⁽⁸⁾	83,0 [72,4;89,8]	81,5 [64,8;90,8]	72
<i>Lungenkrebs-spezifische und behandlungsbedingte Symptome - EORTC QLQ-LC-13 (mittlere Abweichungen zu Studienbeginn, negative Werte zeigen eine Verbesserung an)</i>						
Husten†	-	-4,56	-	-	-16,12	-5,23
Brustschmerz†‡	-	-5,88	-	-	-11,04	1,60
Dyspnoe†‡	-	-3,42	-	-	-6,05	5,01
Hämoptyse†‡	-	-1,16	-	-	-2,28	2,25
Schulter-/Armschmerz†	-	-1,71	-	-	-8,56	1,58
Periphere Neuropathie†‡	-	-1,80	-	-	-0,35	9,19
Alopezie†	-	0,32	-	-	-9,18	4,27
Schmerzen (andere Körperteile) †	-	-2,79	-	-	-8,71	0,55
Dysphagie†	-	0,95	-	-	-3,90	3,20
Wunder Mund†‡	-	2,77	-	-	0,74	6,85
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeine Symptome – EORTC QLQ-C30 (mittlere Abweichungen zu Studienbeginn)</i>						
Globalbeurteilungen und Funktionsskalen (Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.)						
Globaler Gesundheitsstatus / gesundheitsbezogene Lebensqualität †‡	-	-0,00	-	-	2,19	-5,43
Körperliche Funktion† ‡	-	-1,26	-	-	4,56	-5,76
Rollenfunktion†	-	-3,97	-	-	0,04	-6,83
Emotionale Funktion	-	-0,57	-	-	3,79	1,80
Kognitive Funktion	-	-2,83	-	-	-0,06	-3,61
Soziale Funktion	-	-5,49	-	-	0,88	-2,45
Symptomskalen (Negative Werte der Symptome zeigen eine Verbesserung an.)						
Fatigue†‡	-	-0,61	-	-	-0,62	4,73
Übelkeit und Erbrechen	-	15,53	-	-	11,25	1,38
Schmerzen†‡	-	-3,17	-	-	-8,37	2,70

Dyspnoe †‡	-	-3,25	-	-	-10,48	2,22
Schlaflosigkeit†	-	-1,68	-	-	-10,53	1,57
Appetitverlust	-	4,54	-	-	-1,75	-0,07
Verstopfung†	-	1,71	-	-	-5,50	1,50
Diarrhoe	-	28,53	-	-	26,41	-1,39
Finanzielle Schwierigkeiten	-	-0,53	-	-	-3,26	-3,74
<p>Weitere Studien umfassen alle weiteren Vergleichsstudien, die Quellenangabe verweist auf die Referenzliste in Abschnitt 4.7 und sind ergänzend am Tabellenende ausgewiesen. Details sind auch den Angaben unter dem jeweiligen Endpunkt zu entnehmen.</p> <p>* gepoolte Daten</p> <p>** Vergleichstherapien bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten bezogen auf den untersuchten Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: Pemetrexed • medianes OS: systemische Therapie, patientenindividuell optimiert, nicht näher spezifiziert • 12-Monats-Gesamtüberlebensrate: systemische Chemotherapie oder BSC <p>***Vergleichstherapie bei Crizotinib-naiven Patienten außerhalb der PROFILE 1007 Studie ist ausschließlich Pemetrexed.</p> <p>† signifikanter Vorteil für Ceritinib gegenüber Chemotherapie bei Crizotinib-naiven Patienten</p> <p>‡ signifikanter Vorteil für Ceritinib gegenüber Chemotherapie bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten</p> <p>ORR: Objektive Ansprechrate; KI: Konfidenzintervall, VI: Vergleichsintervention</p> <p>Quellen: (4) Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. <i>The New England journal of medicine</i>. 2013;368(25):2385-94. (7) Berge EM, Lu X, Maxson D, Baron AE, Gadgeel SM, Solomon BJ, et al. Clinical benefit from pemetrexed before and after crizotinib exposure and from crizotinib before and after pemetrexed exposure in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. <i>Clinical lung cancer</i>. 2013;14(6):636-43. (8) Ou SH, Janne PA, Bartlett CH, Tang Y, Kim DW, Otterson GA, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO</i>. 2014;25(2):415-22. (9) Lee JO, Kim TM, Lee SH, Kim DW, Kim S, Jeon YK, et al. Anaplastic lymphoma kinase translocation: a predictive biomarker of pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer. <i>Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i>. 2011;6(9):1474-80. (10) Lee HY, Ahn HK, Jeong JY, Kwon MJ, Han JH, Sun JM, et al. Favorable clinical outcomes of pemetrexed treatment in anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer. <i>Lung cancer</i>. 2013;79(1):40-5.</p>						

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Nutzenbewertung von Ceritinib für Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC beruht auf den beiden einarmigen Studien X2101 und A2201. Ergänzend wurden die Ergebnisse für Crizotinib-naive Patienten der Studie X2101 und A2203 dargestellt. Aufgrund der guten Studienqualität und der Validität der herangezogenen Endpunkte kann der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Ceritinib mit hoher Ergebnissicherheit abgeschätzt werden. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel und Pemetrexed wurde im Rahmen eines historischen Vergleichs anhand von Daten der PROFILE 1007 Studie und weiteren kleineren Analysen niedrigerer Evidenzklassen dargestellt. Aus methodischen Gründen beinhaltet der historische Vergleich der Ergebnisse der Studie A2201 (Crizotinib-vorbehandelte Patienten) gegenüber dem Chemotherapie-Arm der PROFILE 1007 Studie (Crizotinib-naive Patienten) eine systematische Unterschätzung der Wirksamkeit von Ceritinib. Die Aussagessicherheit des durchgeführten historischen Vergleichs kann jedoch gemäß der Allgemeinen Methoden (Version 4.2 vom 22.04.2015) des Instituts für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durch die eindeutige Richtung dieses vorhandenen Verzerrungspotenzials erhöht werden. Die Effekte für die einzelnen Endpunkte sind in A2201 (Crizotinib-vorbehandelte Patienten) und A2203 (Crizotinib-naive Patienten) gleichgerichtet. Es zeigen sich konsistent

höhere Effektstärken für Crizotinib-naive Patienten über die untersuchten Endpunkte. Damit begründet die systematische Unterschätzung von Ceritinib im Rahmen des historischen Vergleichs von Studie A2201 gegenüber dem Chemotherapie-Arm der PROFILE 1007 Studie eine Erhöhung der Aussagesicherheit zum Zusatznutzen von Ceritinib versus Pemetrexed oder Docetaxel.

Ceritinib führt zu dramatischen Verbesserungen für Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem NSCLC im Vergleich zur Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed. Im Rahmen des historischen Vergleichs zeigte sich trotz der systematischen Verzerrung zu Ungunsten von Ceritinib, dass sich im Gegensatz zur Therapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Symptomlast und die allgemeine Lebensqualität unter Ceritinib verbesserten. Die Analyse des ECOG-Performance-Status im Studienverlauf zeigte, dass die Reduktion der Symptomlast durch die Behandlung mit Ceritinib zugleich mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Patienten einherging.

Das PFS unter Ceritinib für die zu betrachtende Zielgruppe lag bei 6,97 Monaten in Studie X2101 und 5,7 Monaten in Studie A2201 gegenüber etwa 3 Monaten bei Therapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (4). Auch wenn die Ergebnisse zum Gesamtüberleben noch zurückhaltend zu interpretieren sind, kann das bisher erreichte mediane Gesamtüberleben unter Ceritinib (medianes OS: 17 Monate in Studie X2101 und 14 Monaten in Studie A2201) für Crizotinib-vorbehandelte Patienten als bedeutsame Verbesserung eingestuft werden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Ceritinib komplette Remissionen bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten erreicht werden konnten (7 von 303 Patienten). Gegenüber Pemetrexed und Docetaxel handelt es sich damit um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung für den Patienten eine Besserung der Erkrankung (Endpunkt "Ansprechen auf Therapie", komplette Remission) erzielt wird.

Aus der Gegenüberstellung der Ergebnisse zur Verträglichkeit von Ceritinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergab sich keine Einschränkung des Zusatznutzens durch das Sicherheitsprofil von Ceritinib. Aufgetretene UE konnten meist durch eine zusätzliche therapeutische Maßnahme, eine Dosisreduktion oder kurzzeitige Unterbrechung von Ceritinib kontrolliert werden. Die geringe Anzahl von UE-bedingten Therapieabbrüchen weist auf eine vergleichsweise gute Verträglichkeit von Ceritinib hin.

In der Zusammenschau der Ergebnisse des historischen Vergleichs ist daher auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und einer palliativen Behandlungssituation das Ausmaß des Zusatznutzens von Ceritinib für Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC als **beträchtlich** und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als **hoch** einzustufen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ceritinib (Zykadia®) im Vergleich zur Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel bei der Therapie von erwachsenen Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS \leq 2) bei einem fortgeschrittenen, Crizotinib-vorbehandelten, ALK („anaplastic lymphoma kinase“)-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zu ermitteln.

Ebenso soll für erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen, Crizotinib-vorbehandelten, ALK -positiven, NSCLC und schlechtem Allgemeinzustand (ECOG-PS $>$ 2) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ceritinib (Zykadia®) im Vergleich zur Behandlung mit „best supportive care“ (BSC) dargestellt werden. Eine Überlegenheit der Zweitlinienchemotherapie gegenüber BSC beim NSCLC ist bereits wissenschaftlich untersucht und akzeptiert (1-3). So zeigte sich bereits vor mehr als einem Viertel Jahrhundert, dass Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC unter Chemotherapie (OS unter Vindesin und Cisplatin bzw. Cyclophosphamid: 32,6 Wochen, OS unter Doxorubicin und Cisplatin: 24,7 Wochen) signifikant länger leben als unter BSC (17 Wochen). Dieses Ergebnis bestätigten nachfolgende Untersuchungen auch für Docetaxel. So zeigte sich in der TAX 317 Studie ein medianes Gesamtüberleben von 7,2 Monaten unter Docetaxel versus 4,7 Monaten unter BSC.

Dies bestätigte die nachfolgende TAX 320 Studie. Beide Untersuchungen zeigten außerdem, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Docetaxel höher war als unter BSC (2). Daher wird davon ausgegangen, dass die Überlegenheit von Ceritinib versus BSC sich implizit aus dem zu zeigenden Zusatznutzen von Ceritinib versus zweckmäßige Vergleichstherapie ergibt.

Die Bewertung soll hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Ansprechen auf Therapie, intrakranielle Ansprechrage, progressionsfreies Überleben, Krankheitssymptomatik, Veränderung des ECOG-Performance-Status, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erfolgen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Gemäß der oben formulierten Fragestellung zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ceritinib (Zykadia®) wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zu Ceritinib im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt (**Tabelle 4 D**):

Population:

Die Patientenpopulation soll erwachsene Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) einschließen. Da Studien, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, für die gemäß Zulassung in Frage kommenden Patienten aussagekräftig sein müssen, entspricht die Patientenpopulation der in Deutschland geltenden Zulassungsindikation (25).

Intervention:

Die Intervention ist – entsprechend der Zulassung – Ceritinib (Zykadia®) in einer Dosierung von 750 mg oral einmal täglich (25).

Vergleichsintervention:

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Ceritinib werden nach den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses Docetaxel oder Pemetrexed, für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed in Frage kommt, verstanden (26). Gemäß aktueller Leitlinien für die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC handelt es sich dabei um Patienten mit gutem Allgemeinzustand, definiert über einen ECOG-Performance-Status von 0-2 (27). Für Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand (ECOG-PS 3 und schlechter) wäre entsprechend BSC („best supportive care“) als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen. Diese Patienten werden im Dossier nicht gesondert betrachtet, da sich der Zusatznutzen von Ceritinib versus BSC implizit aus dem Zusatznutzen von Ceritinib versus Docetaxel oder Pemetrexed ableiten lässt.

Endpunkte:

Als Zielgrößen zum Nachweis des Zusatznutzens sollen patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, die die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses mit Morbidität, Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität angibt. Für das vorliegende Dossier werden daher folgende Endpunkte definiert:

- Mortalität und Morbidität
 - Gesamtüberleben (overall survival; OS)
 - Progressionsfreies Überleben (progression-free survival; PFS)
 - Ansprechen auf Therapie
 - Objektive Ansprechrate (overall response rate; ORR), definiert als Prozentzahl der Patienten mit komplettem Ansprechen (CR) und partiellem Ansprechen.
 - Dauer des Ansprechens (duration of response; DOR), definiert als Zeitraum vom Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (CR oder PR) bis zur ersten dokumentierten Progression oder bis zum Tod jeglicher Ursache.
 - Krankheits-Kontrollrate (disease control rate; DCR), definiert als Anteil der Patienten, die auf die Therapie ansprechen (CR, PR) und Anteil der Patienten mit stabiler Erkrankung (SD).
 - Zeit bis zum Ansprechen (time to response; TTR), definiert als Zeitraum vom Datum der Einnahme der ersten Dosis Ceritinib bis zum ersten dokumentierten Ansprechen (CR+PR).
 - Objektive intrakranielle Ansprechrate (overall intracranial response rate; OIRR), definiert als Objektive Ansprechrate (OIRR=CR+PR) von

Hirnmetastasen bei Patienten, bei denen bereits zu Studienbeginn messbare Hirnmetastasen nachweisbar waren.

- Veränderung des ECOG-Performance-Status
- Krankheitssymptomatik: Spezifische und behandlungsbedingte Symptome erhoben durch EORTC-QLQ-LC13, Lung Cancer Screening Scale (LCSS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeine Symptomlast
 - Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptome erhoben durch den European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30)
- Therapiebedingte Morbidität
 - Unerwünschte Ereignisse

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

Studientypen:

Es werden alle Studien eingeschlossen, die Primärdaten berichten oder weitergehend analysieren, wie RCT, nicht-randomisierte vergleichende Studien, oder einarmige Studien. Tierexperimentelle Studien, In-vitro-Untersuchungen, Fallberichte oder Fallserien und ökonomische Analysen bleiben unberücksichtigt.

Publikationstyp:

Eingeschlossen werden alle Publikationstypen, die grundsätzlich Primärdaten enthalten könnten, wie z.B. „Journal Article“, „Clinical Trial“ und „Metaanalyse“. Ausgeschlossen werden narrative Übersichtsartikel („Review“), meinungsbildende, kommentierende Artikel, wie z.B. „Letters to the Editor“, „Comments“, usw.

Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar sind, werden aus der Bewertung ausgeschlossen, da bei Fehlen umfassender Informationen Verzerrungspotenzial und Ergebnissicherheit der Studie nicht bewertet werden können. Studien, für die noch keine Ergebnisse oder nur Auszüge von Ergebnissen vorliegen (wie z.B. „Conference Paper“, „Conference Abstract“, „Note“, etc.) werden ebenfalls nicht berücksichtigt.

Studiendauer:

Es werden keine Einschränkungen bezüglich der Studiendauer vorgenommen.

Sprache:

Es werden nur englisch- und deutschsprachige Artikel berücksichtigt.

Tabelle 4 D Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib.

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC.
E2	Intervention	Ceritinib
E3	Vergleichsintervention	Docetaxel oder Pemetrexed
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte: Gesamtüberleben, objektive Ansprechrage, Dauer des Ansprechens, Krankheits-Kontrollrate, Zeit bis zum Ansprechen, objektive intrakranielle Ansprechrage, Veränderung des ECOG-Performance-Status, progressionsfreies Überleben, allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben durch EORTC-QLQ-C30, krankheitsspezifische Lebensqualität erhoben durch EORTC-QLQ-LC13, krankheitsspezifische Lebensqualität erhoben durch LCSS, unerwünschte Ereignisse
E5	Publikation	Klinische Studie, Journal Artikel, „Metaanalyse“, nur Volltext-Publikationen
E6	Studientyp	RCT, randomisierte nicht-vergleichende Studie, einarmige Studie, Metaanalyse, retrospektive Analysen.
Ausschlusskriterien		
A1	Studientyp	Tierexperimentelle Studien, In-vitro-Untersuchungen, Case Report, Case Series, ökonomische Studien
A2	Publikation	Studien ohne Volltext-Publikation oder Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht, Studien, für die noch keine Ergebnisse oder für fragmentäre vorliegen Ergebnisse vorliegen, sowie Review, Abstract, Letter, Comment, Note, Editorial
A3	Sprache	andere als Englisch und Deutsch

Da sich bei der Recherche für Ceritinib zeigte, dass die beste verfügbare Evidenz derzeit im Rahmen von interventionellen, nicht-vergleichenden, einarmigen Studien (davon eine Phase-I- und zwei Phase-II-Studien) besteht, soll die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib im Rahmen eines historischen Vergleichs erfolgen. Dafür wurde eine weitere bibliographische Recherche und eine Suche in Studienregistern nach relevanten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Docetaxel und Pemetrexed) im Anwendungsgebiet mit identisch definierten Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt (Tabelle 4 D).

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.

Recherche für Ceritinib

Die bibliografische Literaturrecherche für die im vorliegenden Dossier formulierte Fragestellung wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE, der Cochrane Database of Systematic Reviews und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Ziel war es, alle Publikationen zu Ceritinib im Indikationsbereich ALK-positives NSCLC zu erfassen. Für jede Datenbank wurde eine eigene adaptierte Suchstrategie, die in Anhang 4-A dokumentiert ist. Es sollten möglichst alle relevanten Studien zu Ceritinib identifiziert werden, daher wurden keine Einschränkungen bezüglich des Zeitpunktes der Veröffentlichung und der Sprache getroffen. Für die Literatursuche nach relevanten RCT (Abschnitt 4.3.1.1.2) wurde in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE ein zusätzlicher Filter eingesetzt (Filter nach Wong et al. für „randomisierte kontrollierte Studie“). Die Suche wurde am 29.04.2015 (ohne RCT-Filter) durchgeführt. Die Suche nach relevanten RCT erfolgte am 04.05.2015.

Recherche für zweckmäßige Vergleichstherapien

Weiterhin wurde eine bibliographische Literaturrecherche nach Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed für den historischen Vergleich in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials und Cochrane Database of Systematic Reviews durchgeführt. Die detaillierten Suchstrategien für Docetaxel und Pemetrexed sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Suche wurde am 29.04.2015 durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), 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 Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Recherche für Ceritinib

Die Recherche für Ceritinib erfolgte in den Studienregistern [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. Die Suchstrategien und die vollständigen Rechercheergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Recherche in den genannten Registern erfolgte am 04.05.2015.

Recherche für Docetaxel und Pemetrexed

Die Recherchen für Docetaxel und Pemetrexed erfolgten in den Studienregistern [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. Die Suchstrategien und die vollständigen Rechercheergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Recherchen in den genannten Registern erfolgten am 04.05.2015.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Studien zu Ceritinib

Die mittels der bibliographischen Literatursuche und der Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden auf der Grundlage der definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach relevanten Studien zu Ceritinib (siehe Abschnitt 4.2.2) von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet. Publikationen, die ein Ausschlusskriterium erfüllten bzw. eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Im Falle einer unterschiedlichen Bewertung der Relevanz einer Studie, wurde diese im Volltext bestellt und erneut gesichtet.

Eine Handsuche auf www.pubmed.org wurde zusätzlich durchgeführt.

Die Publikationen, die nach Titel und/oder Abstract als relevant beurteilt wurden, wurden im Volltext bestellt, erneut von zwei unabhängigen Personen gesichtet und anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung bewertet.

Studien zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien Pemetrexed und Docetaxel

Die mittels der bibliographischen Literatursuche identifizierten Publikationen wurden auf der Grundlage der definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien (siehe Abschnitt 4.2.2) von zwei Personen unabhängig voneinander gesichtet und bewertet. Publikationen, die ein Ausschlusskriterium erfüllten bzw. eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen.

Eine Handsuche auf www.pubmed.org wurde zusätzlich durchgeführt.

Die Publikationen, die nach Titel und/oder Abstract als relevant beurteilt wurden, wurden im Volltext bestellt, erneut gesichtet und anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung bewertet. Im Verlauf der Sichtung stellte sich heraus, dass für die gemäß Zulassung von Ceritinib zu untersuchende Zielgruppe der Crizotinib-vorbehandelten Patienten kaum wissenschaftliche Evidenz zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Docetaxel oder Pemetrexed vorlag. Daher wurden auch Studien eingeschlossen, die Pemetrexed oder Docetaxel in der Zweitlinientherapie (oder nachfolgende Therapielinien) bei Crizotinib-naiven Patienten mit ALK-positivem NSCLC untersuchten.

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.

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurde das Verzerrungspotential der Studien zu Ceritinib unter endpunktspezifischen Aspekten beurteilt.

Dazu wurden die relevanten Studienbericht (clinical study report, CSR) und die verfügbare Volltextpublikation herangezogen. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Obwohl für den historischen Vergleich neben nicht-randomisierten Studien auch eine RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossen wurde, erfolge auch für diese Studie keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene, da nur ein Studienarm der RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib betrachtet wurde.

Die eingesetzte Methodik weicht somit nicht von der oben beschriebenen Methodik ab.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Das Design und die Methodik der berichteten Studien X2101, A2201 und A2203 wurde anhand der folgenden vorliegenden Informationsquellen detailliert beschrieben: der vorliegenden Studienprotokolle (CSR), der statistischen SAS-Outputs (Day 120 Clinical Data Addendum), des Day 180 Clinical Data Addendum, sowie der vorhandenen Publikation.

Es handelt sich bei diesen Studien um interventionelle, einarmige, nicht randomisierte, nicht vergleichende Studien. Die üblichen Standards zur Beschreibung von Studien (CONSORT, STROBE, TREND) wurden nicht für die Beschreibung derartiger Studien entwickelt. Daher kann sich die Beschreibung der im vorliegenden Dossier eingebrachten Studien an publizierten Standards nur grob orientieren.

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.

Das Design und die Methodik der PROFILE 1007 Studie für den historischen Vergleich wurde anhand der Informationen im Nutzendossier für Crizotinib beschrieben (12). Es handelt sich bei dieser Studie um eine RCT, aus der jedoch nur die Daten eines Behandlungs-Arms extrahiert wurden und in die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib eingingen. Daher werden die Ergebnisse ebenfalls in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Bei den weiteren eingeschlossenen Studien handelt es sich um eine retrospektiven Untersuchung von Patienten, die mit Crizotinib und Pemetrexed in unterschiedlicher Anwendungsfolge betrachtet wurden (7), sowie eine retrospektive Follow-up-Analyse der PROFILE 1001 und PROFILE 1005 Studien von Crizotinib-vorbehandelten Patienten (8). Darüberhinaus wurden drei retrospektive Datenanalysen von Crizotinib-naiven Patienten mit ALK-positivem NSCLC und Pemetrexed Monotherapie in der Zweitlinientherapie oder weiteren Therapielinien eingeschlossen (9-11).

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.

Patientencharakteristika

Im Abschnitt 4.3.2.3.2.1 sind die Patientencharakteristika der Studienpopulationen innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen dargestellt. Die Beschreibung der Patientencharakteristika umfasst dabei demographische Charakteristika wie Alter und Geschlecht der Patienten, Daten zur Hautfarbe und Ethnie, den Body-Mass-Index (BMI) und prognostische Daten (ECOG-Performance-Status und Raucher-Status).

Die stratifizierte Analyse der Endpunkte nach Patientencharakteristika kann Hinweise auf Confounding oder Effektmodifikation geben und ist daher notwendig für die Einschätzung der internen Validität einer Studie. Darüber hinaus ermöglicht die Analyse der Patientencharakteristika die Beurteilung der Vergleichbarkeit der Studienpopulation mit der

Grundgesamtheit der ALK-positiven NSCLC-Patienten und kann damit Hinweise auf die Repräsentativität der Studienpopulation und die externe Validität der Studie geben.

Endpunkte

Als Zielgröße zum Nachweis des Zusatznutzens sollen patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, die die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss mit Mortalität, Morbidität und Lebensqualität angibt. Dabei wurden folgende Endpunkte als unmittelbar patientenrelevant für die vorliegende Nutzenbewertung eingestuft:

- Mortalität und Morbidität
 - Gesamtüberleben (overall survival; OS)
 - Progressionsfreies Überleben (progression-free survival; PFS)
 - Ansprechen auf Therapie
 - Objektive Ansprechrates (overall response rate; ORR), definiert als Prozentzahl der Patienten mit komplettem Ansprechen (CR) und partiellem Ansprechen (PR).
 - Dauer des Ansprechens (duration of response; DOR), definiert als Zeitraum vom Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (CR oder PR) bis zur ersten dokumentierten Progression oder bis zum Tod jeglicher Ursache.
 - Krankheits-Kontrollrate (disease control rate; DCR), definiert als Anteil der Patienten, die auf die Therapie ansprechen (CR, PR) und Anteil der Patienten mit stabiler Erkrankung (SD).
 - Zeit bis zum Ansprechen (time to response; TTR), definiert als Zeitraum vom Datum der Einnahme der ersten Dosis Ceritinib bis zum ersten dokumentierten Ansprechen (CR+PR).
 - Objektive intrakranielle Ansprechrates (overall intracranial response rate; OIRR), definiert als Objektive Ansprechrates (OIRR=CR+PR) von Hirnmetastasen bei Patienten, bei denen bereits zu Studienbeginn messbare Hirnmetastasen nachweisbar waren.
 - Veränderung des ECOG-Performance-Status
 - Krankheitssymptomatik: Spezifische und behandlungsbedingte Symptome erhoben durch EORTC-QLQ-LC13, Lung Cancer Screening Scale (LCSS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeine Symptomlast

- Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptome erhoben durch den European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)
- Therapiebedingte Morbidität
 - Unerwünschte Ereignisse

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

Mortalität:

Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) ist definiert als der Zeitraum von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Tod des Patienten ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache und gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt. Die europäische Zulassungsbehörde bewertet das Überleben als bedeutsamsten Endpunkt für Patienten mit NSCLC: "Improving survival remains the principal objective for patients with NSCLC and in many cases OS should be selected as the primary endpoint for confirmatory studies." (28).

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist ein häufiger Endpunkt in onkologischen Studien. Es wurde in den Studien X2101, A2201 und A2203 als sekundärer Endpunkt untersucht und war definiert als der Zeitraum vom Datum der Einnahme der ersten Dosis Ceritinib bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Die Progression wurde durch bildgebende Verfahren und Definition anhand objektiver Kriterien (RECIST 1.0 in Studie X2101 und RECIST 1.1 in A2201 und A2203) (29) ermittelt. Die Definition der Progression beinhaltet eine Vergrößerung bestehender Herde oder das Auftreten neuer Metastasen. Die Beurteilung erfolgte jeweils durch den Prüfarzt und unabhängigen Reviewern („Blinded Independent Review Committee“, BIRC). Es ist bekannt, dass etwa ein Drittel der Krankheitssymptomatik durch den Primärtumor und ein Drittel durch die Metastasen bedingt ist (30). Die häufigsten tumorbedingten Symptome sind dabei Husten, Dyspnoe, Thoraxschmerz und Hämoptyse (31). Jedoch kommt es im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auch zur Metastasierung in Knochen und ZNS, was weitere spezifische, schwerwiegende Symptome, wie Knochenschmerzen und neurologische Ausfälle, hervorruft. Es konnte gezeigt werden, dass die Tumorprogression bei Patienten mit NSCLC mit einer Verschlechterung der Lebensqualität (gemessen mit EORTC QLQ-C30) statistisch signifikant assoziiert ist (32). Ähnliches gilt für die Symptomausprägungen gemessen mit LCSS. Patienten mit einer Progression weisen eine Verschlechterung der Symptome auf (33) (Abbildung 1). Basierend auf der Patientenrelevanz der Krankheitssymptomatik, die mit der Krankheitsprogression einhergeht, ist das PFS als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen.

Diese Einschätzung wird grundsätzlich auch von der europäischen Zulassungsbehörde geteilt: "Prolonged progression-free or disease-free survival (PFS/DFS), however, are in most cases

as such considered relevant measures of patients benefit, but the magnitude of the treatment effect should be sufficiently large to outbalance toxicity and tolerability problems." (28).

Das PFS bildet stabil den Behandlungseffekt ab, im Gegensatz zum Gesamtüberleben, das den Effekt nachfolgender Therapien, die im Anschluss an eine Progression verabreicht werden, zusätzlich beinhaltet. Dieses Problem wird gelegentlich deutlich bei der Auswertung des Gesamtüberlebens bei Cross-Over-Studien und zeigte sich in der relevanten Patientenpopulation zuletzt in der PROFILE 1007 Studie zum ALK-Inhibitor Crizotinib (4).

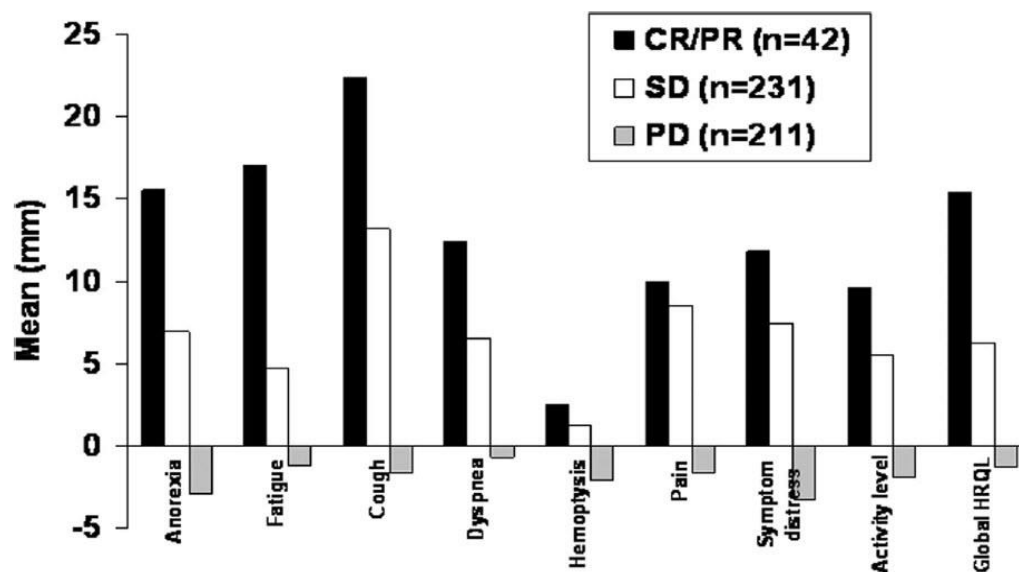


Abbildung 1 Korrelation zwischen Krankheitsstatus und Krankheitssymptomen gemessen mittels Lung Cancer Symptom Scale bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) Quelle: de Marinis et al. 2008

Objektive Ansprechrare und assoziierte Endpunkte

Die Objektive Ansprechrare (ORR) ist definiert als Prozentzahl der Patienten mit einem bestätigten kompletten Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) als bestes Ansprechen auf Therapie als anhand der RECIST – Kriterien. Die RECIST-Definition der CR beinhaltet, dass alle, als Zielläsionen bestimmt Herde, mit üblichen bildgebenden Verfahren nicht mehr nachweisbar sind und ggf. Tumormarker-Level sich normalisiert haben müssen. Weiterhin müssen alle Lymphknoten kleiner als 10 mm (kurze Achse) sein. Die RECIST-Definition der PR beinhaltet eine mindestens 30%ige Verminderung der Summendurchmesser der Zielläsionen, basierend auf dem Summendurchmesser zu Studienbeginn. (29)

Die Erhebung des Ansprechens auf Therapie erfolgte jeweils durch den Prüfarzt und BIRC.

Das Ansprechen auf Therapie wird häufig in frühen klinischen Studien als primärer Endpunkt gewählt und auch von der europäischen Zulassungsbehörde als relevanter Endpunkt angesehen: “For exploratory studies, ORR is an acceptable endpoint for early evaluation of new medicinal products in NSCLC, though modest response rates may in fact underestimate patient reported benefits.” (28).

Der Anteil/ die Anzahl von Patienten mit kompletter Remission gibt zudem einen direkten Hinweis auf die Höhe des Therapieeffekts, da Spontanremissionen beim NSCLC in der Literatur sehr selten beschrieben wurden (34).

Es konnte zudem gezeigt werden, dass das Ansprechen auf Therapie prädiktiv für das Gesamtüberleben bei Patienten mit NSCLC ist. Eine Metaanalyse, die 752 NSCLC-Patienten mit platinbasierter Chemotherapie aus sieben prospektiven Studien der European Lung Cancer Working Party von Dezember 1980 bis August 1991 einschloss, untersuchte den prädiktiven Wert des Ansprechens auf Therapie auf das Gesamtüberleben. Nach drei Chemotherapiezyklen lag das mediane Gesamtüberleben bei 24 Wochen [95%-KI: 22 Wochen; 25 Wochen]. Der univariate Vergleich des Überlebens von Respondern und Non-Respondern zeigte, dass das mediane Überleben von Respondern bei 41 Wochen [95%-KI: 38 Wochen; 46 Wochen] versus 19 Wochen [95%-KI: 17 Wochen; 20 Wochen] bei Non-Respondern lag ($p < 0.0001$; Abbildung 2). Dieses Ergebnis wurde durch die multivariate Analyse bestätigt (35).

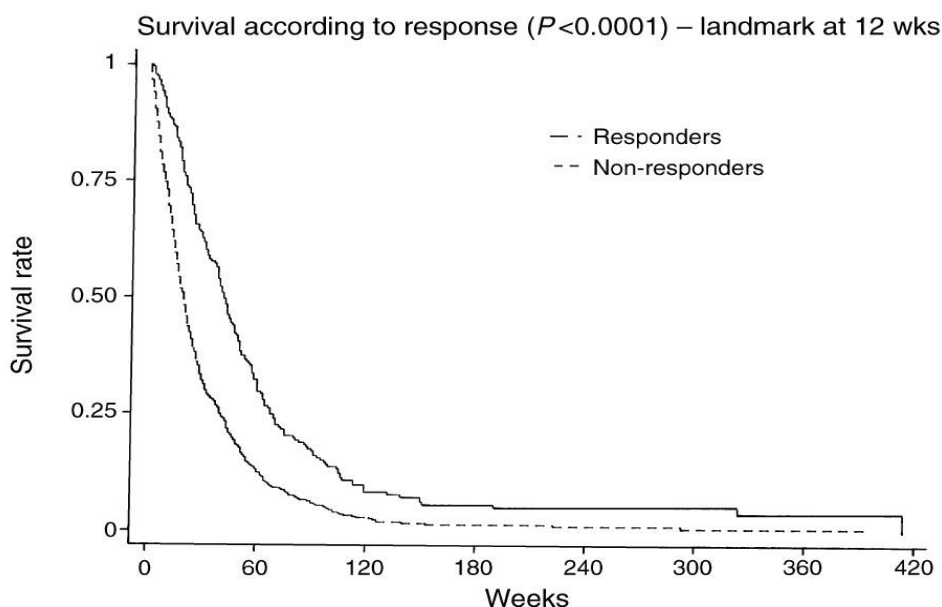


Abbildung 2 Die Gesamtüberlebensfunktionen für Patienten mit NSCLC mit und ohne Ansprechen auf platinbasierte Chemotherapie, erhoben mittels der WHO-Kriterien. Quelle: Paesmans 1997.

Auf der Basis zweier prospektiver Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit operablen NSCLC konnte gezeigt werden, dass das Ansprechen auf Therapie, ermittelt

über CT-Bildgebung mit dem Gesamtüberleben assoziiert ist. Patienten mit CR oder PR (n=33) wiesen ein längeres Überleben auf, als Patienten ohne Response (n=56; medianes Überleben: „nicht erreicht“ versus 36 Monate; p=0,04; Abbildung 3). Darüber hinaus zeigte sich, dass das Ausmaß des Ansprechens auf Therapie ebenfalls mit dem Gesamtüberleben korrelierte: Patienten im obersten Quartil der CT-Response hatten 1- und 2-Jahres-Überlebensraten von 100% und 81% gegenüber 77% und 61% bei Patienten mit CT-Response im niedrigsten Quartil. (36)

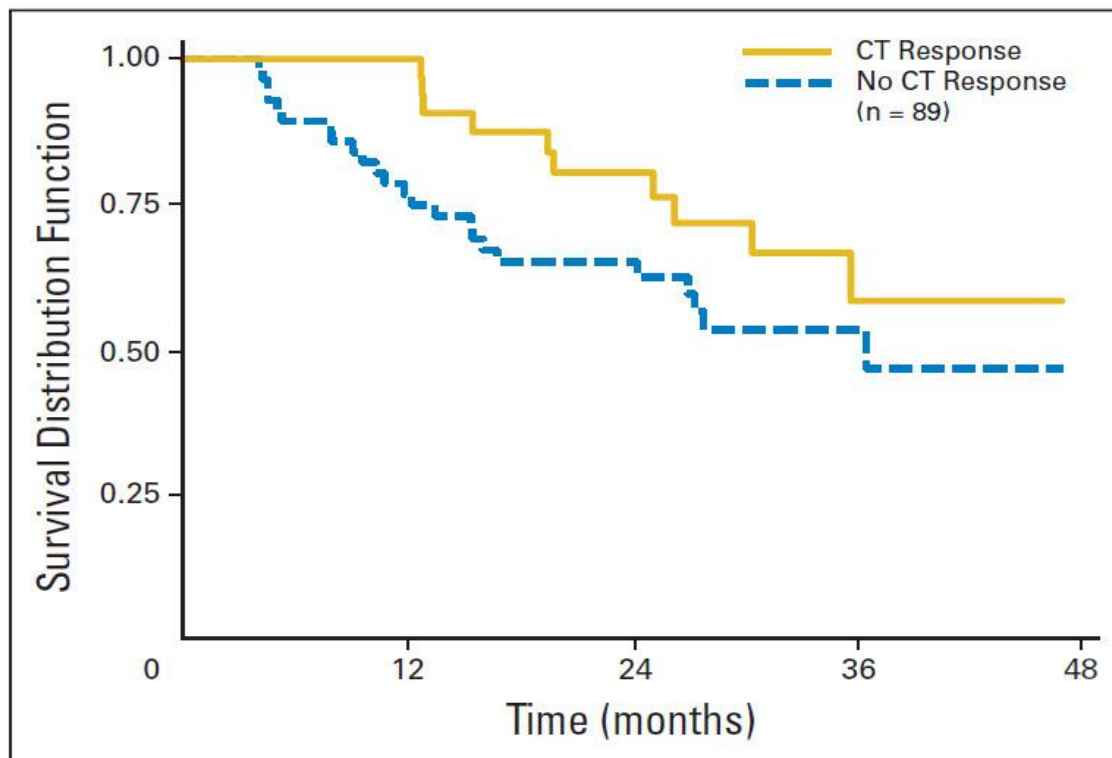


Abbildung 3 Die Gesamtüberlebensfunktionen für Patienten mit NSCLC mit und ohne Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie, erhoben mittels der RECIST-Kriterien. Quelle: Tanvetyanon et al. 2008.

Darüber hinaus ist auch die subjektiv empfundene Symptomlast, erhoben mittels LCSS bei NSCLC-Patienten, die auf Chemotherapie ansprechen (CR oder PR) oder deren Erkrankung sich stabilisierte (SD), deutlich verbessert im Vergleich zu Patienten, die nicht auf Therapie ansprechen (p<0,01). Alle Symptomausprägungen, außer Hämoptyse, zeigten bei Respondern eine maximale Verbesserung im Vergleich zu Studienbeginn und eine deutliche Verbesserung bei Patienten, deren Erkrankung sich stabilisierte im Gegensatz zu Patienten, die nicht auf Therapie ansprechen (Abbildung 1). (33)

Insgesamt wird deutlich, dass das Ansprechen auf Therapie als patientenrelevanter Endpunkt zu berücksichtigen ist, da einerseits eine starke Assoziation mit dem Gesamtüberleben vorliegt und auch die subjektiv empfundene Krankheitslast mit dem Ansprechen auf Therapie korreliert. Es besteht eine negative Assoziation zwischen Tumoransprechen und Symptomausprägung, d.h. ein gutes Ansprechen auf Therapie geht mit einer maximalen

Verringerung der Krankheitslast einher. Die Anzahl/der Anteil von Patienten mit kompletter Response (kompletter Remission) ist zudem als direkter Indikator für die Höhe des Therapieeffekts zu werten.

Auch die weiteren mit der ORR assoziierten Endpunkte, wie eine lange Zeit bis zum Tumoransprechen, eine lange Dauer des Ansprechens, und eine hohe Krankheitskontrollrate bilden somit eine Verminderung der Krankheitslast oder zumindest eine Stabilisierung des Gesundheitszustandes von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ab. Somit sind diese Endpunkte ebenfalls als patientenrelevant in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

Objektive intrakranielle Ansprechrate

Hirnmetastasen sind eine bedeutende Ursache für Morbidität und Mortalität. Sie beeinflussen stark die Lebensqualität des Patienten und führen zu einer spezifischen Symptomatik, wie z.B. der Beeinflussung der Sensorik und Motorik, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, sowie epileptischen Anfällen. NSCLC-Patienten entwickeln zu etwa 50% im Verlauf der Erkrankung eine ZNS-Metastasierung, was mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert ist. Das Gesamtüberleben ab Diagnosestellung beträgt etwa ein halbes Jahr. Die Anzahl der Hirnmetastasen ist ein bekannter und validierter prognostischer Faktor für Patienten mit NSCLC, aber auch für Patienten mit anderen Tumoren. (37, 38)

Aufgrund der Assoziation von Hirnmetastasen mit einer spezifischen, hohen Krankheitslast und dem Gesamtüberleben sollte die OIRR als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt werden. Patienten, die unter Therapie mit Ceritinib eine Remission oder Reduktion intrakranieller Herde erreichen, profitieren sowohl unmittelbar über eine Reduktion der Symptomlast als auch hinsichtlich einer Verlängerung der Überlebenszeit.

ECOG-Performance-Status (ECOG-PS)

Der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Performance-Status ist ein häufig eingesetztes, etabliertes Messinstrument, das den physischen Zustand von Krebspatienten und deren Einschränkung bei Aktivitäten des alltäglichen Lebens mit Hilfe einer Skala von 0 (keine Einschränkung) bis 5 (Tod) beschreibt (39). Der ECOG-PS bzw. dessen Veränderung unter der Therapie ist also ein direktes Maß für den Gesundheitszustand des Patienten sowie seine Fähigkeit, ein selbstbestimmtes Leben zu führen, und ist daher in höchstem Maße patientenrelevant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeine sowie krankheitsspezifische Symptome

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist eine wichtige Zielgröße bei der medizinischen Versorgung krebskranker Patienten. Sie spiegelt direkt die Auswirkungen der Erkrankung und der therapeutischen Intervention auf das Befinden des Patienten und seinen Alltag wider und ist damit unmittelbar patientenrelevant. Dabei ist nicht nur eine Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten bedeutsam. Auch ein Erhalt oder eine Stabilisierung der Lebensqualität stellt in der palliativen Situation, die mit dem Fortschreiten der Erkrankung

fast immer mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einhergeht, einen Nutzen für den Patienten dar.

Der Fragebogen QLQ-C30 der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) wurde spezifisch für die Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt und validiert. Es werden der globale Gesundheitsstaus/ gesundheitsbezogene Lebensqualität und fünf Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion) erfasst. Weiterhin werden die häufigsten von Tumorpatienten berichteten allgemeinen Symptome (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhoe) sowie finanzielle Belastungen durch die Erkrankung erhoben. (40)

Eine Veränderung des Punktwertes im Rahmen von 5-10 Punkten bezogen auf den Ausgangswert, weist eine „geringe“ klinische Veränderung nach, bei einer Abweichung von 10-20 Punkten oder mehr als 20 Punkten, wird die klinische Veränderung der Symptome als „moderat“ oder „sehr groß“ vom Patienten empfunden. Der EORTC QLQ-C30 ist ein etabliertes und validiertes Messinstrument, das die Lebensqualität adäquat erfasst und klinisch relevante Änderungen abbilden kann. (41)

Die krankheitsspezifische Lebensqualität sowie die spezifischen Symptomausprägungen wurden zusätzlich durch zwei weitere Fragebögen erfasst. Zu einem wurde der EORTC-QLQ-C30 Fragebogen durch das lungenkrebspezifische Zusatzmodul LC13 ergänzt, das Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Effekte misst. Das Lungenkrebs-Modul beinhaltet eine Skala, die die Dyspnoe mit mehreren Einzelfragen erfasst („multi-item“ Skala) sowie neun Einzelfragen (Einzel-Items) zur Erhebung von Schmerz, Husten, trockenem Mund, Dysphagie, peripherer Neuropathie, Alopezie und Hämoptyse. Als zweites morbiditätsspezifisches Messinstrument wurde die Lung Cancer Screening Scale (LCSS) eingesetzt. Die LCSS ist ein validiertes Messinstrument für die Erhebung der Lungenkrebs-spezifischen Symptome (42). Der Fragebogen erhebt die Hauptsymptome des Lungenkarzinoms (Appetitverlust, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Hämoptyse und Schmerz) und stellt drei zusammenfassende Fragen zum generellen, symptombedingten Leiden, zur Beeinflussung der Aktivität und zur allgemeinen Lebensqualität.

Änderungen der Lebensqualität oder der spezifischen Symptomausprägungen sind mit anderen patientenrelevanten Endpunkten assoziiert: Es konnte gezeigt werden, dass die Ausprägung der krankheitsspezifischen Symptome, gemessen mit LCSS, mit dem Krankheitsstadium assoziiert ist (33).

Die Lebensqualität, gemessen durch den EORTC QLQ-C30 und mittels des QLQ-LC13, ist signifikant mit dem Überleben assoziiert und daher auch als prognostischer Faktor für den Patienten unmittelbar relevant (43). Insgesamt scheint es nachvollziehbar, dass alle genannten physischen und psychischen Symptome, sowie die allgemeine Lebensqualität und deren spezifische Dimensionen von unmittelbarer Patientenrelevanz sind und damit auch die

assoziierten Endpunkte, die mit den relevanten, verfügbaren Messinstrumenten abgebildet werden können.

Therapiebedingte Morbidität

Unerwünschte Ereignisse haben oft einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind damit als Endpunkt unmittelbar patientenrelevant. Sie können die Verträglichkeit einer Therapie (therapiebedingte Morbidität) abbilden und dienen ergänzend zu den Wirksamkeitsendpunkten zur Nutzen-Risiko-Bewertung eines Arzneimittels.

Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse in den berichteten Studien X2101, A2201 und A2203 erfolgte gemäß internationalen Standards und ist somit validiert.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

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

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

Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Die Tumorevaluation zu Studienbeginn und im Studienverlauf wurde jeweils von Prüfarzt und unabhängigen Reviewern („Blinded Independent Review Committee“, BIRC) durchgeführt. Die Ergebnisse für alle Endpunkte, die mit dem Ansprechen auf Therapie (komplettes Ansprechen, CR; partielles Ansprechen, PR; Stabilisierung, SD) oder einer Tumorprogression (PD) assoziiert sind, konnten daher bezüglich der Endpunkt-Erheber (Prüfarzt versus BIRC) miteinander verglichen und dementsprechend hinsichtlich ihrer Robustheit bewertet werden.

Darüber hinaus gehende Sensitivitätsanalysen waren im Rahmen der Protokolle der Studien X2101, A2201 und A2203 nicht geplant und wurden dementsprechend nicht durchgeführt.

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.

Es wurden Subgruppenanalysen für „Objektive Ansprechrare“, „Dauer des Ansprechens“ und „progressionsfreies Überleben“ in allen berichteten Ceritinib-Studien durchgeführt, um die Konsistenz der Ergebnisse in den verschiedenen a-priori-definierten Subgruppen zu überprüfen. Im Folgenden sind die definierten Subgruppenvariablen für jede Studie aufgeführt.

X2101:

- Geographische Region (Nordamerika versus Europa versus Asien)

- Altersgruppe (<65 Jahre versus \geq 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich versus weiblich)
- Hautfarbe (kaukasisch versus schwarz versus asiatisch versus andere)
- Hirnmetastasen (vorhanden versus nicht vorhanden)
- ECOG-PS (0 versus \geq 1)
- Krankheitslast (längster Summendurchmesser (SLD) der Zielläsionen zu Studienbeginn < medianer SLD der Zielläsionen zu Studienbeginn versus längster SLD der Zielläsionen zu Studienbeginn \geq medianer SLD der Zielläsionen zu Studienbeginn)

A2201:

- Geographische Region (Nordamerika versus Europa versus Asien)
- Altersgruppe (<65 Jahre versus \geq 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich versus weiblich)
- Hautfarbe (kaukasisch versus schwarz versus asiatisch versus andere)
- Hirnmetastasen (vorhanden versus nicht vorhanden)
- ECOG-PS (0 versus 1 versus \geq 2)
- Anzahl vorangegangener Therapieregimes (1 versus 2 versus 3 versus > 3)
- Krankheitslast (Summendurchmesser (SOD) der Zielläsionen zu Studienbeginn < medianer SOD der Zielläsionen zu Studienbeginn versus SOD der Zielläsionen zu Studienbeginn \geq medianer SOD der Zielläsionen zu Studienbeginn) bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt
- Krankheitslast (Summendurchmesser (SOD) der Zielläsionen zu Studienbeginn < medianer SOD der Zielläsionen zu Studienbeginn versus SOD der Zielläsionen zu Studienbeginn \geq medianer SOD der Zielläsionen zu Studienbeginn) bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC
- Anzahl der Zielläsionen zu Studienbeginn bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt (1 versus 2 versus 3 versus 4 versus 5; 1 versus \geq 2)
- Anzahl der Zielläsionen zu Studienbeginn bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC (1 versus 2 versus 3 versus 4 versus 5; 1 versus \geq 2)

A2203:

- Geographische Region (Nordamerika versus Europa versus Asien)
- Altersgruppe (<65 Jahre versus \geq 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich versus weiblich)
- Hautfarbe (kaukasisch versus schwarz versus asiatisch versus andere)
- Hirnmetastasen (vorhanden versus nicht vorhanden)
- ECOG-PS (0 versus 1 versus \geq 2)
- Anzahl vorangegangener Therapieregime (1 versus 2 versus 3 versus > 3)
- Krankheitslast (Summendurchmesser (SOD) der Zielläsionen zu Studienbeginn < medianer SOD der Zielläsionen zu Studienbeginn versus SOD der Zielläsionen zu

Studienbeginn \geq medianer SOD der Zielläsionen zu Studienbeginn) bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt

- Krankheitslast (Summendurchmesser (SOD) der Zielläsionen zu Studienbeginn $<$ medianer SOD der Zielläsionen zu Studienbeginn versus SOD der Zielläsionen zu Studienbeginn \geq medianer SOD der Zielläsionen zu Studienbeginn) bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC
- Anzahl der Zielläsionen zu Studienbeginn bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt (1 versus 2 versus 3 versus 4 versus 5; ≤ 1 versus ≥ 2)
- Anzahl der Zielläsionen zu Studienbeginn bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC (1 versus 2 versus 3 versus 4 versus 5; ≤ 1 versus ≥ 2)

Es wurden keine a-posteriori-definierten Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere

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

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

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

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

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

dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.(44-47)Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

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 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CLDK378A2301	nein	ja	laufend	geplant 60 Monate	Ceritinib, Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin
CLDK378A2303	nein	ja	laufend	geplant 55 Monate	Ceritinib, Pemetrexed oder Docetaxel

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand am 02.05.2015

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CLDK378A2301	Es liegen keine Daten vor.
CLDK378A2303	Es liegen keine Daten vor.

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.

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche wurden folgende Datenbanken durchsucht: MEDLINE, EMBASE, die Cochrane Database of Systematic Reviews sowie das Cochrane Central Register of Clinical Trials. Die Suche wurde am 04.05.2015 durchgeführt. Die dabei verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt. In der Recherche wurden nach Entfernen der Duplikate insgesamt 15 Treffer identifiziert. Die Sichtung nach relevanten Studien aus diesem Pool erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien und führte zum Ausschluss von allen 15 Publikationen nach Sichtung von Titel und Abstract. Der Ablauf der Recherche ist im Flussdiagramm in Abbildung 4 dokumentiert.

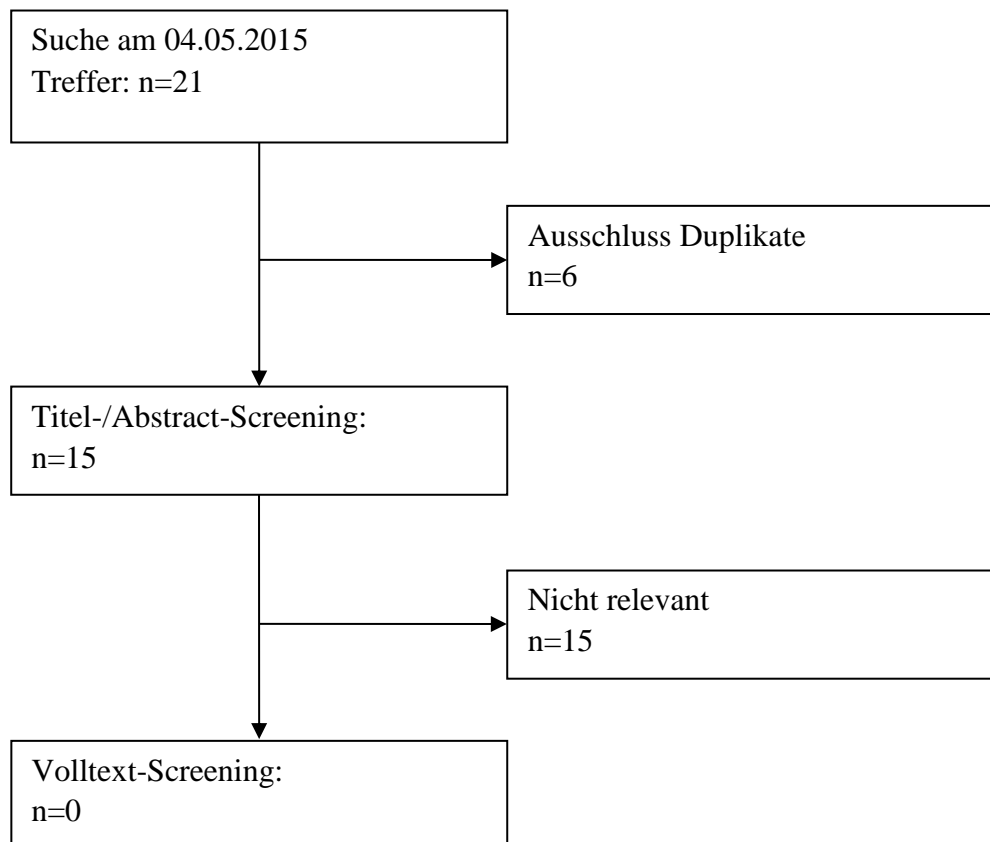


Abbildung 4 Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) 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 4-3: 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)
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen

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 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und EU-CTR wurde am 04.05.2015 durchgeführt. Es wurden keine relevanten RCTs identifiziert.

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.

Aus den Suchschritten 4.3.1.1.1 – 4.3.1.1.3 ergab sich keine relevante RCT für das zu bewertende Arzneimittel Ceritinib.

Tabelle 4-4: 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						
placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
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 4-5: 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
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

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 4-8: 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>

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 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-10: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-11: 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-12: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-14: 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 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-18: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle weiteren Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle weiteren Studien, 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 Studien, 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 Studien, 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 Studie, 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 4-21: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CLDK378X2101	ja	ja	laufend	geplant 54 Monate	<u>Dosisfindungsphase:</u> Ceritinib in folgenden Dosierungen: 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 750 mg <u>Expansionsphase:</u> Ceritinib 750 mg
CLDK378A2201	ja	ja	laufend	geplant 35 Monate	Ceritinib
CLDK378A2203	ja	ja	laufend	geplant 41 Monate	Ceritinib
CLDK378X2102	nein	ja	rekrutierend	geplant 39 Monate	Ceritinib + AUY922
CLDK378X1101	nein	ja	rekrutierend	geplant 54 Monate	Ceritinib
CLDK378A2109	nein	ja	rekrutierend	geplant 31 Monate	Ceritinib
CLDK378A2402	nein	ja	laufend	keine Angabe	Ceritinib
CLDK378A2205	nein	ja	rekrutierend	geplant 43 Monate	Ceritinib
CLDK378A1201	nein	ja	rekrutierend	geplant 35 Monate	Ceritinib
CLDK378AUS23	nein	ja	rekrutierend	geplant 48 Monate	Ceritinib
CINC280X2205	nein	ja	rekrutierend	geplant 35 Monate	AUY922 BYL719 INC280 LDK378 (Ceritinib) MEK162
CLDK378AIC01	nein	nein	rekrutierend	geplant 28 Monate	Ceritinib
Wenn nicht anders angegeben, wurde Ceritinib in der Dosierung 750 mg oral einmal täglich verabreicht.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand: 02.05.2015

Tabelle 4-22: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CLDK378X2102	Es liegen keine Daten vor.
CLDK378X1101	Es liegen keine Daten vor.
CLDK378A2109	Es liegen keine Daten vor.
CLDK378A2402	Es liegen keine Daten vor.
CLDK378A2205	Es liegen keine Daten vor.
CLDK378A1201	Es liegen keine Daten vor.
CLDK378AUS23	Es liegen keine Daten vor.
CINC280X2205	Es liegen keine Daten vor.
CLDK378AIC01	Es liegen keine Daten vor.

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.

Recherche für Ceritinib

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche für Ceritinib wurden folgende Datenbanken durchsucht: MEDLINE, EMBASE, die Cochrane Database of Systematic Reviews sowie das Cochrane Central Register of Clinical Trials. Die Suche wurde am 29.04.2015 durchgeführt. Die dabei verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt. In der Recherche wurden nach Entfernen der Duplikate (n=41) insgesamt 162 Treffer identifiziert. Die Auswahl relevanter Studien aus diesem Pool erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien und führte zum Ausschluss von 151 Publikationen nach Sichtung von Titel und Abstract. Insgesamt 11 Publikationen wurden von zwei unabhängigen Reviewern im Volltext gesichtet und anhand der vordefinierten Kriterien auf ihre Relevanz beurteilt. Eine Publikation wurde im Volltext als relevant beurteilt (48). Diese Publikation bezieht sich auf die Phase-I-Studie X2101. Der Ablauf der Recherche ist im Flussdiagramm in Abbildung 6 dokumentiert.

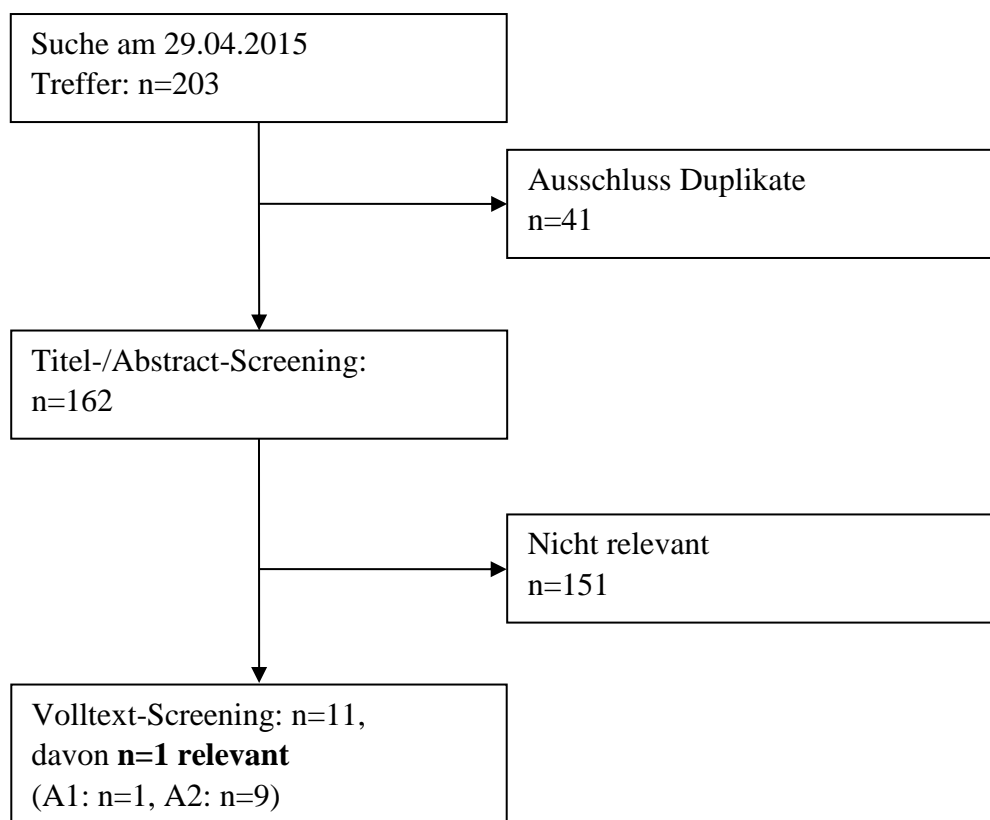


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Recherche für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Docetaxel und Pemetrexed

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche für die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed zur Durchführung eines historischen Vergleichs wurden folgende Datenbanken durchsucht: MEDLINE, EMBASE, die Cochrane Database of Systematic Reviews sowie das Cochrane Central Register of Clinical Trials. Die Suche wurde am 29.04.2015 durchgeführt. Die dabei verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

In der Recherche für Docetaxel wurden nach Entfernen der Duplikate (n=21) insgesamt 368 Treffer identifiziert. Die Auswahl relevanter Studien aus diesem Pool erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien und führte zum Ausschluss von weiteren 359 Publikationen nach Sichtung von Titel und Abstract. Insgesamt 9 Publikationen wurden als relevant für die Volltextsichtung beurteilt.

In der Recherche für Pemetrexed wurden nach Entfernen der Duplikate (n=48) insgesamt 468 Treffer identifiziert. Die Auswahl relevanter Studien aus diesem Pool erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien und führte zum Ausschluss von weiteren 447 Publikationen nach Sichtung von Titel und Abstract. Insgesamt 21 Publikationen wurden als relevant für die Volltextsichtung beurteilt.

Nach Entfernen der Duplikate (n=9) aus dem Pool der als relevant beurteilten Publikationen für die Volltextsichtung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie blieben insgesamt 21 Artikel, die im Volltext gesichtet und auf ihre Relevanz von zwei unabhängigen Personen aufgrund der in 4.2.2 definierten Kriterien beurteilt wurden. Insgesamt wurden sieben Volltextpublikationen als relevant für einen historischen Vergleich zur Darstellung des Zusatznutzens von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed beurteilt (4-7, 9-11).

Eine zusätzlich durchgeführte Handsuche ergab eine weitere relevante Publikation (8).

Dementsprechend wurden insgesamt acht relevante Publikationen für die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen.

Der Ablauf der Recherchen für Docetaxel und Pemetrexed ist im Flussdiagramm in Abbildung 7 dokumentiert.

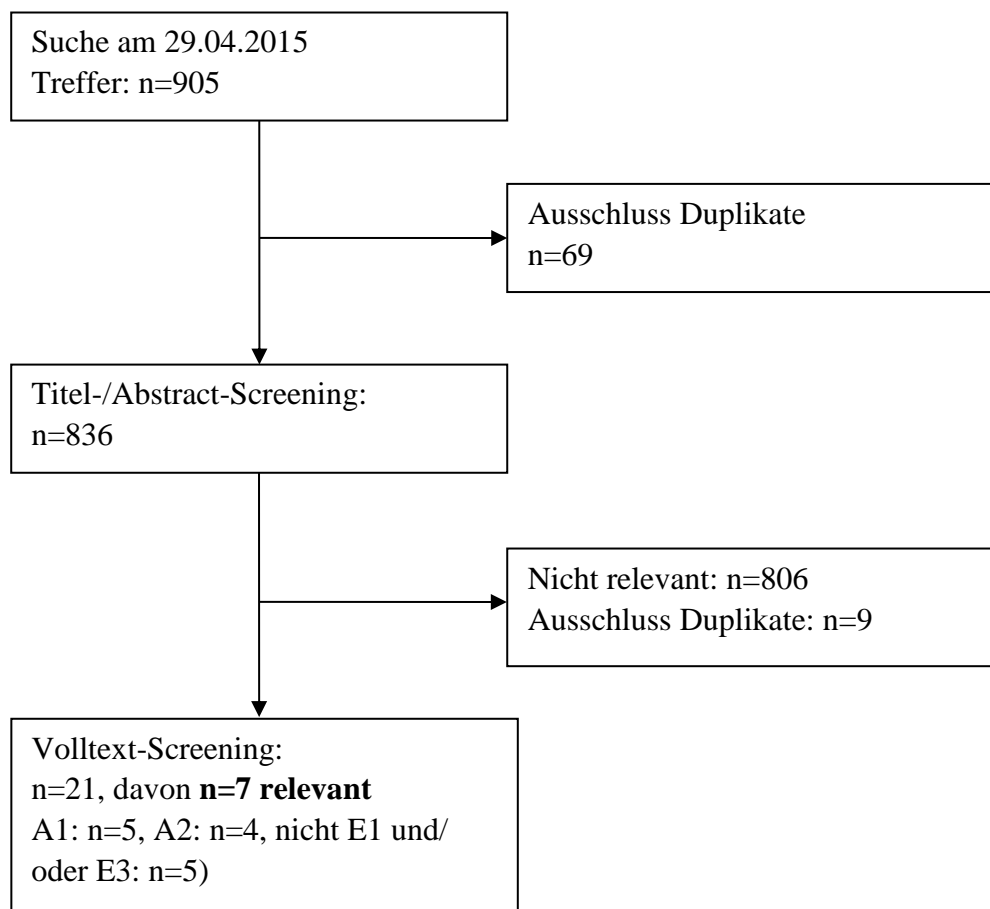


Abbildung 7 Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed.

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 4-1) 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 4-23: 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)
X2101 ASCEND-1 A phase I, multicenter, open- label, dose- escalation study of LDK378, administered orally in adult patients with tumors characterized by genetic abnormalities in anaplastic lymphoma kinase (ALK).	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283516 (49) http://www.who.int/trialsearch/ (50)	ja	ja	laufend
A2201 ASCEND-2 A phase II, multicenter, single- arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK- activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685060 (51) http://www.who.int/trialsearch/ (52) www.clinicaltrialsregister.eu (53)	ja	nein	laufend
A2203 ASCEND-3 A phase II, multicenter, single- arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non- small cell lung cancer.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (54) http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685138 (55) http://www.who.int/trialsearch/ (56) www.clinicaltrialsregister.eu (57)	ja	nein	laufend
PROFILE 1007 An Investigational Drug, PF-02341066 Is Being Studied Versus Standard Of Care In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With A Specific Gene Profile Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00932893?term=crizotinib&rank=40 (58) http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (59) www.clinicaltrialsregister.eu (60) http://www.who.int/trialsearch/ (61)	nein	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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.

Stand: 04.05.2015

Recherche für Ceritinib

Die Recherche für Ceritinib in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und EU-CTR wurde am 04.05.2015 durchgeführt.

Die dabei verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt.

Die Suche ergab insgesamt 56 Treffer (davon 23 Treffer im Register ClinicalTrials.gov, 4 Treffer im Register Klinische Prüfungen PharmNet.Bund, 7 Treffer im EU-CTR und 22 Treffer im ICTRP Search Portal). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien blieben drei Studien übrig, von denen bereits bekannt war, dass Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ceritinib bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC vorliegen: die X2101-Studie (Phase-I) und die beiden Phase-II-Studien A2201 und A2203, wobei die Studie A2203 nur ergänzend berichtet wird, da deren Studienpopulation (Crizotinib-naive NSCLC-Patienten) nicht mit der Zielpopulation der Zulassung für Ceritinib (Crizotinib-vorbehandelte NSCLC-Patienten) identisch ist. Die Bewertung des Zusatznutzens wird daher auf der Basis der berichteten Ergebnisse der Studien X2101 und A2201 im Rahmen eines historischen Vergleichs erfolgen. Diese drei Studien sind bereits in Abschnitt 4.3.2.1.1 gelistet. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien findet sich in Anhang 4-D.

Recherche für Docetaxel

Die Recherche für Docetaxel in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und EU-CTR wurde am 04.05.2015 durchgeführt.

Die dabei verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt.

Die Suche ergab insgesamt 54 Treffer (davon 2 Treffer im Register ClinicalTrials.gov, 30 Treffer im Register Klinische Prüfungen PharmNet.Bund, 16 Treffer im EU-CTR und 6 Treffer im ICTRP Search Portal). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien blieb eine Studie übrig, von der bereits bekannt war, dass Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC vorliegen: die PROFILE 1007 Studie, wobei die Studienpopulation (Crizotinib-naive NSCLC-Patienten) nicht mit der Zielpopulation der Zulassung für Ceritinib (Crizotinib-vorbehandelte NSCLC-Patienten) identisch ist. Die Studie wurde ebenfalls in der bibliographischen Suche identifiziert und als relevant beurteilt. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien findet sich in Anhang 4-D.

Recherche für Pemetrexed

Die Recherche für Pemetrexed in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und EU-CTR wurde am 04.05.2015 durchgeführt.

Die dabei verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt.

Die Suche ergab insgesamt 56 Treffer (davon 9 Treffer im Register ClinicalTrials.gov, 25 Treffer im Register Klinische Prüfungen PharmNet.Bund, 15 Treffer im EU-CTR und 7 Treffer im ICTRP Search Portal). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien blieb eine Studie übrig, von der bereits bekannt war, dass Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pemetrexed bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC vorliegen: die PROFILE 1007 Studie, wobei die Studienpopulation (Crizotinib-naive NSCLC-Patienten) nicht mit der Zielpopulation der Zulassung für Ceritinib (Crizotinib-vorbehandelte NSCLC-Patienten) identisch ist. Die Studie wurde bereits in der bibliographischen Suche identifiziert und als relevant beurteilt. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien findet sich in Anhang 4-D.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

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.

Aus den Suchschritten 4.3.2.3.1.1 – 4.3.2.3.1.3 ergaben sich drei relevante Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, für die bereits Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ceritinib vorliegen: X2101, A2201 und A2203. Die Studienpopulation der Studie A2203 entspricht nicht der Zielpopulation, für die Ceritinib zugelassen wurde, dennoch werden die Ergebnisse im Folgenden ergänzend berichtet. Alle Studien sind noch laufend, es liegen noch keine finalen Studienberichte vor. Für alle Studien wurden jedoch bereits

Zwischenauswertungen durchgeführt, die in vorläufigen Studienberichten vorliegen, die der Zulassungsbehörde übermittelt wurden. Weiterhin liegt für die Studie X2101 eine Publikation der Zwischenauswertung vor (48). Alle relevanten Studien werden in der nachfolgenden Tabelle und Abschnitt 4.6 genannt.

Aus der bibliographischen Recherche für den historischen Vergleich ergaben sich acht relevante Volltextpublikationen, von denen sich drei auf die PROFILE 1007 Studie zu Crizotinib beziehen. Daher werden in der nachfolgenden Tabelle und Abschnitt 4.6 die PROFILE 1007 Studie, sowie die weiteren fünf Publikationen genannt.

Tabelle 4-24 Studienpool – weitere Untersuchungen

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])
Population: Crizotinib-vorbehandelte Patienten						
X2101	ja	ja	nein	ja (62)	ja (49, 50)	ja (48)
A2201	ja	ja	nein	ja (63)	ja (51-53)	nein
Ou 2014	nein	nein	ja	nein	nein	ja (8)
Berge 2013	nein	nein	ja	nein	nein	ja (7)
Population: Crizotinib-naïve Patienten						
X2101	ja	ja	nein	ja (62)	ja (49, 50)	ja (48)
A2203	ja	ja	nein	ja (64)	ja (54-57)	nein
PROFILE 1007	nein	nein	ja	nein	ja (58-61)	ja (4-6)
Lee 2011	nein	nein	ja	nein	nein	ja (9)
Lee 2013	nein	nein	ja	nein	nein	ja (10)
Shaw 2013	nein	nein	ja	nein	nein	ja (11)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.2.3.2 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.

Tabelle 4-25: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 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
X2101	Offene, multizentrische, 2- stufige Dosisfindungs- und Expansionsstudie	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC	Dosisfindungsphase: Ceritinib 50 mg (N=2) Ceritinib 100 mg (N=2) Ceritinib 200 mg (N=3) Ceritinib 300 mg (N=3) Ceritinib 400 mg (N=14) Ceritinib 500 mg (N=10) Ceritinib 600 mg (N=10) Ceritinib 700 mg (N=5) Ceritinib 750 mg (N=10) Expansionsphase: Ceritinib 750 mg (n=246)	Run-in in der Dosisfindungsphase: 3 Tage Behandlung in Zyklen von 21 Tagen Mediane Dauer von Behandlungsbeginn bis Datenschnitt: 38,7 Monate Medianes Follow-up: 11,1 Monate Datenschnitt am 14.4.2014 für D120 Response.	20 Studienzentren in 11 Ländern in Nordamerika, Europa und Asien (Australien, Belgien, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Großbritannien, Kanada, Singapur, Korea, USA) 2011 – laufend	<u>Primärer Endpunkt:</u> Bestimmung der MTD von Ceritinib <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Sicherheit und Verträglichkeit PK bei Einmal- und Mehrfachgabe antiproliferative Aktivität
A2201	Offene, multizentrische, einarmige Phase-II-	Erwachsene Patienten mit Crizotinib-	750 mg Ceritinib (n=140)	Behandlung in Zyklen von 28 Tagen Primäre Datenanalyse nach	51 Studienzentren in 12 Ländern in Nordamerika,	<u>Primärer Endpunkt:</u> Objektive Ansprechrate (ORR)

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

Studie	vorbehandeltem, fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC	sechs Zyklen: 24 Wochen Mediane Dauer von Behandlungsbeginn bis Datenschnitt: 13,83 Monate zum 2. Datenschnitt Medianes Follow-up für OS: 11,30 Monate zum 2. Datenschnitt Initialer Datenschnitt am 26.2.2014 für CSR Weiterer Datenschnitt am 13.08.2014 für D180 Response.	Europa und Asien (Kanada, Frankreich, Deutschland, Hongkong, Italien, Japan, Südkorea, Niederlande, Singapur, Spanien, Großbritannien, USA) 11/2012 - laufend	erhoben durch den Prüfarzt <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Dauer des Ansprechens auf Therapie (DOR) erhoben durch den Prüfarzt und BIRC (in Amendment 2 Änderung der Definition auf „...Progression oder Tod jeglicher Ursache“) Krankheits-Kontroll-Rate (DCR) erhoben durch den Prüfarzt und BIRC Zeit bis zum Ansprechen auf Therapie (TTR) erhoben durch den Prüfarzt und BIRC Objektive intrakranielle Ansprechrates (OIRR) erhoben durch den Prüfarzt und BIRC (eingeführt in Amendment 2) Objektive Ansprechrates (ORR) erhoben durch BIRC Progressionsfreies Überleben (PFS) erhoben durch den
--------	---	--	--	---

						Prüfarzt und BIRC Gesamtüberleben (OS) Sicherheitsprofil (Amendment 1) <u>Explorative Endpunkte:</u> Pharmakokinetik Exposition/ Ansprechen Identifikation von prädiktiven Biomarkern für Ansprechen und Resistenz Konkordanz des ALK-Status bei verschiedenartigen Testverfahren, falls verfügbar Veränderung von krankheits-spezifischen Symptomen und gesundheitsbezogener Lebensqualität
A2203	Offene, multizentrische, einarmige Phase-II-Studie	Erwachsene Patienten mit Crizotinib-naivem, fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC	750 mg Ceritinib (n=124)	Behandlung in Zyklen von 28 Tagen Primäre Datenanalyse nach sechs Zyklen: 24 Wochen Mediane Dauer von Behandlungsbeginn bis Datenschnitt:	41 Studienzentren in 16 Ländern in Nordamerika, Europa und Asien (Australien, Belgien, Frankreich, Hongkong,	<u>Primärer Endpunkt:</u> Objektive Ansprechrate (ORR) erhoben durch den Prüfarzt <u>Sekundäre Endpunkte:</u>

	<p>9,26 Monate Medianes Follow-up: 8,31 Monate Datenschnitt am 27.06.2014 für CSR.</p>	<p>Italien, Japan, Neuseeland, Norwegen, Russland, Singapur, Südkorea, Spanien, Schweden, Thailand, Taiwan, USA) 12/2012 - laufend</p>	<p>Dauer des Ansprechens auf Therapie (DOR) erhoben durch den Prüfarzt und BIRC Krankheits-Kontroll- Rate (DCR) erhoben durch den Prüfarzt und BIRC Zeit bis zum Ansprechen auf Therapie (TTR) erhoben durch den Prüfarzt und BIRC Objektive intrakranielle Ansprechrate (OIRR) erhoben durch den Prüfarzt und BIRC Objektive Ansprechrate (ORR) erhoben durch BIRC Progressionsfreies Überleben (PFS) erhoben durch den Prüfarzt und BIRC Gesamtüberleben (OS) Sicherheitsprofil <u>Explorative</u> <u>Endpunkte:</u> Pharmakokinetik Exposition/ Ansprechen Identifikation von prädiktiven</p>
--	--	--	---

						<p>Biomarkern für Ansprechen und Resistenz</p> <p>Konkordanz des ALK-Status bei verschiedenartigen Testverfahren, falls verfügbar</p> <p>Veränderung von krankheits-spezifischen Symptomen und gesundheitsbezogener Lebensqualität</p>
PROFILE 1007	RCT, offen, multi-zentrisch, multinational, zweiarmig, Phase III, Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie	Erwachsene, mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie vorbehandelte Patienten mit ALK-positivem NSCLC in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	<p>Crizotinib (n=173) oral 250 mg BID</p> <p>Pemetrexed oder Docetaxel (n=174)</p> <p>davon:</p> <p>Pemetrexed (n=99)</p> <p>Docetaxel (n=72)</p>	Ca. 42 Monate	<p>Länder:</p> <p>Australien, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Japan, Südkorea, Russische Föderation, Spanien, Großbritannien, USA</p> <p>Zeitraum:</p> <p>Laufende Studie, Rekrutierung abgeschlossen, (Rekrutierung Februar 2010 – Februar 2012)</p> <p>Geplantes Studienende: März 2013</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Gesamtüberleben, Objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR)* Zeit bis zum Ansprechen (TTR)*, Krankheitskontrollrate (DCR)*, 6-Monats- und 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, Unerwünschte Ereignisse, Patient Reported Outcomes (PRO) (QoL, Lungenkarzinspezifische Symptome, Gesundheitsstatus)</p>

Ou 2014	retrospektive Follow-up-Studie von Patienten, die im Rahmen der PROFILE 1001 und 1005 Studien mit Crizotinib behandelt wurden	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium, die im Rahmen der PROFILE 1001 und 1005 Studien mit Crizotinib behandelt wurden und eine Progression entwickelten.	Post-Progression Crizotinib (n=120) Kein Crizotinib nach Progression (n=74), darunter 37 Patienten mit einer weiteren, nicht näher spezifizierten systemischen Therapie	11 Monate	Länder: nicht angegeben Datenschnitt: 02. Januar 2012	Zeit bis zur Progression: TTP Gesamtüberleben OS Für die Subgruppe der Patienten mit weiterer systemischer Therapie wurde nur der Endpunkt TTP berichtet.
Berge 2013	Retrospektive Analyse	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC in Stadium IV, die Crizotinib nach Pemetrexed-Vortherapie erhalten hatten und erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC in Stadium IV, die Pemetrexed nach Crizotinib - Vortherapie erhalten hatten.	Post-Pemetrexed Crizotinib (n=29) Post-Crizotinib Pemetrexed (n=9)	45 Monate	USA, Australien Oktober 2008 – Juni 2012	Progressionsfreies Überleben (PFS) PFS ohne intrakranielle Progression (eCNS PFS)
Shaw 2013	Retrospektive Analyse	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC (n=121) und Patienten mit ALK-negativem NSCLC	ALK-positive Patienten: Pemetrexed in Kombination mit einem platinhaltigen Therapeutikum (n=70) Pemetrexed-	45 Monate	USA, Australien Dezember 2007 – August 2011 Daten-Update: November 2011	Progressionsfreies Überleben (PFS)

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

		(n=266) als Vergleichsgruppe.	Monotherapie oder in Kombination mit nicht-platinhaltigen Medikamenten (n=51), davon 31 mit Pemetrexed Monotherapie.			
Lee 2011	Retrospektive Analyse	Erwachsene Patienten mit NSCLC, die (1) eine Pemetrexed-Monotherapie als Zweit- oder Drittlinientherapie erhalten hatten, (2) die ein Screening für EGFR oder ALK und (3) ein histologisch gesichertes NSCLC Stadium IIIB/IV oder Progression aufwiesen, (4) mit mindestens einer (platinbasierten) Vortherapie (5) und adäquater Knochenmarks-, Nieren- und Leberfunktion. Ergebnisse für die ALK-positive Subgruppe werden berichtet.	Pemetrexed 500mg/m ² alle 21 Tage (n=15)	Medianes Follow-up: 11,2 Monate	Patientendaten von März 2007 und April 2010 im Seoul National University Hospital, Südkorea.	Ansprechen auf Therapie (Anzahl der Patienten mit CR, PR, SD, PD, ORR, CDR), Progressionsfreies Überleben (PFS)
Lee 2013	Retrospektive Analyse	Erwachsene Crizotinib-naive Patienten mit ALK-	Subgruppe der ALK-positiven Patienten: Platinbasierte	Nicht angegeben.	Samsung Medical Center, Seoul, Südkorea.	Ansprechen auf Therapie (ORR) Progressionsfreies

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

	positivem NSCLC, teilweise aus einer Crizotinib-Studie. Außerdem Patienten mit ALK-negativem NSCLC.	Chemotherapie (n=39) Pemetrexed (n=32) EGFR-TKI (n=29)	Überleben (PFS) Gesamtüberleben (OS)
Die Informationen zur PROFILE 1007 Studie wurden der entsprechenden Tabelle im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Crizotinib (XALKORI®) entnommen. Mit * markierte Endpunkte wurden im Rahmen des Dossiers oder der entsprechenden Volltextpublikationen nicht berichtet.(12)			

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

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ceritinib	Zweckmäßige Vergleichstherapie	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
X2101	750 mg Ceritinib oral*	-	Die Behandlung erfolgte kontinuierlich einmal täglich. Zyklusdauer: 21 Tage
A2201	750 mg Ceritinib oral	-	Die Behandlung erfolgte kontinuierlich einmal täglich. Zyklusdauer: 28 Tage
A2203	750 mg Ceritinib oral	-	Die Behandlung erfolgte kontinuierlich einmal täglich. Zyklusdauer: 28 Tage
PROFILE 1007	-	Pemetrexed 500 mg/qm i.v. oder Docetaxel 75 mg/qm i.v.-	Die Behandlung erfolgte an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus.
Ou 2014	-	Nicht angegeben	Es wird von einer „weiteren systemischen Therapie“ im Vergleich zu Crizotinib oder BSC gesprochen.
Berge 2013	-	Pemetrexed 500 mg/qm**	-
Shaw 2013	-	Pemetrexed 500 mg/qm**	-
Lee 2011	-	Pemetrexed 500 mg/qm**	-
Lee 2011	-	Pemetrexed 500 mg/qm**	Zyklusdauer: 21 Tage
*Angegeben wurde die Intervention in der Expansionsphase der Studie.			
**Angegeben ist nur die Therapie für die relevante Fragestellung, ggf. handelt es sich dabei um Subgruppen-Daten.			
Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund von Unverträglichkeit waren erlaubt.			

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

Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen (in den Studien Ou et al. 2014 und Shaw et al 2013 wurden keine Charakteristika für die relevante Patientengruppe angegeben)

	Crizotinib-naive Patienten					Crizotinib-vorbehandelte Patienten		
Studie	X2101	A2203	PROFILE 1007	Lee 2011	Lee 2013	X2101	A2201	Berge 2013
Patientenzahl (n)	83	124	174*	15	21	163	140	9
Alter (Jahre)								
Mittelwert (SD)	53,9 (12,03)	54,8 (12,16)	-	-	-	51,5 (11,63)	51,2 (11,62)	-
Median	55,0	56,0	49	52	50	52,0	51,0	60
Spannweite	22,0 – 80,0	27,0 – 82,0	24-85	34–67	35-72	24,0 – 80,0	29,0 – 80,0	35–64
Alter, kategorisch								
<65 Jahre (%)	66 (79,5)	94 (75,8)	151 (86,8)	-	-	141 (86,5)	122 (87,1)	-
≥ 65 Jahre (%)	17 (20,5)	30 (24,2)	23 (13,2)	-	-	22 (13,5)	18 (12,9)	-
Geschlecht								
Männlich (%)	39 (47,0)	50 (40,3)	78 (44,8)	7 (46,7)	11 (52,4)	75 (46,0)	70 (50,0)	4 (44)
Weiblich (%)	44 (53,0)	74 (59,7)	96 (55,2)	8 (53,3)	10 (47,6)	88 (54,0)	70 (50,0)	5 (66)
Hautfarbe								
Kaukasier (%)	48 (57,8)	48 (38,7)	91 (52,3)	-	-	108 (66,3)	84 (60,0)	-
Schwarze (%)	0 (0,0)	1 (0,8)	3 (1,7)	-	-	4 (2,5)	-	-
Indianer (%)	35 (42,2)	-	-	-	-	47 (28,8)	-	-
Asiaten (%)	0 (0,0)	74 (59,7)	78 (44,8)	-	-	1 (0,6)	53 (37,9)	-
Sonstige (%)	0 (0,0)	1 (0,8)	2 (1,1)	-	-	3 (1,8)	3 (2,1)	-
Ethnie								
Russisch (%)	-	14 (11,3)	-	-	-	-	-	-
Hispanisch (%)	10 (12,0)	7 (5,6)	-	-	-	16 (9,8)	13 (9,3)	-
Chinesisch (%)	5 (6,0)	-	-	-	-	12 (7,4)	-	-
Indisch (%)	3 (3,6)	-	-	-	-	3 (1,8)	-	-
Japanisch (%)	0 (0,0)	-	-	-	-	0 (0,0)	-	-
Gemischt (%)	0 (0,0)	-	-	-	-	1 (0,6)	-	-
Sonstige (%)	65 (78,3)	28 (22,6)	-	-	-	131 (80,4)	48 (34,3)	-
Unbekannt (%)	-	-	-	-	-	-	10 (7,1)	-

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

Nicht berichtet (%)	-	2 (1,6)	-	-	-	-	16 (11,4)	-
Ostasiatisch (%)	-	62 (50,0)	-	-	-	-	43 (30,7)	-
Südostasiatisch (%)	-	7 (5,6)	-	-	-	-	6 (4,3)	-
Südasiatisch (%)	-	2 (1,6)	-	-	-	-	2 (1,4)	-
Westasiatisch (%)	-	2 (1,6)	-	-	-	-	2 (1,4)	-
BMI								
n	83	123	-	-	-	162	140	-
Mittelwert (SD)	23,6 (3,90)	23,4 (3,87)	-	-	-	25,1 (4,58)	23,7 (4,79)	-
Median	23,0	23,1	-	-	-	24,6	23,4	-
Spannweite	16,7 – 41,8	14,8 – 38,4	-	-	-	16,6 – 42,5	13,4 – 47,2	-
ECOG-Status								
0 (%)	25 (30,1)	46 (37,1)	65 (37,4)	-	-	38 (23,3)	42 (30,0)	-
1 (%)	51 (61,4)	69 (55,6)	95 (54,6)	-	-	104 (63,8)	78 (55,7)	-
2 (%)	7 (8,4)	9 (7,3)	14 (8,0)	-	-	20 (12,3)	20 (14,3)	-
>2 (%)	0 (0,0)	-	0	-	-	1 (0,6)	-	-
Raucher-Status								
Nie-Raucher (%)	44 (53,0)	-	111 (63,8)	8 (53,3)	13 (69,1)	109 (66,9)	-	9 (100)
Ex-Raucher (%)	38 (45,8)	-	54 (31,0)	-	-	49 (30,1)	-	-
Raucher (%)	1 (1,2)	-	9 (5,2)	-	-	5 (3,1)	-	-
SD: Standardabweichung, BMI: Body Mass Index = Gewicht [kg] / (Größe [m] ²), ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group								
*Nur die Patienten in der Chemotherapie-Gruppe der PROFILE 1007 Studie wurden berücksichtigt.								
Quellen: Novartis Pharma GmbH. Ceritinib (LDK378). ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. Appendix 1: D120 response statistical outputs for Clinical Aspects, Study CLDK378X2101 data. Clinical aspects appendix (final). 2014 Sep 27, Novartis Pharma GmbH. CLDK378A2201. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib. Full Clinical Study Report. 2014 Sep 22, Novartis Pharma GmbH. CLDK378A2203. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer. Full Clinical Study Report. 2014 Sep 27. Berge EM, Lu X, Maxson D, Baron AE, Gadgeel SM, Solomon BJ, et al. Clinical benefit from pemetrexed before and after crizotinib exposure and from crizotinib before and after pemetrexed exposure in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. <i>Clinical lung cancer</i> . 2013;14(6):636-43. Lee JO, Kim TM, Lee SH, Kim DW, Kim S, Jeon YK, et al. Anaplastic lymphoma kinase translocation: a predictive biomarker of pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer. <i>Journal of thoracic oncology</i> : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2011;6(9):1474-80. Lee HY, Ahn HK, Jeong JY, Kwon MJ, Han JH, Sun JM, et al. Favorable clinical outcomes of pemetrexed treatment in anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer. <i>Lung cancer</i> . 2013;79(1):40-5. Pfizer. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Crizotinib (XALKORI®). Modul 4 A: Behandlung des vorbehandelten Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 2012 [updated 07.11.2012]. Available from: www.g-ba.de .								

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.

X2101

Die Studie X2101 ist eine offene, einarmige, multizentrische Dosisfindungsstudie mit Expansionsphase. Das primäre Studienziel war die Bestimmung der MTD („maximum tolerated dose“) von Ceritinib bei oraler Gabe. Es wurden erwachsenen Patienten mit ALK-positiven Tumoren eingeschlossen [n=304, davon 290 Patienten (95,4%) mit NSCLC], die mit Ceritinib-Dosen von 50 – 750 mg vom 21.05.2011 (erste Behandlung des ersten Patienten) bis 31.7.2013 (letzte Behandlung des letzten Patienten) behandelt wurden. In der Expansionsphase erhielten alle Patienten (n=246) 750 mg Ceritinib. Alle Patienten erhielten mindestens eine Dosis Ceritinib bis zur Progression oder Abbruch wegen Unverträglichkeit.

Sekundäre Studienziele waren die Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit von Ceritinib unter Berücksichtigung von akuten und chronischen Toxizitäten, die Charakterisierung der Pharmakokinetik von Ceritinib bei Einmal- und Mehrfachgabe und die Erhebung der anti-proliferativen Aktivität von Ceritinib durch objektive Bewertung des Tumorverhaltens unter Therapie mittels bildgebender Verfahren (CT/MRT). Die Bewertung des Tumorstadiums erfolgte mittels der RECIST 1.0 Kriterien durch den Prüfarzt und zusätzlich durch unabhängige Reviewer (Blinded Independent Review Committee: BIRC) ab dem 16.1.2013 (Amendment 4). Die Tumoraufnahmen, die vor diesem Datum erstellt wurden, wurden ebenfalls retrospektiv durch BIRC beurteilt. Als Basisdiagnostik dienten CT oder MRT-Aufnahmen von Thorax und Abdomen 28 Tage vor Behandlungsbeginn, die an Tag eins jedes folgenden Zyklus wiederholt wurden. Aufgrund der hohen Inzidenz von Hirnmetastasen wurde ein Schädel-CT oder Gehirn-MRT mit Kontrastmittelgabe ebenfalls zu Studienbeginn durchgeführt.

Die primären Endpunkte zur Erhebung der antiproliferativen Aktivität von Ceritinib waren die objektive Ansprechrates (ORR) und die Dauer des Ansprechens (DOR) erhoben durch den Prüfarzt mittels der RECIST 1.0 Kriterien. Weitere Wirksamkeitsendpunkte waren progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS).

Die Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit von Ceritinib umfasste die Erhebung von unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden UE (SUE), die Überwachung von Hämatologie und Blutserumchemie, Urin, Vitalzeichen, Gewicht, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Performance-Status, Thorax-CT und körperlicher Belastbarkeit. Alle Merkmale wurden zu Studienbeginn, an Tag eins der Run-in-Phase und Tag eins des ersten Zyklus, sowie in den nachfolgenden Zyklen und EOT (end of treatment) erfasst.

Die demographischen Charakteristika der 246 Patienten mit ALK-positivem NSCLC in Studie X2101 waren vergleichbar mit denen der Gesamtpopulation der Patienten mit ALK-positivem NSCLC. Die Patienten waren relativ jung (medianes Alter: 53,0 Jahre) und die Mehrheit der Patienten hatten niemals geraucht oder waren Ex-Raucher. Der häufigste histologische Tumorsubtyp war das Adenokarzinom (92,7%). Alle Patienten hatten lokal fortgeschrittene oder bereits metastasierte Tumore mit NSCLC-typischen Lokalisationen (50% Hirnmetastasen und 39,8% Lebermetastasen).

Die mediane Zeit von der Diagnosestellung bis zur ersten Dosis Ceritinib lag bei 18 Monaten (Spannweite: 1,0 – 174,2 Monate). Die mediane Zeit seit der letzten Tumorprogression und dem Start der Behandlung mit Ceritinib lag bei einem Monat (Spannweite: 0,1 – 19,3 Monate), was darauf hinweist, dass bei Behandlungsbeginn die meisten NSCLC progredient waren. Die Patienten waren meist mehrfach vorbehandelt (67,5% der Patienten hatten bereits mehr als zwei Therapieregimes), inklusive einer platinbasierten Kombinationschemotherapie (80,5%), Crizotinib (66,3%) und weiteren zugelassenen und/ oder üblichen Medikamenten in der Behandlung des NSCLC, wie Pemetrexed, Gemcitabin und Docetaxel.

Von den 246 Patienten wiesen 163 eine Vorbehandlung mit Crizotinib auf und 83 der Patienten waren ALK-Inhibitor-naiv. Die Basischarakteristika zwischen diesen beiden Patientengruppen waren gut balanciert und zeigten keine besonderen Auffälligkeiten. Das mediane Alter lag bei 55,0 Jahren und 52,0 Jahren, 53,0% und 54% der Patienten waren weiblich und die Mehrzahl der Patienten waren kaukasischer Abstammung (57,8% und 56,3%) in beiden Gruppen ohne und mit ALK-Inhibitor-Vorbehandlung.

Die primäre Datenanalyse erfolgte am 02.08.2013. Die nachfolgende Analyse, auf die sich die in diesem Dokument dargestellten Ergebnisse beziehen, erfolgte am 14.4.2014. Die Aufnahme in die Studie wurde am 31.07.2013 geschlossen, die Studie ist derzeit noch laufend.

A2201

Die Studie A2201 ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase-II-Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC, die bereits mit Chemotherapie und Crizotinib vorbehandelt waren.

Der erste Patient wurde am 26.11.2012 untersucht. Insgesamt wurden 140 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastatischem ALK-positivem NSCLC und mindestens einer platinbasierten Kombinationschemotherapie und Crizotinib als Vortherapien in die Studie aufgenommen. Alle Patienten wiesen eine Krankheitsprogression innerhalb von 30 Tage nach der letzten Dosis Crizotinib auf. Alle Patienten erhielten mindestens eine Dosis 750 mg Ceritinib, das einmal täglich oral verabreicht wurde.

Das primäre Studienziel war es, die anti-proliferative Wirksamkeit von Ceritinib zu untersuchen. Die Erhebung des Ansprechens des Tumors auf Therapie bzw. der Tumorprogression erfolgte in achtwöchigen Abständen (jeden zweiten Zyklus). Es wurden

bildgebende Verfahren (CT/ MRT) eingesetzt, die Aufnahmen wurden hinsichtlich des Ansprechens auf Therapie anhand der RECIST 1.1 Kriterien vom Prüfarzt und BIRC objektiv bewertet. Ein partielles oder komplettes Ansprechen (PR oder CR) musste innerhalb von vier Wochen erneut bestätigt werden. Bei Studienabbruch wegen Progression wurde keine Erhebung des Tumorstatus mehr durchgeführt; bei Studienabbruch aus einem anderen Grund erfolgten weiterhin regelmäßig die Tumorkontrollen alle acht Wochen. Nach Studienabbruch wurden alle Patienten noch 30 Tage lang hinsichtlich des Auftretens von UE beobachtet. Nach der letzten Tumorkontrolle (Feststellung der Progression) erfolgten noch Follow-up-Kontrollen alle drei Monate um das Überleben und die weiteren Therapien zu erheben.

Primärer Endpunkt war die ORR bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt. Sekundäre Endpunkte waren die DOR bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt und BIRC, die Krankheits-Kontrollrate (DCR) bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt und BIRC, die Zeit bis zum Ansprechen auf Therapie (TTR) bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt und BIRC, die objektive intrakranielle Ansprechrate (OIRR) bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt und BIRC und die ORR bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC. Weiterhin wurde das Sicherheitsprofil von Ceritinib erhoben, das PFS bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt und BIRC und das OS evaluiert. Explorative Endpunkte waren die Pharmakokinetik, die Erhebung der Ratio von Exposition/ Ansprechen (z.B. ORR, PFS, OS), weitere Sicherheitsendpunkte (z.B. Laborwerte) und die Charakterisierung von potentiellen prädiktiven Biomarkern. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten sowie krankheitsspezifische, behandlungsbedingte und allgemeine Symptome wurden mittels der Messinstrumente EORTC-QLQ-C30/ LC13 und LCSS erhoben.

Die primäre Datenanalyse erfolgte nach 24 Wochen am 26.02.2014; zu diesem Zeitpunkt hatten alle Patienten mindestens 6 Behandlungszyklen (je 28 Tage) erhalten oder bereits die Studie abgebrochen. Die mediane Dauer des Follow-up von Studienbeginn bis zum Datum des letzten Kontakts vor dem Zeitpunkt des ersten Datenschnitts lag bei 7,4 Monaten (Spannweite: 0,1 – 14,0 Monate). Zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts hatten 65 (46,4%) der Patienten die Studie abgebrochen. Der meist genannte Grund für den Studienabbruch war die Krankheitsprogression bei 37 Patienten (26,4%) und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) bei 10 Patienten (7,1%).

Am 13.08.2014 erfolgte ein zweiter Datenschnitt zur Auswertung der Wirksamkeits-Endpunkte ORR und PFS und ein Update der Verträglichkeit. Das mediane Follow-up lag zu diesem Zeitpunkt bei 11,30 Monaten.

Die demographischen Charakteristika der 140 NSCLC-Patienten waren repräsentativ für die Grundgesamtheit der Patienten mit ALK-positiven NSCLC. Die Studienteilnehmer waren eher jung (medianes Alter: 51,0 Jahre), der histologische Tumorsubtyp war meist das Adenokarzinom (92,1%). Die mediane Zeit von der Initialdiagnose bis zum Behandlungsbeginn lag bei 26,2 Monaten. Die Metastasierungen wiesen ein NSCLC typisches Muster auf: 71,4% der Patienten hatten Hirnmetastasen, 57,9% Knochenmetastasen und 37,1% Leberfiliae, wobei der Anteil der Patienten mit Hirnmetasen in der Studienpopulation höher war als in der Grundgesamtheit. Die meisten Tumore waren zum Zeitpunkt des

Behandlungsbeginns in einem progressiven Stadium, worauf die geringe Zeitspanne zwischen der Progression unter der vorangegangenen Therapie und der ersten Dosis Ceritinib hinweist (im Median 1,2 Monate). Die meisten Patienten wurden mehrfach vorththerapiert (56,4% mit mehr als drei anti-proliferativen Regimes). Alle Patienten wurden mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie und Crizotinib vorbehandelt. Viele Patienten erhielten im Therapieverlauf weitere zugelassene und übliche Medikamente, wie Pemetrexed, Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel, Gemcitabin und Docetaxel. Das letzte Regime vor Ceritinib war bei allen Patienten die Verabreichung von Crizotinib, worunter sich alle Tumore im Therapieverlauf progredient zeigten.

Die in diesem Dokument dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die primäre Datenanalyse am 26.02.2014, die Ergebnisse der zweiten Auswertung vom 13.08.2014 werden ergänzend berichtet. Die Studie ist derzeit noch laufend.

A2203

Die Studie A2203 ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase-II-Studie. Untersucht wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib bei Crizotinib-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK-positiven NSCLC. Insgesamt wurden 124 Patienten in die Studie aufgenommen, die entweder nie zuvor eine zytotoxische Chemotherapie erhalten hatten (Amendment 2; 27.08.2013) oder bis zu drei vorangehende chemotherapeutische Regimes erhalten hatten, wovon mindestens einmal eine platinbasierte Kombinationschemotherapie verabreicht worden sein musste. Falls der Patient bereits vorththerapiert war, musste der Tumor unter der letzten Vorththerapie eine Progression gezeigt haben.

Die Studie basiert auf einem zweistufigen Design („Simon’s optimal two-stage design“). Insgesamt wurden 124 Patienten in aufgenommen, die einmal täglich 750 mg Ceritinib oral erhielten.

Die Erhebung des Ansprechens des Tumors auf Therapie bzw. der Tumorprogression erfolgte in achtwöchigen Abständen (jeden zweiten Zyklus) beginnend mit der ersten Dosis Ceritinib. Es wurden bildgebende Verfahren (CT/MRT) eingesetzt, die Aufnahmen wurden hinsichtlich des Ansprechens auf Therapie anhand der RECIST 1.1 Kriterien vom Prüfarzt und BIRC objektiv bewertet. Eine PR oder CR musste innerhalb von vier Wochen erneut bestätigt werden. Bei Studienabbruch wegen Progression wurde keine Erhebung des Tumorstatus mehr durchgeführt; bei Studienabbruch aus einem anderen Grund erfolgten weiterhin regelmäßig die Tumorkontrollen alle acht Wochen. Nach Studienabbruch wurden alle Patienten noch 30 Tage lang hinsichtlich des Auftretens von UE beobachtet. Nach der letzten Tumorkontrolle (Feststellung der Progression) erfolgten noch Follow-up-Kontrollen alle drei Monate um das Überleben und die weiteren Therapien zu erheben.

Primärer Endpunkt war die ORR bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt. Sekundäre Endpunkte waren die DOR bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt und BIRC, die DCR bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt und BIRC, die TTR bei Endpunkt-Erhebung

durch den Prüfarzt und BIRC, die OIRR bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt und BIRC und die ORR bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC. Weiterhin wurde das Sicherheitsprofil von Ceritinib erhoben, das PFS bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt und BIRC und das OS evaluiert. Explorative Endpunkte waren die Pharmakokinetik, die Erhebung der Ratio von Exposition/ Ansprechen (z.B. ORR, PFS, OS), weitere Sicherheitsendpunkte (z.B. Laborwerte) und die Charakterisierung von potentiellen prädiktiven Biomarkern. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten sowie krankheitsspezifische, behandlungsbedingte und allgemeine Symptome wurden mittels der Messinstrumente EORTC-QLQ-C30/ LC13 und LCSS erhoben.

Die primäre Datenanalyse erfolgte nach 24 Wochen (alle Patienten hatten 6 Zyklen Ceritinib erhalten oder zuvor die Behandlung abgebrochen) am 27.6.2014. Die mediane Nachbeobachtungszeit von Studienbeginn bis zum Datum des letzten Kontakts vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts lag bei 8,31 Monaten (Spannweite: 0,6 – 16,30 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 33 Patienten (26,6%) die Behandlung mit Ceritinib abgebrochen. Der meist genannte Grund für den Abbruch war die Krankheitsprogression bei 17 Patienten (13,7%).

Die demographischen Basischarakteristika der Patienten in Studie A2203 unterscheiden sich nicht wesentlich von den berichteten Merkmalen der Grundgesamtheit von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK-positiven NSCLC. Das mediane Alter der Patienten lag bei 56,0 Jahren. Meist lag ein Adenokarzinom der Lunge vor (96,8%). Die mediane Zeitspanne seit der Erstdiagnose lag bei 13,5 Monaten. Das Muster der Metastasierung war NSCLC-typisch: 26,6% der Patienten wiesen Lebermetastasen auf und 99,2% wiesen Thorax-Herde zu Studienbeginn auf. Der Anteil der Gehirnmastasen war mit 40,3% hoch. Die meisten Tumoren waren zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns in einem progressiven Stadium, worauf die geringe Zeitspanne zwischen der Progression unter der vorangegangenen Therapie und der ersten Dosis Ceritinib hinweist (im Median 1,7 Monate). 115 Patienten (92,7%) wurden mit ein bis zwei Regimes vorbehandelt, sieben Patienten (5,6%) erhielten mehr als drei Vortherapien. 122 Patienten hatten (ggf. neben weiteren zugelassenen/ üblichen anti-neoplastischen Medikamenten) eine platinbasierte Kombinationschemotherapie erhalten. Zwei Patienten waren nicht vorbehandelt.

Die in diesem Dokument berichteten Ergebnisse basieren auf der primären Datenanalyse. Die Studie ist derzeit noch laufend.

Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studien X2101, A2201 und A2203 uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können, da überwiegend Patienten weißer Hautfarbe eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen sich Studienzentren befanden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

Studien für den historischen Vergleich:**PROFILE 1007**

Bei der Studie PROFILE 1007 handelt es sich um eine offene, multizentrische, multinationale, randomisierte, kontrollierte Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie der Phase III. Eingeschlossen wurden Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK-positivem NSCLC. Bei den Patienten musste eine Progression der Tumorerkrankung nach nur einer platinbasierten Chemotherapie bestehen. Die Patienten mussten geeignet sein, um eine weitere Mono-Chemotherapie entweder mit Pemetrexed oder Docetaxel durchführen zu können. Der ECOG-Performance-Status sollte 0 bis 2 betragen.

In dieser zweiarmigen, vergleichenden Studie (Crizotinib versus Pemetrexed oder Docetaxel) wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 den zwei Therapiearmen zugewiesen. Im Rahmen dieses Dossiers wird nur der Chemotherapie-Arm (Pemetrexed oder Docetaxel) für den historischen Vergleich berichtet.

Die Behandlung im Rahmen der Studie wurde durchgeführt bis zur Feststellung einer Progression nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch eine unabhängige radiologische Beurteilung (Independent Radiology Review, IRR), bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität, bis zu einer Behandlungspause von mehr als 6 Wochen, weil die Behandlung nicht toleriert wird oder bis zur Verschlechterung der allgemeinen Krankheitssymptomatik. Die Patienten aus dem Chemotherapie-Arm konnten bei Progression nach RECIST-Kriterien in die einarmige Crizotinib-Studie PROFILE 1005 eingeschlossen werden.

Folgende primäre und sekundäre Endpunkte wurden festgelegt und im Dossier berichtet (12):

Als primärer Endpunkt wurde das PFS definiert, als Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer objektiven Tumorprogression oder des Todes aufgrund jeder Todesursache. Die radiologischen Untersuchungen zur Beurteilung der Progression wurden in sechswöchigen Intervallen beginnend ab dem Datum der Randomisierung durchgeführt. Unabhängig davon konnten zusätzliche radiologische Untersuchungen bei vermuteter Krankheitsprogression durchgeführt werden. Wenn eine Krankheitsprogression zwischen geplanten Terminen dokumentiert wurde, wurde das aktuelle Datum der dokumentierten Progression als unzensurierter Wert in der PFS-Analyse verwendet.

Sekundäre Endpunkte waren OS, ORR (definiert als Prozentsatz der Patienten mit CR und PR nach RECIST 1.1 im Verhältnis zur Gesamtpopulation), 6-Monats- und 1-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeiten, Verträglichkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie krankheitsspezifische Symptome, gemessen mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D sowie dem Visual Symptom Assessment Questionnaire (VSAQ)-ALK.

Für die Studie wurde ein Datenschnitt durchgeführt, wenn sich 217 PFS-Ereignisse ereignet hatten. Alle PFS-Ereignisse, Fälle von Krankheitsprogression (entsprechend IRR) und Todesfälle, die bis dahin erfasst worden sind, gingen in die primäre PFS-Analyse ein.

Die Ergebnisse der PROFILE 1007 Studie können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten weißer Hautfarbe eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen sich Studienzentren befanden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

Studien zu ALK-positivem NSCLC: Berge 2013, Shaw 2013 und Ou 2014

Es handelt sich bei allen vier drei Studien um retrospektive Datenanalysen. Eingeschlossen wurden Patienten mit ALK-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC. Berge et al. untersuchten retrospektiv Patienten mit ALK-positivem NSCLC und Pemetrexed nach Crizotinib-Vorthherapie (n=9) im Vergleich zu Patienten unter Crizotinib nach Pemetrexed-Vorthherapie (n=29). Die untersuchten Endpunkte waren PFS und Ansprechen auf Therapie. Shaw et al. 2013 untersuchten die Wirksamkeit von Pemetrexed bei Crizotinib-naiven Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC (n=31) in einer retrospektiven Analyse (Endpunkt: PFS). Ou 2014 untersuchten das Gesamtüberleben von Patienten, die in den PROFILE 1001 und 1005 Studien behandelt wurden und nach Progression unter Crizotinib entweder weiterhin Crizotinib (n=120) oder eine andere, nicht näher spezifizierte systemische Therapie (n=37) oder BSC (n=37) erhielten.

Zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext können keine Angaben gemacht werden, da keine Angaben zur Ethnie oder Hautfarbe der Patienten den Volltextpublikationen entnommen werden konnten.

Studien mit Subgruppenergebnissen für Patienten mit ALK-positivem NSCLC: Lee 2013 und Lee 2011

Diese beiden retrospektiven Analysen berichteten für Crizotinib-naive Patienten mit ALK-positivem NSCLC und Pemetrexed-Therapie Subgruppen-Ergebnisse hinsichtlich des Ansprechens auf Therapie und PFS. Es gingen in die berichteten Subgruppen n=15 (Lee 2011) und n=32 (Lee 2013) Patienten ein.

Aufgrund der kleinen Patientenzahlen sind die Ergebnisse der retrospektiven Studien mit eingeschränkter Aussagekraft zu betrachten. Daher wird auch auf die weitere Interpretation von Unterschieden in den Basischarakteristika dieser Studien gegenüber den Ceritinib-Studien an dieser Stelle verzichtet, da diese wenig valide erscheint.

Zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext können keine Angaben gemacht werden, da keine Angaben zur Ethnie oder Hautfarbe der Patienten den Volltextpublikationen entnommen werden konnten.

Unterschiede in den Patientencharakteristika der Studien X2101 und A2201 (Crizotinib-vorbehandelte Patienten) und der PROFILE 1007 Studie:

Tabelle 4-27 zeigt, dass die Patientencharakteristika hinsichtlich Alter, Geschlecht, Ethnie und Raucher-Status vergleichbar sind. Die Patienten in den Ceritinib-Studien hatten einen schlechteren Allgemeinzustand (ECOG-PS) als Patienten im Chemotherapie-Arm der PROFILE 1007 Studie: 40 von 303 Crizotinib-vorbehandelten Patienten der Studien X2101 und A2201 wiesen einen ECOG-PS von ≥ 2 auf versus 14 von 174 Patienten im Chemotherapie-Arm der PROFILE 1007 Studie (13,2% versus 8,0%). Der ECOG-Status als prognostischer Faktor bei NSCLC-Patienten ist bereits seit längerem bekannt und wissenschaftlich akzeptiert (7-11). Daher ist davon auszugehen, dass die Crizotinib-naiven Patienten in der Chemotherapie-Gruppe der PROFILE 1007 Studie eine bessere Prognose haben als die Crizotinib-vorbehandelten Patienten in den zu vergleichenden Ceritinib-Studien. Damit resultiert für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib eine systematische Unterschätzung der Effektivität von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pemetrexed und Docetaxel.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen. Da in die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib ausschließlich nicht-randomisierte Studien, sowie nur der Vergleichsarm einer RCT eingehen, ist die zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene nur für die PROFILE 1007 Studie relevant.

Tabelle 4-28: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz / Zeitliche Parallelität der Gruppen	Verdeckung der Gruppenzuweisung / Vergleichbarkeit der Gruppen	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>
X2101	nein	nein	nein	nein	ja	ja	-
A2201	nein	nein	nein	nein	ja	ja	-
A2203	nein	nein	nein	nein	ja	ja	-
PROFILE 1007	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Berge 2013	unklar	ja	nein	nein	ja	ja	-
Ou 2014	unklar	nein	nein	nein	ja	ja	-
Shaw 2013	unklar	nein	nein	nein	ja	ja	-
Lee 2013	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja	-
Lee 2011	unklar	nein	nein	nein	ja	ja	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

X2101

Es handelt sich um eine einarmige Phase I Studie zur Dosisfindung von Ceritinib bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positiven NSCLC mit Expansionsphase. In der Expansionsphase existiert nur eine Behandlungsgruppe (750 mg Ceritinib). In einem einarmigen Design ist die Verblindung des Behandlers hinsichtlich der Intervention nicht möglich. Die Endpunkterhebung erfolgte primär durch den Prüfarzt. Zusätzlich erfolgte, wenn möglich, eine weitere verblindete Endpunkt-Erhebung durch einen unabhängigen Reviewer. Es existieren keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

A2201

Es handelt sich um eine einarmige Phase II Studie zur Behandlung von Crizotinib-vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positiven NSCLC. In einem einarmigen Design ist die Verblindung des Behandlers hinsichtlich der Intervention nicht möglich. Die Endpunkterhebung erfolgte primär durch den Prüfarzt. Zusätzlich erfolgte, wenn möglich, eine weitere verblindete Endpunkt-Erhebung durch einen unabhängigen Reviewer. Es existieren keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

A2203

Es handelt sich um eine einarmige Phase II Studie zur Behandlung von Crizotinib-naiven Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC. In einem einarmigen Design ist die Verblindung des Behandlers hinsichtlich der Intervention nicht möglich. Die Endpunkterhebung erfolgte primär durch den Prüfarzt. Zusätzlich erfolgte, wenn möglich, eine weitere verblindete Endpunkt-Erhebung durch einen unabhängigen Reviewer. Es existieren keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

PROFILE 1007

Es handelt sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie zur Behandlung von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC. Es erfolgte eine randomisierte Zuteilung der Patienten in die Behandlungsarme Crizotinib versus Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel). In den historischen Vergleich versus Ceritinib ging nur der Chemotherapie-Arm ein. In einem offenen Studiendesign erfolgt keine Verblindung von Patient oder Behandler. Die Endpunkt-Erhebung erfolgte jedoch für die meisten Endpunkte verblindet. Es existieren keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential daher als niedrig bewertet.

Ou 2014

Es handelt sich um eine offene, retrospektive Analyse von Patienten im Follow-up der Studien PROFILE 1001 und 1005. Untersucht wurde das Gesamtüberleben von Crizotinib-vorbehandelten Patienten unter weiterer Crizotinib-Therapie versus anderer systemischer Therapie oder BSC. Zur zeitlichen Parallelität der Gruppen gibt es keine Angaben. Die Gruppenzuteilung war eine klinische Entscheidung des Behandlers. Eine Vergleichbarkeit der Gruppen ist nicht gegeben, da sich diese im ECOG-PS, der als prognostischer Faktor für das NSCLC anerkannt ist, unterscheiden. In einem offenen Studiendesign erfolgt keine Verblindung von Patient oder Behandler. Es existieren keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Berge 2013

Es handelt sich um eine offene, retrospektive Analyse von ALK-positiven Patienten, die in unterschiedlicher Reihenfolge mit Crizotinib und Pemetrexed behandelt wurden. In den historischen Vergleich versus Ceritinib ging nur der Arm der Crizotinib-vorbehandelten Patienten unter Pemetrexed Therapie ein. Eine Angabe zur zeitlichen Parallelität der Gruppen existiert nicht. Die Basischarakteristika der Studienarme sind vergleichbar. In einem offenen Studiendesign erfolgt keine Verblindung von Patient oder Behandler. Es existieren keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Shaw 2013

Es handelt sich um eine offene, retrospektive Studie, in der Crizotinib-naive Patienten unter Pemetrexed-Therapie untersucht wurden. Die Patientengruppen wurden hinsichtlich des molekularbiologischen Status gebildet. In den historischen Vergleich versus Ceritinib ging nur der Arm der ALK-positiven Patienten ein. Hinsichtlich der zeitlichen Parallelität der Gruppen gibt es keine Information in der Publikation. Die Analyse der Basischarakteristika zeigt Unterschiede der Studienarme in den Variablen: Alter, Geschlecht, Ethnie und Raucherstatus. Diese Differenzen sind jedoch für den Vergleich versus Ceritinib nicht relevant, da die Gruppe der ALK-positiven Patienten hinsichtlich der dargestellten Parameter repräsentativ für die Grundgesamtheit der ALK-positiven NSCLC Patienten zu sein scheint. In einem offenen Studiendesign erfolgt keine Verblindung von Patient oder Behandler. Es existieren keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Lee 2013

Es handelt sich um eine offene, retrospektive Studie, in der Crizotinib-naive Patienten unter Pemetrexed-Therapie untersucht wurden. Die Patientengruppen wurden hinsichtlich des molekularbiologischen Status und/oder nach Therapie im klinischen Verlauf gebildet. In den historischen Vergleich versus Ceritinib ging nur der Arm der ALK-positiven Patienten ein, die in zweiter oder weiterer Therapielinie Pemetrexed erhalten hatten. Hinsichtlich der zeitlichen Parallelität der Gruppen gibt es keine Information in der Publikation. Es wurden keine Basischarakteristika für die Subgruppe der ALK-positiven Patienten mit Pemetrexed in zweiter oder weiterer Therapielinie dargestellt. In einem offenen Studiendesign erfolgt keine Verblindung von Patient oder Behandler. Es existieren keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Lee 2011

Es handelt sich um eine offene, retrospektive Studie in der Pemetrexed bei Crizotinib-naiven Patienten untersucht wurde. Die Studienarme wurden hinsichtlich des molekularbiologischen Status der Patienten gebildet. In den historischen Vergleich versus Ceritinib ging nur der Arm der ALK-positiven Patienten ein. Hinsichtlich der zeitlichen Parallelität der Gruppen gibt es keine Information in der Publikation. Die Basischarakteristika weisen Unterschiede der Studienarme hinsichtlich der Variablen Alter und Therapie auf. Diese sind jedoch für den historischen Vergleich versus Ceritinib nicht relevant. In einem offenen Studiendesign erfolgt keine Verblindung von Patient oder Behandler. Es existieren keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Methodik des historischen Vergleichs

Grundlegend für die Methodik des historischen Vergleichs ist anzumerken, dass dieser eine systematische Unterschätzung der Wirksamkeit von Ceritinib beinhaltet – das Ergebnis ist zu Ungunsten von Ceritinib verzerrt. Aufgrund der Studienlage mussten auch Daten zur Wirksamkeit von Docetaxel oder Pemetrexed für die Population der Crizotinib-naiven

Patienten herangezogen werden. Die Wirksamkeitsdaten für Ceritinib, die in den historischen Vergleich eingingen beruhen jedoch, gemäß der Zulassung, auf der Population der Crizotinib-vorbehandelten Patienten. Die Crizotinib-vorbehandelten Patienten weisen ein progredienteres Erkrankungsstadium und damit eine schlechtere Prognose auf als Crizotinib-naive Patienten. Dies wird bei der Betrachtung der ECOG-Stadien bei Studieneinschluss der Patienten in den entsprechenden Studien für Ceritinib (X2101 und A2201) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (PROFILE 1007) deutlich. Der ECOG-Status als prognostischer Faktor bei NSCLC-Patienten ist bereits seit längerem bekannt und wissenschaftlich akzeptiert. (13-17)

Grundsätzlich kann ein vorhandenes Verzerrungspotenzials mit einer eindeutigen Richtung gemäß den Allgemeinen Methoden (Version 4.2 vom 22.04.2015) des Instituts für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die Aussagesicherheit erhöhen. Dies trifft für Ceritinib zu, da die Effekte von Ceritinib für die einzelnen Endpunkte in A2201 (Crizotinib-vorbehandelte Patienten) und A2203 (Crizotinib-naive Patienten) gleichgerichtet sind. Zusätzlich zeigen sich höhere Effektstärken für Crizotinib-naive Patienten (A2203) über die untersuchten Endpunkte. Damit begründet die systematische Unterschätzung von Ceritinib im Rahmen des historischen Vergleichs von Studie A2201 gegenüber dem Chemotherapie-Arm der PROFILE 1007 Studie eine Erhöhung der Aussagesicherheit zum Zusatznutzen von Ceritinib versus Pemetrexed oder Docetaxel.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte für die eingeschlossenen Studien zu Ceritinib und für den historischen Vergleich

Studie	Objektive Ansprechrare	Dauer des Ansprechens	Krankheits-Kontrollrate	Zeit bis zum Ansprechen des Tumors	Progressionsfreies Überleben	Gesamtüberleben	Intrakranielle Ansprechrare	Lebensqualität und Symptome	ECOG-Status	Unerwünschte Ereignisse
X2101	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja
A2201	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
A2203	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
PROFILE 1007*	ja	nein	nein	nein	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Ou 2014	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Berge 2013	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Shaw 2013	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Lee 2013	ja	nein	ja	nein	ja	nein**	nein	nein	nein	nein
Lee 2011	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
*Einige Endpunkt-Ergebnisse für wurden nicht im Dossier oder den entsprechenden Volltextpublikationen der PROFILE 1007 Studie berichtet, obwohl sie im Studiendesign vorgesehen sind. Dargestellt sind nur die in die Bewertung von Ceritinib eingegangenen Endpunkte oder Operationalisierungen.										
**Wird aufgrund einer nicht vergleichbaren Operationalisierung nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen.										

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Es ist davon auszugehen, dass die die Ergebnisse der Studien X2101, A2201, A2203 und PROFILE 1007 uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können, da überwiegend Patienten weißer Hautfarbe eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen sich Studienzentren befanden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

Zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der Studien Ou 2014, Berge 2013, Shaw 2013, Lee 2013 und Lee 2011 können keine Angaben gemacht werden, da keine Angaben zur Ethnie oder Hautfarbe der Patienten den Volltextpublikationen entnommen werden konnten.

Die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gelten im Folgenden hinsichtlich aller untersuchten Endpunkte und werden daher nicht explizit für jeden Endpunkt erneut diskutiert.

4.3.2.3.1 Endpunkt Ansprechen auf Therapie – 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 4-30: Operationalisierungen von Ansprechen auf Therapie – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierungen
X2101	<ul style="list-style-type: none"> Objektive Ansprechrates (ORR): Prozentzahl der Patienten mit einem bestätigten kompletten Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) als bestes Ansprechen (BOR) auf Therapie anhand der RECIST 1.0 – Kriterien, erhoben durch den Prüfarzt und BIRC. Dauer des Ansprechens (DOR): Zeitraum vom Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (CR oder PR) bis zur ersten dokumentierten Progression oder bis zum Tod jeglicher Ursache bei Patienten mit einem bestätigten Ansprechen (CR oder PR), erhoben durch den Prüfarzt und BIRC. Zeit bis zum Ansprechen (TTR): Zeitraum vom Datum der Einnahme der ersten Dosis LDK378 bis zum ersten dokumentierten Ansprechen (CR+PR), erhoben durch den Prüfarzt und BIRC.
A2201*	<ul style="list-style-type: none"> Objektive Ansprechrates (ORR): Prozentzahl der Patienten mit einem bestätigten kompletten Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) als bestes Ansprechen (BOR) auf Therapie anhand der RECIST 1.1 – Kriterien, erhoben durch den Prüfarzt und BIRC. Krankheits-Kontrollrate (DCR): Anteil der Patienten, die auf die Therapie ansprechen (CR, PR) und Anteil der Patienten mit stabiler Erkrankung (SD), erhoben durch den Prüfarzt und BIRC. Dauer des Ansprechens (DOR): Zeitraum vom Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (CR oder PR) bis zur ersten dokumentierten Progression oder bis zum Tod jeglicher Ursache bei Patienten mit einem bestätigten Ansprechen (CR oder PR), erhoben durch den Prüfarzt und BIRC. Zeit bis zum Ansprechen (TTR): Zeitraum vom Datum der Einnahme der ersten Dosis LDK378 bis zum ersten dokumentierten Ansprechen (CR+PR), erhoben durch den Prüfarzt und BIRC.
A2203	<ul style="list-style-type: none"> Objektive Ansprechrates (ORR): Prozentzahl der Patienten mit einem bestätigten kompletten Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) als bestes Ansprechen (BOR) auf Therapie anhand der RECIST 1.1 – Kriterien, erhoben durch den Prüfarzt und BIRC. Krankheits-Kontrollrate (DCR): Anteil der Patienten, die auf die Therapie ansprechen (CR, PR) und Anteil der Patienten mit stabiler Erkrankung (SD), erhoben durch den Prüfarzt und BIRC. Dauer des Ansprechens (DOR): Zeitraum vom Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (CR oder PR) bis zur ersten dokumentierten Progression oder bis zum Tod jeglicher Ursache bei Patienten mit einem bestätigten Ansprechen (CR oder PR), erhoben durch den Prüfarzt und BIRC. Zeit bis zum Ansprechen (TTR): Zeitraum vom Datum der Einnahme der ersten Dosis LDK378 bis zum ersten dokumentierten Ansprechen (CR+PR), erhoben durch den Prüfarzt und BIRC.
PROFILE 1007	<ul style="list-style-type: none"> Objektive Ansprechrates (ORR): Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) bestimmt durch unabhängige radiologische Beurteilung.
Lee 2011	<ul style="list-style-type: none"> Objektive Ansprechrates (ORR): Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR). Krankheits-Kontrollrate (DCR): Anteil der Patienten, die auf die Therapie ansprechen (CR, PR) und Anteil der Patienten mit stabiler Erkrankung (SD).
Lee 2013	<ul style="list-style-type: none"> Objektive Ansprechrates (ORR): Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR).

	<ul style="list-style-type: none"> • Krankheits-Kontrollrate (DCR): Anteil der Patienten, die auf die Therapie ansprechen (CR, PR) und Anteil der Patienten mit stabiler Erkrankung (SD). 	
Berge 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechrates (ORR): Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR). 	
BOR: bestes Ansprechen auf Therapie im Studienverlauf, CR: komplettes Ansprechen, PR: partielles Ansprechen, SD: stabile Erkrankung, ORR: objektive Ansprechrates auf Therapie, BIRC: Blinded Independent Review Committee		
Falls ein Patient kein Ereignis (Tod oder Progression) im Studienzeitraum hatte, wurde die DOR zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung (radiologische Tumorerhebung) zensiert.		
<u>Zensierungs- und Ereignisdaten für die DOR und PFS-Analyse der Ceritinib-Studien</u>		
<u>Situation</u>	<u>Datum</u>	<u>Outcome</u>
Keine Tumorerhebung zu Studienbeginn	Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation	Zensiert
Progression zur oder vor der nächsten geplanten Untersuchung	Datum der Progression	Progression
Progression oder Tod nach genau einer fehlenden Untersuchung	Datum der Progression oder des Todes	Progression
Progression oder Tod nach zwei oder mehr fehlenden Untersuchungen	Datum der letzten adäquaten Untersuchung	Zensiert
Keine Progression	Datum der letzten adäquaten Untersuchung	Zensiert
Abbruch wegen Progression ohne dokumentierte Progression	N/A	Basierend auf radiologischen Daten
Beginn einer neuen anti-neoplastischen Therapie	Datum der letzten adäquaten Untersuchung	Zensiert
N/A: nicht anwendbar		
*Die angegebene Definition des DOR gilt seit dem Amendment 2 (27.08.2013). Zuvor lautete die Definition der DOR: „...bis zur ersten dokumentierten Progression oder bis zum Tod durch den zugrundeliegenden Tumor...“		

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.

Tabelle 4-31 Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen auf Therapie in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
X2101	z.T. ja*	nicht zutreffend	ja	ja
A2201	z.T. ja*	nicht zutreffend	ja	ja
A2203	z.T. ja*	nicht zutreffend	ja	ja
PROFILE 1007	ja	ja	ja	ja
Lee 2011	nein	nicht zutreffend	ja	ja
Lee 2013	nein	nicht zutreffend	ja	ja
Berge 2013	nein	nicht zutreffend	ja	ja

* Die Endpunkt-Erhebung durch unabhängige Reviewer (BIRC) war verblindet.

Studien zu Ceritinib:

Als primärer Endpunkt wurde die objektive Ansprechrates (ORR=CR+PR) bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt definiert. Diese diente ebenfalls als Entscheidungsgrundlage für die klinische Therapie des Patienten.

Das beste Ansprechen auf Therapie („best overall response“; BOR) wurde mittels des Ansprechens der Tumorkläsionen zu verschiedenen Evaluationszeitpunkten ermittelt. Sowohl CR als auch PR wurden durch wiederholte Untersuchungen bestätigt, die nicht weniger als vier Wochen nach dem ersten bestätigten Ansprechen durchgeführt wurden. Die darauffolgende vorgesehene Untersuchung konnte für diese Bestätigung genutzt werden. BOR wurde für jeden Patienten wie folgt definiert:

- CR: wenigstens zwei bestätigte CR-Ereignisse mindestens vier Wochen vor einer Progression
- PR: wenigstens zwei bestätigte PR-Ereignisse oder besser mindestens vier Wochen vor einer Progression (aber nicht ausreichend für CR)
- SD: wenigstens ein SD-Ereignis (oder besser) > sechs Wochen nach Studienbeginn (und nicht ausreichend für CR oder PR)
- PD: Progression ≤ 12 Wochen nach Studienbeginn (und nicht ausreichend für CR, PR oder SD)

- UNK: alle anderen Fälle

Nur Tumorstatuserhebungen vor dem Beginn weiterer anti-neoplastischer Therapie (z.B. zusätzliche systemische anti-neoplastische Therapie oder chirurgische Intervention) wurden in der BOR-Bewertung berücksichtigt. Falls ein Patient weitere anti-neoplastische Therapien während der Studie erhielt, wurden alle weiteren Untersuchungen von der BOR-Erhebung ausgeschlossen. Eine klinische Verschlechterung wurde nicht als Progression gewertet.

In allen drei Ceritinib-Studien wurde die Tumorevaluation mittels der RECIST-Kriterien durchgeführt (29). In Studie X2101 wurden die RECIST 1.0-Kriterien und in den Studien A2201 und A2203 die RECIST 1.1-Kriterien angewandt.

Die Tumorevaluation zu Studienbeginn wurde vor Aufnahme in die Studie durchgeführt und erfolgte anschließend alle drei Wochen (X2101) oder alle acht Wochen (A2201 und A2203) nach Tag 1 des ersten Behandlungszyklus. Die folgenden bildgebenden Verfahren wurden durchgeführt:

- Kontrastmittelverstärkte CT oder MRT des Brustkorbs und oberen Abdomens
- Ganzkörperuntersuchungen (z.B. mittels ^{99m}Tc -Szintigraphie, MRT oder Positronen-Emissions-Tomographie) zu Studienbeginn.
- Lokale CT, MRT oder Röntgen-Untersuchungen aller Knochenläsionen, die in den CT/MRT-Untersuchungen des Brustkorbs und oberen Abdomens nicht sichtbar waren.
- CT oder MRT des Gehirns, falls Hirnmetastasen zu Studienbeginn festgestellt wurden.
- Farbfotographien bei Hautläsionen zu Studienbeginn.
- CT oder MRT jeder anderen anatomischen Struktur, wenn bei Studienbeginn eine Metastasierung festgestellt wurde.

Damit eine Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse gewährleistet werden konnte, sollte das radiologische Verfahren, das zu Studienbeginn eingesetzt wurde auch für die folgenden Untersuchungen im Studienverlauf angewendet werden. Die bildgebenden Verfahren gewährleisten damit eine objektive Endpunkt-Erhebung. Weiterhin wurden alle radiologischen Untersuchungen zusätzlich durch unabhängige Reviewer (BIRC) beurteilt.

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gibt es nicht.

Studie für den historischen Vergleich:

PROFILE 1007

In der Studie wurde eine Blockrandomisierung durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert für wesentliche Patientencharakteristika (ECOG-Performance-Status, Vorhandensein von Hirnmetastasen, vorherige Behandlung mit einem EGFR-TKI). Die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit erfolgte zentral und unabhängig durch ein "Inter-active Voice Response System" (IVRS). Da es sich um eine offene Studie handelte, waren weder Patienten

noch Behandler für die Behandlung verblindet. Um einer möglichen Verzerrung vorzubeugen, wurde die radiologische Bewertung zur Tumorprogression unabhängig durchgeführt, d.h., die Personen, die die Bewertung der radiologischen Befunde durchführten, waren für die Behandlung verblindet.

Es wurden keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte berichtet. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft. (6)

Lee 2011 und Lee 2013

Die retrospektiven Untersuchungen berichten Daten von Crizotinib-naiven Patienten mit ALK-positivem NSCLC unter Monotherapie mit Pemetrexed. Eine verblindete Endpunkt-Erhebung erfolgte nicht. Es wurden keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gefunden. (9, 10)

Berge 2013

Die retrospektive Untersuchung berichten Daten von Crizotinib-vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC unter Monotherapie mit Pemetrexed. Für den Endpunkt ORR konnten nur vier der neun Patienten in der relevanten Gruppe (CRIZ-PEM) untersucht werden. Eine verblindete Endpunkt-Erhebung erfolgte nicht. Es wurden keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gefunden. (7)

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 E Übersicht über die Ergebnisse zum Endpunkt Ansprechen auf Therapie: Operationalisierungen objektive Ansprechrates (ORR) und Krankheitskontrollrate (DCR).

	Crizotinib-naive Patienten			Crizotinib-vorbehandelte Patienten		
Studie	X2101	A2203	Lee 2011/Lee 2013*	X2101	A2201	Berge 2013
<i>Endpunkt-Erhebung durch Prüfarzt</i>						
Patientenzahl (n)	83	124	47	163	140	4
Anzahl der Patienten mit						
CR (%)	1 (1,2)	0	0	3 (1,8)	4 (2,9)	1 (25)
PR (%)	59 (71,1)	79 (63,7)	18 (38,3)	89 (54,6)	50 (35,7)	2 (50)
SD (%)	14 (16,9)	32 (25,8)	16 (34,0)	29 (17,8)	54 (38,6)	0
PD (%)	0 (0,0)	5 (4,0)	10 (21,3)	16 (9,8)	19 (13,6)	1 (25)
Nicht-CR / Nicht-PD (%)	-	1 (0,8)	-	-	-	-
UKN (%)	9 (10,8)	7 (5,6)	3 (0,1)	26 (16,0)	13 (9,3)	-
ORR (%) [95%-KI]	72,3 [61,4;81,6]	63,7 [54,6;72,2]	38,3	56,4 [48,5;64,2]	38,6 [30,5;47,2]	75%
DCR (%) [95%-KI]		89,5 [82,7;94,3]	72,3		77,1 [69,3;83,8]	-
Studie	X2101	A2203	PROFILE 1007 (Chemotherapie-Arm)	X2101	A2201	-
<i>Endpunkt-Erhebung durch unabhängige Reviewer</i>						
Patientenzahl (n)	83	124	174	163	140	-
Anzahl der Patienten mit						-

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

CR (%)	1 (1,2)	0	0	3 (1,8)	0	
PR (%)	52 (62,7)	73 (58,9)	34 (20%)	72 (44,2)	50 (35,7)	-
SD (%)	17 (20,5)	22 (17,7)	63 (36%)	41 (25,2)	38 (27,1)	-
PD (%)	5 (6,0)	11 (8,9)	60 (34%)	18 (11,0)	15 (10,7)	-
Nicht-CR / Nicht-PD (%)	-	8 (6,5)	-	-	22 (15,7)	-
UKN (%)	8 (9,6)	10 (8,1)	-	29 (17,8)	15 (10,7)	-
ORR (%) [95%-KI]	63,9 [52,6;74,1]	58,9 [49,7;67,6]	20 [14; 26]	46,0 [38,2;54,0]	35,7	-
DCR (%) [95%-KI]	-	76,6 [68,2;83,7]	55,7	-	[27,8;44,2]	-

CR: komplettes Ansprechen, PR: partielles Ansprechen, SD: stabile Erkrankung, PD: Progression, UKN: unbekannter Status, ORR: objektive Ansprechrage -auf Therapie, DCR: Krankheits-Kontrollrate

** Gepoolte Daten. Ergebnis nur eingeschränkt für den historischen Vergleich nutzbar, da nur alleinig Pemetrexed untersucht wurde.*

Quellen: Novartis Clinical Development. Ceritinib (LDK378) ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer Appendix 1. D120 response statistical outputs for Clinical Aspects - Study CLDK378X2101 data. Datenschnitt: 14.04.2014; Novartis Clinical Development. Novartis Pharma GmbH. Zykadia® (ceritinib) LDK378 150 mg Hard Capsules. ALK-positive Non-small cell Lung Cancer Response to CHMP D180 List of Outstanding Issues on Clinical Aspects. CHMP response (final). 2015 Jan 14. Datenschnitt: 13.08.2014; Novartis Clinical Development. LDK378/Ceritinib/Zykadia® CLDK378A2203. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer. Full Clinical study Report. Datenschnitt: 27.06.2014. Shaw et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med 2013; 368:2385-2394. Lee et al. Anaplastic lymphoma kinase translocation: A predictive biomarker of pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2011;6: 1474–1480. Lee et al. Favorable clinical outcomes of pemetrexed treatment in anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 79 (2013) 40– 45. Berge EM, Lu X, Maxson D, Baron AE, Gadgeel SM, Solomon BJ, et al. Clinical benefit from pemetrexed before and after crizotinib exposure and from crizotinib before and after pemetrexed exposure in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. Clinical lung cancer. 2013;14(6):636-43.

Ergebnisse der Ceritinib-Studien

Die ORR bei Erhebung durch den Prüfarzt ist der primäre Endpunkt in den Studien zu Ceritinib. Zur Bestimmung der ORR wurden objektive Bewertungen der radiologischen Tumorevaluation mittels CT oder MRT (s.o.) durch einen Prüfarzt und verblindeten, unabhängigen Reviewern (BIRC) gemäß der RECIST- Kriterien durchgeführt. Es wurde in allen Studien die Gesamtzahl der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten („Full Analysis Set“; FAS) ausgewertet.

Studie X2101

Die ORR bei Endpunkterhebung durch den Prüfarzt lag bei 61,8%; 152 Patienten zeigten ein komplettes (n=4) oder partielles Ansprechen (n=148). Diese hohe Ansprechrate zeigte sich unabhängig vom Status der Vorbehandlung: von den 163 Patienten, die mit einem ALK-Inhibitor vorbehandelt waren, zeigten 92 Patienten ein Ansprechen auf Therapie (ORR: 56,4%), während in der Gruppe der 83 ALK-Inhibitor-naiven Patienten 60 Patienten auf die Therapie mit Ceritinib ansprachen (ORR: 72,3%).

Die ORR bei Endpunkterhebung durch BIRC bestätigte die Ergebnisse.

Studie A2201

Daten des ersten Datenschnitts am 26.02.2014

Die ORR bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt lag bei 37,1% und war statistisch signifikant bei einem Alpha-Risiko von 2,5% für einen einseitigen Test ($p < 0,001$). Insgesamt 52 Patienten zeigten ein Ansprechen auf Therapie (3 CR und 49 PR).

Bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt wiesen zum Datenschnitt am 26.2.2014 insgesamt 92 Patienten (74,2%) eine Verminderung der Tumorgroße auf („best percentage change from baseline < 0 “) und nur sechs Patienten (4,8%) ein Tumorwachstum („best percentage change from baseline > 0 “; Abbildung 8)

D180-Response-Update (Datenschnitt am 13.08.2014) für A2201:

Die ORR bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt lag bei 38,6%; insgesamt 4 Patienten erreichten ein komplettes Ansprechen auf Therapie.

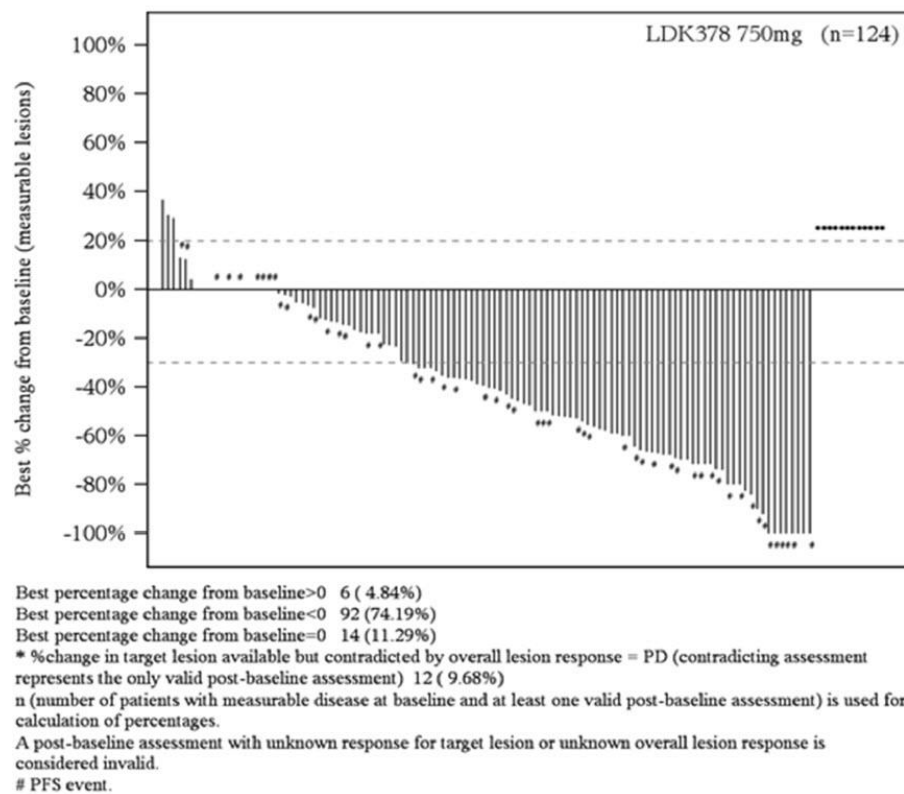


Abbildung 8 Wasserfall-Diagramm der Veränderung des Tumordurchmessers im Vergleich zu Studienbeginn in Prozent in Studie A2201 (Datenschnitt am 26.02.2014).

Vergleich zwischen dem besten Ansprechen auf Therapie bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt oder durch BIRC in Studie A2201 (Datenschnitt am 26.2.2014):

Die Übereinstimmungsrate für BOR lag bei 59,3%. Bei insgesamt 83 Patienten schätzten der Prüfarzt und der unabhängige Reviewer das BOR identisch ein: 32 Patienten mit PR, 28 Patienten mit SD und 11 Patienten mit PD; 12 Patienten wurden als „unbekannt“ eingeschätzt.

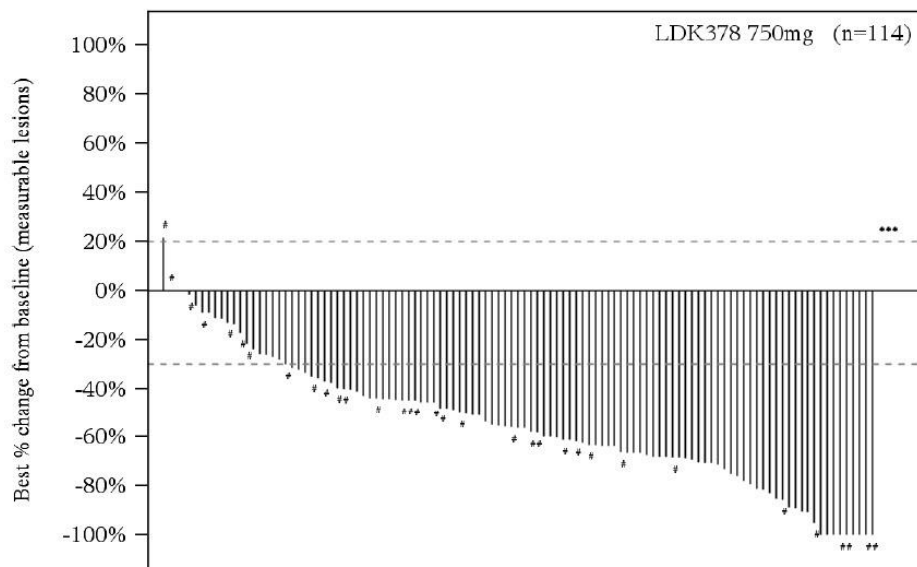
Die meisten Diskrepanzen zwischen dem BOR ermittelt durch den Prüfarzt und BIRC lassen sich über unterschiedlich gewählte Zielläsionen erklären, da der unabhängige Reviewer nicht gezwungen war, dieselben Zielregionen wie der Prüfarzt auszuwählen. Bei 20 Patienten unterschied sich die Erhebung des Krankheitsstadiums zu Studienbeginn. Diese Patienten wurden alle von BIRC als „nicht messbar“ zu Studienbeginn eingeschätzt, was bedeutet, dass im Studienverlauf als bestes Ansprechen auf Therapie maximal „nicht-CR/nicht-PR“ möglich war. Bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt wiesen acht dieser Patienten PR und 12 Patienten SD als BOR auf.

Studie A2203

Die Auswertung aller Patienten zeigte bei Endpunkterhebung durch den Prüfarzt, dass die ORR bei 63,7% lag. Insgesamt 79 Patienten zeigten ein Ansprechen auf Therapie. Die

UMVUE („uniformly minimum-variance unbiased estimator“)-ORR lag bei 63,7% [90%-KI: 57,6%; 68,7%] und war statistisch signifikant bei einem Alpha-Risiko von 5% für einseitiges Testen ($p < 0,001$; 2-stufiger Simon-Test) und unterschied sich damit nicht von der naiven ORR, die den zweistufigen Studienplan statistisch nicht berücksichtigt und nur die Anzahl der Patienten zählt. Bei Endpunkterhebung durch BIRC lag die ORR für alle Patienten bei 58,9%. Insgesamt 73 Patienten sprachen auf die Therapie an.

Bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt wiesen 107 Patienten (93,9%) eine Verminderung der Tumorgöße auf („best percentage change from baseline < 0 “) und nur ein Patient (0,9%) ein Tumorwachstum („best percentage change from baseline > 0 “; Abbildung 9)



Best percentage change from baseline > 0 1 (0.88%)

Best percentage change from baseline < 0 107 (93.86%)

Best percentage change from baseline = 0 3 (2.63%)

* %change in target lesion available but contradicted by overall lesion response = PD (contradicting assessment represents the only valid post-baseline assessment) 3 (2.63%)

n (number of patients with measurable disease at baseline and at least one valid post-baseline assessment) is used for calculation of percentages.

A post-baseline assessment with unknown response for target lesion or unknown overall lesion response is considered invalid.

PFS event.

Abbildung 9 Wasserfall-Diagramm der Veränderung des Tumordurchmessers im Vergleich zu Studienbeginn in Prozent in Studie A2203.

Vergleich zwischen dem besten Ansprechen auf Therapie bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt oder durch BIRC in Studie A2203:

Die Übereinstimmungsrate für BOR lag bei 64,5%. Bei insgesamt 80 Patienten schätzten der Prüfarzt und der unabhängige Reviewer das BOR identisch ein: 59 Patienten mit PR als BOR, 13 Patienten mit SD und zwei Patienten mit PD; sechs Patienten wurden als „unbekannt“ eingeschätzt.

Die meisten Diskrepanzen zwischen dem BOR ermittelt durch den Prüfarzt oder durch BIRC lassen sich über unterschiedlich gewählte Zielläsionen erklären, da der unabhängige Reviewer nicht gezwungen war, dieselben Zielregionen wie der Prüfarzt auszuwählen.

Ergebnisse für die zweckmäßige Vergleichstherapie

PROFILE 1007

Die ORR in der PROFILE 1007 Studie lag im Chemotherapiearm bei 20 % (95 % KI: 14-26 %) und war der Behandlung mit Crizotinib signifikant unterlegen ($p < 0,0001$). Das relative Risiko (RR) lag bei 3,22 (95-% KI: 2,35; 4,41). Kein Patient erreichte unter Pemetrexed oder Docetaxel eine komplette Remission der Erkrankung.

Lee 2011 und Lee 2013

In den retrospektiven Datenerhebungen von Lee et al zeigte sich ebenfalls, dass keiner der insgesamt 47 ALK-positiven NSCLC-Patienten eine komplette Remission unter Pemetrexed-Monotherapie (als Zweit- oder Drittlinientherapie) erreichen konnte. Das gepoolte ORR lag in dieser Subgruppe bei 38,3%.

Berge 2013

Einer von vier untersuchten Crizotinib-vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC erreichte unter Pemetrexed eine CR. Dies führte zu einer rechnerischen ORR von 75%. Aufgrund der kleinen Patientenzahlen ist dieses Ergebnis entsprechend zurückhaltend zu interpretieren.

Tabelle 4 F Übersicht über die Ergebnisse zur Operationalisierung Dauer des Ansprechens (DOR).

Studie	Crizotinib-naive Patienten		Crizotinib-vorbehandelte Patienten	
	X2101	A2203	X2101	A2201
<i>Endpunkt-Erhebung durch Prüfarzt</i>				
Patientenzahl* (n)	60	79	92	54
Anzahl der Ereignisse (%)	21 (35,0)	16 (20,3)	62 (67,4)	31 (57,4)
• Progression (%)	19 (31,7)	-	61 (66,3)	-
• Tod (%)	2 (3,3)	-	1 (1,1)	-
Anzahl der Zensurierungen (%)	39 (65,0)	-	30 (32,6)	-
Kaplan-Meier Schätzer (%) DOR-Rate [95% CI]				
• bei 3 Monaten	91,4 [80,5; 96,3]	92,9 [83,7; 97,0] ^(a)	93,3 [85,7; 96,9]	81,1 [67,8; 89,4] ^(a)
• bei 6 Monaten	79,0 [66,0; 87,5]	72,9 [55,4; 84,5] ^(b)	61,5 [50,4; 70,7]	61,7 [47,2; 73,4] ^(b)

• bei 12 Monaten	64,3 [48,7; 76,3]	NA	25,6 [16,0; 36,3]	33,3 [18,6; 48,8]
• bei 18 Monaten	37,6 [9,7; 66,3]	NA	19,9 [11,2; 30,5]	0
25%-Perzentile (Monate) [95%-KI]	8,08 [4,11; 12,45]	7,5 [5,6; 9,3]	4,17 [4,14; 5,42]	5,5 [3,7; 7,4]
Mediane DOR (Monate) [95%-KI]	17,02 [11,27; NA]	9,3 [9,1; NA]	8,25 [6,80; 9,69]	9,7 [7,1; 11,1]
75%-Perzentile (Monate) [95%-KI]	NA [17,02; NA]	10,8 [9,3; NA]	12,29 [10,12; NA]	15,0 [10,6; 16,6]
<i>Endpunkt-Erhebung durch BIRC</i>				
Patientenzahl (n)*	53	73	75	50
Anzahl der Ereignisse (%)	13 (24,5)	12 (16,4)	41 (54,7)	27 (54,0)
• Progression (%)	12 (22,6)	-	38 (50,7)	-
• Tod (%)	1 (1,9)	-	3 (4,0)	-
Anzahl der Zensurierungen (%)	40 (75,5)	-	34 (45,3)	-
Kaplan-Meier Schätzer (%) DOR-Rate [95% CI]				
• bei 3 Monaten	96,1 [85,3; 99,0]	90,3 [79,7; 95,6] ^(a)	89,1 [79,5; 94,4]	77,9 [63,6; 87,1] ^(a)
• bei 6 Monaten	81,9 [68,1; 90,2]	75,6 [58,5; 86,4] ^(b)	61,5 [49,0; 71,8]	62,2 [46,7; 74,3] ^(b)
• bei 12 Monaten	77,0 [62,2; 86,6]	NA	38,1 [25,4; 50,7]	40,6 [23,8; 56,7]
• bei 18 Monaten	55,0 [25,5; 77,0]	NA	32,2 [19,7; 45,5]	NA ^(c)
25%-Perzentile (Monate) [95%-KI]	14,06 [4,34; NA]	9,4 [5,6; NA]	4,73 [4,14; 5,62]	5,5 [3,7; 6,3]
Mediane DOR (Monate) [95%-KI]	NA [14,06; NA]	NA [9,4; NA]	8,77 [5,98; 13,11]	9,7 [5,6; 12,9]
75%-Perzentile (Monate) [95%-KI]	NA	NA	NA [13,11; NA]	13,2 [11,5; NA]
<i>NA = nicht abschätzbar</i>				
<i>*Nur Patienten mit bestätigter CR oder PR.</i>				
<i>(a) DOR-Rate bei 4 Monaten</i>				
<i>(b) DOR-Rate bei 8 Monaten</i>				
<i>(c) DOR-Rate bei 15 Monaten</i>				
Quellen: Novartis Clinical Development. Ceritinib (LDK378) ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer Appendix 1. D120 response statistical outputs for Clinical Aspects - Study CLDK378X2101 data. Datenschnitt: 14.04.2014; Novartis Clinical Development. Novartis Pharma GmbH. Zykadia® (ceritinib) LDK378 150 mg Hard Capsules. ALK-positive Non-small cell Lung Cancer Response to CHMP D180 List of Outstanding Issues on Clinical Aspects. CHMP response (final). 2015 Jan 14. Datenschnitt: 13.08.2014; Novartis Clinical Development. LDK378/Ceritinib/Zykadia® CLDK378A2203. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer. Full Clinical study Report. Datenschnitt: 27.06.2014.				

Da für die Operationalisierung DOR keine Daten zu Pemetrexed oder Docetaxel in der Zielpopulation gefunden werden konnten, werden nur die Ergebnisse der Ceritinib-Studien nachfolgend diskutiert. Ein historischer Vergleich von Ceritinib versus Pemetrexed oder Docetaxel konnte nicht durchgeführt werden.

Studie X2101

In Studie X2101 zeigten insgesamt 152 Patienten mit NSCLC in der 750mg-Ceritinib-Gruppe bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt ein Ansprechen auf Therapie (CR+PR). Die mediane DOR für alle Patienten lag bei 9,72 Monaten. Die 92 Crizotinib-vorbehandelten Patienten wiesen eine mediane DOR von 8,25 Monaten auf, während in der Gruppe der 60 ALK-Inhibitor-naiven Patienten die mediane DOR bei 17,02 Monaten lag.

Abbildung 10 und Abbildung 11 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Auswertung des Endpunktes DOR in Studie X2101 für alle Patienten mit einem Ansprechen auf Therapie, sowie getrennt nach Status der Vorbehandlung bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt (n=152) und mittels BIRC (n=128).

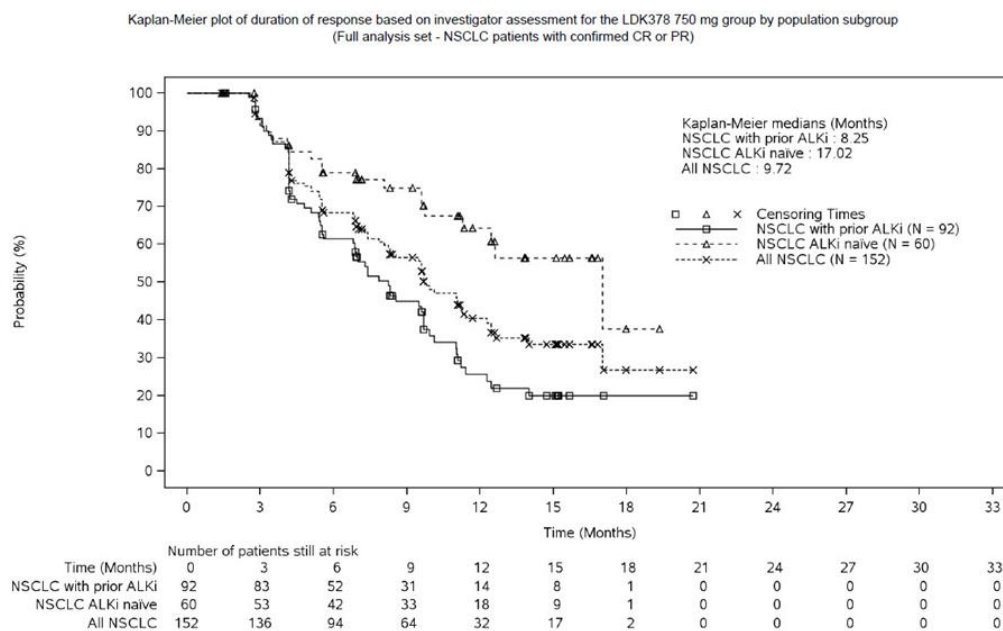


Abbildung 10 Kaplan-Meier-Kurven für die Dauer des Ansprechens auf Therapie in Studie X2101 bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt.

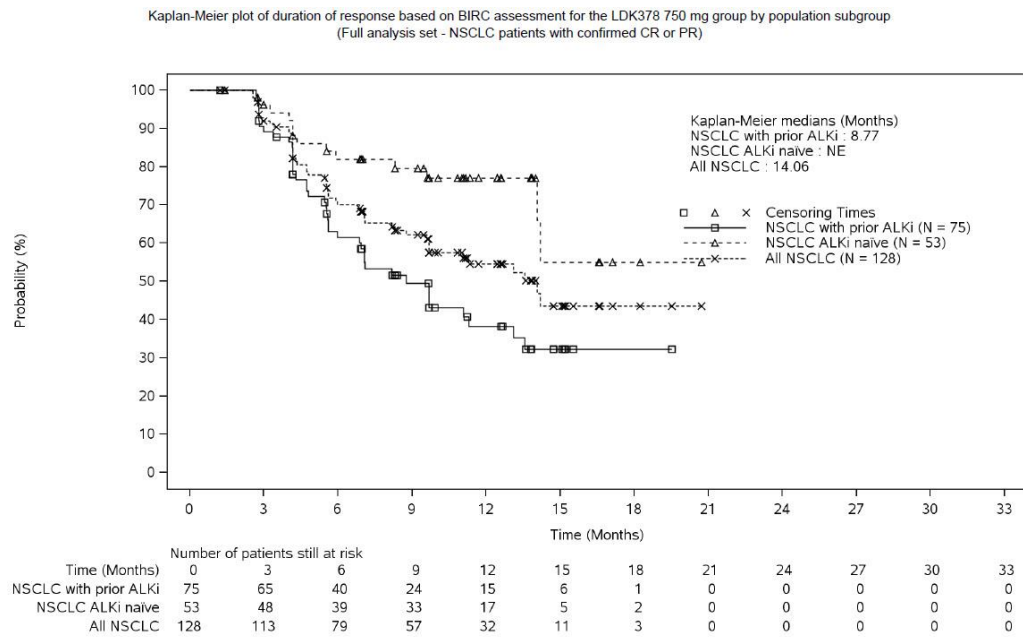


Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurven für die Dauer des Ansprechens auf Therapie in Studie X2101 bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC.

A2201

Datenschnitt am 26.02.2014:

In Studie A2201 zeigte die Auswertung aller Patienten mit einer CR oder PR (n=52), dass die mediane DOR, erhoben durch den Prüfarzt, bei 9,2 Monaten lag.

Abbildung 12 und Abbildung 13 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Auswertung des Endpunktes DOR in Studie A2201 für alle Patienten mit einem Ansprechen auf Therapie bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt (n=52) und mittels BIRC (n=48).

D180-Response-Update für A2201 (Datenschnitt am 13.08.2014)

Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts lag die DOR bei 9,7 Monaten für Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt und BIRC.

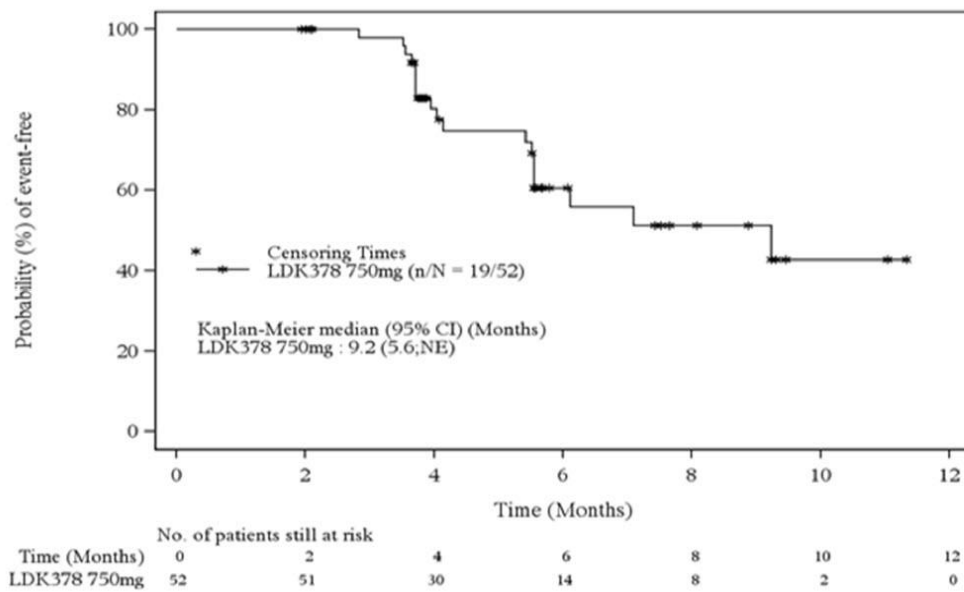


Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurven für die Dauer des Ansprechens auf Therapie in Studie A2201 bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt.

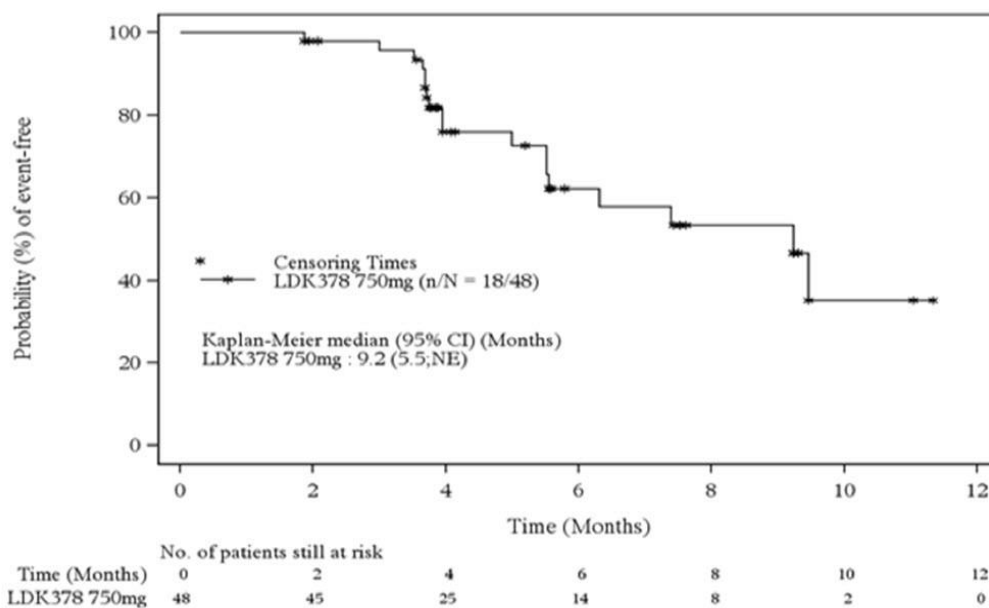


Abbildung 13 Kaplan-Meier-Kurven für die Dauer des Ansprechens auf Therapie in Studie A2201 bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC.

A2203

In Studie A2203 zeigte die Auswertung aller Patienten mit einer PR (n=79), dass die mediane DOR, erhoben durch den Prüfarzt, bei 9,3 Monaten lag. Bei der Auswertung mittels BIRC

konnte die mediane DOR bei den 73 Patienten mit PR zum Analysezeitpunkt noch nicht berechnet werden; die geschätzte 8-Monats-DOR-Rate war 75,6%.

Abbildung 14 und Abbildung 15 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Auswertung des Endpunktes DOR in Studie A2203 für alle Patienten mit einem Ansprechen auf Therapie bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt (n=79) und mittels BIRC (n=73).

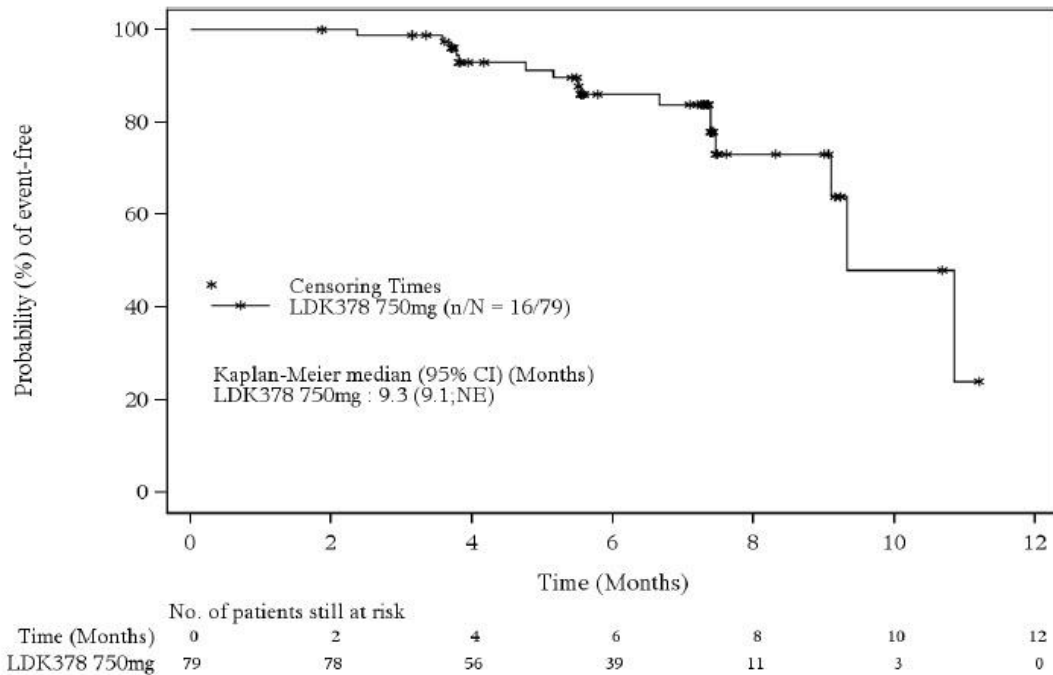


Abbildung 14 Kaplan-Meier-Kurven für die Dauer des Ansprechens auf Therapie in Studie A2203 bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt.

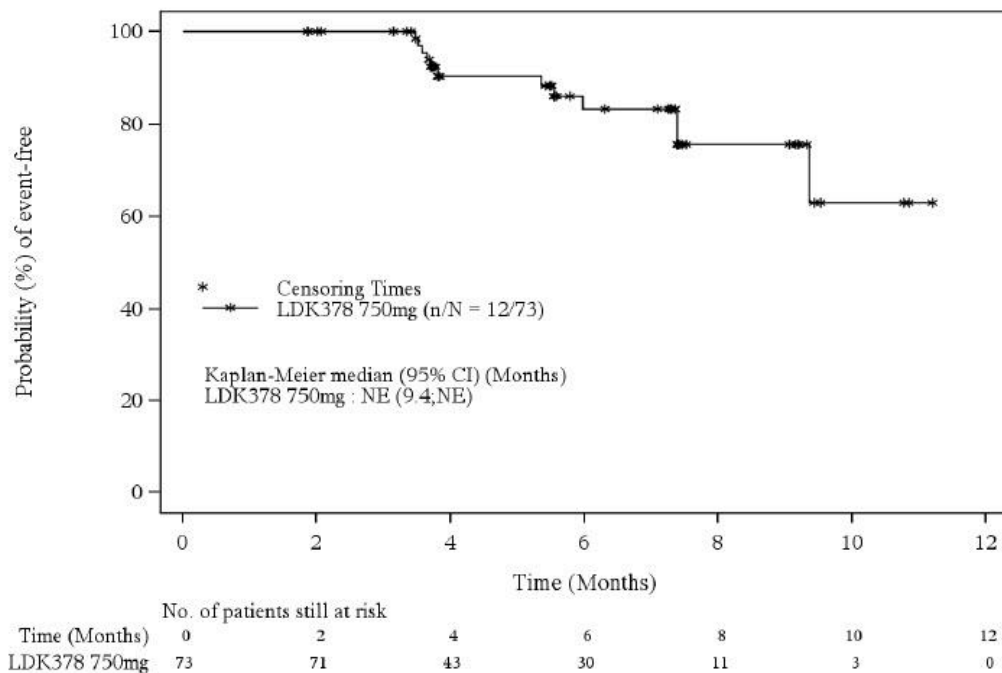


Abbildung 15 Kaplan-Meier-Kurven für die Dauer des Ansprechens auf Therapie in Studie A2203 bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC.

Tabelle 4 G Ergebnisse für die Operationalisierung Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (TTR) bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt und durch BIRC für Patienten mit und ohne Crizotinib-Vorbehandlung in Studie X2101.

	Crizotinib-naive Patienten	Crizotinib-vorbehandelte Patienten
Studie	X2101	X2101
<i>Endpunkt-Erhebung durch Prüfarzt</i>		
Patientenzahl* (n)	60	92
TTR-Kategorien (Wochen) n (%)		
• ≤ 6	10 (16,7)	29 (31,5)
• > 6-12	40 (66,7)	47 (51,1)
• > 12-18	3 (5,0)	10 (10,9)
• > 18-24	4 (6,7)	5 (5,4)
• ≥ 24	3 (5,0)	1 (1,1)
TTR (Wochen)		

• Mittelwert [SD]	8,9 [6,72]	8,2 [4,75]
• Median [Spannweite]	6,1 [3,0-42,1]	6,1 [4,6-24,1]
<i>Endpunkt-Erhebung durch BIRC</i>		
Patientenzahl* (n)	53	75
TTR-Kategorien (Wochen) n (%)		
≤ 6	11,0 (20,8)	21 (28,9)
6-12	35 (66,0)	45 (60,0)
12-18	5 (9,4)	7 (9,3)
> 24	2 (3,8)	2 (2,7)
TTR (Wochen)		
• Mittelwert [SD]	8,4 [8,46]	7,9 [4,83]
• Median [Spannweite]	6,1 [3,0-54,7]	6,1 [4,7-32,1]
*nur Patienten mit Ansprechen (CR+PR)		
Quelle: Novartis Clinical Development. Ceritinib (LDK378) ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer Appendix 1. D120 response statistical outputs for Clinical Aspects - Study CLDK378X2101 data. Datenschnitt: 14.04.2014.		

Tabelle 4 H Ergebnisse für die Operationalisierung Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (TTR) bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt und durch BIRC für die Studien A2201 und A2203.

	Crizotinib-naive Patienten	Crizotinib-vorbehandelte Patienten
Studie	A2203	A2201
<i>Endpunkt-Erhebung durch Prüfarzt</i>		
Patientenzahl* (n)	79	52
TTR-Kategorien (Wochen); n (%)		
• <2	69 (87,3)	43 (82,7)
• 2- <4	9 (11,4)	7 (13,5)
• 4 - <6	1 (1,3)	2 (3,8)
• 6 - <8	0	0

• 8 <12	0	0
• 12 - <18	0	0
• ≥18	0	0
TTR (Monate)		
• Mittelwert [SD]	2,0 [0,59]	2,1 [0,83]
• Median [Spannweite]	1,8 [1,6-5,6]	1,8 [1,6-5,6]
<i>Endpunkt-Erhebung durch BIRC</i>		
Patientenzahl* (n)	73	48
TTR-Kategorien (Wochen); n (%)		
• <2	61 (83,6)	41 (85,4)
• 2 <4	10 (13,7)	7 (14,6)
• 4 -<6	2 (2,7)	0
• 6- <8	0	0
• 8 -<12	0	0
• 12- <18	0	0
• ≥18	0	0
TTR (Monate)		
• Mittelwert [SD]	2,0 [0,74]	2,0 [0,55]
• Median [Spannweite]	1,8 [1,5-5,4]	1,8 [1,6-3,7]
*nur Patienten mit Ansprechen auf Therapie (CR+PR)		
Quellen: Novartis Clinical Development. Ceritinib/LDK378/Zykadia® CLDK378A2201. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib. Full Clinical Study Report. Datenschnitt: 26.02.2014. Novartis Clinical Development. LDK378/Ceritinib/Zykadia® CLDK378A2203. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer. Full Clinical study Report. Datenschnitt: 27.06.2014.		

Daten für TTR bei Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der PROFILE 1007 Studie wurden weder im Dossier noch in den entsprechenden Volltextpublikationen berichtet (1-3, 6). Daher wurde ein historischer Vergleich für Ceritinib versus zweckmäßige Vergleichstherapie für den Endpunkt TTR nicht durchgeführt.

X2101

Bei der Auswertung aller Patienten, die mindestens eine Dosis Ceritinib erhalten hatten und auf Therapie ansprachen (CR + PR; n=152) sowie Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt, lag die mediane TTR bei 6,1 Wochen. 82,9% der Patienten zeigten ein Ansprechen auf Therapie in einem Zeitraum von bis zu 12 Wochen nach dem Therapiebeginn mit Ceritinib. Die TTR unterschied sich nicht bei Patienten mit Crizotinib-Vorbehandlung von Patienten ohne Crizotinib-Vorbehandlung: die mediane TTR lag in beiden Gruppen ebenfalls bei 6,1 Wochen. Vergleichbare Ergebnisse zeigte die Auswertung der TTR bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC.

A2201

Bei der Auswertung aller Patienten, die auf Therapie ansprachen (n=52) zum Datenschnitt am 26.2.2014, sowie Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt, lag die mediane TTR bei 1,8 Monaten. 82,7% der Patienten zeigten ein Ansprechen auf Therapie in einem Zeitraum von weniger als zwei Monaten nach dem Therapiebeginn mit Ceritinib. Vergleichbare Ergebnisse zeigte die Auswertung des Endpunktes TTR bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC.

A2203

Die mediane TTR lag bei 1,8 Monaten [Spannweite: 1,6 Monate bis 5,6 Monate] für alle Patienten, die mindestens eine Dosis Ceritinib erhalten hatten und auf Therapie ansprachen (PR; n=79) sowie Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt. 87,3% der Patienten zeigten ein Ansprechen auf Therapie in einem Zeitraum von weniger als zwei Monaten nach dem Therapiebeginn mit Ceritinib. Vergleichbare Ergebnisse zeigte die Auswertung des Endpunktes TTR bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC (n=73).

Zusammenfassung für den Endpunkt Ansprechen auf Therapie

Zusammenfassend zeigt sich für den Endpunkt Ansprechen auf Therapie über den historischen Vergleich bei der Operationalisierung ORR ein dramatischer Vorteil von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed (ORR: 48,2% für Ceritinib versus 20% für Chemotherapie; RR=2,4), da unter Ceritinib insgesamt 146 von 303 Crizotinib-vorbehandelten Patienten auf Therapie ansprechen (CR oder PR). Ceritinib ist bei Patienten in dritter Therapielinie ähnlich stark wirksam, wie Crizotinib bei Patienten in der zweiten Therapielinie. Das Ansprechen auf Ceritinib bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten ist 2,4-mal höher als das Ansprechen von Crizotinib-naiven Patienten auf die zweckmäßige Vergleichstherapie. Dementsprechend kann in der Zusammenschau der Ergebnisse für Crizotinib-vorbehandelte Patienten in der Drittlinietherapie von einem mindestens ebenso hohen Vorteil für Ceritinib gegenüber Chemotherapie ausgegangen werden, wie für Crizotinib gegenüber Chemotherapie.

Darüber hinaus wird der eigentliche Therapieeffekt von Ceritinib bei der Anzahl der kompletten Remissionen sichtbar, da eine komplette Spontanremission beim ALK-positiven NSCLC extrem unwahrscheinlich ist (34): insgesamt sieben Komplettremissionen bei

Crizotinib-vorbehandelten Patienten traten im Verlauf der Studien X2101 und A2201 auf. Unter Pemetrexed oder Docetaxel in der PROLIFE 1007 Studie traten hingegen keine kompletten Remissionen auf. Auch in den retrospektiven Datenanalysen von Lee et al konnte kein Patient der zu betrachtenden Subgruppe unter Pemetrexed-Monotherapie eine komplette Remission erreichen (9, 10). Eine CR unter Pemetrexed berichteten Berge et al. (7). Die vergleichsweise hohe Zahl von kompletten Remission unter Ceritinib bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten spricht für einen dramatischen Vorteil von Ceritinib versus zweckmäßige Vergleichstherapie, da eine komplette Remission unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und einer palliativen Behandlungssituation für den Patienten eine erhebliche Verbesserung darstellt.

4.3.2.3.2 Endpunkt objektive intrakranielle Ansprechrate (OIRR) – 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 4-32: Operationalisierung von „objektive intrakranielle Ansprechrate (OIRR)“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
X2101	Objektive Ansprechrate (OIRR), definiert als Anteil der Patienten mit einem besten, bestätigten Ansprechen von Hirnläsionen (CR+PR) von allen Patienten, bei denen zu Studienbeginn messbare Hirnmetastasen nachweisbar waren, erhoben durch den Prüfarzt und BIRC.
A2201	Objektive Ansprechrate (OIRR), definiert als Anteil der Patienten mit einem besten, bestätigten Ansprechen von Hirnläsionen (CR+PR) von allen Patienten, bei denen zu Studienbeginn messbare Hirnmetastasen nachweisbar waren, erhoben durch den Prüfarzt und BIRC.
A2203	Objektive Ansprechrate (OIRR), definiert als Anteil der Patienten mit einem besten, bestätigten Ansprechen von Hirnläsionen (CR+PR) von allen Patienten, bei denen zu Studienbeginn messbare Hirnmetastasen nachweisbar waren, erhoben durch den Prüfarzt und BIRC.
OIRR: objektive Ansprechrate der Hirnmetastasen, CR: komplettes Ansprechen, PR: partielles Ansprechen, BIRC: „blinded independent review committee“	

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.

Tabelle 4-33 Bewertung des Verzerrungspotenzials für „objektive intrakranielle Ansprechrate (OIRR)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
X2101	z.T. ja*	nicht zutreffend	ja	ja
A2201	z.T. ja*	nicht zutreffend	ja	ja
A2203	z.T. ja*	nicht zutreffend	ja	ja

* Die Endpunkt-Erhebung durch unabhängige Reviewer (BIRC) war verblindet.

Die Angaben zum Endpunkt OIRR (Rate des Ansprechens auf Therapie der intrakraniellen Läsionen) wurden vom Prüfarzt und unabhängige Reviewer (BIRC) erhoben. Die patientenindividuelle radiologische Anamnese (Radiotherapie von Hirnmetastasen, genaue Angabe der Lokalisation der bestrahlten Regionen, Datum der Radiotherapie) wurde vom Studienzentrum an BIRC weitergeleitet. Weiterhin wurde vom Studienzentrum angegeben, ob bereits radiologisch vorbehandelte Hirnmetastasen sich unter Therapie verschlechterten oder ob sich der Patient mit neu aufgetretenen Herden vorstellte. Dies ermöglichte den unabhängigen Reviewern, die Zielläsionen zu Studienbeginn zu definieren. Im Verlauf wurde das beste, intrakranielle Ansprechen auf Therapie („best overall intracranial response“; BOIR) jedes Patienten, bei dem zu Studienbeginn Hirnmetastasen vorlagen, für die Bestimmung der OIRR genutzt. Das BOIR war definiert als CR oder PR von Zielläsionen sowie Herden, die nicht als Zielläsionen definiert worden waren.

Da die Endpunkt-Erhebung über bildgebende Verfahren und objektive Kriterien definiert war, ist davon auszugehen, dass nur ein geringes Verzerrungspotential durch die subjektive Beurteilung des Endpunkt-Erhebers gegeben ist.

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gibt es nicht.

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 I Ergebnisse für den Endpunkt intrakranielle Ansprechrate (OIRR) in Studie X2101, A2201 und A2203.

	Crizotinib-naive Patienten		Crizotinib-vorbehandelte Patienten	
Studie	X2101	A2203	X2101	A2201
<i>Endpunkt-Erhebung durch Prüfarzt</i>				
Patientenzahl (n)*	4	10	10	20
Anzahl der Patienten mit				
• CR (%)	1 (25,0)	0	1 (10,0)	2 (10,0)
• PR (%)	2 (50,0)	2 (20,0)	3 (30,0)	5 (25,0)
• SD (%)	0	6 (60,0)	3 (30,0)	9 (45,0)
• PD (%)	0	1 (10,0)	0	3 (15,0)
• unbekanntem Status (%)	1 (25,0)	1 (10,0)	3 (30,0)	1 (5,0)
OIRR (%) [95%-KI]	75,0 [19,4; 99,4]	20,0 [2,5; 55,6]	40,0 [12,2; 73,8]	35,0 [15,4; 59,2]
<i>Endpunkt-Erhebung durch BIRC</i>				
Patientenzahl (n)*	5	17	6	32
Anzahl der Patienten mit				
• CR (%)	0	1 (5,9)	0	0
• PR (%)	4 (80,0)	9 (52,9)	0	10 (31,1)
• SD (%)	0	4 (23,5)	5 (83,3)	17 (53,1)
• PD (%)	0	0	0	0
• unbekanntem Status (%)	1 (20,0)	3 (17,6)	1 (16,7)	5 (15,6)
OIRR (%) [95%-KI]	80,0 [28,4; 99,5]	58,8 [32,9; 81,6]	0 [0; 45,9]	31,3 [16,1; 50,0]
* Nur Patienten mit Hirnmetastasen, definiert als Zielläsionen zu Studienbeginn.				
OIRR: intrakranielle objektive Ansprechrate, CR: komplettes Ansprechen, PR: partielles Ansprechen, SD: stabile Erkrankung, BIRC: Blinded Independent Review Committee				
Quellen: Novartis Clinical Development. Ceritinib (LDK378) ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer Appendix 1. D120 response statistical outputs for Clinical Aspects - Study CLDK378X2101 data. Datenschnitt: 14.04.2014; Novartis Clinical Development. Ceritinib/LDK378/Zykadia® CLDK378A2201. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib. Full Clinical Study Report. Datenschnitt: 26.02.2014; Novartis Clinical Development. LDK378/Ceritinib/Zykadia® CLDK378A2203. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer. Full Clinical study Report. Datenschnitt: 27.06.2014.				

X2101

14 Patienten in Studie X2101 wiesen Hirnmetastasen bei der Erstuntersuchung auf, die vom Prüfarzt als Zielläsionen in Betracht gezogen wurden. Die OIRR bei dieser Patientenkohorte lag bei 50%. Insgesamt zehn Patienten (71,4%) wiesen eine Krankheitskontrolle (CR, PR oder SD) auf. Bei Betrachtung der OIRR der Patienten hinsichtlich des Status der Vorbehandlung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied: 75,0% bei Crizotinib-naiven (n=4) und 40,0% bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten (n=10).

Vergleichbare Ergebnisse erzielte die Analyse der OIRR bei Endpunkt-Erhebung durch unabhängige Reviewer. Insgesamt elf Patienten zeigten zu Studienbeginn Hirnmetastasen, die von den unabhängigen Reviewern als Zielläsionen ausgewählt wurden. Die OIRR lag bei 36,4%. Eine intrakranielle Kontrolle lag bei neun Patienten (81,8%) vor. Bei Betrachtung der OIRR der Patienten hinsichtlich des Status der Vorbehandlung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied: 80,0% bei Crizotinib-naiven (n=5) und 0% bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten (n=6). Hier zeigt sich die geringe Aussagekraft einer statistischen Bewertung des Ergebnisses aufgrund der geringen Patientenzahlen besonders deutlich. Daher werden im Folgenden zur Verdeutlichung des Effekts von Ceritinib auf intrakranielle Tumorherde MRT-Aufnahmen eines Crizotinib-naiven und eines Crizotinib-vorbehandelten Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn sowie nach einigen Monaten Behandlung mit Ceritinib dargestellt (**Abbildung 16** und **Abbildung 17**).

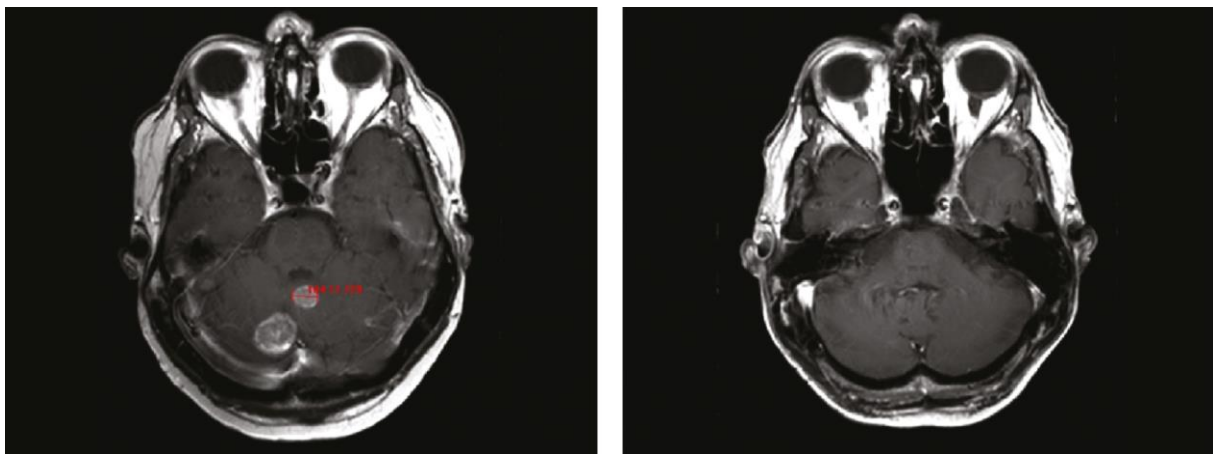


Abbildung 16 Intrakranielle MRT- Aufnahmen eines Crizotinib-naiven Patienten in Studie X2101 zu Studienbeginn (links) und nach 12 Monate nach Beginn der Behandlung mit Ceritinib (rechts). Das rechte Bild zeigt eine Remission der Tumorherde (retrospektive Beurteilung durch unabhängige Reviewer).

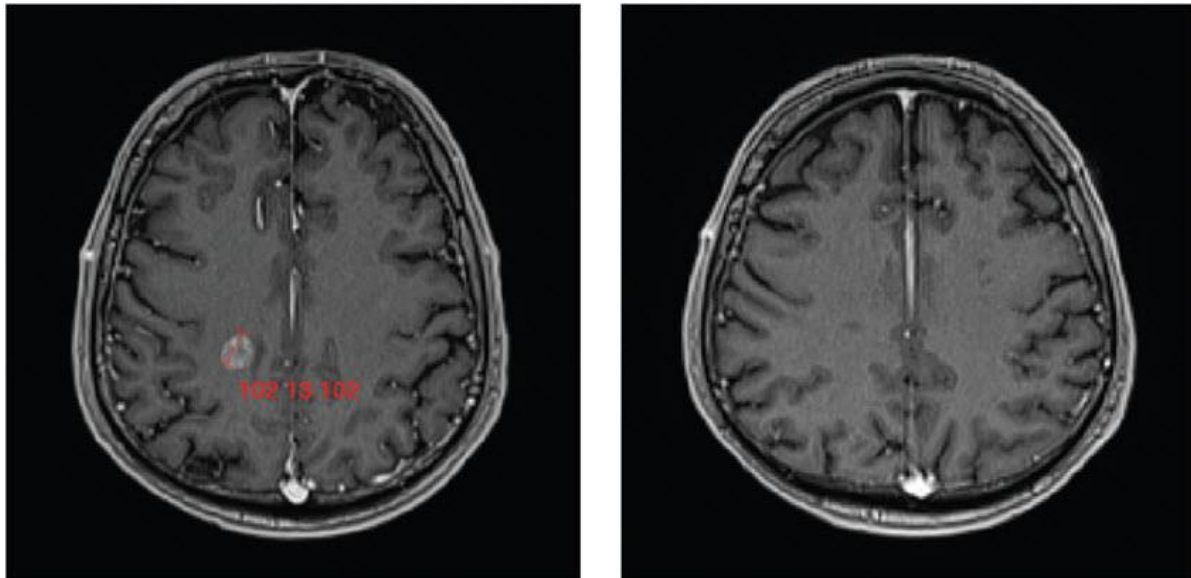


Abbildung 17 Intrakranielle MRT- Aufnahmen eines Crizotinib-vorbehandelten Patienten in Studie X2101 zu Studienbeginn (links) und nach 10 Monate nach Beginn der Behandlung mit Ceritinib (rechts). Das rechte Bild zeigt eine Remission der Tumorherde (retrospektive Beurteilung durch unabhängige Reviewer).

A2201

20 von insgesamt 140 Patienten in Studie A2201 wiesen Hirnmetastasen bei der Erstuntersuchung auf, die vom Prüfarzt als Zielläsionen in Betracht gezogen wurden. Die OIRR lag bei 35%. Die intrakranielle Kontrollrate, definiert als Anzahl der Patienten mit CR, PR und SD bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten lag bei 80%.

Vergleichbare Ergebnisse erzielte die Analyse der OIRR bei Endpunkt-Erhebung durch unabhängige Reviewer. Insgesamt 32 Patienten der 140 Patienten zeigten Hirnmetastasen zu Studienbeginn, die als Zielläsionen ausgewählt wurden. Die OIRR lag bei 31,3%. Die intrakranielle Kontrollrate lag bei 84,4%.

A2203

Zehn von 124 Patienten zeigten zu Studienbeginn Hirnläsionen, die vom Prüfarzt als Zielläsionen identifiziert wurden. Die OIRR lag bei 20,0%. Die intrakranielle Kontrollrate (definiert als Anzahl der Patienten mit CR, PR und SD bezogen auf alle Patienten) bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt lag bei 80 %.

Vergleichbare Ergebnisse erzielte die Analyse der OIRR bei Endpunkt-Erhebung durch unabhängige Reviewer. Insgesamt 17 Patienten der 124 Patienten zeigten Hirnmetastasen zu Studienbeginn, die als Zielläsionen ausgewählt wurden. Die OIRR lag in dieser Patientenkohorte bei 58,8%. Die intrakranielle Kontrollrate lag bei 82,4%.

Insgesamt geben die Ergebnisse, trotz der geringen statistischen Aussagekraft wegen der niedrigen Patientenzahlen, Hinweise darauf, dass vorhandene Hirnmetastasen auf die Therapie mit Ceritinib gut ansprechen und es in den meisten Fällen mindestens zu einer Stabilisierung der Erkrankung kommt – die intrakranielle Kontrollrate lag in allen Studien bei über 80%. In etwa einem Drittel bis der Hälfte der Patienten wurde sogar eine Verbesserung der Erkrankung, also eine partielle oder komplette Remission beobachtet.

Ein historischer Vergleich auf Endpunktebene für OIRR konnte wegen fehlender Vergleichsdaten nicht durchgeführt werden. Es gibt im Allgemeinen, unabhängig von der Art des Tumors, kaum onkologische Studien, die ihren Endpunkt auf das Verhalten von Hirnmetastasen ausrichten. Dies ist insofern als problematisch anzusehen, da Hirnmetastasen sehr häufig im Krankheitsverlauf auftreten (ca. 20%-30% für alle Tumore und ca. 50% für Lungenkrebs) und zudem die Prognose der Grunderkrankung beeinflussen (37, 38) und darüber hinaus durch die schlechte Studienlage keine Möglichkeit besteht eine möglichst effektive Therapieoption zu wählen. Leitlinien zum Design von klinischen Studien und der Interpretation der intrakraniellen Bildgebung sind derzeit in der Ausarbeitung (65, 66).

Grundsätzlich sind viele Chemotherapeutika aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften nicht in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Für Pemetrexed und Docetaxel wurde gezeigt, dass bei klinisch wirksamen Konzentrationen im Blut nur eine geringe intrakranielle Konzentration erreicht werden können (18-20). Bei Docetaxel ist die intrakranielle Konzentration niedrig, aber eher konstant, wohingegen Pemetrexed nur eine kurze intrakranielle Halbwertszeit von unter einer Stunde besitzt (19, 20). Für die schnelle intrakranielle Elimination von Pemetrexed scheint ein aktiver Effluxprozess ursächlich zu sein (19, 67). Einige wenige kleinere Studien berichten dennoch ein Ansprechen von Hirnmetastasen bei NSCLC unter Therapie mit Pemetrexed, meist in Kombination mit platinhaltigen Substanzen und teilweise auch Radiotherapie (21-24).

Für Ceritinib konnte im Tierversuch bereits gezeigt werden, dass es die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann (25). Auch die im Rahmen dieses Dokuments berichteten klinischen Daten zeigen eine deutliche klinische Wirksamkeit von Ceritinib auf intrakranielle Metastasen des ALK-positiven NSCLC. Daher ist von einem deutlichen Vorteil von Ceritinib bei der Behandlung von intrakraniellen Tumorherden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auszugehen.

4.3.2.3.3 Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von „progressionsfreies Überleben (PFS)“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung	
X2101	Zeitraum vom Datum der Einnahme der ersten Dosis LDK378 bis zur Progression oder Tod jeglicher Ursache, erhoben durch den Prüfarzt und BIRC.	
A2201	Zeitraum vom Datum der Einnahme der ersten Dosis LDK378 bis zur Progression oder Tod jeglicher Ursache; erhoben durch den Prüfarzt und BIRC.	
A2203	Zeitraum vom Datum der Einnahme der ersten Dosis LDK378 bis zur Progression oder Tod jeglicher Ursache; erhoben durch den Prüfarzt und BIRC.	
PROFILE 1007	Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation von objektiver Tumorprogression oder Tod.	
Berge 2013	Zeitraum von der ersten Einnahme des Medikaments (Pemetrexed) bis zur dokumentierten klinischen oder radiologischen Progression oder Tod jeglicher Ursache.	
Lee 2011	Zeitraum von der ersten Einnahme des Medikaments (Pemetrexed) bis zur dokumentierten klinischen oder radiologischen Progression oder Tod jeglicher Ursache.	
Lee 2013	Zeitraum von der ersten Einnahme des Medikaments (Pemetrexed) bis zur dokumentierten klinischen oder radiologischen Progression oder Tod jeglicher Ursache.	
Shaw 2013	Zeitraum von der ersten Einnahme des Medikaments (Pemetrexed) bis zur dokumentierten klinischen oder radiologischen Progression oder Tod jeglicher Ursache.	
<u>Zensierungs- und Ereignisdaten für die DOR und PFS-Analyse der Ceritinib-Studien</u>		
<u>Situation</u>	<u>Datum</u>	<u>Outcome</u>
Keine Tumorerhebung zu Studienbeginn	Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation	Zensiert
Progression zur oder vor der nächsten geplanten Untersuchung	Datum der Progression	Progression
Progression oder Tod nach genau einer fehlenden Untersuchung	Datum der Progression oder des Todes	Progression
Progression oder Tod nach zwei oder mehr fehlenden Untersuchungen	Datum der letzten adäquaten Untersuchung	Zensiert
Keine Progression	Datum der letzten adäquaten Untersuchung	Zensiert
Abbruch wegen Progression ohne dokumentierte Progression	N/A	Basierend auf radiologischen Daten
Beginn einer neuen anti-neoplastischen Therapie	Datum der letzten adäquaten Untersuchung	Zensiert
N/A: nicht anwendbar, DOR: Dauer des Ansprechens, BIRC: Blinded Independent Review Committee.		
Falls kein Ereignis auftrat erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontakts.		
Progression wurde anhand der RECIST-Kriterien 1.1 definiert als mindestens 20%ige Erhöhung des Summendurchmessers der Zielläsionen bezogen auf den kürzesten Summendurchmesser im Verlauf der Studie (inklusive der Messung zu Studienbeginn). Zusätzlich muss eine absolute Erhöhung des Summendurchmessers um 5mm gegeben sein. Das Neuauftreten von Tumorherden wird ebenso als Progression gewertet.		

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.

Tabelle 4-35 Bewertung des Verzerrungspotenzials für „progressionsfreies Überleben (PFS)“ in weiteren Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
X2101	z.T. ja*	nicht zutreffend	ja	ja
A2201	z.T. ja*	nicht zutreffend	ja	ja
A2203	z.T. ja*	nicht zutreffend	ja	ja
PROFILE 1007	ja	ja	ja	ja
Berge 2013	nein	nicht zutreffend	ja	ja
Lee 2011	nein	nicht zutreffend	ja	ja
Lee 2013	nein	nicht zutreffend	ja	ja
Shaw 2013	nein	nicht zutreffend	ja	ja

* Die Endpunkt-Erhebung durch unabhängige Reviewer (BIRC) war verblindet.

Studien zu Ceritinib:

Die Beurteilung des PFS erfolgte durch den Prüfarzt, sowie mittels einer verblindeten Beurteilung durch unabhängige Reviewer (BIRC). Es wurden bildgebende Verfahren (CT und MRT, siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1) durchgeführt, damit existiert eine objektive Erhebung des Endpunktes.

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gibt es nicht.

Studien für den historischen Vergleich:

PROFILE 1007: Die objektive Krankheitsprogression wurde durch eine verblindete, unabhängige, radiologische Beurteilung festgestellt. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, denn es wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt. Es wurden keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte oder ergebnisgesteuerte Berichterstattung berichtet. (12)

Berge 2013: Die retrospektive Untersuchung an Crizotinib-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC Patienten erhob die Wirksamkeit von Pemetrexed anhand von Sichtung der relevanten Patientenunterlagen (Patientenakten und radiologischen Bildern). Eine verblindete Endpunkt-Erhebung lag nicht vor. Es wurden keine Hinweise auf das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte oder ergebnisgesteuerte Berichterstattung berichtet. (7)

Lee 2011, Lee 2013, Shaw 2013: Die retrospektiven Untersuchungen berichten Daten von Crizotinib-naiven Patienten mit ALK-positivem NSCLC unter Monotherapie mit Pemetrexed. In beiden Studien werden Crizotinib-naive Patienten mit Pemetrexed mindestens in der Zweitlinientherapie betrachtet. Eine verblindete Endpunkt-Erhebung lag nicht vor. Es wurden keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gefunden. (9, 10)

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 J Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS).

Studie	Crizotinib-naive Patienten			Crizotinib-vorbehandelte Patienten		
	X2101	A2203	Lee 2011 / Lee 2013 / Shaw 2013**	X2101	A2201	Berge 2013-
<i>Endpunkt-Erhebung durch Prüfarzt</i>						
Patientenzahl (n)	83	124	15/32/31	163	140	9
Anzahl der Ereignisse (%)	33 (39,8)	40 (32,2)		113 (69,3)	99 (70,7)	-
• Progression (%)	27 (32,5)	-		96 (58,9)	-	-
• Tod (%)	6 (7,2)	-		17 (10,4)	-	-
Anzahl der Zensurierungen (%)	50 (60,2)	84 (67,7)		50 (30,7)	-	-
Kaplan-Meier Schätzer (%) PFS-Rate [95% KI]						-
• bei 3 Monaten	88,5 [79,0; 93,8]	83,3 [75,3; 88,9] (a)		74,4 [66,7; 80,6]	66,0 [57,3; 73,3] (a)	-
• bei 6 Monaten	72,9 [61,5; 81,4]	70,3 [60,3; 78,2] (b)		55,7 [47,3; 63,3]	41,4 [33,0; 49,6] (b)	-
• bei 12 Monaten	62,3 [50,0; 72,4]	40,3 [19,7; 60,2]		27,2 [19,8; 35,1]	30,9 [22,8; 39,4]	-
• bei 15 Monaten		NA			20,9 [12,9; 30,4]	-
• bei 18 Monaten	50,6 [36,1; 63,5]	-		13,4 [6,6; 22,6]	6,1 [0,6; 21,5]	-
25%-Perzentile (Monate) [95%-KI]	5,62 [4,17; 10,97]	6,9 [4,2; 9,2]		2,89 [2,60; 4,27]	3,5 [2,1; 3,7]	-
Medianes PFS (Monate) [95%-KI]	18,40 [11,10; NA]	11,1 [9,3; NA]	9,2 / 4,0 [2,2; 5,8] /	6,93 [5,55; 8,67]	5,7 [5,3; 7,4]	3 (0,5 – 13)

			4,4 [2,1; 9,0]			
75%-Perzentile (Monate) [95%-KI]	NA [18,40; NA]	12,8 [11,1; NA]		12,45 [9,92; 13,83]	11,1 [9,2; NA]	-
Studie	X2101	A2203	PROFILE 1007	X2101	A2201	-
<i>Endpunkt-Erhebung durch unabhängige Reviewer</i>						
Patientenzahl (n)	83	124	171	163	140	-
Anzahl der Ereignisse (%)	29 (34,9)	41 (33,1)		100 (61,3)	93 (66,4)	-
• Progression (%)	23 (27,7)	-		80 (49,1)	-	-
• Tod (%)	6 (7,2)	-		20 (12,3)	-	--
Anzahl der Zensurierungen (%)	54 (65,1)	83 (66,9)		63 (38,7)	-	-
Kaplan-Meier Schätzer (%) PFS-Rate [95% KI]						-
• bei 3 Monaten	82,3 [71,9; 89,1]	79,3 [70,7; 85,6] (a)		74,5 [66,6; 80,7]	66,8 [58,1; 74,1] (a)	-
• bei 6 Monaten	74,2 [62,8; 82,5]	64,9 [54,6; 73,4] (b)		56,7 [48,2; 64,3]	43,4 [34,7; 51,8] (b)	-
• bei 12 Monaten	66,4 [54,3; 76,0]	50,4 [34,3; 64,4]		29,5 [21,4; 38,1]	31,3 [23,0; 40,0]	-
• bei 15 Monaten	-	NA		-	20,0 [11,7; 29,9]	-
• bei 18 Monaten	54,5 [38,0; 68,3]	-		21,3 [13,6; 30,0]	14,6 [6,8; 25,2]	-
25%-Perzentile (Monate) [95%-KI]	5,62 [2,79; 13,73]	5,5 [3,7; 7,4]		2,89 [2,46; 4,30]	3,6 [3,0; 3,8]	-
Mediane PFS (Monate) [95%-KI]	18,40 [15,21; NA]	NA [9,2; NA]	3,0 [2,6; 4,3]	6,97 [5,65; 8,67]	6,1 [5,4; 7,4]	-
75%-Perzentile (Monate) [95%-KI]	NA [18,40; NA]	NA		14,09 [11,07; NA]	11,1 [9,2; NA]	-
(a) PFS-Rate bei 4 Monaten (b) PFS-Rate bei 8 Monaten * Spannweite; retrospektive Datenerhebung **Nur Pemetrexed-Monotherapie, retrospektive Datenerhebungen. Statistische Methode zur Berechnung der Perzentilen und 95%-Konfidenzintervalle: PROC LIFETEST Die PFS-Raten (Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient bis zum angegebenen Zeitpunkt kein Ereignis hat) sind den entsprechenden Kaplan-Meier-Schätzungen entnommen. Die Konfidenzintervalle für die Schätzungen wurden nach Greenwood berechnet. NA: nicht auswertbar.						
Quellen: Novartis Clinical Development. Ceritinib (LDK378) ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer Appendix 1. D120 response statistical outputs for Clinical Aspects - Study CLDK378X2101 data. Datenschnitt: 14.04.2014; Novartis Pharma GmbH. Zykadia® (Ceritinib) LDK378 150 mg Hard Capsules. ALK-positive Non-small cell Lung Cancer Response to CHMP D180 List of Outstanding Issues on Clinical Aspects. CHMP response (final). 2015 Jan 14. Datenschnitt: 13.08.2014; Novartis Clinical Development. LDK378/Ceritinib/Zykadia® CLDK378A2203. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer. Full Clinical study Report. Datenschnitt: 27.06.2014. Shaw et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med 2013; 368:2385-2394. Berge et al. Clinical Benefit From Pemetrexed Before and After Crizotinib Exposure and From Crizotinib Before and After Pemetrexed Exposure in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer. 2013; 14(6): 636–643. Lee et al. Anaplastic lymphoma kinase translocation: A predictive biomarker of pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2011;6: 1474–1480. Lee et al. Favorable clinical outcomes of pemetrexed treatment in anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 79 (2013) 40– 45. Shaw et al. Pemetrexed-based chemotherapy in patients with advanced, ALK-positive non-small cell lung cancer. Annals of Oncology 24: 59–66, 2013.						

X2101

Bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt (n=246), lag das mediane PFS bei 9,03 Monaten. Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts ereigneten sich 146 Events (54,3%) und 100

Zensierungen (40,7%). Die geschätzte 12-Monats-PFS-Rate für alle Patienten war 39,3%. Das PFS unterschied sich signifikant zwischen Patienten mit (n=163) und ohne Crizotinib-Vorbehandlung (n=83): 6,93 Monate versus 18,40 Monate (Abbildung 18). Vergleichbare Ergebnisse zeigte die Auswertung des Endpunktes PFS bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC (n=256). Das PFS unterschied sich auch bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC signifikant zwischen Patienten mit ALK-Inhibitor-Vorbehandlung (n=163) und ALK-Inhibitor-naiven Patienten (n=83): 6,97 Monate versus 18,40 Monate (Abbildung 19).

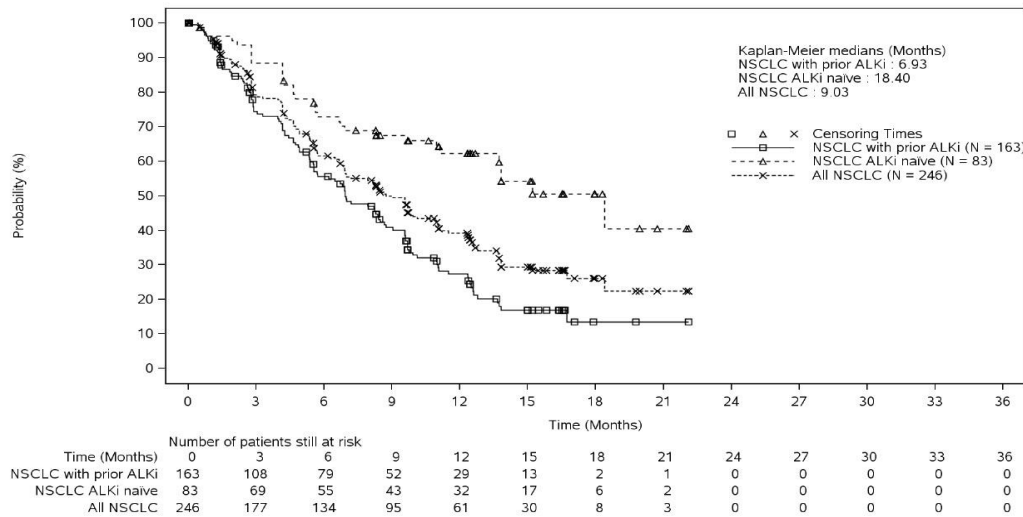


Abbildung 18 Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben in der Studie X2101 unter der Behandlung mit Ceritinib für alle Patienten (n=246) und die Subgruppen mit (n=163) und ohne Crizotinib-Vorbehandlung (n=83) bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt.

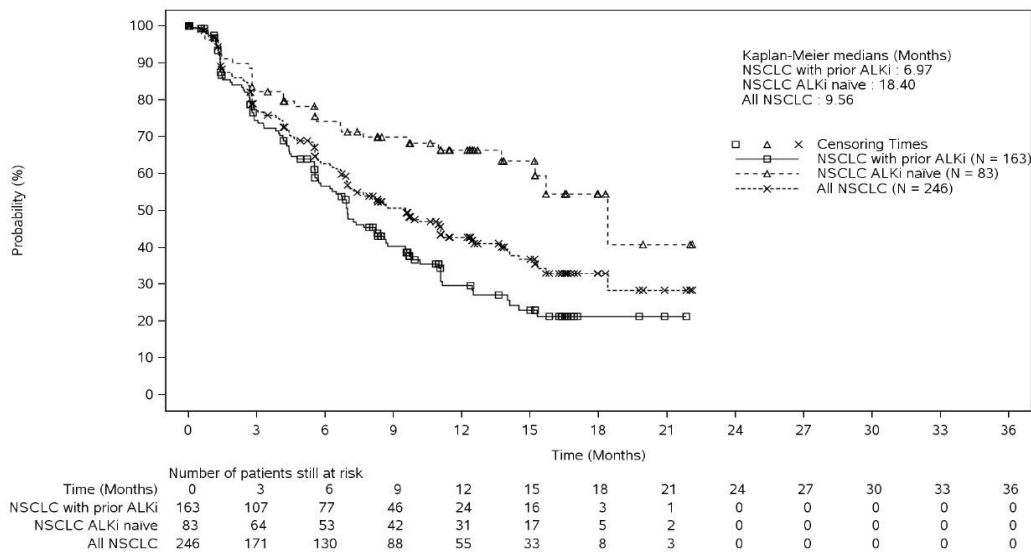


Abbildung 19 Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben in der Studie X2101 unter Behandlung mit Ceritinib für alle Patienten (n=246) und die Subgruppen mit (n=163) und ohne Crizotinib-Vorbehandlung (n=83) bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC.

A2201

Bei der Auswertung aller Patienten (n=140) zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts am 26.2.2014 und Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt, lag das mediane PFS bei 5,7 Monaten. Die geschätzte 8-Monats-PFS-Rate war 36,3% (Abbildung 20). Vergleichbare Ergebnisse zeigte die Auswertung des Endpunktes PFS bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC (n=140, Abbildung 21).

D180-Response-Update für A2201 (Datenschnitt am 13.08.2014)

Das mediane PFS lag bei 5,7 Monaten für Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt und 6,1 Monaten bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC.

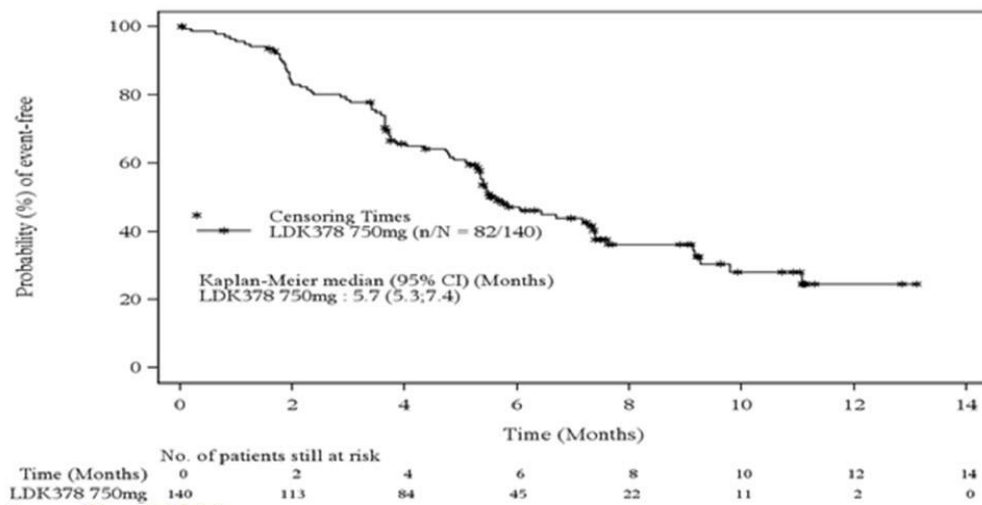


Abbildung 20 Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben in der Studie A2201 unter Behandlung mit Ceritinib (n=140) bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt.

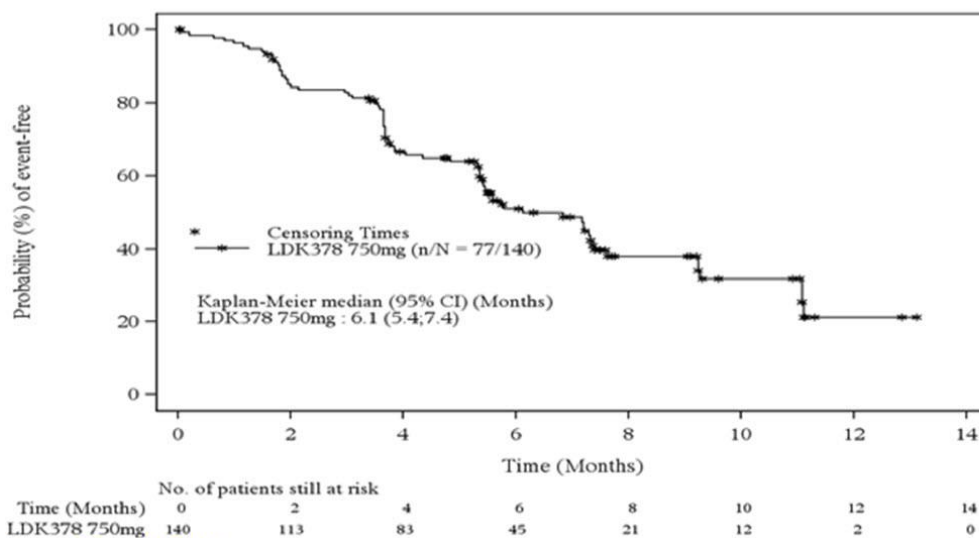
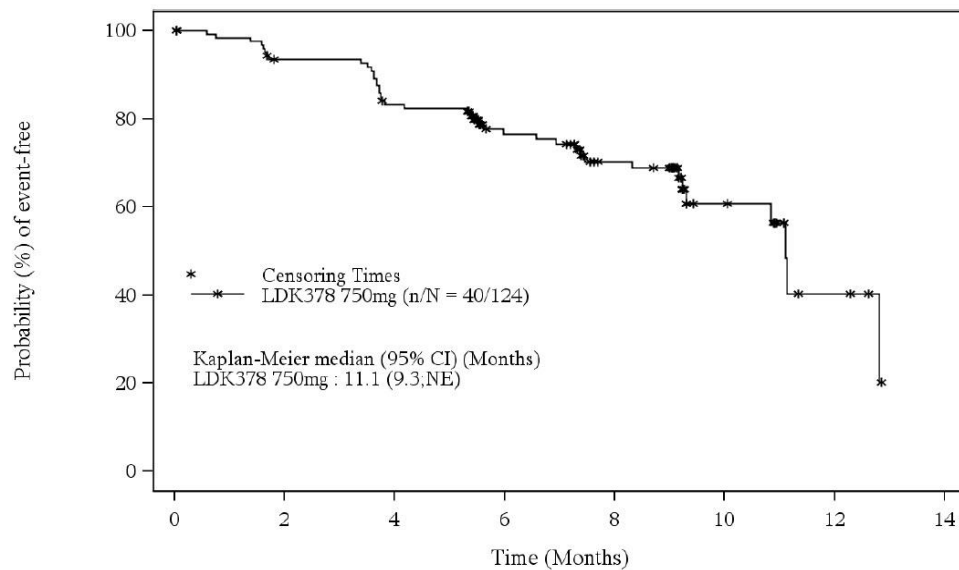


Abbildung 21 Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben in der Studie A2201 unter Behandlung mit Ceritinib (n=140) bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC.

A2203

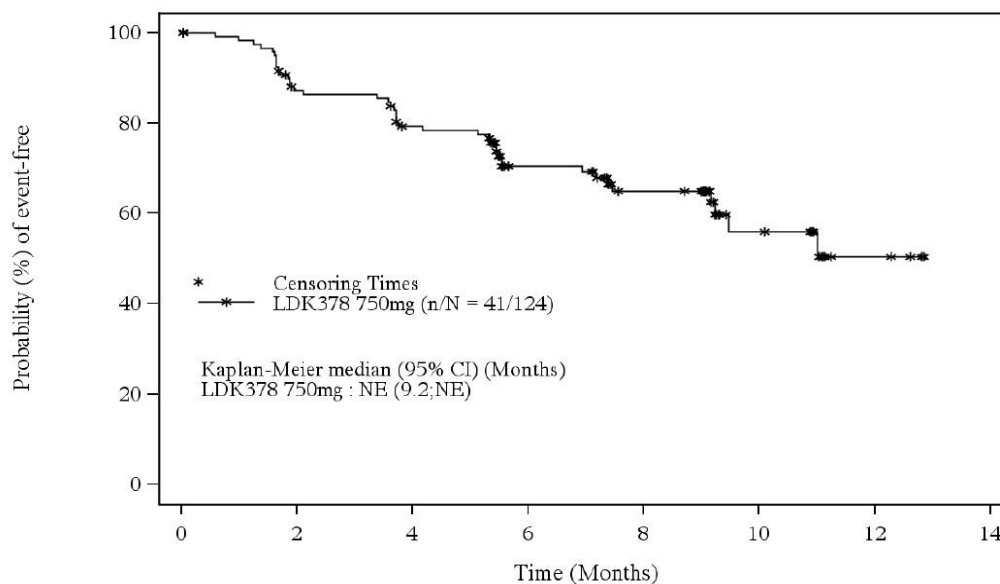
Bei der Auswertung aller Patienten sowie Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt (n=124), lag das mediane PFS bei 11,1 Monaten [95%-KI: 9,3; N.A. Monate]. Die geschätzte 12-Monats-PFS-Rate war 40,3% [95%-KI: 19,7%; 60,2%] (Abbildung 22). Bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC war zum Zeitpunkt des Datenschnitts das mediane PFS noch nicht erreicht [95%-KI 9,2 Monate; N.A.]. 83 Patienten (66,9%) wurden zensiert, inklusive 68 Patienten (54,8%), die zum Zeitpunkt des Datenschnitts weiterhin ohne Ereignis an der Studie teilnahmen (Abbildung 23). Da die Mehrheit der Patienten (62,1% bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt und 54,8% bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC) zum Zeitpunkt des

Datenschnitts weiterhin noch ohne Ereignis an der Studie teilnehmen, müssen die vorläufigen Ergebnisse für den Endpunkt PFS derzeit noch zurückhaltend interpretiert werden.



Time (Months)	0	2	4	6	8	10	12	14
No. of patients still at risk	124	111	98	67	47	15	4	0

Abbildung 22 Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben in der Studie A2203 unter Behandlung mit Ceritinib (n=124) bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt.



Time (Months)	0	2	4	6	8	10	12	14
No. of patients still at risk	124	100	88	56	41	15	4	0

Abbildung 23 Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben in der Studie A2203 unter Behandlung mit Ceritinib (n=124) bei Endpunkt-Erhebung durch BIRC.

Ergebnisse für die zweckmäßige Vergleichstherapie und historischer Vergleich:

Bei Endpunkt-Erhebung durch unabhängige radiologische Bewertung lag das PFS in der Studie PROFILE 1007 unter Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed bei 3,0 Monaten [95%-KI: 2,6 Monate; 4,3 Monate], wobei sich ein leichter Vorteil für die Behandlung mit Pemetrexed gegenüber Docetaxel zeigte: 4,2 Monate versus 2,6 Monate (1, 3). Drei retrospektive Untersuchungen wiesen ein medianes PFS für Pemetrexed bei nicht-Crizotinib-vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC von 9,2, 4,0 und 4,4 Monaten auf (9-11).

Ein ähnliches Ergebnis zeigte eine retrospektive Studie bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten: das mediane PFS unter Therapie mit Pemetrexed lag bei 3 Monaten [Spannweite: 0,5-13 Monate] (7).

Aus der Zusammenschau der Ergebnisse wird deutlich, dass Patienten unter Therapie mit Ceritinib einen deutlich längeren PFS-Zeitraum erreichen können im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies gilt sowohl für Crizotinib-naive als auch für Crizotinib-vorbehandelte Patienten. Insbesondere für Crizotinib-vorbehandelte Patienten, die sich bereits in einem weiter fortgeschrittenem Erkrankungsstadium in einer palliativen Behandlungssituation befinden, ist dies als dramatische Verbesserung der Behandlungssituation zu bewerten.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass es sich bei den Analysen für Ceritinib um Zwischenauswertungen handelt und zum Auswertungszeitpunkt noch eine bedeutende Zahl von Patienten ohne PFS-definierendes Ereignis an der Studie teilnahm. Daher sind die Ergebnisse noch als vorläufig zu betrachten und tendenziell werden noch längere PFS-Zeiträume für die Endauswertung erwartet.

4.3.2.3.3.4 Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Gesamtüberleben (OS)“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
X2101	Zeitraum vom Datum der Einnahme der ersten Dosis LDK378 bis zum Tod jeglicher Ursache.
A2201	Zeitraum vom Datum der Einnahme der ersten Dosis LDK378 bis zum Tod jeglicher Ursache.
A2203	Zeitraum vom Datum der Einnahme der ersten Dosis LDK378 bis zum Tod jeglicher Ursache.
PROFILE 1007	Zeit (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeder Todesursache.
Ou 2014	Nicht in der Publikation berichtet. Da die Patienten aus den PROFILE 1005 / 1001 Studie stammen, wie die Definition aus dem Nutzendossier für Crizotinib angegeben: „Die Überlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren“.
Lee 2013*	Von Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Tod.
Falls kein Ereignis auftrat oder bei fehlender Follow-up-Information erfolgte eine Zensurierung zum letzten Zeitpunkt, an dem der Patient nachweislich am Leben war (Zeitpunkt des letzten Kontakts).	
*Aufgrund der maßgeblich unterschiedlichen Definition wird die Studie im Weiteren für den Endpunkt OS nicht betrachtet.	

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.

Tabelle 4-37 Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben (OS)“ in weiteren Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
X2101	nein	nicht zutreffend	ja	ja
A2201	nein	nicht zutreffend	ja	ja
A2203	nein	nicht zutreffend	ja	ja
PROFILE 1007	nein	ja	ja	nein
Ou 2014	nein	nicht zutreffend	ja	nein

Studien zu Ceritinib

Die Angaben zum Endpunkt OS wurden vom Prüfarzt erhoben. Somit war der Endpunkt-Erheber für diesen Endpunkt nicht verblindet. Ein Verzerrungspotential durch die fehlende Verblindung ist jedoch nicht gegeben, da der Endpunkt OS keiner subjektiven Bewertung des Endpunkt-Erhebers unterliegt.

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gibt es nicht.

Studien für den historischen Vergleich

PROFILE 1007: Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten in die Analyse eingehen. Folgende Punkte führen jedoch zu einem Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS: Im Rahmen des Studiendesigns war es den Patienten im Chemotherapie-Arm möglich, bei Progression auf eine Behandlung mit Crizotinib zu wechseln. Dieses Crossover von Patienten im Chemotherapiearm nach Erreichen des Endpunkts PFS stellt sich wie folgt dar: Zum Analysezeitpunkt waren 108 (62%) Patienten nach Progression der Erkrankung in die Studie PROFILE 1005 aufgenommen worden, um Crizotinib zu erhalten. Daraus resultiert eine potentielle Überschätzung des OS für den Chemotherapie-Arm. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gibt es nicht.

Ou 2014: Retrospektive Untersuchung von Patienten, die mit Crizotinib oder anderen Therapien behandelt wurden und zuvor in der PROFILE 1001 oder PROFILE 1005 Studie Crizotinib als Zweitlinientherapie erhielten und darunter eine Progression entwickelten. Die Endpunkt-Erhebung wird in der Publikation nicht genauer beschrieben, daher kann keine Aussage über Verblindung gemacht werden. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist potentiell nicht gegeben; es erfolgte keine Randomisierung, die weitere Therapie nach Progression unter Crizotinib war eine patientenindividuelle, klinische Entscheidung. Es gibt keine genaue Angabe zur Art der Vergleichstherapie („subsequent systemic treatment“). Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gibt es in der Publikation nicht.

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 K Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS).

Studie	Crizotinib-naive Patienten			Crizotinib-vorbehandelte Patienten		
	X2101	A2203	PROFILE 1007	X2101	A2201	Ou 2014
Patientenzahl (n)	83	124	174	163	140	37

Anzahl der Ereignisse (%)	16 (19,3)	13 (10,5)	47 (27,0)	63 (38,7)	39 (27,9)	37 (100)
Anzahl der Zensierungen (%)	67 (80,7)	111 (89,5)		100 (61,3)	101 (72,1)	0
• Lebt und weist ein adäquates Follow-up auf	58 (69,9)	110 (88,7)		73 (44,8)	100 (71,4)	0
• Lost-to-Follow-up	9 (10,8)	1 (0,8)		27 (16,6)	1 (0,7)	-
Kaplan-Meier Schätzer OS-Rate (%) [95% KI]						
• bei 3 Monaten	95,1 [87,6; 98,1]	95,1 ^(a) [89,4; 97,8]		88,0 [81,8; 92,2]	87,7 [81,0; 92,2] ^(a)	
• bei 6 Monaten	91,5 [82,9; 95,8]	91,0 ^(b) [83,7; 95,1]		80,7 [73,6; 86,1]	76,9 ^(b) [68,9; 83,7]	
• bei 12 Monaten	83,0 [72,4; 89,8]	81,5 [64,8; 90,8]	72	67,2 [58,9; 74,1]	54,9 [38,5; 68,6]	23,9 ^(d) [13,3; 36,1]
• bei 18 Monaten	79,6 [66,5; 88,0]	NA ^(c)		47,5 [36,4; 57,8]	0 ^(c)	
• bei 24 Monaten	NA	-		40,7 [25,4; 55,4]	-	
25%-Perzentile (Monate) [95%-KI]	18,40 [10,97; NA]	NA [11,1; NA]		6,97 [5,82; 10,05]	8,2 [6,9; 9,8]	
Medianes OS (Monate); [95%-KI]	NA [19,61; NA]	NA	22,8	16,72 [14,78; NA]	14,0 [10,3; 14,0]	5,4 ^(e) [3,8; 12,3]
75%-Perzentile (Monate) [95%-KI]	NA	NA		NA	14,0 [NA; NA]	
(a) OS-Rate bei 4 Monaten (b) OS-Rate bei 8 Monaten (c) OS-Rate bei 15 Monaten (d) 12-Monats-Überlebensrate für Crizotinib-vorbehandelte Patienten unter jeglicher systemischer Therapie außer Crizotinib oder best supportive care (e) Gesamtüberleben für Crizotinib-vorbehandelte Patienten unter jeglicher systemischer Therapie außer Crizotinib						
Statistische Methode zur Berechnung der Perzentilen und 95%-Konfidenzintervalle: PROC LIFETEST. Die OS-Raten (Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient bis zum angegebenen Zeitpunkt kein Ereignis hat) sind den entsprechenden Kaplan-Meier-Schätzungen entnommen. Die Konfidenzintervalle für die Schätzungen wurden nach Greenwood berechnet. NA: noch nicht berechenbar.						
Quellen: Novartis Clinical Development. Ceritinib (LDK378) ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer Appendix 1. D120 response statistical outputs for Clinical Aspects - Study CLDK378X2101 data. Datenschnitt: 14.04.2014; Novartis Clinical Development. Ceritinib/LDK378/Zykadia® CLDK378A2201. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib. Full Clinical Study Report. Datenschnitt: 26.02.2014; Novartis Clinical Development. LDK378/Ceritinib/Zykadia® CLDK378A2203. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer. Full Clinical study Report. Datenschnitt: 27.06.2014. Shaw et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med 2013; 368:2385-2394. Ou et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. Annals of Oncology 2014; 25:415-422.						

X2101

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (14.04.2014) wurden insgesamt 79 Todesfälle berichtet. Das mediane OS betrug 20,01 Monate. Insgesamt 167 Patienten (65,2%) wurden bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, davon 131 Patienten (51,2%), die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben waren und 36 Patienten (14,1%), die vorzeitig aus der Beobachtung fielen

(„lost to follow up“). Da insgesamt 51,2% der Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch in der Studie waren, müssen die vorläufigen Ergebnisse zum Endpunkt OS für alle Patienten derzeit noch zurückhaltend interpretiert werden (Abbildung 24).

Die Subgruppe der Crizotinib-vorbehandelten Patienten wies ein medianes OS von 16,72 Monaten auf. Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts traten 63 Ereignisse (38,7%) und 100 Zensurierungen (61,3%) auf. 73 Patienten (44,8%) waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben und nahmen weiterhin an der Studie teil. Bei den Patienten, die nicht mit einem ALK-Inhibitor vorbehandelt wurden, konnte die mediane Zeit des OS noch nicht berechnet werden, da zum Zeitpunkt des Datenschnitts die meisten Patienten noch an der Studie teilnahmen. In dieser Patientengruppe wurden 67 Patienten (80,7%) zensiert, davon 58 Patienten (69,9%), die weiterhin an der Studie teilnahmen. Die Wahrscheinlichkeit 18 Monate nach Studienbeginn noch am Leben zu sein lag bei 79,6%.

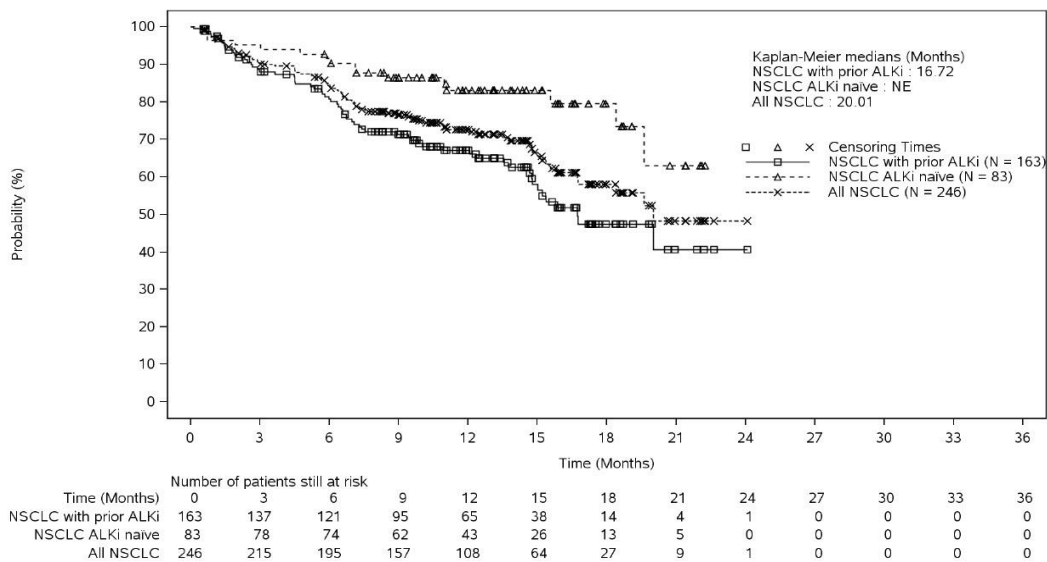


Abbildung 24 Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in Studie X2101 unter Behandlung mit Ceritinib für alle Patienten (n=246) und die Subgruppen der Crizotinib-vorbehandelten (n=163) und Crizotinib-naiven Patienten (n=83).

A2201

Bis zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts (26.02.2014) wurden 39 Todesfälle berichtet. Das mediane OS betrug 14 Monate. Insgesamt 101 Patienten (72,1%) wurden bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, davon 100 Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben waren und ein Patient, der vorzeitig aus der Beobachtung fiel („lost to follow up“). Da insgesamt 71,4% der Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch in der Studie waren, müssen die vorläufigen Ergebnisse zum Endpunkt OS derzeit noch zurückhaltend interpretiert werden (Abbildung 25).

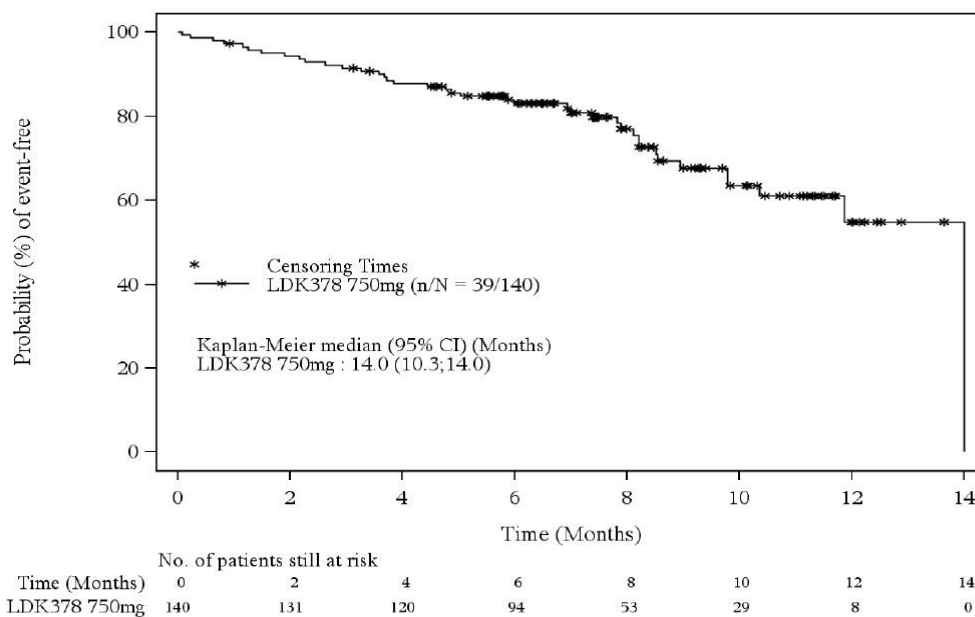


Abbildung 25 Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Studie A2201 unter Behandlung mit Ceritinib für alle Patienten (n=140).

A2203

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (27.06.2014) wurden 13 Todesfälle berichtet. Das mediane OS konnte noch nicht berechnet werden, da die meisten Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert wurden: 111 Patienten (89,5%) wurden insgesamt zensiert; davon 110 Patienten, die weiterhin an der Studie teilnahmen und ein Patient, der vorzeitig aus der Beobachtung ausschied („lost to follow up“). Die 8-Monats-OS-Rate (entspricht der Wahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt 8 Monate nach Einnahme der ersten Dosis Ceritinib noch am Lebens zu sein) war 91,0% und die 12-Monats-OS-Rate lag bei 81,5%. Da die Mehrheit der Patienten (88,7%) zum Zeitpunkt des Datenschnitts weiterhin an der Studie teilnahmen, sollten die Ergebnisse der Zwischenauswertung noch zurückhaltend interpretiert werden (Abbildung 26).

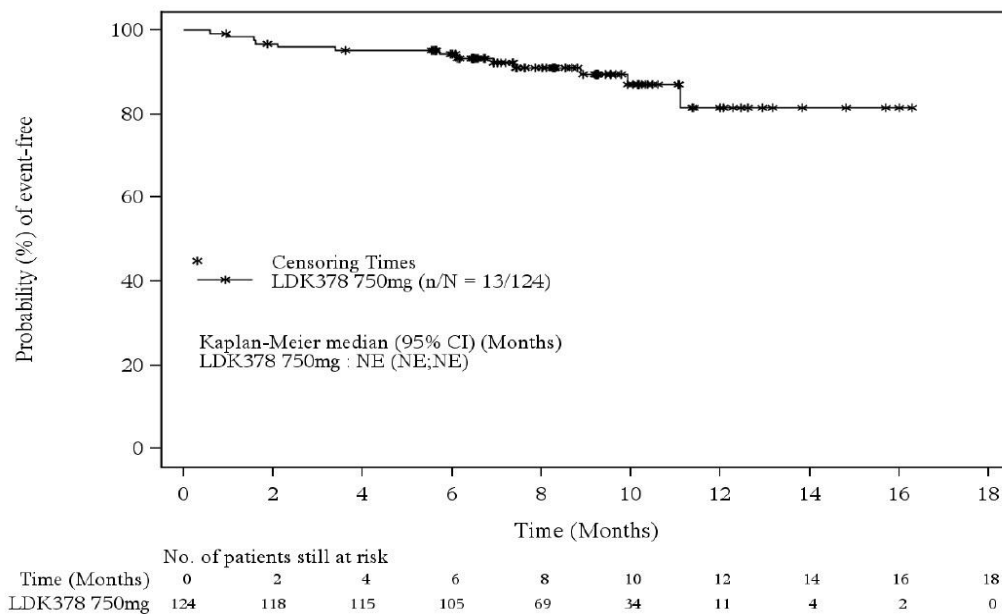


Abbildung 26 Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in der Studie A2203 unter der Behandlung mit Ceritinib für alle Patienten (n=124).

Ergebnisse für die zweckmäßige Vergleichstherapie und historischer Vergleich:

Das Gesamtüberleben unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetacel oder Pemetrexed lag in der Studie PROFILE 1007 bei 22,8 Monaten. Allerdings ist, wie bereits oben beschrieben, eine Verzerrung dieses Ergebnisses durch das angewandte Studiendesign anzunehmen. 62% der Patienten in der Chemotherapie-Gruppe wechselten nach Progression die Studie, um Crizotinib zu erhalten. Für die Analyse des Gesamtüberlebens zählte jedoch die ursprüngliche Gruppenzuteilung der Randomisierung. Dies ist ein bekanntes Problem der Analyse des Gesamtüberlebens in Crossover-Design-Studien. Im Allgemeinen wird dieses Studiendesign bei progredienten Erkrankungen als grundsätzlich kritisch betrachtet, da der Zustand des Patienten zu Beginn der ersten Behandlung nicht mit dem Zustand bei Beginn der zweiten Behandlung identisch ist (68).

Desweiteren ist zu berücksichtigen, dass die Operationalisierung des Endpunktes OS in der PROFILE 1007 Studie nicht mit der Operationalisierung der OS in den Ceritinib-Studien identisch ist. In der PROFILE 1007 Studie wird die Zeit bereits ab der Randomisierung gezählt, während in den Ceritinib-Studien erst ab der ersten Einnahme der Studienmedikation gezählt wird. Daraus resultiert ebenfalls eine systematische Überschätzung der OS für die zweckmäßige Vergleichstherapie, sowie eine systematische Unterschätzung des Vorteils von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezogen auf den Endpunkt OS.

Eine retrospektive Follow-up Analyse der Patienten der Studien PROFILE 1001 und PROFILE 1005 untersuchte das Gesamtüberleben bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten

(8). Das mediane Gesamtüberleben für Crizotinib-vorbehandelten Patienten, die von Crizotinib auf eine andere systemische Therapie wechselten, lag bei 5,4 Monaten (Tabelle 4 L).

Tabelle 4 L Medianes Gesamtüberleben bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten und Weiterbehandlung mit Crizotinib oder Wechsel auf eine andere Therapie (Ou et al. 2014).

	Gesamt (n=194)	Weiterbehandlung mit Crizotinib (n=120)	Wechsel auf eine andere systemische Therapie* (n=37)	Keine weitere Therapie (n=37)
Medianes Gesamtüberleben in Monaten [95%-KI]	8,9 [7,2; 16,4]	16,4 [14,5; NR]	5,4 [3,8; 12,3]	2,2 (1,1; 3,8]

* Die Art der Chemotherapie wird in der Publikation nicht näher angegeben.

Unter Berücksichtigung aller Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben von Patienten mit ALK-positivem NSCLC werden im Folgenden nochmals tabellarisch die relevanten Ergebnisse für die Chemotherapie der PROFILE-Studien ergänzend im Vergleich zu Ceritinib dargestellt (**Tabelle 4 M**). Daraus leitet sich ein deutlicher Vorteil von Ceritinib versus zweckmäßige Vergleichstherapie für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC ab. Auch gegenüber BSC kann für den Endpunkt OS ein Vorteil von Ceritinib gezeigt werden (2,2 Monate unter BSC versus 16,7 Monaten in X2101 und 14,0 Monaten in A2201).

Tabelle 4 M Gegenüberstellung des Gesamtüberlebens unter Ceritinib versus Chemotherapie / zweckmäßiger Vergleichstherapie anhand der verfügbaren Evidenz.

Gesamtüberleben (Monate; 95%-Konfidenzintervall)	Ceritinib		Chemotherapie-Arm
	X2101	A2201	PROFILE 1001 und 1005 (Ou 2014)
Crizotinib-vorbehandelte Patienten	X2101	A2201	PROFILE 1001 und 1005 (Ou 2014)
Medianes Gesamtüberleben (Monate; 95%-KI)	16,72 [14,78; NA]	14,0 [10,3; 14,0]	5,4 ^a [3,8; 12,3]
12-Monats-Überlebensrate (%; 95%-KI)	67,2 [58,9; 74,1]	54,9 [38,5; 68,6]	23,9 ^b [13,3; 36,1]
Crizotinib-naive Patienten	X2101	A2203	PROFILE 1007 (Shaw 2013)
Medianes Gesamtüberleben (Monate; 95%-KI)	NA [19,61; NA]	NA [NA; NA]	22,8 ^c
12-Monats-Überlebensrate (%; 95%-KI)	83,0 [72,4; 89,8]	81,5 [64,8; 90,8]	72 ^c
^a Gesamtüberleben für Crizotinib-vorbehandelte Patienten unter jeglicher systemischer Therapie außer Crizotinib			
^b 12-Monats-Überlebensrate für Crizotinib-vorbehandelte Patienten unter nicht näher differenzierter systemischer (außer Crizotinib) oder best supportive care			

^c Gesamtüberleben und 12-Monats-Überlebensrate für Crizotinib-naive Patienten unter zweckmäßiger Vergleichstherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

4.3.2.3.3.5 Endpunkt Lungenkrebs-spezifische und behandlungsbedingte Symptome mittels EORTC-QLQ-LC13 und LCSS– 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 4-38: Operationalisierung von „spezifische Krankheitssymptomatik“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
A2201	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des EORTC-QLQ- LC13 gegenüber Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mittlere Abweichung der absoluten Werte gegenüber Studienbeginn zu allen Erhebungszeitpunkten. • Veränderung des LCSS gegenüber Studienbeginn <ul style="list-style-type: none"> ○ Mittlere Abweichung der absoluten Werte gegenüber Studienbeginn zu allen Erhebungszeitpunkten. ○ Anteil von Patienten mit Verbesserung im Studienverlauf
A2203	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des EORTC-QLQ- LC13 gegenüber Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mittlere Abweichung der absoluten Werte gegenüber Studienbeginn zu allen Erhebungszeitpunkten. • Veränderung des LCSS gegenüber Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mittlere Abweichung der absoluten Werte gegenüber Studienbeginn zu allen Erhebungszeitpunkten. ○ Anteil von Patienten mit Verbesserung im Studienverlauf
PROFILE 1007	<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Änderung des EORTC QLQ-LC13 (und 95 % -Konfidenzintervall) der absoluten Scores im Vergleich zum Ausgangswert
<p>Der mobilitätsspezifische EORTC QLQ-LC13-Fragebogen ergänzt den QLQ-C30-Fragebogen um Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Effekte. Das Lungenkrebs-Modul beinhaltet eine Skala, die die Dyspnoe mit mehreren Einzelfragen erfasst („multi-item“ Skala) und neun Einzelfragen (Einzel-Items) zur Erhebung von Schmerz, Husten, trockenem Mund, Dysphagie, peripherer Neuropathie, Alopezie und Hämoptyse.</p> <p>Die LCSS (Lung Cancer Symptom Scale) basiert auf einer Erhebung der Symptome des vorherigen Tages und beinhaltet neun Fragen: sechs zu den Hauptsymptomen des Lungenkrebses (Appetitverlust, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Hämoptyse und Schmerz) und drei zusammenfassende Fragen zum generellen, symptombedingten Leiden, zur Beeinflussung der Aktivität und zur allgemeinen Lebensqualität. Zusätzlich können die Summenwerte LCSS Gesamtwert und mittlerer Symptomlast-Index gebildet werden. Die LCSS nutzt ebenfalls eine 100mm VAS, auf der Werte von 0 bis 100 die Intensität der Antwort abbilden. Dabei repräsentiert der Wert 0 die geringste Symptomausprägung (d.h. den bestmöglichen Zustand) und 100 die stärkste Ausprägung (d.h. den schlechtestmöglichen Zustand).</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte für alle Fragebögen:</u> Tag 1 des ersten Zyklus (28 Tage), Tag 1 des zweiten Zyklus, Tag 1 des dritten Zyklus und nachfolgend am ersten Tag jedes zweiten Zyklus.</p>	

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.

Tabelle 4-39 Bewertung des Verzerrungspotenzials für „spezifische Krankheitssymptomatik“ in weiteren Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
A2201	nein	nicht zutreffend	ja	ja
A2203	nein	nicht zutreffend	ja	ja
PROFILE 1007	nein	ja	ja	ja

Studien zu Ceritinib

Es wurden der Lungenkrebs-spezifische Fragebogen der EORTC (“European Organization for Research and Treatment of Cancer”; EORTC-QLQ-LC13; Version 1.0) zur Erhebung der patientenrelevanten Krankheitssymptome angewandt. Die Lungenkrebs-Symptom-Skala (Lung Cancer Symptom Scale; LCSS) wurde zur krankheitsspezifischen Messung der physischen Befindlichkeit und körperlichen Funktion zusätzlich angewendet. Alle angewandten Fragebögen sind als verlässliche und valide Messinstrumente bekannt und werden häufig im Rahmen von klinischen Studien bei Patienten mit Lungenkrebs verwendet. Die Fragebögen wurden in der jeweiligen lokalen Sprache des Patienten zur Verfügung gestellt; die Erhebung erfolgte vor jeglicher Intervention durch den Prüfarzt, inklusive der Durchführung von Tests und Behandlungen oder der Entgegennahme von Untersuchungsergebnissen, um eine Verzerrung der Perspektive des Patienten zu vermeiden. Die Patienten hatten ausreichend Zeit die Fragen zu beantworten. Alle Fragebögen wurden anschließend auf ihre Vollständigkeit überprüft. Die Antworten sowie ggf. zusätzliche Angaben (Nebenbemerkungen) des Patienten wurden vom Prüfarzt gesichtet und auf das Vorkommen eines unerwünschten Ereignisses (UE) oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) geprüft. Eine Verblindung der Endpunkt-Erhebung ist daher nicht gegeben. Die Auswertung der Fragebogen-Ergebnisse des EORTC-QLQ-LC13 und LCSS erfolgte jeweils auf Basis aller Patienten, für die ein komplettierter Fragebogen zu Studienbeginn und ein komplettierter Fragebogen an mindestens einem der nachfolgenden Erhebungszeitpunkte vorlagen (FAS).

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gibt es nicht.

Studie für den historischen Vergleich (PROFILE 1007)

Es wurde ebenfalls der EORTC Lungenkrebs-spezifische Fragebogen (QLQ-LC13; Version 1.0) zur Erhebung der patientenrelevanten Krankheitssymptome angewandt. Die LCSS wurde nicht angewandt. Die Endpunkt-Erhebung war nicht verblindet.

Potentielle das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte oder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung werden nicht berichtet. (12)

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.

Ergebnisse für die Auswertung der LCSS

Tabelle 4 N Ausgangswerte und mittlere Veränderung zu Studienbeginn für Lung Cancer Symptom Scale in A2201 und A2203.

LCSS-Parameter	Crizotinib-naive Patienten A2203			Crizotinib-vorbehandelte Patienten A2201		
	Patienten- zahl (n)	Mittlerer Ausgangswert (SD)	Mittlere Veränderung zu Studienbeginn [95%-KI]	Patienten- zahl (n)	Mittlerer Ausgangswert (SD)	Mittlere Veränderung zu Studienbeginn [95%-KI]
LCSS Gesamtscore *†	116	34,4 (20,24)	-7,77 [-9,95; -5,60]	129	32,0 (19,14)	-3,26 [-5,39; -1,12]
Mittlerer Symptomlast-Index *†	118	30,1 (18,95)	-7,50 [-9,53; -5,47]	129	27,7 (16,89)	-3,18 [-5,11; -1,26]
Allgemeine Lebensqualität †	117	44,4 (27,67)	-5,14 [-8,61; -1,67]	130	42,4 (30,33)	-1,69 [-5,08; 1,70]
Normaler Aktivitätsstatus †	118	44,3 (30,38)	-7,46 [-10,81; -4,10]	130	42,7 (31,19)	-0,57 [-4,21; 3,07]
Symptombedingtes Leiden †	119	40,9 (30,28)	-12,11 [-15,61; -8,60]	130	36,0 (32,50)	-7,33 [-10,52; 4,14]
Husten *†	121	32,4 (31,53)	-17,22 [-19,76; -14,68]	130	21,1 (26,54)	-5,48 [-7,96; -3,01]
Kurzatmigkeit *†	120	32,4 (30,44)	-8,50 [-11,73 -5,26]	130	32,2 (30,39)	-6,31 [-9,54; -3,07]
Schmerz *†	119	29,0 (30,40)	-12,07 [-15,12; -9,03]	130	30,4 (31,77)	-7,39 [-10,66; -4,13]
Appetitverlust	120	37,2 (28,19)	-2,58 [-6,24; 1,08]	130	33,2 (26,70)	2,11 [-1,35; 5,57]
Fatigue	120	44,0 (27,04)	-2,18 [-5,61; 1,25]	130	46,8 (26,20)	-1,23 [-4,91; 2,46]
Hämoptyse *†	119	4,5 (13,31)	-2,08 [-2,76; -1,39]	130	2,2 (8,02)	-0,51 [-0,94; -0,08]

LCSS: Lung Cancer Symptom Scale, SD: Standardabweichung
 *Für diese Parameter wurden signifikante Verbesserungen gegenüber Studienbeginn bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten erreicht.
 † Für diese Parameter wurden signifikante Verbesserungen gegenüber Studienbeginn bei Crizotinib-naiven Patienten erreicht.
 Die mittlere Abweichung zu Studienbeginn wurde mittel eines „repeated-measures mixed-effects“-Modell berechnet. Es

gingen die Daten von Zyklus 2 bis einschließlich 11 in die Berechnung ein.

Novartis Clinical Development. LDK378/Ceritinib/Zykadia® CLDK378A2203. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer. Full Clinical study Report.

Datenschnitt: 27.06.2014.

Novartis Clinical Development. Ceritinib/LDK378/Zykadia® Study CLDK378A2201 - Addendum 1 to Clinical Study Report. Datenschnitt: 26.02.2014.

Novartis. CLDK378A2201 Additional Analysis of PRO. Datenschnitt: 13.08.2014

Novartis. CLDK378A2203 Additional Analysis of PRO. Datenschnitt: 27.06.2014

Novartis. CLDK378A2201 - Additional analyses LCSS – Table 1. Datenschnitt 13.08.2014

Novartis. CLDK378A2203 - Additional analyses LCSS – Table 2_1. Datenschnitt 27.06.2014

A2201

Die Auswertung des LCSS-Fragebogens wurde im Rahmen des CSR der Studie A2201 wegen methodischer Schwierigkeiten bei der Erhebung nicht berichtet. In einer zusätzlichen Zwischenanalyse (Addendum 1 to Clinical Study Report, Erscheinungsdatum 12. Dezember 2014) sowie in weiteren Nachanalysen wurden jedoch die nachfolgend dargestellten Ergebnisse berichtet. Die Compliance der Patienten war den Fragebogen zu beantworten war hoch ($\geq 90\%$).

Insgesamt zeigte sich im Studienverlauf eine signifikante mittlere Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptome Schmerz, Husten, Kurzatmigkeit und Hämoptyse im Vergleich zu Studienbeginn. Auch der Gesamtscore und der mittlere Symptomlast-Index verbesserten sich signifikant im Studienverlauf gegenüber Studienbeginn.

Das Wasserfall-Diagramm für den LCSS-Gesamt-Score zeigt (Abbildung 27), dass die Mehrheit der Patienten (77,9%) im Studienverlauf eine Verbesserung der Lungenkrebs-Symptome aufwiesen („best change from baseline“ <0). Ähnliche hohe Ergebnisse zeigen sich für die Symptome Schmerz (70,7%), Kurzatmigkeit (72,1%) und Husten (66,7%) (Abbildung 28, Abbildung 29, Abbildung 30).

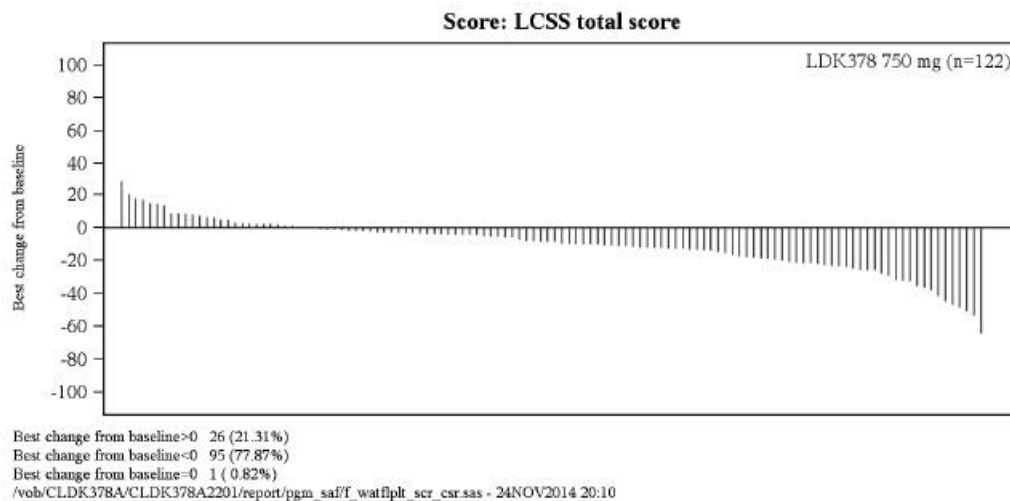


Abbildung 27 Wasserfall-Diagramm für den LCSS-Gesamt-Score. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten in Studie A2201.

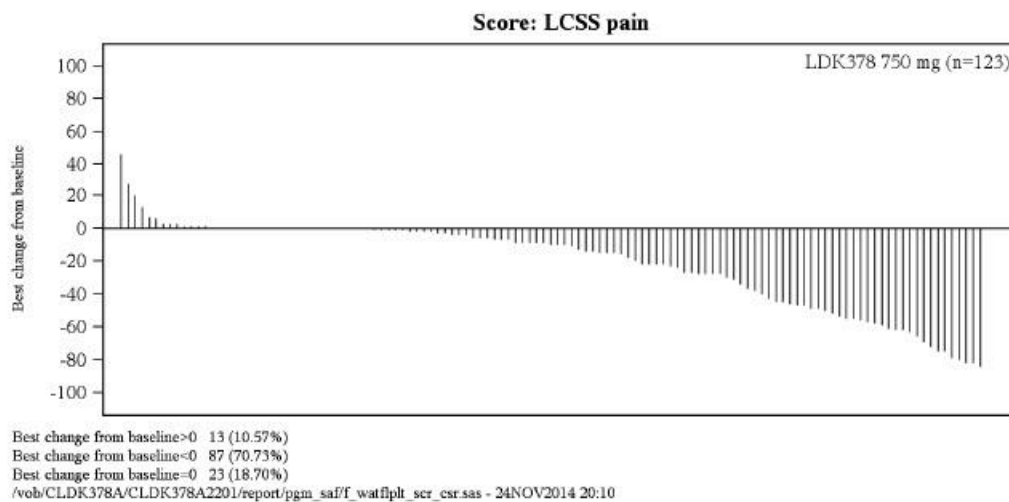


Abbildung 28 Wasserfall-Diagramm für Schmerz. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten in Studie A2201.

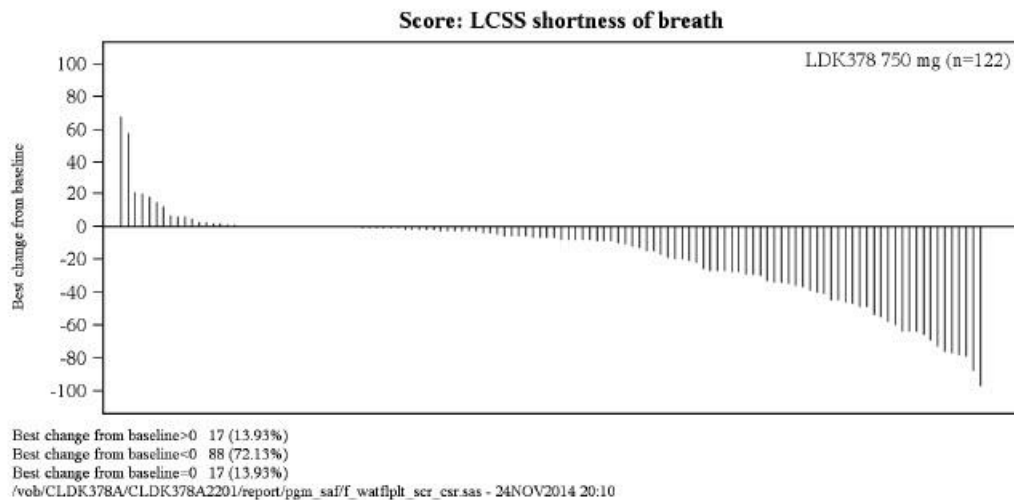


Abbildung 29 Wasserfall-Diagramm für Kurzatmigkeit. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten in Studie A2201.

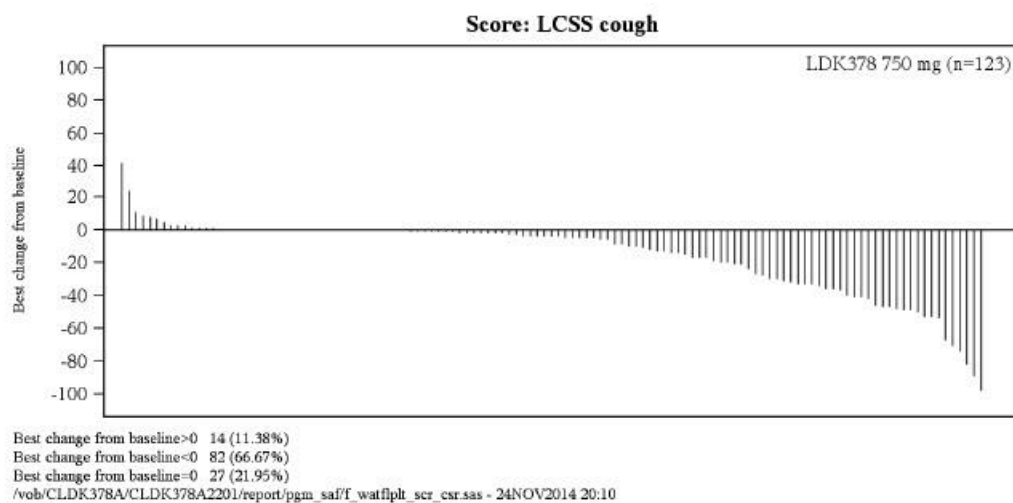


Abbildung 30 Wasserfall-Diagramm für Husten. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten in Studie A2201.

A2203

Die Ergebnisse der LCSS-Analyse für A2203 werden ergänzend für die Darstellung des Zusatznutzens von Ceritinib nachfolgend berichtet. Diese Ergebnisse bestätigen die Erkenntnisse für die Zielgruppe der Crizotinib-vorbehandelten Patienten.

Eine signifikante mittlere Verbesserung der spezifischen Lungenkrebs-Symptome Husten, Kurzatmigkeit und Hämoptyse zeigte sich konstant gegenüber Studienbeginn. Auch die Summenscores verbesserten sich alle signifikant gegenüber Studienbeginn.

Das Wasserfall-Diagramm für den LCSS-Gesamt-Score zeigt, dass die Mehrheit der Patienten (82,1%) im Studienverlauf eine Verbesserung der Lungenkrebs-Symptome aufwiesen („best change from baseline“ <0 , Abbildung 31). Ähnliche hohe Ergebnisse zeigen sich für die Symptome Schmerz (72,2%), Kurzatmigkeit (70,7%) und Husten (75,2%) (Abbildung 32, Abbildung 33, Abbildung 34).

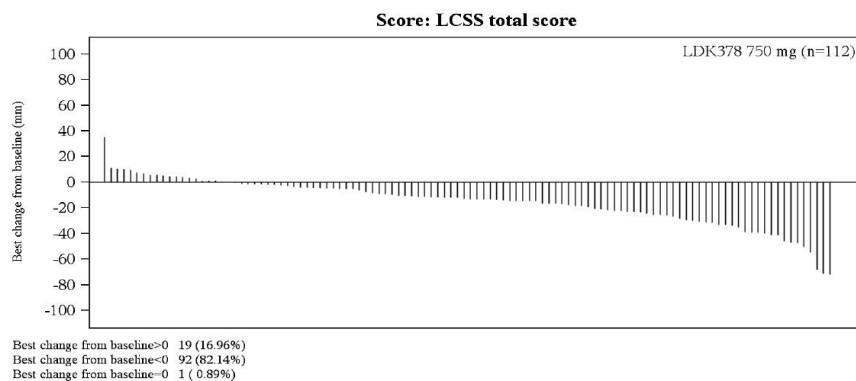


Abbildung 31 Wasserfall-Diagramm für den LCSS-Gesamt-Score. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten in Studie A2203.

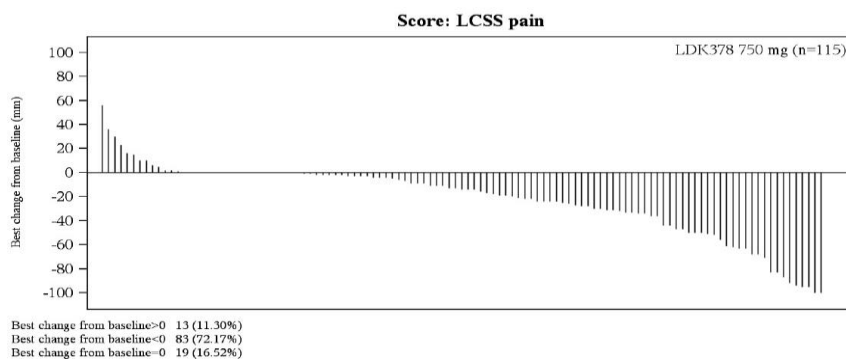


Abbildung 32 Wasserfall-Diagramm für den LCSS-Schmerz-Score. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten in Studie A2203.

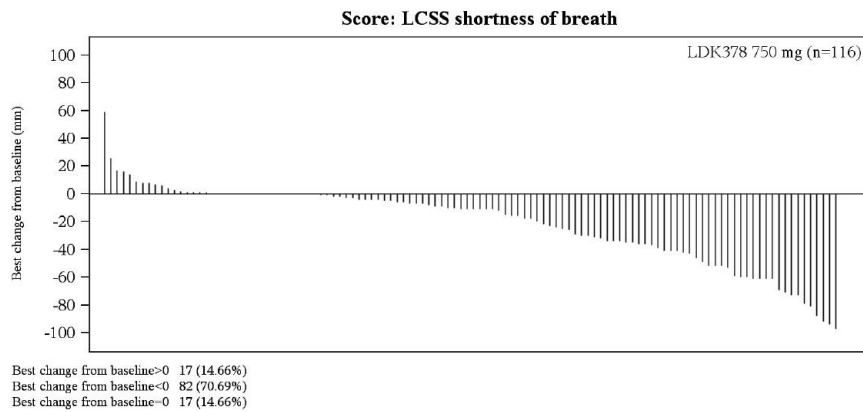


Abbildung 33 Wasserfall-Diagramm für den LCSS-Kurzatmigkeit-Score. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten in Studie A2203.

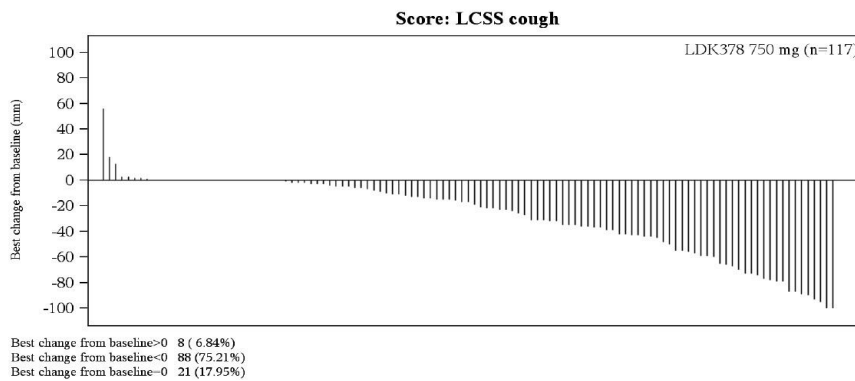


Abbildung 34 Wasserfall-Diagramm für den LCSS-Husten-Score. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten in Studie A2203.

Ergebnisse für die Auswertung des EORTC QLQ-LC13

Die Ausgangswerte für die Einzelscores des EORTC QLQ-LC13 stellt Tabelle 4 O dar.

Tabelle 4 O Ausgangswerte und mittlere Veränderungen zu Studienbeginn für EORTC-QLQ-LC13 für A2201 und A2203 sowie PROFILE 1007.

	Crizotinib-vorbehandelte Patienten		Crizotinib-naive Patienten			
Studie	A2201		A2203		PROFILE 1007 (Chemotherapiearm)	
Patientenzahl	134		121		161	
	Mittlerer	Mittlere	Mittlerer	Mittlere	Mittlerer	Mittlere

	Ausgangswert (SD)	Veränderung zu Studienbeginn [95%-KI]	Ausgangswert (SD)	Veränderung zu Studienbeginn [95%-KI]	Ausgangswert (SD)	Veränderung zu Studienbeginn [95%-KI]
Husten*†	24,6 (27,4)	-4,56 [-7,07; -2,05]	36,1 (29,3)	-16,12 [-18,78; -13,47]	42,2 [37,3; 47]	-5,23 [-8,73; -1,73]
Brustschmerz* †	19,2 (28,1)	-5,88 [-8,15; -3,62]	23,4 (28,4)	-11,04 [-13,59; -8,49]	24,0 [19,7; 28,3]	1,60 [-1,58; 4,78]
Dyspnoe*†	27,0 (26,5)	-3,42 [-5,89; -0,96]	28,3 (24,0)	-6,05 [-8,68; -3,42]	26,9 [23,2; 30,5]	5,01 [1,89; 8,12]
Hämoptyse*†	2,5 (8,8)	-1,16 [-1,75; -0,57]	4,1 (12,6)	-2,27 [-2,78; -1,76]	3,7 [1,8; 5,6]	2,25 [0,37; 4,13]
Schulter- /Armschmerz†	15,4 (27,3)	-1,71 [-4,19; 0,77]	24,6 (29,6)	-8,56 [-11,16; -5,95]	19,5 [15,1; 23,8]	1,58 [-1,71; 4,87]
Periphere Neuropathie	16,9 (23,7)	-1,80 [-4,38; 0,77]	16,9 (25,1)	-0,35 [-3,17; 2,48]	17,7 [13,5; 21,9]	9,19 [5,15; 13,22]
Alopezie†	8,5 (23,0)	0,32 [-2,22; 2,85]	16,1 (29,5)	-9,18 [-11,59; -6,78]	16,9 [12,3; 21,5]	4,27 [0,25; 8,28]
Schmerzen (andere Körperteile) †	28,8 (33,8)	-2,79 [-6,10; 0,52]	25,6 (32,5)	-8,71 [-11,88; -5,55]	31,4 [26,7; 36,2]	0,55 [-3,54; 4,63]
Dysphagie	5,0 (13,3)	0,95 [-0,87; 2,76]	10,9 (24,0)	-3,90 [-6,19; 1,60]	8,6 [5,4; 11,9]	3,20 [0,99; 5,40]
Wunder Mund	4,2 (11,1)	2,77 [0,89; 4,65]	6,3 (14,4)	-0,74 [-1,07; 2,54]	6,4 [3,5; 9,2]	6,85 [4,54; 9,17]

Negative Werte weisen auf eine Verbesserung hin; positive Werte auf eine Verschlechterung.
Die Berechnung der mittleren Abweichung zu Studienbeginn erfolgte mit MMRM-Modell (SAS). Für die Studien A2201 und A2203 gingen die Werte von Zyklus 2 bis 11 ein.
*Für diese Parameter wurden signifikante Verbesserungen gegenüber Studienbeginn bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten (A2201) erreicht.
† Für diese Parameter wurden signifikante Verbesserungen gegenüber Studienbeginn bei Crizotinib-naiven (A2203) Patienten erreicht.
SD: Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall

Novartis Clinical Development. LDK378/Ceritinib/Zykadia® CLDK378A2203. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer. Full Clinical study Report. Datenschnitt: 27.06.2014.
Novartis Clinical Development. Ceritinib/LDK378/Zykadia® CLDK378A2201. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib. Full Clinical Study Report. Datenschnitt: 26.02.2014
Novartis. CLDK378A2203 Additional Analysis of PRO. Datenschnitt 27.06.2014
Novartis. CLDK378A2203 Additional Analysis of PRO. Datenschnitt: 27.06.
IQWiG. IQWiG-Berichte Nr 162: Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib). Stand 15.04.2013

A2201

Bei der Auswertung der lungenkrebspezifischen Symptomausprägungen im Studienverlauf mittels des EORTC-Moduls LC13 zeigte sich analog zum LCSS eine kontinuierliche mittlere Verbesserung der meisten Symptome. Eine signifikante mittlere Verbesserung gegenüber Studienbeginn zeigte sich für die Symptome Husten, Dyspnoe, Hämoptyse und Brustschmerz.

A2203

Auch in Studie A2203 zeigte sich eine kontinuierliche mittlere Verbesserung der Symptome mittels EORTC QLQ-LC13. Es zeigte sich für die Symptome Husten, Brustschmerz,

Dyspnoe, Hämoptyse, Schulter-/Armschmerz, Alopezie und Schmerzen (andere Körperteile) eine signifikante mittlere Verbesserung gegenüber Studienbeginn.

Ergebnisse für zweckmäßige Vergleichstherapie und historischer Vergleich

Unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed können die spezifischen Symptome des fortgeschrittenen NSCLC nur unzureichend behandelt werden. So zeigte sich in der PROFILE 1007 Studie nur für das Symptom Husten eine mittlere Verbesserung (mittlere Veränderung zu Studienbeginn: -5,23). Alle anderen Symptome, die mittels EORTC QLQ-LC13 gemessen wurden, verschlechterten sich im Mittel gegenüber Studienverlauf.

Tabelle 4 P Mittelwertdifferenz für die EORTC QLQ-LC13 Parameter Ceritinib A2201 versus Chemotherapie PROFILE 1007

Ceritinib A2201 versus Chemotherapie PROFILE 1007				
EORTC QLQ LC-13 Parameter	Mittelwertdifferenz (Ceritinib - Chemotherapie)	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p-Wert
Alopezie	-3,95	-9,14	1,24	0,135
Husten	0,67	-3,93	5,27	0,774
Dysphagie	-2,25	-5,10	0,59	0,120
<i>Dyspnoe</i>	-8,43	-12,58	-4,29	0,000
<i>Hämoptysis</i>	-3,41	-5,89	-0,93	0,007
Arm-/Schulterschmerz	-3,29	-7,60	1,02	0,134
<i>Brustschmerz</i>	-7,48	-11,64	-3,33	0,000
Schmerz andere Körperteile	-3,34	-8,67	1,99	0,218
<i>Periphere Neuropathie</i>	-10,99	-16,31	-5,67	0,000
<i>Wunder Mund</i>	-4,08	-7,16	-1,01	0,009

KI: Konfidenzintervall
Kursiv gedruckte Parameter waren statistisch signifikant unterschiedlich (zweiseitiger T-Test). Eine durchgeführte Meta-Analyse (Random-Effects-Modell) bestätigte die Ergebnisse.

Novartis. CLDK378A2201 Additional Analysis of PRO. Datenschnitt 13.08.2014

Tabelle 4 Q Mittelwertdifferenz für die EORTC QLQ-LC13 Parameter Ceritinib A2203 versus Chemotherapie PROFILE 1007

Ceritinib A2203 versus Chemotherapie PROFILE 1007				
QLQ LC-13 Parameter	Mittelwertdifferenz (Ceritinib – Chemotherapie)	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p-Value
<i>Alopezie</i>	-13,45	-18,71	-8,19	0,000
<i>Husten</i>	-10,89	-15,55	-6,24	0,000
<i>Dysphagie</i>	-7,10	-9,98	-4,22	0,000
<i>Dyspnoe</i>	-11,06	-15,26	-6,86	0,000
<i>Hämoptysis</i>	-4,53	-7,04	-2,02	0,000
<i>Arm-/Schulterschmerz</i>	-10,14	-14,49	-5,78	0,000
<i>Brustschmerz</i>	-12,64	-16,85	-8,43	0,000
<i>Schmerz andere Körperteile</i>	-9,26	-14,66	-3,87	0,001
<i>Periphere Neuropathie</i>	-9,54	-14,92	-4,16	0,001

<i>Wunder Mund</i>	<i>-6,11</i>	<i>-9,22</i>	<i>-3,00</i>	<i>0,000</i>
KI: Konfidenzintervall Kursiv gedruckte Parameter waren statistisch signifikant unterschiedlich (zweiseitiger T-Test). Eine durchgeführte Meta-Analyse (Random-Effects-Modell) bestätigte die Ergebnisse.				
Novartis. CLDK378A2203 Additional Analysis of PRO. Datenschnitt 27.06.2014				

Insgesamt zeigte sich, dass sich sowohl bei Crizotinib-vorbehandelten als auch bei Crizotinib-naiven Patienten unter Therapie mit Ceritinib viele Symptome signifikant gegenüber Pemetrexed/Docetaxel verbessern. Die statistischen Aussagen zur Mittelwertdifferenz der Parameter (mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn Ceritinib - mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn Chemotherapie) haben jedoch aufgrund der Methodik des historischen Vergleich nur eingeschränkte Aussagekraft. Insbesondere ist Vorsicht bei der Interpretation der Ergebnisse zum Vergleich von Studie A2201 mit dem Chemotherapie-Arm der PROFILE 1007 Studie geboten, da sich die Vorbehandlung und der Gesundheitszustand (ECOG-PS) beider Patientengruppen unterscheidet und zu einer systematischen Unterschätzung der Wirksamkeit von Ceritinib gegenüber Chemotherapie führen kann.

Dennoch konnte in Studie A2201 (Crizotinib-vorbehandelte Patienten) ein statistisch signifikanter Vorteil von Ceritinib gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie (bei Crizotinib-naiven Patienten) für die Symptome Brustschmerz, Hämoptyse, Dyspnoe, wunder Mund und periphere Neuropathie gezeigt werden. In Studie A2203 (Crizotinib-naive Patienten) zeigte Ceritinib für alle mittels LC13 gemessene Parameter einen signifikanten Vorteil gegenüber Chemotherapie.

Zusammenfassend zeigt sich damit ein beträchtlicher Vorteil für Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Behandlung der Lungenkrebs-spezifischen Krankheitssymptome.

4.3.2.3.3.6 Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeine Symptome mittels 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 4-40: Operationalisierung von „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
A2201	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ○ Deskriptive Darstellung der Skalenwerte des QLQ-C30-Fragebogens ○ Mittlere Abweichung der absoluten Werte gegenüber Studienbeginn zu allen Erhebungszeitpunkten. ○ Anteil von Patienten mit Verbesserung im Studienverlauf
A2203	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des EORTC-QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ○ Deskriptive Darstellung der Skalenwerte des QLQ-C30-Fragebogens ○ Mittlere Abweichung der absoluten Werte gegenüber Studienbeginn zu allen Erhebungszeitpunkten. ○ Anteil von Patienten mit Verbesserung im Studienverlauf
PROFILE 1007	<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Änderung (und 95 % -Konfidenzintervall) der absoluten Scores im Vergleich zum Ausgangswert für die Skalen der verwendeten Instrumente (EORTC QLQ-C30)
<p>Mit dem generischen EORTC-QLQ-C30-Fragebogen werden in über 30 Fragen die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst. Diese umfassen zwei Globalbeurteilungen (globaler Gesundheitsstatus/gesundheitsbezogene Lebensqualität), fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen) und einige Einzel-Fragen, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome (Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe) sowie finanzielle Belastung erfassen. Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte von 0 bis 100 auf einer 100mm visuellen Analog-Skala (VAS) transformiert. Für die Globalbeurteilungen und die Funktionsskalen sind höhere Werte mit einem besseren Zustand bzw. einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen, während höhere Werte bei den Symptomskalen eine stärker ausgeprägte Symptomatik anzeigen.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Tag 1 des ersten Zyklus (28 Tage), Tag 1 des zweiten Zyklus, Tag 1 des dritten Zyklus und nachfolgend am ersten Tag jedes zweiten Zyklus.</p>	

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.

Tabelle 4-41 Bewertung des Verzerrungspotenzials für „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in weiteren Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
A2201	nein	nicht zutreffend	ja	ja
A2203	nein	nicht zutreffend	ja	ja
PROFILE 1007	nein	ja	ja	ja

Studien zu Ceritinib

Es wurden der EORTC (“European Organization for Research and Treatment of Cancer”)-Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30, Version 3.0) zur Erhebung der patientenrelevanten, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der körperlichen Funktion und allgemeinen Krankheitssymptomen angewandt. Der Fragebogen ist als verlässliches und valides Messinstrument bekannt und wird häufig im Rahmen von klinischen Studien bei Patienten mit Lungenkrebs verwendet. Der Fragebogen wurde in der jeweiligen lokalen Sprache des Patienten zur Verfügung gestellt; die Erhebung erfolgte vor jeglicher Intervention durch den Prüfarzt, inklusive der Durchführung von Tests und Behandlungen oder der Entgegennahme von Untersuchungsergebnissen, um eine Verzerrung der Perspektive des Patienten zu vermeiden. Die Patienten hatten ausreichend Zeit die Fragen zu beantworten. Alle Fragebögen wurden anschließend auf ihre Vollständigkeit überprüft. Die Antworten sowie ggf. zusätzliche Angaben (Nebenbemerkungen) des Patienten wurden vom Prüfarzt gesichtet und auf das Vorkommen eines unerwünschten Ereignisses (UE) oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) geprüft. Die Auswertung der Fragebogen-Ergebnisse des EORTC-QLQ-C30 erfolgte jeweils auf Basis aller Patienten, für die ein kompletter Fragebogen zu Studienbeginn und ein kompletter Fragebogen an mindestens einem der nachfolgenden Erhebungszeitpunkte vorlagen (FAS).

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gibt es nicht.

Studie für den historischen Vergleich

Es wurden ebenfalls der EORTC (“European Organization for Research and Treatment of Cancer”)-Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Version 3.0) zur

Erhebung der patientenrelevanten, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der körperlichen Funktion und der allgemeinen Krankheitssymptome angewandt.

Potentielle das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte oder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung werden nicht berichtet. (12)

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 R Ausgangswerte und mittlere Veränderung im Studienverlauf für EORTC QLQ-C30.

Studie	Crizotinib-vorbehandelte Patienten		Crizotinib-naive Patienten			
	A2201		A2203		PROFILE 1007 (Chemotherapie-Arm)	
	Mittlerer Ausgangswert (SD)	Mittlere Veränderung zu Studienbeginn [95%-KI]	Mittlerer Ausgangswert (SD)	Mittlere Veränderung zu Studienbeginn [95%-KI]	Mittlerer Ausgangswert [95%-KI]	Mittlere Veränderung zu Studienbeginn [95%-KI]
Patientenzahl	134		121		151	
Globalbeurteilungen und Funktionsskalen						
Globaler Gesundheitsstatus / gesundheitsbezogene Lebensqualität	55,2 (25,7)	-0,00 [-2,78; 2,78]	55,1 (25,0)	2,19 [-0,60; 4,99]	58,1 [54,6; 61,5]	-5,43 [-8,93; -1,93]
Körperliche Funktion†	72,5 (24,3)	-1,26 [-3,98; 1,45]	72,4 (24,0)	4,56 [2,36; 6,76]	75,8 [72,4; 79,2]	-5,76 [-8,91; -2,61]
Rollenfunktion	63,8 (32,3)	-3,97 [-7,78; -0,17]	70,8 (31,4)	0,04 [-3,41; 3,50]	66,6 [61,9; 71,2]	-6,83 [-10,94; -2,71]
Emotionale Funktion†	77,7 (20,2)	-0,57 [2,66; 1,51]	75,3 (23,5)	3,79 [1,62; 5,95]	73,7 [70,4; 76,9]	1,80 [-1,37; 4,96]
Kognitive Funktion	84,5 (18,1)	-2,83 [-4,70; -0,95]	82,8 (20,4)	-0,06 [-2,21; 2,09]	83,6 [80,2; 87,1]	-3,61 [-6,65; -0,57]
Soziale Funktion	72,4 (26,8)	-5,49 [-8,97; -2,00]	71,6 (30,6)	0,88 [-2,56; 4,31]	67,1 [62,6; 71,6]	-2,45 [-6,64; 1,75]
Symptomskalen						
Fatigue	40,3 (25,2)	-0,61 [-3,51; 2,29]	37,4 (25,3)	-0,62 [-3,44; 2,20]	36,1 [32,2; 40]	4,73 [0,94; 8,51]
Übelkeit und Erbrechen	8,5 (15,4)	15,53 [12,10; 18,97]	12,2 (22,0)	11,25 [7,93; 14,56]	11,7 [8,9; 14,4]	1,38 [-1,35; 4,11]
Schmerzen*†	30,2	-3,17 [-6,07; -0,28]	30,3 (28,7)	-8,37 [-11,43; -5,32]	28,0 [23,8; 32,2]	2,70 [-0,88; 6,28]

	(30,3)					
Dyspnoe†	27,0 (30,0)	-3,25 [-6,62; 0,11]	33,6 (31,1)	-10,48 [-13,60; -7,36]	32,5 [28,2; 36,9]	2,22 [-1,86; 6,31]
Schlaflosigkeit†	28,4 (30,7)	-1,68 [-4,67; 1,30]	32,5 (31,3)	-10,53 [-13,91; -7,15]	27,8 [23,6; 32]	1,57 [-1,86; 5]
Appetitverlust	23,4 (28,9)	4,54 [0,89; 8,18]	29,0 (32,3)	-1,75 [-5,57; 2,06]	23,3 [18,9; 27,7]	-0,07 [-3,52; 3,38]
Verstopfung†	18,7 (27,0)	1,71 [-1,63; 5,04]	19,0 (23,9)	-5,50 [-8,20; -2,81]	16,9 [13; 20,7]	1,50 [-2,71; 5,71]
Diarrhoe	7,0 (19,2)	28,53 [24,42; 32,65]	8,5 (18,5)	26,41 [22,45; 30,37]	7,8 [5,3; 10,3]	-1,39 [-5,02; 2,23]
Finanzielle Schwierigkeiten	22,1 (26,8)	-0,53 [-3,43; 2,38]	26,5 (30,7)	-3,26 [-6,72; 0,20]	27,3 [22,5; 32,1]	-3,74 [-7,58; 0,09]

Lebensqualität: Negative Werte weisen auf eine Verschlechterung hin.

Symptome: Negative Werte weisen auf eine Verbesserung hin.

*Für diese Parameter wurden signifikante Verbesserungen gegenüber Studienbeginn bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten (A2201) erreicht.

† Für diese Parameter wurden signifikante Verbesserungen gegenüber Studienbeginn bei Crizotinib-naiven Patienten (A2203) erreicht.

Für die Studien A2201 und A2203 gingen die Werte der Zyklen 2 bis 11 ein.

Die Patientenzahl bezieht sich auf „globaler Gesundheitsstatus/ gesundheitsbezogene Lebensqualität“.

Finanzielle Schwierigkeiten gingen nicht in die Bewertung ein.

SD: Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall

Novartis Clinical Development. LDK378/Ceritinib/Zykadia® CLDK378A2203. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer. Full Clinical study Report. Datenschnitt: 27.06.2014.

Novartis Clinical Development. Ceritinib/LDK378/Zykadia® CLDK378A2201. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib. Full Clinical Study Report. Datenschnitt: 26.02.2014

Novartis. CLDK378A2201 Additional Analysis of PRO. Datenschnitt: 13.08.2014

Novartis. CLDK378A2203 Additional Analysis of PRO. Datenschnitt: 27.06.2014

IQWiG. IQWiG-Berichte Nr 162: Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib). Stand 15.04.2013

A2201

125 Patienten komplettierten den Fragebogen zu Studienbeginn und mindestens einmal im Studienverlauf. Ab Zyklus 9 sollten die Daten zurückhaltend interpretiert werden, da die Patientenzahl zu diesem Zeitpunkt nur noch gering war (Tabelle 4 S).

Die Betrachtung der Globalbeurteilungen und Funktionsskalen zeigt eine Stabilisierung des Gesundheitszustandes unter Therapie mit Ceritinib. Die mittleren Abweichungen gegenüber Studienbeginn sind minimal. Auch hinsichtlich der gemessenen Symptome zeigten sich kaum Abweichungen gegenüber Studienbeginn. Eine signifikante mittlere Verbesserung gegenüber Studienbeginn zeigte sich für das Symptom Schmerzen (-3,17).

69 Patienten (55,2%) wiesen eine Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus/ gesundheitsbezogene Lebensqualität auf („best change from baseline“ > 0) (Abbildung 35). Analoge Ergebnisse zeigten sich für die körperliche Funktion: bei etwa der Hälfte der

Patienten verbesserte sich die körperliche Funktion im Studienverlauf (Abbildung 36). Die soziale Funktion („best percentage change from baseline“ < 0) verbesserte sich bei mehr als zwei Drittel der Patienten (Abbildung 37).

Gastrointestinale Symptome verschlechterten sich unter Ceritinib, dies weist auf das typische Nebenwirkungsspektrum von Ceritinib hin. Vor allem Diarrhoe zeigte eine deutliche Verschlechterung zu Studienbeginn. Die meisten gastrointestinalen Symptome ließen sich gut kontrollieren - sie nahmen im weiteren Studienverlauf (ab Zyklus 2) wieder ab. Trotz der gastrointestinalen Nebenwirkungen bleibt der globale Gesundheitsstatus/ gesundheitsbezogene Lebensqualität im Studienverlauf unter Therapie mit Ceritinib stabil.

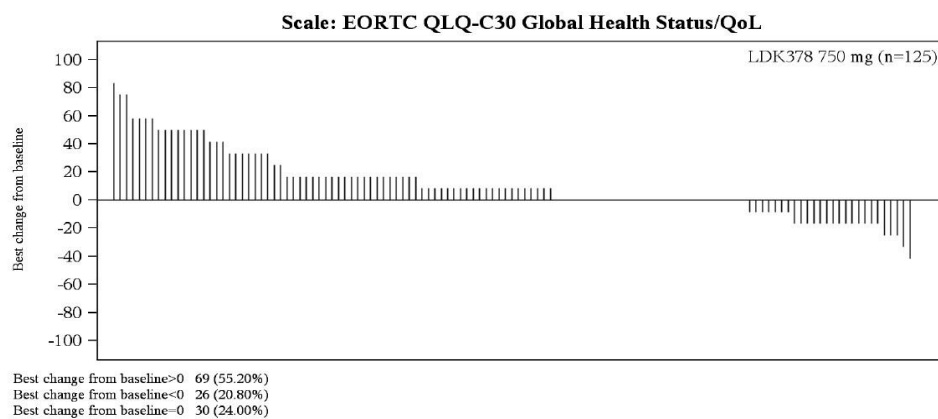


Abbildung 35 Wasserfall-Diagramm für globalen Gesundheitsstatus/ gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 in Studie A2201. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten.

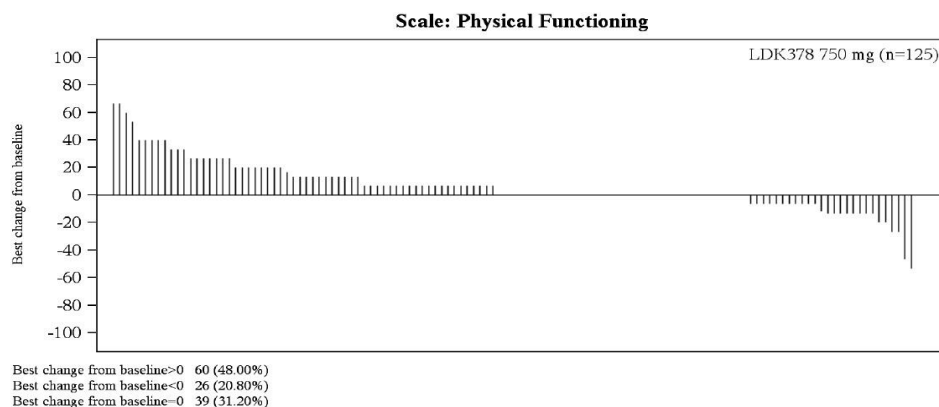


Abbildung 36 Wasserfall-Diagramm für die körperliche Funktion erhoben mittels EORTC QLQ-C30 in Studie A2201. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten.

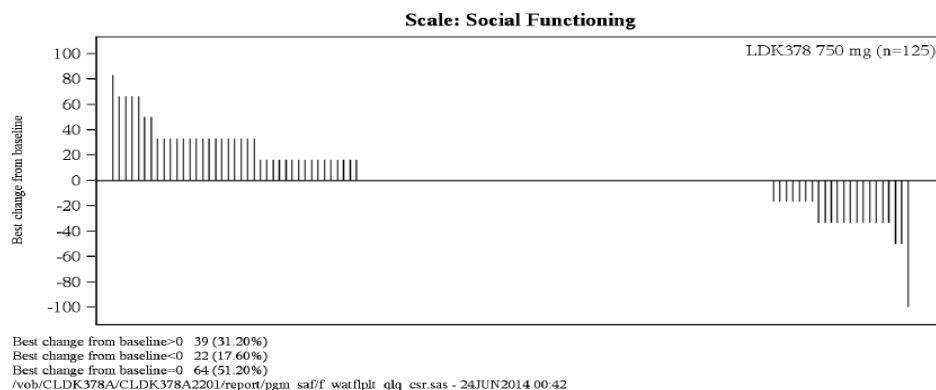


Abbildung 37 Wasserfall-Diagramm für die soziale Funktion erhoben mittels EORTC QLQ-C30 in Studie A2201. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten.

Tabelle 4 S Compliance im Studienverlauf für den EORTC-QLQ-C30 in Studie A2201 (n=137).

Erhebungszeitpunkt	Patientenzahl	Patienten, die den Fragebogen komplettierten (%)
C1 D1	137	134 (97,8)
C2 D1	128	126 (98,4)
C3 D1	120	119 (99,2)
C5 D1	106	101 (95,3)
C7 D1	88	86 (97,7)
C9 D1	52	50 (96,2)
C11 D1	31	30 (96,8)
C13 D1	19	18 (94,7)
C15 D1	2	2 (100,0)
EOT	26	25 (96,2)
Erhebung zu Studienbeginn und mindestens einmal nach Studienbeginn	127	125 (98,4)
Cx Dy = Zyklus x, Tag y		
EOT: Behandlungsende („end of treatment“)		
Quelle: Novartis Clinical Development. Ceritinib/LDK378/Zykadia® CLDK378A2201. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib. Full Clinical Study Report. Datenschnitt: 26.02.2014		

A2203

Die Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptome mittels EORTC QLQ-C30 für A2203 werden ergänzend für die Darstellung des Zusatznutzens von Ceritinib nachfolgend berichtet. Diese Ergebnisse bestätigen die Erkenntnisse für die Zielgruppe der Crizotinib-vorbehandelten Patienten.

117 Patienten komplettierten den QLQ-C30 Fragebogen zu Studienbeginn und wiesen mindestens eine weitere Erhebung im Studienverlauf auf. Trotz der hohen Compliance-Rate

sollten die Ergebnisse ab Zyklus 11 wegen geringer Patientenzahlen zurückhaltend interpretiert werden (Tabelle 4 T).

Für die Globalbeurteilungen und Funktionskalen zeigten sich, analog zu A2201, keine größeren Abweichungen zu Studienbeginn, was auf eine Stabilisierung des Gesundheitszustandes unter Ceritinib hinweist.

Bei Betrachtung der Symptomsskalen zeigten sich deutliche Verbesserungen für die Symptome Schmerzen (-8,37), Dyspnoe (-10,48) und Schlaflosigkeit (-10,53). Auch in Studie A2203 zeigten sich vermehrt gastrointestinale Symptome unter Ceritinib, die sich jedoch nicht auf den subjektiv empfundenen Gesundheitszustand auszuwirken scheinen.

70 Patienten (59,83%) zeigten eine Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus/ gesundheitsbezogene Lebensqualität („best change from baseline“ >0) (Abbildung 38). Analoge Ergebnisse zeigten sich für körperliche Funktion und soziale Funktion (Abbildung 39, Abbildung 40).

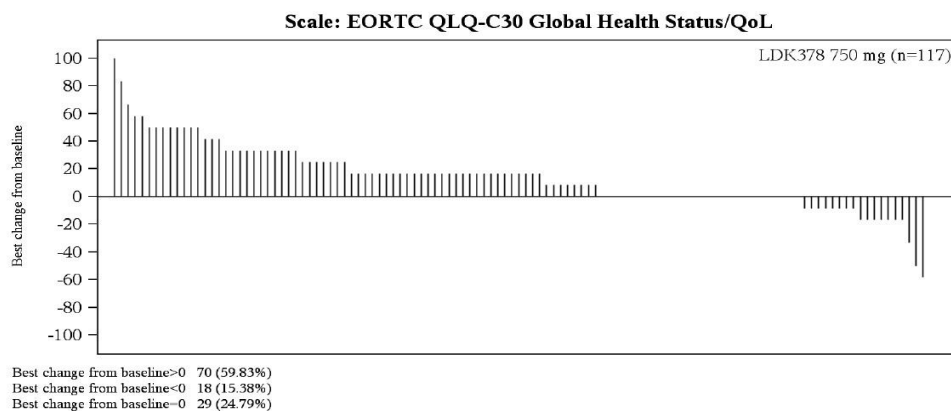


Abbildung 38 Wasserfall-Diagramm für den globalen Gesundheitsstatus/ gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 in Studie A2203. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten.

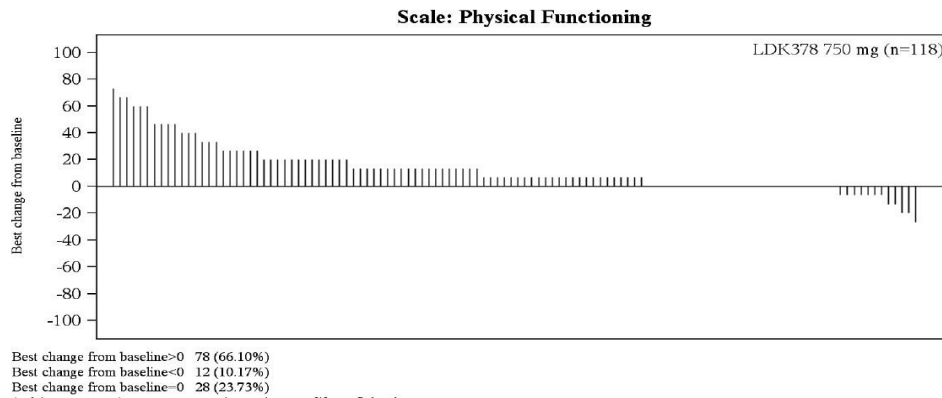


Abbildung 39 Wasserfall-Diagramm für die körperliche Funktion erhoben mittels EORTC QLQ-C30 in Studie A2203. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten.

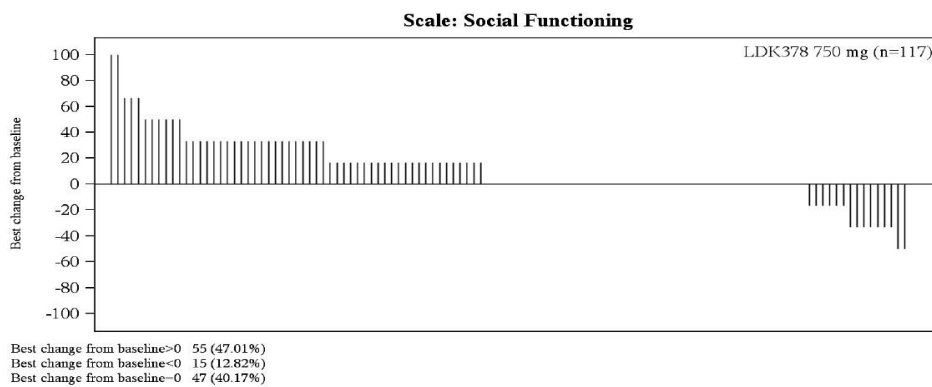


Abbildung 40 Wasserfall-Diagramm für die soziale Funktion erhoben mittels EORTC QLQ-C30 in Studie A2203. Dargestellt wird die beste Abweichung vom Wert zu Studienbeginn (größte Verbesserung) für jeden Patienten.

Tabelle 4 T Compliance im Studienverlauf für den EORTC QLQ-C30 in Studie A2203 (n=124).

Erhebungszeitpunkt	Patientenzahl	Patienten, die den Fragebogen komplettierten (%)
C1 D1	124	123 (99,2)
C2 D1	120	118 (98,3)
C3 D1	114	114 (100,0)
C5 D1	105	104 (99,0)
C7 D1	100	100 (100,0)
C9 D1	67	67 (100,0)
C11 D1	47	47 (100,0)
C13 D1	13	13 (100,0)
C15 D1	3	3 (100,0)
C17D1	2	2 (100,0)
EOT	20	16 (80,0)

Erhebung zu Studienbeginn und mindestens einmal nach Studienbeginn	119	118 (99,2)
Cx Dy = Zyklus x, Tag y EOT: Behandlungsende („end of treatment“)		
<i>Novartis Clinical Development. Ceritinib/LDK378/Zykadia® CLDK378A2201. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib. Full Clinical Study Report. Datenschnitt: 26.02.2014</i>		

Ergebnisse für die zweckmäßige Vergleichstherapie und historischer Vergleich:

Unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed verschlechtert sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die allgemeinen Symptome des fortgeschrittenen NSCLC können nur unzureichend behandelt werden.

Für die Globalbeurteilungen und Funktionsskalen zeigten sich geringe Verschlechterungen oder ein gleichbleibender Score. Der globale Gesundheitsstatus/ gesundheitsbezogene Lebensqualität nahm unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab (-5,43).

Die Symptome verschlechterten sich unter Behandlung mit Chemotherapie im Mittel leicht gegenüber Studienbeginn oder waren gleichbleibend. Die mittleren Verbesserungen für die Symptome Appetitverlust (-0,07) und Diarrhoe (-1,39) gegenüber Studienbeginn sind minimal.

Tabelle 4 U Mittelwertdifferenz für die EORTC QLQ-C30 Parameter Ceritinib in A2201 versus Chemotherapie in PROFILE 1007

Ceritinib A2201 versus Chemotherapie PROFILE 1007				
EORTC QLQ-C30 Parameter	Mittelwertdifferenz (Ceritinib-Chemotherapie)	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KICI	p-Wert
Globalbeurteilungen und Funktionsskalen				
<i>Globaler Gesundheitsstatus / gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>	5,43	0,80	10,06	0,022
<i>Körperliche Funktion</i>	4,50	0,33	8,66	0,034
Rollenfunktion	2,86	-2,56	8,27	0,300
Emotionale Funktion	-2,37	-6,54	1,79	0,263
Kognitive Funktion	0,78	-3,21	4,78	0,700
Soziale Funktion	-3,04	-8,62	2,55	0,286
Symptomskalen				
<i>Fatigue</i>	-5,34	-10,33	-0,35	0,036
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>	14,15	10,67	17,64	0,000
<i>Schmerzen</i>	-5,87	-10,58	-1,17	0,015
<i>Dyspnoe</i>	-5,47	-10,84	-0,11	0,046
Schlaflosigkeit	-3,25	-7,72	1,22	0,153
<i>Appetitverlust</i>	4,61	0,10	9,12	0,045
Verstopfung	0,21	-5,22	5,64	0,940
<i>Diarrhoe</i>	29,92	25,18	34,66	0,000

Finanzielle Schwierigkeiten	3,21	-1,84	8,27	0,211
KI: Konfidenzintervall Kursiv gedruckte Parameter waren statistisch signifikant unterschiedlich (zweiseitiger T-Test). Eine durchgeführte Meta-Analyse (Random-Effects-Modell) bestätigte die Ergebnisse. Finanzielle Schwierigkeiten gingen nicht in die Bewertung ein. Novartis. CLDK378A2201 Additional Analysis of PRO. Datenschnitt 13.08.2014				

Tabelle 4 V Mittelwertdifferenz für die EORTC QLQ-C30 Parameter Ceritinib A2203 versus Chemotherapie PROFILE 1007

Ceritinib A2203 versus Chemotherapie PROFILE 1007				
EORTC QLQ-C30 Parameter	Mittelwertdifferenz (Ceritinib-Chemotherapie)	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KICI	p-Wert
Globalbeurteilungen und Funktionsskalen				
<i>Globaler Gesundheitsstatus / gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>	7,62	2,92	12,32	0,002
<i>Körperliche Funktion</i>	10,32	6,11	14,53	0,000
<i>Rollenfunktion</i>	6,87	1,39	12,36	0,014
<i>Emotionale Funktion</i>	1,99	-2,24	6,21	0,356
<i>Kognitive Funktion</i>	3,55	-0,50	7,60	0,086
<i>Soziale Funktion</i>	3,33	-2,34	8,99	0,249
Symptomskalen				
<i>Fatigue</i>	-5,35	-10,40	-0,30	0,038
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>	9,87	6,33	13,40	0,000
<i>Schmerzen</i>	-11,07	-15,83	-6,31	0,000
<i>Dyspnoe</i>	-12,70	-18,11	-7,29	0,000
<i>Schlaflosigkeit</i>	-12,10	-16,64	-7,56	0,000
<i>Appetitverlust</i>	-1,68	-6,25	2,88	0,468
<i>Verstopfung</i>	-7,00	-12,52	-1,49	0,013
<i>Diarrhoe</i>	27,80	22,99	32,61	0,000
Finanzielle Schwierigkeiten	0,48	-4,64	5,59	0,855
KI: Konfidenzintervall Kursiv gedruckte Parameter waren statistisch signifikant unterschiedlich (zweiseitiger T-Test). Eine durchgeführte Meta-Analyse (Random-Effects-Modell) bestätigte die Ergebnisse. Finanzielle Schwierigkeiten gingen nicht in die Bewertung ein. Novartis. CLDK378A2203 Additional Analysis of PRO. Datenschnitt 27.06.2014				

Unter Therapie mit Ceritinib verbesserten sich bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten (A2201) signifikant der globale Gesundheitsstatus/ allgemeine Lebensqualität und die körperliche Funktion gegenüber Chemotherapie. Crizotinib-naive Patienten wiesen zusätzlich eine signifikante Verbesserung für die Rollenfunktion auf. Die Symptome Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe waren unter Therapie mit Ceritinib in Studie A2201 (Crizotinib-vorbehandelte Patienten) signifikant besser als unter Chemotherapie (Crizotinib-naive

Patienten). Crizotinib-naive Patienten in Studie A2203 zeigte zusätzlich signifikante Verbesserungen für die Symptome Schlaflosigkeit und Verstopfung.

Gastrointestinale Symptome hingegen waren unter Ceritinib (A2201 und A2203) signifikant stärker ausgeprägt, als unter Chemotherapie – dies weist auf das typische Nebenwirkungsspektrum eines ALK-Inhibitors hin. Diese scheinen sich jedoch nicht negativ auf den globalen Gesundheitsstatus/ allgemeine Lebensqualität und die körperliche Funktion auszuwirken. Beide Parameter sind unter Ceritinib trotz der gastrointestinalen Nebenwirkungen signifikant höher/ besser als unter Chemotherapie.

Bei der Interpretation der statistischen Aussagen zur Mittelwertdifferenz der Parameter (mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn Ceritinib - mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn Chemotherapie) ist die eingeschränkte Aussagekraft aufgrund der Methodik des historischen Vergleichs zu berücksichtigen. Insbesondere ist Vorsicht bei der Interpretation der Ergebnisse zum Vergleich von Studie A2201 mit dem Chemotherapie-Arm der PROFILE 1007 Studie geboten, da sich die Vorbehandlung und der Gesundheitszustand (ECOG-PS) beider Patientengruppen unterscheidet und zu einer systematischen Unterschätzung der Wirksamkeit von Ceritinib gegenüber Chemotherapie führen kann.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Ceritinib stabil bleibt, während unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Verschlechterung im Studienverlauf eintritt. Ähnliches gilt für die meisten allgemeinen Symptome, die mittels EORTC QLQ-C30 ermittelt wurden: unter Ceritinib trat eine Stabilisierung oder Verbesserung auf, während sich unter Docetaxel oder Pemetrexed meist eine Verschlechterung zeigte. Daher ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität.

4.3.2.3.3.7 Endpunkt ECOG-Performance Status – 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 4-42: Operationalisierung von „ECOG-Performance-Status“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
A2201	Anteil der Patienten mit einer Veränderung des ECOG-Performance-Status gegenüber Studienbeginn, definiert über die beste oder schlechteste Ausprägung des ECOG-Performance-Status im Studienverlauf.
A2203	Anteil der Patienten mit einer Veränderung des ECOG-Performance-Status gegenüber Studienbeginn, definiert über die beste oder schlechteste Ausprägung des ECOG-Performance-Status im Studienverlauf.
Der ECOG-Performance-Status beschreibt den körperlichen Zustand von Tumorpatienten mit Hilfe einer Kategorisierung von 0 bis 5. Die Bedeutung der einzelnen Stufen ist in der folgenden Tabelle dargestellt:	
Stufe	Beschreibung
0	Normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung.
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit oder Arbeit im Sitzen möglich.
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen.
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden.
5	Tod.
Der ECOG-Performance-Status wurde zu folgenden Zeitpunkten erhoben: Screening, Studienbeginn (Tag 1 des ersten Behandlungszyklus) und nachfolgend am ersten Tag jedes weiteren Zyklus, Behandlungsende (EOT, "end of treatment").	
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group	

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.

Tabelle 4-43 Bewertung des Verzerrungspotenzials für „ECOG-Performance-Status“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
A2201	nein	nicht zutreffend	ja	ja
A2203	nein	nicht zutreffend	ja	ja

Der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Performance-Status ist ein Instrument, das häufig in klinischen Studien angewandt wird, um festzustellen, ob sich eine Erkrankung verschlechtert und inwiefern die Erkrankung das alltägliche Leben des Patienten beeinflusst. Weiterhin werden daraus therapeutische Maßnahmen und Prognosen abgeleitet. Eine Verblindung des Endpunkt-Erhebers (Prüfarzt) konnte aus methodischen Gründen nicht durchgeführt werden, jedoch ist nicht mit einer Verzerrung des Endpunktes zu rechnen, da sich die Einstufung aus konkreten, objektivierbaren Vorgaben, wie z.B. Gehfähigkeit des Patienten ableitet.

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gibt es nicht.

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 W ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn und Verteilung der jeweils besten und schlechtesten Werte im Studienverlauf der Studien A2201 und A2203.

ECOG-Performance-Status								
Studienbeginn		Schlechtester ECOG-PS im Studienverlauf						
ECOG-PS; N(%)	0	1	2	3	4	5	Missings	
<i>A2201</i>								
0	42 (30,0)	13 (31,0)	26 (61,9)	1 (2,4)	1 (2,4)	0	0	1 (2,4)
1	78 (55,7)	3 (3,8)	54 (69,2)	14 (17,9)	5 (6,4)	0	0	2 (2,6)
2	20 (14,3)	0	3 (15,0)	11 (55,0)	3 (15,0)	0	1 (5,0)	2 (10,0)
<i>A2203</i>								
0	46 (37,1)	24 (52,2)	19 (41,3)	1 (2,2)	1 (2,2)	0	0	1 (2,2)
1	69 (55,6)	2 (2,9)	52 (75,4)	10 (14,5)	2 (2,9)	2 (2,9)	0	1 (1,4)
2	9 (7,3)	0	3 (33,3)	5 (55,6)	0	0	0	1 (11,1)
Studienbeginn		Bester ECOG-PS im Studienverlauf						
ECOG-PS; N (%)	0	1	2	3	4	5	Missings	
<i>A2201</i>								
0	42 (30,0)	36 (85,7)	5 (11,9)	0	0	0	0	1 (2,2)
1	78 (55,7)	32 (41,0)	40 (51,3)	4 (5,1)	0	0	0	2 (2,6)
2	20 (14,3)	4 (20,0)	8 (40,0)	4 (20,0)	1 (5,0)	0	1 (5,0)	2 (10,0)
<i>A2203</i>								
0	46 (37,1)	37 (80,4)	8 (17,4)	0	0	0	0	1 (2,2)
1	69 (55,6)	22 (31,9)	45 (65,2)	1 (1,4)	0	0	0	1 (1,4)
2	9 (7,3)	2 (22,2)	3 (33,3)	3 (33,3)	0	0	0	1 (11,1)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group								

A2201

Wie in den Einschlusskriterien vorgesehen, hatten alle Patienten zu Studienbeginn einen ECOG-PS von ≤ 2 . Im Studienverlauf, gab es wenige Patienten, bei denen sich der ECOG-PS auf 3 verschlechterte (9 Patienten; 6,4%).

Die Mehrzahl der Patienten hingegen wies als besten Wert im Studienverlauf einen ECOG-PS von 0 (51,4%, 72 Patienten) oder 1 (37,9%, 53 Patienten) auf. Insgesamt 89,3% der Patienten erreichten im Studienverlauf einen ECOG-Status von 1 oder besser.

A2203

Auch in Studie A2203 hatten zu Studienbeginn alle Patienten einen ECOG-PS von ≤ 2 , wie in den Einschlusskriterien vorgesehen. Sieben Patienten wiesen im Studienverlauf eine Verschlechterung auf mit einem schlechtesten ECOG-Performance-Status von PS 3 (2,4%; drei Patienten) oder PS 4 (1,6%; zwei Patienten).

Die meisten Patienten wiesen als besten ECOG-PS im Studienverlauf 0 (42,2%; 61 Patienten) oder 1 (45,2%; 56 Patienten) auf. Fünf von neun Patienten verbesserten sich von ECOG-PS 2 zu Studienbeginn auf 0 oder 1 zum Zeitpunkt des Datenschnitts. Von den 69 Patienten mit ECOG-PS 1 zu Studienbeginn verbesserten sich 22 Patienten auf 0, 45 Patienten verblieben auf 1 und ein Patient verschlechterte sich auf 2.

Ein historischer Vergleich konnte für diesen Endpunkt nicht durchgeführt werden, da keine Daten zum Einfluss der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf den ECOG-PS bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC vorlagen.

4.3.2.3.3.8 Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) – 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 von „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
X2101	Anzahl/Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE), davon <ul style="list-style-type: none"> • alle UE • möglicherweise behandlungsbedingte UE • alle schwerwiegenden UE (SUE) • möglicherweise behandlungsbedingte SUE • zum Therapieabbruch führende UE • zur Dosisreduktion führende oder zum zeitweisen Therapieabbruch UE • UE, die zu weiteren therapeutischen Maßnahmen führen • UE von besonderer klinischer Bedeutung • Alle Todesfälle • Todesfälle während der Behandlung
A2201	Anzahl/Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE), davon <ul style="list-style-type: none"> • alle UE • möglicherweise behandlungsbedingte UE • alle schwerwiegenden UE (SUE) • möglicherweise behandlungsbedingte SUE • zum Therapieabbruch führende UE • zur Dosisreduktion führende UE • zum zeitweisen Therapieabbruch führende UE • UE, die zu weiteren therapeutischen Maßnahmen führen • UE von besonderer klinischer Bedeutung • Alle Todesfälle • Todesfälle während der Behandlung
A2203	Anzahl/Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE), davon <ul style="list-style-type: none"> • alle UE • möglicherweise behandlungsbedingte UE • alle schwerwiegenden UE (SUE) • möglicherweise behandlungsbedingte SUE • zum Therapieabbruch führende UE • zur Dosisreduktion führende UE • zum zeitweisen Therapieabbruch führende UE • UE, die zu weiteren therapeutischen Maßnahmen führen • UE von besonderer klinischer Bedeutung • Alle Todesfälle • Todesfälle während der Behandlung
PROFILE 1007	Anzahl/Anteile Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) <ul style="list-style-type: none"> • alle unerwünschten Ereignisse (UE) • unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad 3 oder höher • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten

<ul style="list-style-type: none"> • behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse • behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad 3 oder höher • schwerwiegende behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse • hepatische Ereignisse, Transaminasenanstieg
<p>UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Nur Ereignisse, die innerhalb von 30 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis Ceritinib auftraten, werden gezählt.</p>

Nachfolgend wird die Operationalisierung des Endpunktes "unerwünschte Ereignisse" (UE) detaillierter dargestellt:

Alle unerwünschten Ereignisse (UE)

Als unerwünschte Ereignisse (UE) werden alle während der Studientherapie und bis einschließlich 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation neu auftretenden unerwünschten (medizinischen) Ereignisse definiert. Sie müssen nicht unbedingt einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation aufweisen.

Alle UE sollten, soweit möglich hinsichtlich folgender Kriterien bewertet werden:

1. Schweregrad (CTCAE Version 4.03)
2. Dauer (Datum des Beginns und Ende)
3. Behandlungsbedingt (ja oder nein)
4. Auswirkung auf Studienmedikation (keine, Dosisanpassung, zeitweise Unterbrechung, Abbruch, unbekannt, nicht anwendbar)
5. Einleitung einer Therapie oder Medikation (keine Begleitmedikation/nicht-medikamentöse Begleittherapie, Begleitmedikation/ nicht-medikamentöse Begleittherapie)
6. Ergebnis (nicht geheilt/nicht behoben, geheilt/behoben, Heilung/Verbesserung, geheilt/behoben mit Folgeerscheinungen, tödlich, unbekannt)
7. Schwerwiegendes Ereignis.

Definition des schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)

Ein SUE ist definiert als UE mit folgenden Kriterien:

- Tod
- Lebensbedrohliches Ereignis
- Eintritt anhaltender Erwerbsunfähigkeit oder Behinderung
- Kongenitale Anomalie und Geburtsfehler
- Gefährdung des Patienten / Einleitung einer medizinischen oder chirurgischen Intervention, um eines der oben genannten Ereignisse zu vermeiden.
- Krankenhauseinweisung / Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts

Nicht definierend für SUE gelten folgende Ereignisse:

- Krankenhausaufenthalt wegen Routinebehandlungen/-Untersuchungen der Studienindikation ohne Verschlechterung des Gesundheitszustandes,
- Krankenhausaufenthalt wegen elektiven oder bereits geplanten Behandlungen einer bereits existierenden Erkrankung, die unabhängig von der Studienindikation besteht und sich seit Studienbeginn nicht verschlechtert hat,
- Krankenhausaufenthalt wegen sozialer Gründe / Pflege,
- Behandlungen in der Krankenhausambulanz, die nicht in Zusammenhang mit einer der oben genannten SUE-definierenden Kriterien stehen,
- Krankheitsprogression der Studienindikation (inklusive Tod).

Möglicherweise behandlungsbedingte UE

UE werden als behandlungsbedingt klassifiziert, wenn der Prüfarzt einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Auftreten des UE und dem Studienmedikament feststellt.

Tabelle 4-45 Bewertung des Verzerrungspotenzials für „unerwünschte Ereignisse (UE)“ in weiteren Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
X2101	nein	nicht zutreffend	ja	ja
A2201	nein	nicht zutreffend	ja	ja
A2203	nein	nicht zutreffend	ja	ja
PROFILE 1007	nein	ja	ja	nein

Studien zu Ceritinib

Die Auswertungen zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden auf Basis der Safety-Analysis-Population durchgeführt. Dazu gehören alle Patienten, die mindestens eine Dosis Ceritinib erhalten hatten. Die mediane Expositionsdauer studienübergreifend für alle Patienten betrug bis zum Zeitpunkt der Datenschnitte 33,0 Wochen.

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gibt es nicht.

Studie für den historischen Vergleich

In die Analyse gehen Patienten der Safety-Analysis-Population ein, also alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Behandlungsdauer für die zweckmäßige Vergleichstherapie zum Analysezeitpunkt betrug im Median 3 Monate. Die Behandlungsdauer für Pemetrexed und Docetaxel ist damit deutlich kürzer als die Behandlungsdauer für Ceritinib. Dies könnte zu einer Unterschätzung der UE in der Vergleichsgruppe führen.

Eine potentielle Unterschätzung der UE in der Chemotherapie-Gruppe innerhalb der PROFILE 1007 Studie versus Crizotinib wird im Nutzen-Dossier für Crizotinib von Pfizer wie folgt begründet:

„Für Patienten im Chemotherapiearm sieht das Studienprotokoll vor, dass sie nach Erreichen des Endpunkts PFS in die Studie PROFILE 1005 aufgenommen werden können, um mit Crizotinib behandelt zu werden. Die bei diesen Patienten nach dem PFS aufgetretenen UE werden jedoch im Rahmen der Studie PROFILE 1005 und nicht im Rahmen der Studie PROFILE 1007 berichtet. SUE werden entsprechend des Berichtszeitraumes bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Chemotherapie als SAE in der Studie PROFILE 1007 berichtet, danach erfolgt die Dokumentation von UEs dieser Patienten im Rahmen der Studie PROFILE 1005.“(12)

Daraus ergeben sich zwei Aspekte, die zu einer systematischen Unterschätzung der Nebenwirkungen von Pemetrexed und Docetaxel versus Ceritinib führen:

1. Die kürzere Expositionsdauer bei Pemetrexed und Docetaxel versus Ceritinib (3 Monate versus 8 Monate).
2. Die Dokumentation von potentiell relevanten Nebenwirkungen außerhalb der PROFILE 1007 Studie.

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.

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

Tabelle 4 X Zusammenfassende Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in den Studien X2101, A2201 und A2203. Für Studie X2101 erfolgte keine Differenzierung für Patienten nach dem Status der Vorbehandlung.

Studie	X2101		A2201		A2203		PROFILE 1007 (Chemotherapie)	
	255		140		124		171	
Patientenzahl (n)	N (%)	CTCAE-Grad 3/4 N (%)	N (%)	CTCAE-Grad 3/4 N (%)	N (%)	CTCAE-Grad 3/4 N (%)	N (%)	CTCAE-Grad 3/4 N (%)
Alle Todesfälle n (%)	83 (32,5)	-	59 (42,1)	-	13 (10,5)	-	7 (4,1)	-
Todesfälle während Therapie n (%)	41 (16,1)	-	22 (15,7)	-	10 (8,1)	-	-	-
• aufgrund der Studienindikation	26 (10,2)	-	-	-	8 (6,5)	-	-	-
• andere Ursache	15 (5,9)	-	-	-	2 (1,6)	-	-	-
Unerwünschte Ereignisse (UE)	255 (100)	206 (80,8)	140 (100)	100 (71,4)	123 (99,2)	80 (64,5)	168 (98,2)	72 (42,1)
• Behandlungs- bedingte UE	246 (96,5)	130 (51,0)	135 (96,4)	64 (45,7)	122 (98,4)	59 (47,6)	151 (88,3)	53 (31)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	121 (47,5)	98 (38,4)	57 (40,7)	47 (33,6)	27 (21,8)	23 (18,5)	40 (23,4)	29 (17)
• Behandlungs- bedingte SUE	32 (12,5)	19 (7,5)	24 (17,1)	16 (11,4)	10 (8,1)	8 (6,5)	24 (14)	22 (12,9)
Therapieabbruch wegen UE	26 (10,2)	23 (9,0)	11 (7,9)	9 (6,4)	9 (7,3)	5 (4,0)	23 (14)	-
Dosisanpassung wegen UE	-	-	42 (30,0)	10 (7,1)	45 (36,3)	12 (9,7)	-	-
Zeitweise Therapieunterbrechung wegen UE	-	-	96 (68,6)	52 (37,1)	82 (66,1)	53 (42,7)	-	-
Dosisanpassung oder zeitweise Therapieunterbrechung wegen UE	197 (77,3)	142 (55,7)	103 (73,6)	58 (41,4)	90 (72,6)	60 (48,4)	-	-
Weitere Therapiemaßnahmen wegen UE	254 (99,6)	127 (49,8)	131 (93,6)	65 (46,4)	117 (94,4)	43 (34,7)	-	-
Mehrfacheintragungen sind möglich. Patienten mit mehreren Ereignissen einer Kategorie werden in dieser Kategorie nur einmal gezählt. Patienten mit Ereignissen in mehreren Kategorien werden in jeder der relevanten Kategorien einmal gezählt. [a] Alle Todesfälle inklusive > 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation.								

[b] Todesfälle während der Einnahme der Studienmedikation bis innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation.
Nur UE während der Einnahme der Studienmedikation bis innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation werden berichtet.
UE werden nach CTCAE V4.03 klassifiziert.
Datenschnitte: für X2101: 14. April 2014; für A2201: 13. August 2014; für A2203: 27. Juni 2014.

Quellen: Novartis. Ceritinib (LDK378) - ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. Appendix 5: D120 response statistical outputs for Clinical Aspects. Pooled safety data - ceritinib 750 mg dose. Novartis Pharma GmbH. Zykadia® (Ceritinib) LDK378 150 mg Hard Capsules. ALK-positive Non-small cell Lung Cancer Response to CHMP D180 List of Outstanding Issues on Clinical Aspects. CHMP response (final). 2015 Jan 14. Datenschnitt: 13.08.2014 Pfizer. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Crizotinib (XALKORI®). Modul 4 A: Behandlung des vorbehandelten Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 2012 [updated 07.11.2012]. Available from: www.g-ba.de.

Tabelle 4 Y Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse (gemäß Fachinformation Ceritinib) in den Studien X2101, A2201, A2203.

Studie	X2101	A2201	A2203	Gesamt für Ceritinib*	PROFILE 1007 (Chemotherapie)
Patientenzahl (n)	255	140	124	525	171
Laborchemische Erhöhung der Leberwerte (%)	126 (49,4)	73 (52,1)	75 (60,5)	279 (53,1)	0 (0,0)
ILD/Pneumonitis (%)	12 (4,7)	3 (2,1)	2 (1,6)	18 (3,4)	1 (0,6)
QT-Intervall-Verlängerung (%)	16 (6,3)	9 (6,4)	15 (12,1)	40 (7,6)	-
Hyperglykämie (%)	32 (12,5)	11 (7,9)	15 (12,1)	60 (11,4)	-
Bradykardie (%)	21 (8,2)	10 (7,1)	17 (13,7)	48 (9,1)	0 (0,0)
Gastrointestinale Toxizität** (%)	246 (96,5)	134 (95,7)	118 (95,2)	504 (96,0)	109 (63,7)
<p>Mehrfacheintragungen sind möglich. Patienten mit mehreren Ereignissen einer Kategorie werden in dieser Kategorie nur einmal gezählt. Patienten mit Ereignissen in mehreren Kategorien werden in jeder der relevanten Kategorien einmal gezählt.</p> <p>* inklusive sechs Patienten aus Studie X1101.</p> <p>** Umfasst folgende UE: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe.</p> <p>Nur UE während der Einnahme der Studienmedikation bis innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation werden berichtet.</p>					
<p><i>Novartis. Ceritinib (LDK378) - ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. Appendix 5: D120 response statistical outputs for Clinical Aspects. Pooled safety data - ceritinib 750 mg dose. Novartis Pharma GmbH. Pfizer. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Crizotinib (XALKORI®). Modul 4 A: Behandlung des vorbehandelten Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 2012 [updated 07.11.2012]. Available from: www.g-ba.de.</i></p>					

Tabelle 4 Z Häufige unerwünschte Ereignisse (UE) unter Behandlung mit Ceritinib in den Studien X2101, A2201 und AA203. Häufigkeit von mindestens 10% bezogen auf alle Patienten in den Crizotinib-Studien (N=525) und den Angaben zum Chemotherapie-Arm der PROFILE 1007 Studie.

Studie	X2101		A2201		A2203		Alle Patienten*		PROFILE 1007 (Chemotherapie)	
	Patientenzahl n	Mediane Expositionsdauer (Wochen)	N (%)	CTCAE-Grad 3/4 N (%)	N (%)	CTCAE-Grad 3/4 N (%)	N (%)	CTCAE-Grad 3/4 N(%)	N (%)	CTCAE-Grad 3/4 N (%)
Patientenzahl n	255		140		124		525		171	
Mediane Expositionsdauer (Wochen)	38,7		28,1		34,9		33,0		12**	
Alle UE	255 (100)	206 (80,8)	140 (100)	94 (67,1)	123 (99,2)	80 (64,5)	524 (99,8)	384 (73,1)	168 (98,2)	72 (42,1)
Diarrhoe	221 (86,7)	15 (5,9)	112 (80,8)	9 (6,4)	102 (82,3)	4 (3,2)	440 (83,8)	28 (5,3)	33 (19,3)	1 (0,6)
Übelkeit	211 (82,7)	15 (5,9)	111 (79,3)	9 (6,4)	92 (74,2)	4 (3,2)	419 (79,8)	28 (5,3)	64 (37,4)	1 (0,6)
Erbrechen	157 (61,1)	12 (4,7)	87 (62,1)	6 (4,3)	83 (66,9)	6 (4,8)	330 (62,9)	24 (4,6)	30 (17,5)	0
ALT-Erhöhung	112 (43,9)	76 (29,8)	56 (40,0)	19 (13,6)	50 (40,3)	19 (15,3)	219 (41,7)	115 (21,9)	12 (7,0)	4 (2,3)
Verminderter Appetit	95 (37,3)	4 (1,6)	56 (40,0)	5 (3,6)	61 (49,2)	2 (1,6)	216 (41,1)	11 (2,1)	45 (26,3)	3 (1,8)
Fatigue	110 (43,1)	13 (5,1)	46 (32,9)	9 (6,4)	40 (32,3)	7 (5,6)	199 (37,9)	29 (5,5)	57 (33,3)	7 (4,1)
Abdominalschmerz	98 (38,4)	3 (1,2)	43 (30,7)	2 (1,4)	41 (33,1)	0	184 (35,0)	5 (1,0)	-	-
AST-Erhöhung	83 (32,5)	25 (9,8)	42 (30,0)	7 (5,0)	38 (30,6)	9 (7,3)	164 (31,2)	41 (7,8)	16 (9,4)	1 (0,6)
Obstipation	79 (31,0)	0	33 (23,6)	3 (2,1)	19 (15,3)	0	132 (25,1)	3 (0,6)	39 (22,8)	0
Gewichtsverlust	46 (18,0)	5 (2,0)	45 (32,1)	6 (4,3)	36 (29,0)	1 (0,8)	127 (24,2)	12 (2,3)	-	-
Husten	74	0	26	0	21	0	121	0	38	1

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

	(29,0)		(18,6)		(16,9)		(23,0)		(22,2)	(0,6)
Dyspnoe	63 (24,7)	11 (4,3)	25 (17,9)	7 (5,0)	17 (13,7)	1 (0,8)	105 (20,0)	19 (3,6)	32 (18,7)	5 (2,9)
Serum-Kreatinin-Erhö- hung	43 (16,9)	0	20 (14,3)	0	26 (21,0)	0	93 (17,7)	0	-	-
Serum-AP-Erhö- hung	45 (17,6)	13 (5,1)	21 (15,0)	4 (2,9)	25 (20,2)	8 (6,5)	92 (17,5)	25 (4,8)	-	-
Asthenie	50 (19,6)	2 (0,8)	22 (15,7)	6 (4,3)	18 (14,5)	2 (1,6)	90 (17,1)	10 (1,9)	32 (18,7)	4 (2,4)
Oberbauchschmerz	60 (23,5)	2 (0,8)	16 (11,4)	1 (0,7)	11 (8,9)	0	88 (16,8)	3 (0,6)	-	-
Rückenschmerzen	50 (19,6)	1 (0,4)	18 (12,9)	1 (0,7)	19 (15,3)	1 (0,8)	87 (16,6)	3 (0,6)	-	-
Pyrexie	42 (16,5)	0	29 (20,7)	4 (2,9)	13 (10,5)	1 (0,8)	86 (16,4)	5 (1,0)	32 (18,7)	1 (0,6)
Kopfschmerz	51 (20,0)	4 (1,6)	20 (14,3)	0	11 (8,9)	1 (0,8)	82 (15,6)	5 (1,0)	26 (15,2)	2 (1,2)
Rash	34 (13,3)	0	20 (14,3)	0	19 (15,3)	1 (0,8)	74 (14,1)	1 (0,2)	29 (17,0)	0
GGT-Erhö- hung	14 (5,5)	7 (2,7)	25 (17,9)	17 (12,1)	33 (26,6)	23 (18,5)	72 (13,7)	47 (9,0)	0	0
Nicht kardiologisch- bedingte Brustschmerzen	26 (10,2)	2 (0,8)	23 (16,4)	2 (1,4)	16 (12,9)	1 (0,8)	65 (12,4)	5 (1,0)	-	-
Anämie	31 (12,2)	13 (5,1)	20 (14,3)	3 (2,1)	8 (6,5)	1 (0,8)	60 (11,4)	17 (3,2)	30 (17,5)	9 (5,3)
Schlaflosigkeit	39 (15,3)	0	12 (8,6)	0	7 (5,6)	0	58 (11,0)	0	-	-
Schmerzen des Bewegungsapparats	37 (14,5)	0	8 (5,7)	0	9 (7,3)	0	54 (10,3)	0	-	-
Ödeme	3 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0	4 (0,8)	0	27 (15,8)	0
Neutropenie	7 (2,7)	4 (1,6)	6 (4,2)	2 (1,4)	9 (7,3)	2 (1,6)	22 (4,2)	8 (1,5)	39 (22,8)	33 (19,3)
Alopezie	9 (3,5)	0	6 (4,3)	0	0	0	8 (1,5)	0	35 (20,5)	0

*inklusive sechs Patienten aus Studie X1101.

**Berechnung aus den Angaben im Dossier.

Ein Patient mit mehreren Ereignissen in einer Kategorie wird in dieser Kategorie nur einmal gezählt.

Ein Patient mit mehreren Ereignissen in verschiedenen Kategorien wird in jeder Kategorie einmal gezählt.

Nur UE, die während der Einnahme der Studienmedikation und bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme auftraten, wurden gezählt.

UE werden nach CTAE V4.03 klassifiziert; die MedDRA Version 17.0 wurde verwendet.

Datenschnitte: X2101:14. April 2014; A2201: 26. Februar 2014; A2203: 27. Juni 2014.

Novartis. Ceritinib (LDK378) - ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. Appendix 5: D120 response statistical outputs for Clinical Aspects. Pooled safety data - ceritinib 750 mg dose. Novartis Pharma GmbH. Pfizer. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Crizotinib (XALKORI®). Modul 4 A: Behandlung des vorbehandelten Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 2012 [updated 07.11.2012]. Available from: www.g-ba.de.

Insgesamt 525 Tumorpatienten mit einer gesicherten ALK-Mutation, davon 515 Patienten mit ALK-positivem NSCLC wurden im Rahmen von klinischen Studien mit 750mg Ceritinib einmal täglich behandelt. Davon waren 246 Patienten in Studie X2101, 140 Patienten in Studie A2201 und 124 Patienten in Studie A2203. Zusätzlich gingen in die Analyse der Verträglichkeit von Ceritinib sechs Patienten aus einer japanischen Dosisfindungs-Studie (X1101, siehe Anhang 4-D clinicaltrials.gov: NCT01634763) mit ein.

Die mediane Expositionsdauer gegenüber Ceritinib bis zum Datenschnitt betrug 33,0 Wochen (Spanne: 0,3 bis 106,1 Wochen).

Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads

Bei fast allen Patienten traten im Rahmen der Studien X2101, A2201 und A2203 unerwünschte Ereignisse auf: 100%, 100% und 99,2%. Diese wurden vom Prüfarzt meist auch als behandlungsbedingt eingestuft. Als behandlungsbedingte UE von Grad 3 / 4 wurden entsprechend 51,0%, 45,7% und 47,6% klassifiziert. In der Chemotherapie-Gruppe der PROFILE Studie wurden bei 98,2% UE berichtet, diese wurden für 42,1% der Patienten als Grad 3 / 4 klassifiziert.

Schwerwiegende UE (SUE) traten bei 47,5%, 36,4% und 21,8% der Patienten in den Studien X2101, A2201 und A2203 auf. Schwerwiegende UE Grad 3 / 4 fanden sich entsprechend bei 38,4%, 30,0% und 18,5% der Patienten. SUE traten bei 23,4% der Patienten unter zweckmäßiger Vergleichstherapie auf – 17% waren SUE Grad 3/ 4.

Die meisten UE konnten über eine zeitweise Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung und die Einleitung weiterer therapeutischer Maßnahmen gut kontrolliert werden. Zu einem dauerhaften Therapieabbruch führten sie insgesamt bei 8,9% (46/519 Patienten) der Patienten in den Studien X2101, A2201 und A2203 gegenüber 14% unter zweckmäßiger Vergleichstherapie.

Häufige unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$

Mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ traten unter Ceritinib-Therapie folgende Nebenwirkungen auf: Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Leberwert Abweichungen, Bauchschmerzen, verminderter Appetit, Obstipation, Hautausschlag, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Ösophaguserkrankung und Anämie. Unter zweckmäßiger Vergleichstherapie wurden darüber hinaus Neutropenie, Alopezie und Ödeme mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ beobachtet.

Als häufigste UE wurden unter Ceritinib gastrointestinale Symptome beobachtet: 96,0% unter Ceritinib versus 63,7% unter zweckmäßiger Vergleichstherapie. Auch Leberwerterhöhungen waren unter Ceritinib häufiger zu beobachten als unter Chemotherapie. Die häufigsten UE unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie gastrointestinale Beschwerden, Müdigkeit und Neutropenie. Hinsichtlich der Entstehung einer Neutropenie zeigt sich ein deutlicher Vorteil für Ceritinib: 4,2% unter Ceritinib versus 22,8% unter Chemotherapie.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischem Interesse

Die häufigste UE von besonderem klinischem Interesse unter Ceritinib war die gastrointestinale Toxizität, die insgesamt bei 96% der Patienten (versus 63,7% unter Chemotherapie) zu beobachten war. Hepatotoxizität ist eine bekannte UE in der Klasse der ALK-Inhibitoren und zeigte sich studienübergreifend bei insgesamt bei 53,1% der Patienten. Weiterhin traten vereinzelt Fälle von ILD/Pneumonitis (3,4%) und QT-Intervallverlängerung (7,6%) auf.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt UE

Zusammenfassend zeigt sich, dass unter Therapie mit Ceritinib das typische Nebenwirkungsspektrum eines ALK-Inhibitors erwartet werden kann. Insbesondere treten gastrointestinale Beschwerden und eine laborchemische Erhöhung der Leberwerte auf. Meist war eine zusätzliche therapeutische Maßnahme, eine Dosisreduktion oder kurzzeitige Unterbrechung von Ceritinib ausreichend um die UE zu kontrollieren. Die unter zweckmäßiger Vergleichstherapie vergleichsweise häufig auftretende Neutropenie und schwerwiegende Neutropenie ist hingegen unter Ceritinib selten (22,8% versus 4,2% und 19,3% versus 1,5%). Behandlungsbedingte Therapieabbrüche sind unter Ceritinib seltener als unter zweckmäßiger Vergleichstherapie (8,9% versus 14%). Dies kann als Indikator für eine vergleichsweise gute Tolerabilität der Nebenwirkungen von Ceritinib gewertet werden.

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.

Subgruppenanalysen für ORR, DOR und PFS nach demographischen und prognostischen Faktoren für die Studien X2101, A2201 und A2203

Tabelle 4 AA Objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR) und progressionsfreies Überleben (PFS) dargestellt nach demographischen und prognostischen Faktoren für Studie X1201 (n=246). Endpunkterhebung durch den Prüfarzt.

Status der Vorbehandlung	Subgruppe	N	n	ORR [95%-KI] (%)	Mediane DOR [95%-KI]	Medianes PFS [95%-KI]
Crizotinib- vorbehandelte Patienten (n=163)	<i>Geographische Region</i>					
	Nordamerika	86	47	54,7 [43,5; 65,4]	7,39 [5,42; 9,69]	6,93 [5,36; 8,74]
	Europa	36	17	47,2 [30,4; 64,5]	9,49 [4,17; 11,40]	4,90 [2,86; 9,69]
	Asien/Pazifik	41	28	68,3 [51,9; 81,9]	8,31 [4,21; 11,01]	8,48 [5,39; 11,07]
	<i>Alter</i>					
<65 Jahre		141	79	56,0	7,85	6,93

			[47,4; 64,4]	[6,80; 9,69]	[5,36; 8,48]
≥ 65 Jahre	22	13	59,1 [36,4; 79,3]	8,31 [4,17; 14,00]	9,69 [5,32; 16,72]
<i>Geschlecht</i>					
männlich	75	45	60,0 [48,0; 71,1]	9,49 [6,93; 10,12]	8,38 [6,21; 9,92]
weiblich	88	47	53,4 [42,5; 64,1]	5,45 [4,17; 9,69]	5,72 [4,90; 8,74]
<i>Hautfarbe</i>					
kauasisch	108	57	52,8 [42,9; 62,5]	7,39 [4,80; 9,49]	6,21 [4,86; 8,21]
schwarz	4	1	25,0 [0,6; 80,6]	9,59 [NA; NA]	8,39 [3,06; 13,73]
asiatisch	47	31	66,0 [50,7; 79,1]	9,69 [6,87; 12,29]	8,38 [5,55; 11,50]
andere	4	3	75,0 [19,4; 99,4]	9,92 [6,80; NA]	NA [9,56; NA]
<i>Hirismetastasen</i>					
ja	98	50	51,0 [40,7; 61,3]	6,93 [5,39; 8,31]	6,90 [4,86; 8,41]
nein	65	42	64,6 [51,8; 76,1]	9,69 [6,90; 11,01]	8,74 [5,32; 11,07]
<i>ECOG-Performance-Status</i>					
0	38	28	73,7 [56,9; 86,6]	9,69 [5,59; NA]	10,97 [6,97; 13,67]
1	104	56	53,8 [43,8; 63,7]	6,93 [5,42; 8,31]	5,72 [4,73; 8,28]
≥ 2	21	8	38,1 [18,1; 61,6]	12,45 [3,15; NA]	5,39 [1,84; 13,83]
<i>Anzahl Vorbehandlungen</i>					
0	-	-	-	-	-
1	26	17	65,4 [44,3; 82,8]	7,39 [4,17; 11,20]	8,48 [5,32; 9,59]
2	45	30	66,7 [51,0; 80,0]	6,80 [4,17; 9,69]	6,90 [4,73; 9,56]
3	35	18	51,4 [34,0; 68,6]	NA [7,29; NA]	9,69 [4,17; NA]
> 3	57	27	47,4 [34,0; 61,0]	8,31 [5,09; 11,01]	5,55 [4,11; 9,03]
<i>Tumorlast</i>					
SOD der Zielläsion zu Studienbeginn < Median	78	44	56,4 [44,7; 67,6]	8,31 [6,80; 11,07]	8,48 [6,70; 10,12]
SOD der Zielläsion ≥ Median	85	48	56,5 [45,3; 67,2]	7,85 [4,80; 9,92]	5,55 [4,63; 8,21]
<i>ALK-positive Testung mittels FISH-Test gemäß Definition ≥ 15%</i>					
ja	128	74	57,8 [48,8; 66,5]	8,25 [6,80; 9,69]	7,00 [5,68; 9,03]

	nein	35	18	51,4 [34,0; 68,6]	7,29 [3,09; 14,00]	5,52 [3,29; 11,01]
	<i>Anzahl der Zielläsionen zu Studienbeginn</i>					
	≤ 1	41	20	48,8 [32,9; 64,9]	5,52 [4,17; 11,07]	7,20 [4,90; 12,45]
	≥ 2	122	72	59,0 [49,7; 67,8]	8,31 [6,90; 9,92]	6,90 [5,32; 8,67]
<i>Crizotinib-naive Patienten</i> (n=83)	<i>Geographische Region</i>					
	Nordamerika	15	11	73,3 [44,9; 92,2]	NA [2,79; NA]	NA [6,70; NA]
	Europa	32	21	65,5 [46,8; 81,4]	17,02 [9,59; 17,02]	15,21 [6,67; NA]
	Asien/Pazifik	36	28	77,8 [60,8; 89,9]	NA [12,45; NA]	NA [8,31; NA]
	<i>Alter</i>					
	<65 Jahre	66	47	71,2 [58,7; 81,7]	NA [11,27; NA]	15,21 [13,73; NA]
	≥ 65 Jahre	17	13	76,5 [50,1; 93,2]	17,02 [2,99; NA]	18,40 [4,63; NA]
	<i>Geschlecht</i>					
	männlich	39	28	71,8 [55,1; 85,0]	NA [9,72; NA]	NA [6,70; NA]
	weiblich	44	32	72,2 [57,2; 85,0]	12,62 [8,08; NA]	15,21 [9,69; NA]
	<i>Hautfarbe</i>					
	kaukasisch	48	33	68,8 [53,7; 81,3]	17,02 [9,59; 17,02]	15,21 [11,10; NA]
	schwarz	-	-	-	-	-
	asiatisch	35	27	77,1 [59,9; 89,6]	NA [8,08; NA]	NA [6,90; NA]
	andere	-	-	-	-	-
	<i>Hirismetastasen</i>					
	ja	26	19	73,1 [52,2; 88,4]	12,62 [5,52; NA]	9,69 [4,63; NA]
	nein	57	41	71,9 [58,5; 83,0]	NA [11,27; NA]	NA [13,73; NA]
	<i>ECOG-Performance-Status</i>					
	0	25	17	68,0 [46,5; 85,1]	NA [12,45; NA]	NA [13,83; NA]
	1	51	40	78,4 [64,7; 88,7]	11,27 [8,08; NA]	13,83 [8,31; NA]
	≥ 2	7	3	42,9 [9,9; 81,6]	NA [NA; NA]	NA [0,72; NA]
	<i>Anzahl Vorbehandlungen</i>					
0	16	11	68,8 [41,3; 89,0]	NA [5,52; NA]	NA [4,17; NA]	
1	38	27	71,1 [54,1; 84,6]	17,02 [9,72; 17,02]	18,40 [9,69; NA]	
2	16	11	68,8	12,45	14,52	

				[41,3; 89,0]	[2,79; NA]	[4,17; NA]
3	7	7	100		9,59 [2,99; NA]	13,73 [4,17; NA]
> 3	6	4	66,7 [22,3; 95,7]		NA [2,79; NA]	NA [1,94; NA]
<i>Tumorlast</i>						
SOD der Zielläsion zu Studienbeginn < Median	49	34	69,4 [54,6; 81,7]		17,02 [9,72; NA]	15,21 [13,73; NA]
SOD der Zielläsion ≥ Median	34	26	76,5 [58,8; 89,3]		NA [6,93; NA]	NA [4,63; NA]
<i>ALK-positive Testung mittels FISH-Test gemäß Definition ≥ 15%</i>						
ja	52	39	75,0 [61,1; 86,0]		NA [11,27; NA]	15,21 [9,69; NA]
nein	29	20	69,0 [49,2; 84,7]		17,02 [9,59; NA]	18,40 [10,97; NA]
<i>Anzahl der Zielläsionen zu Studienbeginn</i>						
≤ 1	20	13	65,0 [40,8; 84,6]		17,02 [9,72; NA]	18,40 [5,52; NA]
≥ 2	63	47	74,6 [62,1; 84,7]		NA [9,59; NA]	13,83 [9,69; NA]

N: alle Patienten, n: Patienten mit Ansprechen auf Therapie (CR+PR)
 ECOG:Eastern Cooperative Oncology Group
 SOD: Summendurchmesser
 NA: nicht auswertbar

Quelle: Novartis Clinical Development. Ceritinib (LDK378) ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer Appendix 1. D120 response statistical outputs for Clinical Aspects - Study CLDK378X2101 data. Datenschnitt: 14.04.2014.

Tabelle 4 BB Objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR) und progressionsfreies Überleben (PFS) dargestellt nach demographischen und prognostischen Faktoren für Studie A2201 (n=140). Endpunkterhebung durch den Prüfarzt.

Subgruppe	N	n	ORR [95%-KI] (%)	Mediane DOR [95%-KI]	Medianes PFS [95%-KI]
<i>Geographische Region</i>					
Nordamerika	39	15	38,5 [23,4; 55,4]	NA [3,7; NA]	7,6 [5,3; NA]
Europa	57	20	35,1 [22,9; 48,9]	6,1 [4,1; NA]	5,4 [4,3; 6,7]
Asien/Pazifik	44	17	38,6 [24,4; 54,5]	7,1 [4,0; NA]	5,5 [3,7; 7,4]
<i>Alter</i>					
<65 Jahre	122	45	36,9 [28,3; 46,1]	7,1 [5,6; NA]	5,7 [5,4; 7,4]
≥ 65 Jahre	18	7	38,9 [17,3; 64,3]	NA [3,5; NA]	5,2 [2,1; NA]
<i>Geschlecht</i>					
männlich	70	30	42,9 [31,1; 55,3]	7,1 [4,0; NA]	5,7 [5,1; 9,1]

weiblich	70	22	31,4 [20,9; 43,6]	NA [5,4; NA]	5,5 [4,7; 7,4]
<i>Hautfarbe</i>					
kaukasisch	84	30	35,7 [25,6; 46,9]	6,1 [4,1; NA]	5,4 [4,9; 7,4]
asiatisch	53	21	39,6 [26,5; 54,0]	9,2 [5,4; NA]	7,2 [4,8; 9,2]
andere	3	1	33,3 [0,8; 90,6]	NA	3,6 [2,4; NA]
<i>Hirnmetastasen</i>					
ja	100	33	33,0 [23,9; 43,1]	6,1 [5,4; NA]	5,4 [4,7; 6,4]
nein	40	19	47,5 [31,5; 63,9]	NA [4,0; NA]	NA [5,7; NA]
<i>ECOG-Performance-Status</i>					
0	42	14	33,3 [19,6; 49,5]	NA	9,2 [5,4; NA]
1	78	33	42,3 [31,2; 54,0]	5,6 [5,4; NA]	5,5 [4,0; 7,3]
≥ 2	20	5	25,0 [8,7; 49,1]	7,1 [2,8; 9,2]	4,3 [1,5; 9,1]
<i>Anzahl Vorbehandlungen</i>					
2	61	24	39,3 [27,1; 52,7]	9,2 [5,4; NA]	5,4 [3,8; 7,3]
3	50	19	38,0 [24,7; 52,8]	7,1 [3,7; NA]	5,5 [4,0; NA]
> 3	29	9	31,0 [15,3; 50,8]	5,6 [3,7; NA]	7,2 [4,8; 9,2]
<i>Tumorlast</i>					
SOD der Zielläsion zu Studienbeginn < Median	67	24	35,8 [24,5; 48,5]	NA [5,5; NA]	6,4 [5,4; 9,8]
SOD der Zielläsion ≥ Median	73	28	38,4 [27,2; 50,5]	5,6 [4,1; NA]	5,4 [3,8; 7,3]
<i>Anzahl der Zielläsionen zu Studienbeginn</i>					
1	60	16	26,7 [16,1; 39,7]	7,1 [5,5; NA]	5,7 [5,1; 9,1]
2	38	17	44,7 [28,6; 61,7]	NA [3,9; NA]	6,0 [4,7; NA]
3	18	8	44,4 [21,5; 69,2]	5,6 [3,5; NA]	7,3 [2,4; NA]
4	13	6	46,2 [19,2; 74,9]	5,6 [3,5; NA]	5,4 [1,8; NA]
5	11	5	45,5 [16,7; 76,6]	4,0 [2,8; NA]	3,7 [1,8; 5,8]
<i>Anzahl der Zielläsionen zu Studienbeginn</i>					

≤ 1	60	16	26,7 [16,1; 39,7]	7,1 [5,5; NA]	5,7 [5,1; 9,1]
≥ 2	80	36	45,0 [33,8; 56,5]	9,2 [5,4; NA]	5,5 [4,7; 7,4]

N: alle Patienten, n: Patienten mit Ansprechen auf Therapie (CR+PR)

ECOG:Eastern Cooperative Oncology Group

SOD: Summendurchmesser

NA: nicht auswertbar

Quelle: Novartis Clinical Development. Ceritinib/LDK378/Zykadia® CLDK378A2201. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib. Full Clinical Study Report. Datenschnitt: 26.02.2014

Tabelle 4 CC Objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR) und progressionsfreies Überleben (PFS) dargestellt nach demographischen und prognostischen Faktoren für Studie A2203 (n=124). Endpunkterhebung durch den Prüfarzt.

Subgruppe	N	n	ORR [95%-KI] (%)	Mediane DOR [95%-KI]	Medianes PFS [95%-KI]
<i>Geographische Region</i>					
Nordamerika	2	1	50 [1,3; 98,7]	NA	NA
Europa	45	29	64,4 [48,8; 78,1]	NA	NA [8,3; NA]
Asien/Pazifik	77	49	63,6 [51,9; 74,3]	9,3 [7,5; NA]	11,1 [9,2; 12,8]
<i>Alter</i>					
<65 Jahre	94	63	67,0 [56,6; 76,4]	9,3 [9,1; NA]	11,1 [9,2; 12,8]
≥ 65 Jahre	30	16	53,3 [34,3; 71,7]	NA [7,5; NA]	NA [7,5; NA]
<i>Geschlecht</i>					
männlich	50	36	72,0 [57,5; 83,8]	9,3 [7,4; 9,3]	11,1 [9,2; 11,1]
weiblich	74	43	58,1 [46,1; 69,5]	10,8 [9,1; NA]	12,8 [10,8; NA]
<i>Hautfarbe</i>					
kaukasisch	48	31	64,6 [49,5; 77,8]	NA [7,4; NA]	NA [8,3; NA]
asiatisch	74	47	63,5 [51,5; 74,4]	9,3 [7,5; NA]	11,1 [9,3; 12,8]
schwarz	1	0	0 [0,0; 97,5]	-	NA
andere	1	1	100,0 [2,5; 100]	NA	NA
<i>Hirnmetastasen</i>					
ja	50	29	58,0 [43,2; 71,8]	9,1 [7,5; NA]	10,8 [7,3; NA]
nein	74	50	67,6 [55,7; 78,0]	10,8 [9,3; 10,8]	11,1 [9,2; 12,8]
<i>ECOG-Performance-Status</i>					
0	46	29	63,0 [47,5; 76,8]	10,8 [9,3; NA]	11,1 [11,1; NA]
1	69	44	63,8 [51,3; 75,0]	9,1 [7,5; 9,1]	10,8 [7,5; NA]
≥ 2	9	6	66,7 [29,9; 92,5]	NA [3,8; NA]	NA [0,8; NA]
<i>Anzahl Vorbehandlungen</i>					
0	2	2	100 [15,8; 100]	NA	NA

1	54	33	61,1 [46,9; 74,1]	10,8 [7,5; NA]	11,1 [9,2; NA]
2	37	25	67,6 [50,2; 82,0]	9,1 [7,4; NA]	10,8 [8,3; 11,1]
3	24	17	70,8 [48,9; 87,4]	NA [5,6; NA]	NA [6,9; NA]
> 3	7	2	28,6 [3,7; 71,0]	NA	NA
<i>Tumorlast</i>					
SOD der Zielläsion zu Studienbeginn < Median	61	38	62,3 [49,0; 74,4]	10,8 [9,3; NA]	12,8 [11,1; NA]
SOD der Zielläsion ≥ Median	63	41	65,1 [52,0; 76,7]	9,1 [7,5; NA]	9,3 [6,6; NA]
<i>Anzahl der Zielläsionen zu Studienbeginn</i>					
0	1	-	0 [0,0; 97,5]	-	NA
1	45	27	60,0 [44,3; 74,3]	9,1 [5,6; 10,8]	11,1 [8,3; 12,8]
2	36	25	69,4 [51,9; 83,7]	9,3 [7,5; NA]	11,1 [9,2; NA]
3	29	19	65,5 [45,7; 82,1]	NA	NA [5,6; NA]
4	6	3	50,0 [11,8; 88,2]	7,4 [NA, NA]	6,4 [1,6; 9,2]
5	7	5	71,4 [29,0; 96,3]	NA	NA [3,7; NA]
<i>Anzahl der Zielläsionen zu Studienbeginn</i>					
≤ 1	46	27	58,7 [43,2; 73,0]	9,1 [5,6; 10,8]	11,1 [8,3; 12,8]
≥ 2	78	52	66,7 [55,1; 76,9]	9,3 [7,5; NA]	11,1 [9,2; NA]
SOD: „sum of diameters“, N: Anzahl der Patienten in der Subgruppe, DOR: Dauer des Ansprechens in Monaten, PFS: progressionsfreies Überleben in Monaten					

Quelle: Novartis Clinical Development. LDK378/Ceritinib/Zykadia® CLDK378A2203. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer. Full Clinical study Report. Datenschnitt: 27.06.2014.

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Auffälligkeiten in den durchgeführten Subgruppenanalysen für Crizotinib-vorbehandelte Patienten sowie Crizotinib-naïve Patienten.

X2101

Die Subgruppenanalyse der ORR für Crizotinib-vorbehandelte Patienten zeigte keine signifikanten Unterschiede in der ORR für alle Subgruppen. Tendenziell wiesen Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn eine schlechtere Ansprechrate auf als Patienten ohne Hirnmetastasen (64,6% versus 51,0%). Es ist bekannt, dass Hirnmetastasen mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind. Auch der ECOG-PS zu Studienbeginn wirkte sich auf

das Ansprechen auf Therapie aus: je besser der Ausgangswert, desto besser war das Ansprechen auf Therapie: ECOG-PS 0: 73,7% versus ECOG-PS 1: 53,8 versus ECOG-PS 2: 38,1%. Eine steigende Anzahl von Vorbehandlungen war mit einem schlechteren Ansprechen auf Therapie assoziiert: Patienten mit einer Vortherapie wiesen ein medianes ORR von 65,4% versus 66,7% bei zwei Vortherapien versus 51,4% bei drei Vortherapien versus 47,4% bei mehr als drei Vortherapien. Sowohl ein höherer ECOG-Status als auch die höhere Anzahl der Vortherapien weisen auf ein fortgeschritteneres Erkrankungsstadium hin.

Hinsichtlich der DOR zeigten sich folgende Tendenzen: Männer wiesen eine längere Response als Frauen auf (9,49 Monate versus 5,45 Monate). Patienten mit Hirnmetastasen zeigten ein kürzeres Ansprechen auf Therapie als Patienten ohne Hirnmetastasen: 6,93 Monate versus 9,69 Monate.

Jüngere Patienten (<65 Jahre) wiesen ein kürzeres PFS auf als ältere Patienten (≥65 Jahre): 6,93 Monate versus 9,69 Monate. Und Frauen ein kürzeres als Männer: 5,72 Monate versus 8,48 Monate. Patienten mit geringerer Tumorlast (SOD der Zielläsionen < Median) waren länger progressionsfrei (8,48 Monate) als Patienten mit größerer Tumorlast (SOD ≥ Median; 5,55 Monate).

Die Subgruppenanalyse der Crizotinib-naiven Patienten zeigte keine statistisch signifikanten Auffälligkeiten für die ORR. Auch hinsichtlich der Analyse der DOR und des PFS zeigten sich keine Besonderheiten; die DOR und das PFS konnten für folgende potentielle Einflussfaktoren noch nicht für alle Subgruppen berechnet werden: geographische Region, Alter, Geschlecht, Hautfarbe, Hirnmetastasen, ECOG-PS, Anzahl der Vorbehandlungen, Tumorlast. Für die Anzahl der Zielläsionen zeigte sich, dass Patienten mit ≤1 Zielläsion im Median länger progressionsfrei überlebten als Patienten mit ≥2 Zielläsionen zu Studienbeginn (18,40 Monate versus 13,83 Monate).

A2201

Die Subgruppenanalysen bei Endpunkterhebung durch den Prüfarzt zeigte keine signifikanten Unterschiede in der ORR für alle Subgruppen.

Tendenziell zeigten sich Unterschiede bei den Subgruppen-Analysen hinsichtlich des ECOG-PS und der Anzahl der Zielläsionen:

- Patienten mit ECOG-PS 0 (33,3%) versus ECOG-PS 1 (42,3%) versus Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 (25%)
- Patienten mit ≤ 1 Zielläsion zu Studienbeginn (26,7%) versus Patienten ≥ 2 Zielläsionen (45%)

Die Subgruppenanalyse der medianen DOR bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt zeigte ebenfalls keine besonderen Auffälligkeiten für die meisten potentiellen Einflussfaktoren. Die DOR war in einigen Subgruppen (Region, Alter, Ethnie, Geschlecht, Hirnmetastasen, ECOG-Status und Krankheitslast) nicht berechenbar. Tendenziell zeigte sich eine negative Assoziation

der DOR mit der Anzahl der Vortherapien: die mediane DOR für Patienten mit zwei Vortherapien lag bei 9,2 Monaten, für Patienten mit drei Vortherapien bei 7,1 Monaten und bei 5,6 Monaten für Patienten mit mehr als drei Vortherapien.

Die Subgruppenanalyse des PFS zeigte keine relevanten Unterschiede. Bei der Subgruppe von Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn war das mediane PFS nicht berechenbar. Einzig auffällig, jedoch nicht statistisch signifikant (sich überschneidende Konfidenzintervalle) war die negative Assoziation zwischen ECOG-PS und medianem PFS: 9,2 Monate bei Patienten mit einem ECOG-PS 0, 5,5 Monate bei Patienten mit einem ECOG-PS 1 und 4,3 Monate bei Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 . Dies bestätigt die Erkenntnis, dass der ECOG-PS mit der allgemeinen Krankheitsprogression und der Prognose assoziiert ist.

Grundsätzlich bestätigen sich diese Ergebnisse der Subgruppenanalysen bei Endpunkt-Erhebung durch unabhängige Reviewer. Daher werden diese nicht im Einzelnen dargestellt, sondern nur die Abweichungen berichtet. So zeigten sich für die Analyse der medianen DOR einige zusätzliche Subgruppen mit Unterschieden, die jedoch nicht statistisch signifikant waren:

- 9,5 Monate für Patienten mit einer geringen Krankheitslast (SOD der Zielläsionen $<$ Median) versus 5,5 Monate für Patienten mit hoher Krankheitslast (SOD der Zielläsionen $>$ Median).
- 9,5 Monate für Patienten mit \leq einer Zielläsion zu Studienbeginn und 5,6 Monate für Patienten mit \geq Zielläsionen zu Studienbeginn.

Diese nicht statistisch signifikanten Einflussfaktoren zeigten sich auch in der Subgruppenanalyse des medianen PFS bei Endpunkt-Erhebung durch unabhängige Reviewer:

- 9,2 Monate bei Patienten mit einer geringen Krankheitslast (SOD der Zielläsionen $<$ Median) versus 5,6 Monate bei Patienten mit einer hohen Krankheitslast (SOD der Zielläsionen $>$ Median).
- 9,2 Monate bei Patienten mit \leq einer Zielläsion zu Studienbeginn versus 5,8 Monate bei Patienten mit \geq zwei Zielläsionen zu Studienbeginn.

A2203

Die Subgruppenanalyse für ORR bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt wies nicht auf relevante Unterschiede bei den verschiedenen Subgruppen hin. Auch bei Analyse der ORR nach Anzahl der vorangegangenen Chemotherapien zeigte sich keine negative Assoziation der ORR mit der Anzahl der Therapien: die ORR lag bei über 61% in den Subgruppen mit einer, zwei und drei vorangegangenen Therapien. Ausschließlich bei der Subgruppe der Patienten mit mehr als drei vorangegangenen Regimes zeigte sich eine deutlich geringere mediane Ansprechrates von 28,6%.

In den Subgruppen geographische Region, Alter, Ethnie, ECOG-Performance-Status, Anzahl der vorangegangenen Therapien und Anzahl der Zielläsionen zu Studienbeginn konnte die mediane DOR noch nicht berechnet werden.

Die Subgruppenanalyse des medianen PFS zeigte ebenfalls keine Auffälligkeiten. Bei den Subgruppen geographische Region, Alter, Ethnie, ECOG-Performance-Status, Krankheitslast zu Studienbeginn und Anzahl der vorangegangenen Therapien konnte das mediane PFS noch nicht berechnet werden.

Die Subgruppenanalyse der genannten Endpunkte ORR, DOR und PFS bei Endpunkt-Erhebung durch unabhängige Reviewer bestätigte die genannten Unterschiede und wird daher nicht gesondert dargestellt.

Insgesamt weisen die Subgruppenergebnisse für die untersuchten Endpunkte darauf hin, dass die Studienpopulation für die Grundgesamtheit der relevanten Zielpopulation repräsentativ ist. Die bekannte Assoziation zwischen ECOG-PS und Prognose zeigte sich in der Analyse. Weiterhin stellte sich dar, dass stärker vortherapierte Patienten ein schlechteres Outcome aufweisen. Sowohl der höhere ECOG-PS als auch eine höhere Anzahl der Vortherapien könnten als Ausdruck eines progredienteren Krankheitsverlaufs betrachtet werden. Dies bestätigt, dass der historische Vergleich, in dem Crizotinib-vorbehandelte Patienten unter Ceritinib im Vergleich zu Crizotinib-naiven Patienten unter zweckmäßiger Vergleichstherapie betrachtet werden, eine systematische Unterschätzung des Ceritinib-Effekts beinhaltet.

Darüber hinaus konnte kein Anhalt für eine systematische Verzerrung des Ergebnisses durch Effektmodifikation bei den untersuchten Variablen gefunden werden.

Assoziation zwischen PFS und OS für Crizotinib-vorbehandelte Patienten: eine gepoolte Analyse der Studien X2101 und A2201

Die im Folgenden dargestellte Subgruppenanalyse wurde für einen Abstract, der für die „16th World Conference on Lung Cancer“ eingereicht wird, erstellt. Es wurde untersucht, inwiefern die Zeit bis zur Tumorprogression prädiktiv für das OS bei Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem ALK-positivem NSCLC ist. Dazu wurde die Subgruppe der Crizotinib-vorbehandelten Patienten der Studien X2101 und A2201 gepoolt, die im Studienzeitraum ein PFS-definierendes Ereignis hatten.

Insgesamt 181 Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem ALK-positivem NSCLC gingen in die Analyse ein. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 4 DD dargestellt. Das mediane PFS und mediane OS lagen in der untersuchten Subgruppe bei 5,4 [4,8; 5,7] und 15,1 [14,0; 16,8] Monaten (Tabelle 4 EE).

Die nach TTP („time to progression“; Zeit bis zur Tumorprogression) stratifizierte Überlebenszeitanalyse zeigt, dass Patienten mit einer TTP >6 Monate ein signifikant längeres OS aufweisen als Patienten mit einer kürzeren TTP (Abbildung 41).

Die Ergebnisse der univariaten Analysen zeigten, dass eine lange Zeit bis zur Tumorprogression bei Crizotinib-vorbehandelte NSCLC-Patienten ein positiver prädiktiver Faktor für ein längeres Gesamtüberleben ist (Tabelle 4 FF):

- Ein ein Monate längeres TTP war mit einem um 22% reduzierten Risiko für Tod assoziiert (Hazard Ratio: 0,78 [95%-KI: 0,72; 0,84].
- Ein drei Monate längeres TTP war mit einem um 53% reduzierten Risiko für Tod assoziiert (Hazard Ratio: 0,47 [95%-KI: 0,38; 0,59].

Dies bestätigte die multivariate Analyse. Darüber hinaus war in der multivariaten Analyse der ECOG-PS ein signifikant prädiktiver Faktor für das Gesamtüberleben bei Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem ALK-positiven NSCLC (Tabelle 4 GG).

Diese Ergebnisse bestätigen erneut die Bedeutung des PFS und ECOG-PS als patientenrelevante Endpunkte und prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben beim ALK-positiven NSCLC.

Tabelle 4 DD Patientencharakteristika der Subgruppenanalyse zur Assoziation von PFS und OS bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten.

Patientencharakteristika	Crizotinib-vorbehandelte Patienten (N = 181)
Alter (Mittelwert; SD)	50,8 (11,6)
BMI (Mittelwert; SD)	24,0 (4,2)
Geschlecht (N; %)	
Männlich	87 (48,1)
Weiblich	94 (51,9)
Hautfarbe (N; %)	
weiß	113 (62,4)
asiatisch	63 (34,8)
andere	5 (2,8)
ECOG Performance status (N; %)	
0	46 (25,4)
1	115 (63,5)
≥ 2	20 (11,0)
Anzahl Vortherapien (N; %)	
0	0 (0,0)
1	11 (6,1)
2	74 (40,9)

≥ 3	96 (53,0)
Tumorhistologie (N;%)	
Adenokarzinom	167 (92,3)
andere	14 (7,7)
Hirnmetastasen zu Studienbeginn (N; %)	127 (70,2)
SD: Standardabweichung, BMI: Boda Mass Index, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group	

Tabelle 4 EE Ergebnisse für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten mit Progression-definierendem Ereignis der Studien X2101 und A2201.

Endpunkte	Crizotinib-vorbehandelte Patienten (N = 181)
Progressionsfreies Überleben (PFS)	
Ereignisse, N (%)	181 (100,0)
Progression	181 (100,0)
Tod	0 (0,0)
Median [95%-KI] in Monaten	5,4 [4,8; 5,7]
zum Zeitpunkt 6 Monate [95%-KI]	39,8 [32,6; 46,8]
zum Zeitpunkt 12 Monate [95%-KI]	10,5 [6,6; 15,5]
Gesamtüberleben (OS)	
Ereignisse, N (%)	79 (43,6)
Median [95%-KI] in Monaten	15,1 [14,0; 16,8]
zum Zeitpunkt 6 Monate [95%-KI]	85,2 [79,1; 89,7]
zum Zeitpunkt 12 Monate [95%-KI]	65,5 [57,7; 72,2]

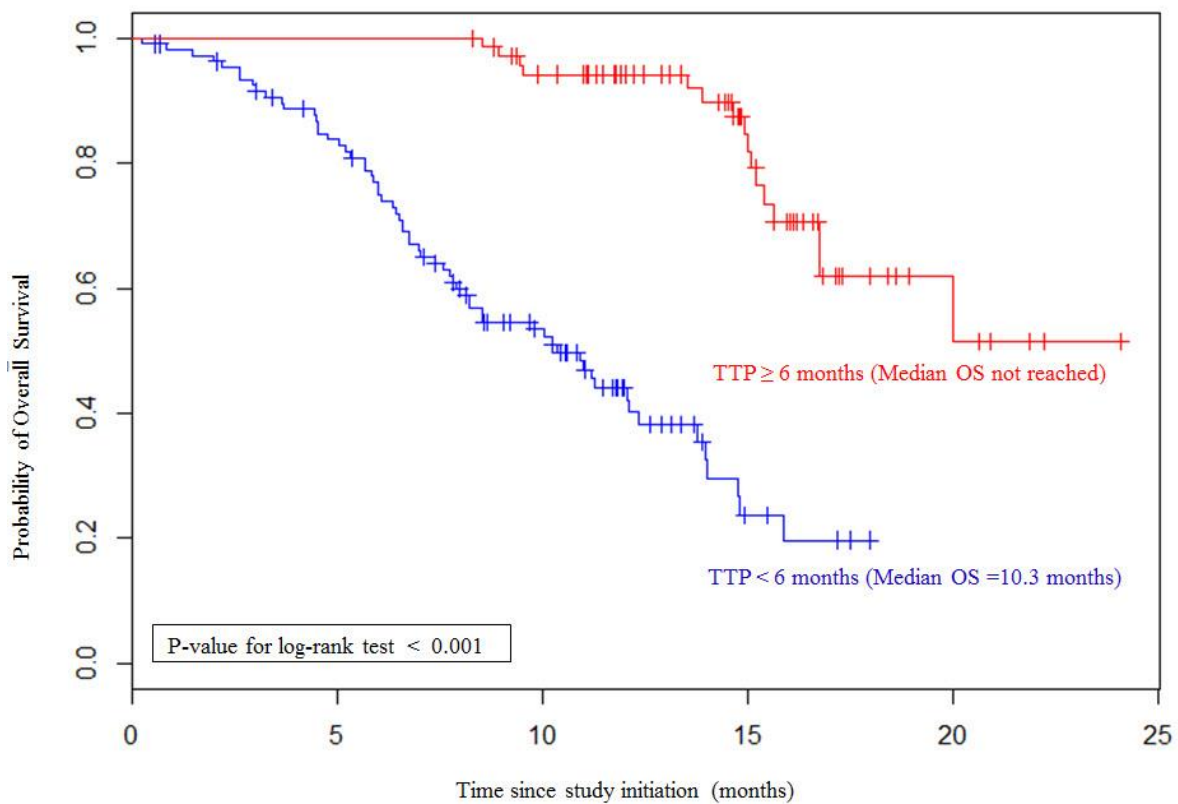


Abbildung 41 Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben von Crizotinib-vorbehandelten Patienten stratifiziert nach Zeit bis zur Progression <6 Monate und ≥6 Monate. Gepoolte Daten der Studien X2101 und A2201.

Tabelle 4 FF Univariate Analyse der Assoziation des progressionsfreien Überlebens mit dem Gesamtüberleben.

Variablen	Hazard Ratio	95% Confidence Interval	P-value
Zeit bis Progression in 1-monatigen Abständen	0,778	(0,722; 0,840)	<0.001*
Zeit bis Progression in 3-monatigen Abständen	0,472	(0,376; 0,593)	<0.001*

* Ein p-Wert von < 0,05 weist auf statistische Signifikanz der Kovariate hin.

Das Cox Proportional Hazards Modell basiert auf Gesamtüberleben, definiert als Zeit von Studieneintritt bis Tod oder Zensierung als primäre Outcome-Variable und Zeit bis zur Progression als erklärende Variable.

Tabelle 4 GG Multivariate Analyse der Assoziation des progressionsfreien Überlebens mit dem Gesamtüberleben.

Variablen	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Zeit bis zur Progression in 1-monatigen Abständen	0,747	(0,686; 0,812)	<0.001 *
Zeit bis zur Progression in 3-monatigen Abständen	0,416	(0,323; 0,536)	<0.001 *
Alter (Jahre)	0,988	(0,969; 1,006)	0,189
BMI (m/kg ²)	1,008	(0,952; 1,067)	0,787
Geschlecht			
männlich versus weiblich	0,784	(0,491; 1,252)	0,308
Hautfarbe			
asiatisch versus nicht asiatisch	0,855	(0,498; 1,468)	0,570
ECOG Performance Status			
ECOG 0 versus ECOG \geq 2	0,127	(0,055; 0,294)	<0.001 *
ECOG 1 versus ECOG \geq 2	0,336	(0,175; 0,646)	0,001 *
Anzahl Vortherapien			
\leq 1 versus > 2 Vortherapien	0,311	(0,083; 1,164)	0,083
2 versus > 2 Vortherapien	1,396	(0,866; 2,250)	0,171
Tumorhistologie			
Adenokarzinom versus Nicht-Adenokarzinom	1,101	(0,387; 3,130)	0,857
Hirnmetastasen zu Studienbeginn			
ja versus nein	0,809	(0,484; 1,354)	0,420

BMI = Body Mass Index; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

* Ein p-Wert von < 0.05 weist auf statistische Signifikanz der Kovariate hin.

Das Cox Proportional Hazards Modell basiert auf Gesamtüberleben, definiert als Zeit von Studieneintritt bis Tod oder Zensierung als primäre Outcome-Variable und Zeit bis zur Progression als erklärende Haupt-Variable. Zusätzlich gingen Alter, Geschlecht, Hautfarbe, ECOG-Performance Status, Anzahl der Vortherapien, Tumorhistologie und Hirnmetastasen in die Analyse ein.

Subgruppenanalyse von Patienten der X2101-Studie mit Hirnmetastasierung zu Studienbeginn

Die im Folgenden dargestellte retrospektive Subgruppenanalyse wurde für einen Posterbeitrag für die „European Lung Cancer Conference (ELCC)“ in Genf (15.-18.04.2015) erstellt (69).

Es wurde das intrakranielle Ansprechen und die Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen bei allen Patienten, die zu Studienbeginn nicht-radiologisch vorbehandelte Hirnmetastasen aufwiesen, untersucht. Insgesamt 94 Patienten gingen in die Analyse ein (Tabelle 4 HH).

Tabelle 4 HH Basischarakteristika der Subgruppe von Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn (X2101).

Characteristika	Crizotinib-vorbehandelte Patienten (n = 75)	Crizotinib-naive Patienten (n = 19)
Alter (Jahre), Median (Spannbreite)	52 (29-80)	52 (39-73)
Weibliches Geschlecht, n (%)	46 (61)	14 (74)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	13 (17)	5 (26)
1	52 (69)	11 (58)
≥2	10 (13)	3 (16)
Mediane Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Dosis Ceritinib, Monate (Spannbreite)	23 (4-141)	12 (2-109)
Anzahl der Vortherapien, n (%)		
0	0 (0)	2 (11)
1	10 (13)	8 (42)
≥2	65 (87)	9 (47)

Tabelle 4 II Intrakranielle Response auf Ceritinib bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn (X2101, Quelle: Kim et al. 2015)

	Crizotinib-vorbehandelte Patienten (n = 75)	Crizotinib-naive Patienten (n = 19)
Komplette Response (CR), n (%)	4 (5)	3 (16)
Partielle Response (PR), n (%)	10¶ (13)	5¶ (26)
Stabilisierung der Erkrankung (SD)/Nicht-CR/Nicht-PD, n (%)	35 (47)	7 (37)
Progression (PD), n (%)	12 (16)	0 (0)
Unbekannt, n (%)	14 (19)	4 (21)
Intrakranielle Krankheits-Kontrollrate (ICDCR) n (%) [95% KI]	49 (65) [54, 76]	15 (79) [54, 94]
Mediane Zeit bis zum Ansprechen (PR oder CR) in Wochen (Spannweite)	6,1 (5,1-19,1)	9,9 (5,4-30,1)

Insgesamt zeigte sich eine objektive intrakranielle Krankheitskontrollrate von 79% bei Crizotinib-naiven Patienten und 65% bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten. Die mediane

Zeit bis zum intrakraniellen Ansprechen lag bei 6,1 Wochen. Elf der 94 Patienten waren nicht radiotherapeutisch vorbehandelt, von diesen erreichten sechs Patienten eine PR.

Das intrakranielle Ansprechen erfolgte in kurzer Zeit. Die hohe Wirksamkeit bei Patienten, die keine vorangegangene Radiotherapie aufwiesen, bestätigt die überzeugende intrakranielle Wirksamkeit von Ceritinib.

Subgruppenanalysen der PROFILE 1007 Studie

Untersucht wurden die Ergebnisse zu ORR und PFS bei Patienten in der Chemotherapiegruppe nach Art der Chemotherapie (Pemetrexed versus Docetaxel).

Es zeigte sich, dass das PFS bei Patienten, die mit Pemetrexed behandelt wurden, länger war, als das PFS unter Docetaxel (4,2 Monate versus 2,6 Monate). Analoge Ergebnisse zeigten sich für den Endpunkt ORR (29,3% versus 6,9%).(12)

Diese Ergebnisse bestätigen die bisher vorhandene Evidenz (siehe Modul 3) und zeigt erneut, dass Patienten mit ALK-positivem NSCLC auf eine Therapie mit Pemetrexed besser ansprechen, als auf Docetaxel.

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.

In die Nutzenbewertung von Ceritinib gingen die einarmige Phase-I-Studie X2101 und die einarmigen Phase-II-Studien A2201 und A2203 ein. Alle Studien untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib bei Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem, vorbehandeltem NSCLC. Die Ergebnisse für die Zielpopulation gemäß Zulassung werden in Studie X2101 und in Studie A2201 dargestellt.

Es wurde ein historischer Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pemetrexed und Docetaxel durchgeführt. Dabei wurden die Ergebnisse für Ceritinib bei der gemäß Zulassung relevanten Zielgruppe von Crizotinib-vorbehandelten Patienten den Ergebnissen für die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Crizotinib-naiven Patienten der PROFILE 1007 Studie für die verfügbaren patientenrelevanten Endpunkte gegenübergestellt. Grundsätzlich ist bei dieser Vorgehensweise die Unterschiedlichkeit der Zielgruppen zu beachten, die sich nicht nur anhand des Status der Vorbehandlung zeigt, sondern sich auch in Differenzen des ECOG-

Status zu Studienbeginn ausdrückt. Die Ceritinib-Studienpatienten hatten tendenziell schlechtere ECOG-Stadien und damit eine schlechtere Prognose zu Studienbeginn als die Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden in der PROFILE 1007 Studie (Tabelle 4-27). Darüber hinaus gingen für einzelne Endpunkte weitere Daten aus retrospektiven Analysen ein (7-11).

Ansprechen auf Therapie

- Objektive Ansprechrates (ORR)

Die objektive Ansprechrates auf Ceritinib war in allen Studien deutlich höher als die Ansprechrates auf die zweckmäßige Vergleichstherapie (Tabelle 4 JJ).

Tabelle 4 JJ Objektive Ansprechrates auf Ceritinib in den Studien X2101, A2201, A2203 gegenüber der objektiven Ansprechrates auf die zweckmäßige Vergleichstherapie Pemetrexed und Docetaxel.

	Crizotinib-naive Patienten			Crizotinib-vorbehandelte Patienten		
Studie	X2101	A2203	Lee 2011 / Lee 2013*	X2101	A2201	Berge 2013**
Patientenzahl (n)	83	124	47	163	140	4
<i>Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt</i>						
ORR (%) [95%-KI]	72,3 [61,4; 81,6]	63,7 [54,6; 72,2]	38,3	56,4 [48,5; 64,2]	38,6 [30,5; 47,2]	75%
Studie	X2101	A2203	PROFILE 1007	X2101	A2201	-
<i>Endpunkt-Erhebung durch einen verblindeten Reviewer</i>						
ORR (%) [95%-KI]	63,9 [52,6; 74,1]	58,9 [49,7; 67,6]	20 [14; 26]	46,0 [38,2; 54,0]	35,7 [27,8; 44,2]	-

*Gepoolte Daten. Es wurde nur Pemetrexed betrachtet.

**Nur 4 Patienten, davon 1 CR und 2 PR. Es wurde nur Pemetrexed untersucht.

Insgesamt lag die ORR unter Ceritinib bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten der Studien X2101 und A2201 bei 48,2% (116 von 303 Patienten mit CR oder PR). Daraus ergibt sich in der Zusammenschau der Ergebnisse ein dramatischer Vorteil von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed (ORR: 48,2% für Ceritinib versus 20% für Chemotherapie; RR=2,4). Die ORR unter Pemetrexed-Monotherapie bei gepoolten retrospektiven Daten lag mit 38,3% etwas höher (9, 10).

Darüber hinaus wird der eigentliche Therapieeffekt von Ceritinib bei der Anzahl der kompletten Remissionen sichtbar, da eine komplette Spontanremission beim ALK-positiven NSCLC extrem unwahrscheinlich ist (56): insgesamt sieben Remissionen bei Crizotinib-

vorbehandelten Patienten traten im Verlauf der Studien X2101 und A2201 auf. Auch dies spricht für einen dramatischen Vorteil von Ceritinib versus zweckmäßige Vergleichstherapie, da eine komplette Remission unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung für den Patienten eine maßgebliche Verbesserung darstellt.

- Krankheits-Kontrollrate (DCR)

Dieser patientenrelevante Endpunkt wurde in Studie A2201 und A2203 erhoben. Die DCR lag bei 77,1% [69,3%; 83,8%] in Studie A2201. In Studie A2203 betragen die entsprechenden Werte 89,5% [95%-KI: 82,7%; 94,3%]. Demgegenüber steht eine DCR von 72,3% aus den gepoolten Daten von Lee 2011 und 2013 und 55,7% im Chemotherapiearm der PROFILE Studie.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Krankheits-Kontroll-Rate unabhängig vom Status der Vorbehandlung unter Ceritinib sehr hoch ist. Von einem Vorteil für Ceritinib versus zweckmäßige Vergleichstherapie kann ausgegangen werden.

- Dauer des Ansprechens (DOR)

In Studie X2101 lag die DOR bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten bei 8,25 Monaten. In der Gruppe der Crizotinib-naiven Patienten lag die DOR bei 17,02 Monaten. Die geschätzte 12-Monats-DOR-Rate in dieser Gruppe lag bei 77,0% [95%-KI: 62,2%; 86,6%]. In Studie A2201 lag die mediane DOR bei 9,7 Monaten. In Studie A2203 lag die mediane DOR bei 9,3 Monaten.

Insgesamt zeigte sich, dass das Ansprechen auf Therapie sehr lange Zeiträume umfasste, unabhängig vom Status der Vorbehandlung. Crizotinib-vorbehandelte Patienten zeigen lange Ansprechraten und profitieren von der Therapie mit Ceritinib über viele Monate. Ein historischer Vergleich für den Endpunkt DOR konnte aufgrund von fehlenden Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit vorbehandeltem, fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC nicht durchgeführt werden.

- Zeit bis zum Ansprechens des Tumors (TTR)

In Studie X2101 lag die TTR bei 6,1 Wochen für Crizotinib-vorbehandelte und Crizotinib-naive Patienten [Spannweite: 3,0 Wochen bis 54,7 Wochen]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei der Auswertung der medianen TTR in Studie A2201 und A2203 [1,8 Monate]. Ein historischer Vergleich für Ceritinib versus zweckmäßige Vergleichstherapie konnte aufgrund von fehlenden Daten für den Endpunkt TTR nicht durchgeführt werden.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS bei Therapie mit Ceritinib war in allen Studien deutlich länger als unter Behandlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tabelle 4 KK).

Tabelle 4 KK Progressionsfreies Überleben bei Therapie mit Crizotinib in den Studien X2101, A2201, A2203 gegenüber dem progressionsfreies Überleben unter zweckmäßiger Vergleichstherapie Pemetrexed und Docetaxel.

Studie	Crizotinib-naive Patienten						Crizotinib-vorbehandelte Patienten		
	X2101	A2203	PROFILE 1007	Lee 2011**	Lee 2013**	Shaw 2013**	X2101	A2201	Berge 2013**
Patientenzahl (n)	83	124	174	15***	32	31	163	140	9
Medianes PFS (Monate) [95%-KI]	18,4 [11,1,NA]	11,1 [9,3,NA]	3,0	9,2	4,0 [2,2;5,8]	4,4 [2,1;9,0]	6,9 [5,6;8,7]	5,7 [5,3;7,4]	3 (0,5–13)*

*Spannweite, **es wurde nur Pemetrexed untersucht, *** n=6 Patienten erhielten Pemetrexed in der Zweitlinientherapie

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Krankheitsprogression unabhängig vom Status der Vorbehandlung mit Crizotinib deutlich länger aufgehalten werden kann als unter Therapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesamtüberleben (OS)

Die Ergebnisse für das mediane OS stellen sich für Crizotinib-vorbehandelte Patienten wie folgt dar:

- 16,72 Monaten [91%-KI: 14,78 Monate; NA] in Studie X2101,
- 14 Monate [95%-KI: 10,3%; 14,0%] in Studie A2201.

Für Crizotinib-naive Patienten konnte das mediane OS noch nicht berechnet werden.

Grundsätzlich sind die Ergebnisse zu OS als vorläufig zu betrachten, da zum Analysezeitpunkt die Mehrzahl der Patienten noch ohne Ereignis an den Studien teilnahmen.

Ein historischer Vergleich mit dem Ergebnis für OS in der Chemotherapie-Gruppe der PROFILE 1007 Studie (22,8 Monaten [95%-KI: 18,6 Monate; N.A.]) ist aufgrund einer wahrscheinlichen Verzerrung aufgrund des Crossover-Designs nicht valide. Darüber hinaus ist die Operationalisierung des Endpunktes in den Studien nicht identisch.

Daher sollten alle verfügbaren Ergebnisse für das Gesamtüberleben von Patienten mit ALK-positivem NSCLC in der Zusammenschau betrachtet werden. Daraus lässt sich ein deutlicher Vorteil für Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezogen auf den Endpunkt OS ableiten. (Tabelle 4 LL).

Tabelle 4 LL Gegenüberstellung des Gesamtüberlebens unter Ceritinib versus Chemotherapie / zweckmäßiger Vergleichstherapie anhand der verfügbaren Evidenz.

Gesamtüberleben (Monate; 95%-Konfidenzintervall)	Ceritinib		Chemotherapie-Arm
	Crizotinib-vorbehandelte Patienten	X2101	A2201
Gesamtüberleben (Monate; 95%-KI)	16,72 [14,78; NA]	14,0 [10,3; 14,0]	5,4 ^a [3,8; 12,3]
12-Monats-Überlebensrate (%; 95%-KI)	67,2 [58,9; 74,1]	54,9 [38,5; 68,6]	23,9 ^b [13,3; 36,1]
Crizotinib-naive Patienten	X2101	A2203	PROFILE 1007 (Shaw 2013)
Gesamtüberleben (Monate; 95%-KI)	NA [19,61; NA]	NA [NA; NA]	22,8 ^c
12-Monats-Überlebensrate (%; 95%-KI)	83,0 [72,4; 89,8]	81,5 [64,8; 90,8]	72 ^c
^a Gesamtüberleben für Crizotinib-vorbehandelte Patienten unter jeglicher systemischer Therapie außer Crizotinib ^b 12-Monats-Überlebensrate für Crizotinib-vorbehandelte Patienten unter jeglicher systemischer Therapie außer Crizotinib oder best supportive care ^c Gesamtüberleben und 12-Monats-Überlebensrate für Crizotinib-naive Patienten unter zweckmäßiger Vergleichstherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)			

Objektive intrakranielle Ansprechrate (OIRR)

Insgesamt zeigte sich in allen Ceritinib-Studien, dass vorhandene Hirnmetastasen auf die Therapie mit Ceritinib gut ansprechen (Tabelle 4 MM). Crizotinib-vorbehandelte Patienten mit zerebralen Filiae zu Studienbeginn der Studien X2101 und A2201 (n=30) wiesen eine Ansprechrate von 36,7% (3 CR, 8 PR) und eine Krankheits-Kontrollrate von 76,7% (3 CR, 8 PR und 12 SD) auf. Grundsätzlich sind statistische Aussagen zum OIRR wegen geringer Patientenzahlen zurückhaltend zu interpretieren.

Ein historischer Vergleich konnte wegen fehlender Vergleichsdaten für die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht durchgeführt werden.

Tabelle 4 MM Objektive intrakranielle Ansprechrate in den Studien X2101, A2201 und A2203.

Studie	Crizotinib-naive Patienten		Crizotinib-vorbehandelte Patienten	
	X2101	A2203	X2101	A2201
Patientenzahl (n)*	4	10	10	20
<i>Endpunkt-Erhebung durch Prüfarzt</i>				
OIRR (%)	75,0	20,0	40,0	35,0

[95%-KI]	[19,4; 99,4]	[2,5; 55,6]	[12,2; 73,8]	[15,4; 59,2]
<i>Endpunkt-Erhebung durch BIRC</i>				
Patientenzahl (n)*	5	17	6	32
OIRR (%) [95%-KI]	80,0 [28,4; 99,5]	58,8 [32,9; 81,6]	0,0 [0,0; 45,9]	31,3 [16,1; 50,0]
* Nur Patienten mit Hirnmetastasen, definiert als Zielläsionen zu Studienbeginn.				
OIRR: intrakranielle objektive Ansprechrage, CR: komplettes Ansprechen, PR: partielles Ansprechen, SD: stabile Erkrankung, BIRC: Blinded Independent Review Committee				

Spezifische Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Insgesamt zeigte sich, dass sich sowohl bei Crizotinib-vorbehandelten als auch bei Crizotinib-naiven Patienten unter Therapie mit Ceritinib viele Symptome signifikant gegenüber Pemetrexed/Docetaxel verbessern. Die statistischen Aussagen zur Mittelwertdifferenz der Parameter (mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn Ceritinib - mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn Chemotherapie) haben jedoch aufgrund der Methodik des historischen Vergleich nur eingeschränkte Aussagekraft. Insbesondere ist Vorsicht bei der Interpretation der Ergebnisse zum Vergleich von Studie A2201 mit dem Chemotherapie-Arm der PROFILE 1007 Studie geboten, da sich die Vorbehandlung und der Gesundheitszustand (ECOG-PS) beider Patientengruppen unterscheidet und zu einer systematischen Unterschätzung der Wirksamkeit von Ceritinib gegenüber Chemotherapie führen kann.

- EORTC QLQ-LC13

Trotz der beschriebenen potentiellen Verzerrung zu Ungunsten von Ceritinib konnte in Studie A2201 (Crizotinib-vorbehandelte Patienten) ein statistisch signifikanter Vorteil von Ceritinib gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie (bei Crizotinib-naiven Patienten) für die Symptome Brustschmerz, Hämoptyse, Dyspnoe, wunden Mund und periphere Neuropathie gezeigt werden. In Studie A2203 (Crizotinib-naive Patienten) zeigte Ceritinib für alle mittels LC13 gemessene Parameter einen signifikanten Vorteil gegenüber Chemotherapie (Crizotinib-naive Patienten).

- EORTC QLQ-C30

Unter Therapie mit Ceritinib verbesserten sich bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten (A2201) signifikant der globale Gesundheitsstatus/ allgemeine Lebensqualität und die körperliche Funktion gegenüber Chemotherapie. Crizotinib-naive Patienten wiesen zusätzlich eine signifikante Verbesserung für die Rollenfunktion auf. Die Symptome Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe waren unter Therapie mit Ceritinib in Studie A2201 (Crizotinib-vorbehandelte Patienten) signifikant besser als unter Chemotherapie (Crizotinib-naive

Patienten). Crizotinib-naive Patienten in Studie A2203 zeigten zusätzlich signifikante Verbesserungen für die Symptome Schlaflosigkeit und Verstopfung.

Gastrointestinale Symptome hingegen waren unter Ceritinib (A2201 und A2203) stärker ausgeprägt, als unter Chemotherapie – dies weist auf das typische Nebenwirkungsspektrum eines ALK-Inhibitors hin. Trotzdem bleibt die globale Gesundheit/gesundheitsbezogene Lebensqualität im Studienverlauf stabil.

Insgesamt zeigt sich, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Ceritinib stabil bleibt, während unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Verschlechterung im Studienverlauf eintritt. Ähnliches gilt für die meisten allgemeinen Symptome, die mittels EORTC QLQ-C30 ermittelt wurden: unter Ceritinib trat eine Stabilisierung oder Verbesserung auf, während sich unter Docetaxel oder Pemetrexed meist eine Verschlechterung zeigte.

Zusammenfassend zeigt sich ein deutlicher Vorteil für Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die „Lungenkrebs-spezifischen und behandlungsbedingten Symptome“, sowie die „gesundheitsbezogenen Lebensqualität und die allgemeinen Symptome“.

ECOG-Performance-Status

Gemäß den Einschlusskriterien wiesen alle Patienten in den Studien A2201 und A2203 ECOG-Werte ≤ 2 auf. In den meisten Fällen verbesserte sich der Gesundheitszustand der Patienten im Studienverlauf.

In Studie A2201 konnten 51,4% der Patienten ihren ECOG-PS auf 0 und 37,9% auf ECOG-PS 1 im Studienverlauf verbessern. Auch in Studie A2203 wiesen die meisten Patienten als besten ECOG-PS im Studienverlauf 0 (42,2%; 61 Patienten) oder 1 (45,2%; 56 Patienten) auf.

Ein historischer Vergleich konnte für diesen Endpunkt nicht durchgeführt werden, da keine Daten zum Einfluss der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf den ECOG-PS bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC vorlagen.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Zusammenfassend zeigt sich, dass unter Therapie mit Ceritinib das typische Nebenwirkungsspektrum eines ALK-Inhibitors erwartet werden kann. Insbesondere treten gastrointestinale Beschwerden und eine laborchemische Erhöhung der Leberwerte auf. Meist war eine zusätzliche therapeutische Maßnahme, eine Dosisreduktion oder kurzzeitige Unterbrechung von Ceritinib ausreichend um die UE zu kontrollieren. Die unter zweckmäßiger Vergleichstherapie vergleichsweise häufig auftretende Neutropenie und schwerwiegende Neutropenie ist hingegen unter Ceritinib selten (22,8% versus 4,2% und 19,3% versus 1,5%). Behandlungsbedingte Therapieabbrüche sind unter Ceritinib seltener als unter zweckmäßiger Vergleichstherapie (8,9% versus 14%). Dies kann als Indikator für eine vergleichsweise gute Tolerabilität der Nebenwirkungen von Ceritinib gewertet werden.

Aus der Gegenüberstellung der Ergebnisse zur Verträglichkeit von Ceritinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich keine Einschränkung des Zusatznutzens durch das Sicherheitsprofil von Ceritinib.

Subgruppenanalysen für ORR, DOR und PFS nach demographischen und prognostischen Faktoren für die Studien X2101, A2201 und A2203

Es zeigten sich in allen Studien keine statistisch signifikanten Auffälligkeiten in den durchgeführten Subgruppenanalysen für Crizotinib-vorbehandelte Patienten sowie Crizotinib-naive Patienten. Insgesamt weisen die Subgruppenergebnisse für die untersuchten Endpunkte darauf hin, dass die Studienpopulation für die Grundgesamtheit der relevanten Zielpopulation repräsentativ ist. Die bekannte Assoziation zwischen ECOG-PS und Prognose zeigte sich in der Analyse. Weiterhin stellte sich dar, dass stärker vortherapierte Patienten ein schlechteres Outcome aufweisen. Sowohl der höhere ECOG-PS als auch eine höhere Anzahl der Vortherapien könnten als Ausdruck eines progredienteren Krankheitsverlaufs betrachtet werden. Dies bestätigt, dass der historische Vergleich, in dem Crizotinib-vorbehandelte Patienten unter Ceritinib im Vergleich zu Crizotinib-naiven Patienten unter zweckmäßiger Vergleichstherapie betrachtet werden, eine systematische Unterschätzung des Ceritinib-Effekts beinhaltet. Darüber hinaus konnte kein Anhalt für eine systematische Verzerrung des Ergebnisses durch Effektmodifikation bei den untersuchten Variablen gefunden werden.

Assoziation zwischen PFS und OS für Crizotinib-vorbehandelte Patienten: eine gepoolte Analyse der Studien X2101 und A2201

Es wurden gepoolte Daten von Crizotinib-vorbehandelten Patienten mit einem PFS-definierenden Ereignis der Studien X2101 und A2201 (n=181) untersucht. Die Fragestellung war, inwiefern die Zeit bis zur Tumorprogression prädiktiv für das OS bei Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem ALK-positivem NSCLC ist.

Das mediane PFS und mediane OS lagen in der untersuchten Subgruppe bei 5,4 [4,8; 5,7] und 15,1 [14,0; 16,8] Monaten. Die nach TTP („time to progression“; Zeit bis zur Tumorprogression) stratifizierte Überlebenszeitanalyse zeigt, dass Patienten mit einer TTP >6 Monate ein signifikant längeres OS aufweisen als Patienten mit einer kürzeren TTP.

Die Ergebnisse der univariaten Analysen zeigten, dass eine lange Zeit bis zur Tumorprogression bei Crizotinib-vorbehandelten NSCLC-Patienten ein positiver prädiktiver Faktor für ein längeres Gesamtüberleben ist:

- Ein ein Monate längeres TTP war mit einem um 22% reduzierten Risiko für Tod assoziiert (Hazard Ratio: 0,78 [95%-KI: 0,72; 0,84]).
- Ein drei Monate längeres TTP war mit einem um 53% reduzierten Risiko für Tod assoziiert (Hazard Ratio: 0,47 [95%-KI: 0,38; 0,59]).

Dies bestätigte die multivariate Analyse. Darüber hinaus war in der multivariaten Analyse der ECOG-PS ein signifikant prädiktiver Faktor für das Gesamtüberleben bei Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem ALK-positivem NSCLC.

Subgruppenanalysen der PROFILE 1007 Studie

Es zeigte sich, dass das PFS bei Patienten, die mit Pemetrexed behandelt wurden, länger war, als das PFS unter Docetaxel (4,2 Monate versus 2,6 Monate). Analoge Ergebnisse zeigten sich für den Endpunkt ORR (29,3% versus 6,9%).(12)

Diese Ergebnisse bestätigen die bisher vorhandene Evidenz (siehe Modul 3) und zeigt erneut, dass Patienten mit ALK-positivem NSCLC auf eine Therapie mit Pemetrexed besser ansprechen, als auf Docetaxel.

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 Bewertung von Ceritinib beruht auf zwei großen, multizentrischen, einarmigen Studien, eine Phase-I-Dosisfindungsstudie mit Expansionsphase (X2101) und eine Phase-II-Studie (A2201). Ergänzend wurden auch die Ergebnisse der Phase-II-Studie A2203 dargestellt. In allen Studien wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ceritinib bei erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC untersucht. Die Studien X2101 und A2201 untersuchten dabei die Zielgruppe, für die Ceritinib von der europäischen Arzneimittelbehörde zugelassen wurde: Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, die bereits mit Crizotinib vorbehandelt wurden. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die durchgeführte bibliographische Literatursuche und die Suche in den Studienregistern bestätigt – es wurden keine weiteren laufenden Studien oder abgeschlossenen Studien mit Ceritinib, für die bereits Ergebnisse vorlagen im Anwendungsgebiet gefunden.

Ceritinib wurde zu einem Zeitpunkt von der Europäischen Arzneimittelbehörde zugelassen, zu dem es bereits hinreichende Erkenntnisse für ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis gab. Ceritinib erhielt eine bedingte Zulassung, damit noch vor Abschluss der vollständigen klinischen Prüfung, den betroffenen Patienten eine weitere hoch effektive Therapieoption zur Verfügung stehen kann. Dies bedeutet jedoch für die vorliegende Bewertung, dass zum Zeitpunkt der Ausfertigung dieses Dokuments noch keine Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten, vergleichenden Untersuchungen zur Verfügung standen. Daher beschränken sich die in dieses Dossier eingebrachten Studienergebnisse auf die einarmigen,

interventionellen Studien X2101, A2201 und A2203, für die bereits Auswertungen vorliegen. Die randomisierten klinischen Studien, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed direkt untersuchen, werden derzeit durchgeführt (siehe auch Tabelle 4-1).

Da zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieses Dossiers noch keine Ergebnisse aus den genannten vergleichenden Studien vorliegen, wurde ein historischer Vergleich durchgeführt, der die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Die Vorgehensweise für die Recherche nach relevanten Publikationen für den historischen Vergleich war analog der Methodik für die Informationsgewinnung für das zu bewertende Arzneimittel. Die zugrunde liegenden Publikationen, aus denen die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten von Pemetrexed und Docetaxel bei Patienten mit vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positiven NSCLC extrahiert wurden, beziehen sich zum Teil auf die Studie PROFILE 1007, eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Crizotinib mit Docetaxel und Pemetrexed bei Patienten mit vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positiven NSCLC (4-6). Weiterhin gingen fünf kleinere Untersuchungen mit niedrigerer Evidenz ein (7-11).

Grundlegend für die Methodik des historischen Vergleichs ist anzumerken, dass dieser eine systematische Unterschätzung der Wirksamkeit von Ceritinib beinhaltet – das Ergebnis ist zu Ungunsten von Ceritinib verzerrt. Dies ist darin begründet, dass Daten zur Wirksamkeit von Docetaxel oder Pemetrexed häufig für die Population der Crizotinib-naiven Patienten herangezogen werden mussten, da keine Wirksamkeitsdaten für die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten vorlagen. Die Wirksamkeitsdaten von Ceritinib für den historischen Vergleich wurden jedoch gemäß der Zulassung in der Population der Crizotinib-vorbehandelten Patienten erhoben. Die Crizotinib-vorbehandelten Patienten weisen ein progredienteres Erkrankungsstadium und eine schlechtere Prognose auf als Crizotinib-naive Patienten. Dies wird bei der Betrachtung der ECOG-Stadien bei Studieneinschluss der Patienten in den entsprechenden Studien für Ceritinib (X2101 und A2201) und die zweckmäßige Vergleichstherapie (PROFILE 1007) deutlich. Der ECOG-Status als prognostischer Faktor bei NSCLC-Patienten ist bereits seit längerem bekannt und wissenschaftlich akzeptiert. (13-17)

Tabelle 4 NN: Tendenziell weisen die Crizotinib-vorbehandelten Patienten der Studien X2101 und A2201 einen schlechteren Allgemeinzustand und damit eine schlechtere Prognose auf als Patienten mit zweckmäßiger Vergleichstherapie in der PROFILE 1007 Studie. Dargestellt werden die jeweiligen Patientenanteile der ECOG-Stadien in den Studien.

ECOG-Performance-Status N (%)	Ceritinib		Docetaxel / Pemetrexed
	X2101	A2201	PROFILE 1007
<i>Gesamt</i>	<i>163</i>	<i>140</i>	<i>174</i>

0	38 (23,3)	42 (30,0)	65 (37)
1	104 (63,8)	78 (55,7)	95 (55)
2	20 (12,3)	20 (14,3)	14 (8)
>2	1 (0,6)	-	-

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Gemäß den Allgemeinen Methoden (Version 4.2 vom 22.04.2015) des Instituts für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kann die eindeutige Richtung eines vorhandenen Verzerrungspotenzials eine Erhöhung der Aussagesicherheit begründen.

Dies trifft für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib gegenüber Docetaxel und Pemetrexed zu. Die Effekte für die einzelnen Endpunkte sind in A2201 (Crizotinib-vorbehandelte Patienten) und A2203 (Crizotinib-naive Patienten) gleichgerichtet. Es zeigen sich konsistent höhere Effektstärken für Crizotinib-naive Patienten über die untersuchten Endpunkte. Damit begründet die systematische Unterschätzung von Ceritinib im Rahmen des historischen Vergleichs von Studie A2201 gegenüber dem Chemotherapie-Arm der PROFILE 1007 Studie eine Erhöhung der Aussagesicherheit zum Zusatznutzen von Ceritinib versus Pemetrexed oder Docetaxel.

Studienqualität und Validität der Endpunkte

Es handelt sich bei den in diesem Dokument eingebrachten Untersuchungen um einarmige Studien, daher entfallen die typischen Fehlerquellen vergleichender Studien. Folglich sind bei den Studien X2101, A2201 und A2203 die für die Bewertung der Studienqualität relevanten Fragestellungen einer adäquaten Randomisierung und Verblindung der Gruppenzuteilung für diesen Studientyp nicht geeignet. Auch eine Verblindung des Patienten oder des Prüfarztes ist in diesem Studiendesign nicht möglich. Das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung auf Endpunktebene ist jedoch als gering einzuschätzen, da die patientenrelevanten Endpunkte objektiv erfasst werden konnten und die Ergebnisse damit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. So wurden der Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) und die damit assoziierten Endpunkte Dauer des Ansprechens (DOR), Krankheits-Kontrollrate (DCR) und Zeit bis zum Ansprechen (TTR) durch definierte Parameter erfasst, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers beeinflusst werden. Zudem erfolgte die Auswertung der MRT- bzw. CT-Aufnahmen zusätzlich durch einen verblindeten unabhängige, zentralen Reviewer (BIRC), so dass bei der Analyse der entsprechenden Zielgrößen von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden kann. Auch die Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS), und Gesamtüberleben (OS) sind unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren. Die patientenrelevanten Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zur Erfassung der Krankheitssymptomatik wurden mit Hilfe validierter Fragebögen erhoben.

Es sind für alle Ceritinib-Studien keine potentiell verzerrenden Aspekte bekannt. Die Analysen der Studienpopulationen zeigen für alle Untersuchungen, dass die Studienkohorten

repräsentativ für die Grundgesamtheit der Patienten mit ALK-positivem NSCLC sind und die Studien eine hohe externe Validität aufweisen. Auch kann ein systematischer Fehler bei der Endpunkt-Erhebung durch die Zweitbeurteilung der unabhängigen Reviewern ausgeschlossen werden. Die Endpunkte ORR, PFS und OS wurden in Subgruppen nach demographischen und prognostischen Faktoren analysiert. Dabei zeigte sich eine hohe Wirksamkeit von Ceritinib gleichmäßig über alle Subgruppen. Daher ist von einer, bezogen auf das Studiendesign, vergleichsweise hohen internen Validität der Ergebnisse auszugehen. Die hohe Konsistenz der Studienergebnisse innerhalb der einzelnen Ceritinib-Studien aber auch zwischen diesen Studien, bezogen auf die verschiedenen Wirksamkeitsendpunkte, bestätigt dies.

Für die PROFILE 1007 Studie wird ebenfalls eine hohe Studienqualität festgestellt. Es handelt sich um eine RCT mit Crossover-Design. Einzig für den Endpunkt Gesamtüberleben ist eine Studiendesign-bedingte Verzerrung wahrscheinlich. Die Patienten der Chemotherapie-Gruppe durften bei Progression in die Studie PROFILE 1005 wechseln, um Crizotinib zu erhalten. Daher ist eine Überschätzung des Gesamtüberlebens in der Chemotherapiegruppe wahrscheinlich (siehe auch die Ausführungen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“).

Evidenzstufe

Es handelt sich bei den eingebrachten Studien zu Ceritinib um interventionelle, nicht-vergleichende, offene Studien. Damit besteht für die eingereichten Unterlagen gemäß der aktuellen Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand 16.04.2015) die Evidenzstufe IV(70).

Die Evidenzstufe der PROFILE 1007 Studie ist dementsprechend Ib (70). Die Evidenzstufe der weiteren einbezogenen retrospektiven Studien ist III (7-11).

Fazit

Unter Berücksichtigung der Evidenzstufen und der vergleichsweise guten Studienqualität mit einer hohen internen und externen Validität der Studien ist davon auszugehen, dass valide Aussagen zum Zusatznutzen von Ceritinib anhand der vorgelegten Studien getroffen werden können.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Die Prognose und therapeutische Situation für Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom ist, wie bereits in Modul 3 näher ausgeführt, schlecht. Seit der Entwicklung und Zulassung von zielgerichteten, ligandenspezifischen Therapien, gibt es zumindest für Patienten, die an einem Tumor leiden, der für eine dieser neuen Therapieoptionen zugänglich ist, eine bedeutsame Verbesserung der therapeutischen Situation, die sich insbesondere in einer Verlängerung des Gesamtüberlebens widerspiegelt (71). Für Patienten mit ALK-positivem NSCLC wurde im Jahr 2012 der erste spezifische ALK-Inhibitor Crizotinib für die Zweitlinientherapie des ALK-positiven NSCLC zugelassen. Die klinische Wirksamkeit von Crizotinib ist im Vergleich zu den bisherigen Zweitlinientherapeutika sehr überzeugend, jedoch währt sie oft nur kurz. Ähnlich der Resistenzentwicklung für Gefitinib und Erlotinib beim EGFR-mutierten NSCLC kommt es auch bei ALK-mutierten Tumoren meist bereits innerhalb eines Jahres zu einer Entwicklung einer Crizotinib-Resistenz und damit zur Krankheitsprogression (72). Die Therapieoptionen für Patienten mit ALK-positivem, Crizotinib-vorbehandeltem NSCLC verbessern sich daher mit der Zulassung des ALK-Inhibitors der zweiten Generation, Ceritinib, erheblich. Ceritinib führt bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten zu dramatischen Verbesserungen in verschiedenen patientenrelevanten Endpunkten. Daher soll im Folgenden mittels eines historischen Vergleichs und anhand der Kriterien der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) belegt werden, dass sich zum gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Ceritinib bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem NSCLC ergibt.

Gemäß der AM-NutzenV liegt ein „beträchtlicher Zusatznutzen“ vor, wenn gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere

- eine Abschwächung schwerwiegender Symptome,
- eine moderate Verlängerung der Lebensdauer,
- eine spürbare Linderung der Erkrankung,
- eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder
- eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.

Die Darstellung und Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed bei Patienten mit ALK-positivem, Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem NSCLC beruht auf den beiden einarmigen Phase-I- und II-Studien X2101 und A2201 und der Durchführung eines historischen Vergleichs, in dem die Wirksamkeit von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed untersucht wurde.

Wie bereits in Abschnitt 4.4.1 dargestellt, ist davon auszugehen, dass aufgrund der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte, valide Aussagen zur Abschätzung des Zusatznutzens von Ceritinib mit vergleichsweise hoher Ergebnissicherheit möglich sind. Darüber hinaus können die Ergebnisse beider Studien uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten weißer Hautfarbe eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen sich Studienzentren befanden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

Die Aussagesicherheit des durchgeführten historischen Vergleichs kann gemäß der Allgemeinen Methoden (Version 4.2 vom 22.04.2015) des Instituts für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durch die eindeutige Richtung eines vorhandenen Verzerrungspotenzials erhöht werden. Die Effekte für die einzelnen Endpunkte sind in A2201 (Crizotinib-vorbehandelte Patienten) und A2203 (Crizotinib-naive Patienten) gleichgerichtet. Es zeigen sich konsistent höhere Effektstärken für Crizotinib-naive Patienten über die untersuchten Endpunkte. Damit begründet die systematische Unterschätzung von Ceritinib im Rahmen des historischen Vergleichs von Studie A2201 gegenüber dem Chemotherapie-Arm der PROFILE 1007 Studie eine Erhöhung der Aussagesicherheit zum Zusatznutzen von Ceritinib versus Pemetrexed oder Docetaxel.

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs werden im Folgenden zur Begründung des Zusatznutzens von Ceritinib dargestellt.

Abschwächung schwerwiegender Symptome

Die Symptome von Patienten mit NSCLC sind häufig bereits bei der Erstdiagnose Auswirkungen einer fortgeschrittenen Primärerkrankung oder Metastasierung, wobei etwa ein Drittel der Symptomatik durch die Metastasierung bedingt ist (30). Das häufigste Symptom ist Husten, gefolgt von Dyspnoe, Thoraxschmerz und Hämoptyse (31).

Husten und Hämoptyse (Bluthusten) sind als schwerwiegende Symptome einzuordnen. Husten kostet einem geschwächten Patienten viel Kraft, der Bluthusten kann bei Verletzung größerer Gefäße akut lebensbedrohlich sein. Mehr als die Hälfte aller Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs leidet unter Dyspnoe, bei weiter fortschreitender Erkrankung nimmt die Anzahl der betroffenen Patienten noch weiter zu. Atemnot verursacht nicht nur körperliche Beschwerden, sondern auch Angst, und ist deshalb umso belastender für den Patienten und ebenfalls als schwerwiegendes Symptom einzuordnen. (73)

Unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed können die spezifischen Symptome des fortgeschrittenen NSCLC nur unzureichend behandelt werden. So zeigte sich in der PROFILE 1007 Studie nur für das Symptom Husten eine mittlere Verbesserung im Studienverlauf (mittlere Veränderung zu Studienbeginn: -5,23). Alle anderen Symptome, die mittels EORTC-QLQ-LC13 gemessen wurden verschlechterten sich im Studienverlauf (Abbildung 42).

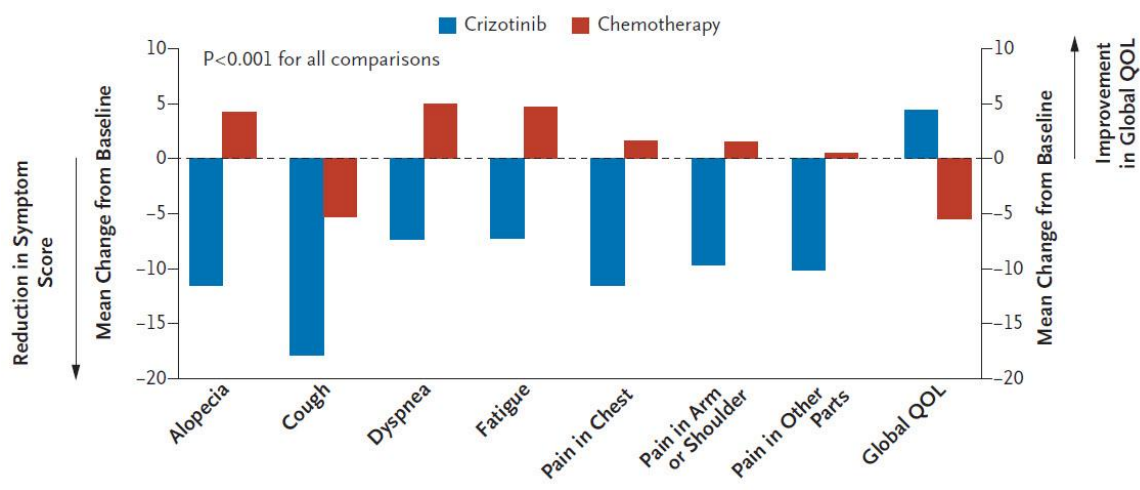


Abbildung 42 Mittlere Veränderung der Symptomlast unter Chemotherapie (Pemetrexed/Docetaxel) und unter Crizotinib, gemessen mittels EORTC-QLQ-C30 und LC13 (Quelle: Shaw et al. 2013)

Insgesamt zeigte sich, dass sich sowohl bei Crizotinib-vorbehandelten als auch bei Crizotinib-naiven Patienten unter Therapie mit Ceritinib viele Symptome signifikant gegenüber Pemetrexed/Docetaxel verbessern. Die statistischen Aussagen zur Mittelwertdifferenz der Parameter (mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn Ceritinib - mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn Chemotherapie) haben jedoch aufgrund der Methodik des historischen Vergleich nur eingeschränkte Aussagekraft. Insbesondere ist Vorsicht bei der

Interpretation der Ergebnisse zum Vergleich von Studie A2201 mit dem Chemotherapie-Arm der PROFILE 1007 Studie geboten, da sich die Vorbehandlung und der Gesundheitszustand (ECOG-PS) beider Patientengruppen unterscheidet und zu einer systematischen Unterschätzung der Wirksamkeit von Ceritinib gegenüber Chemotherapie führen kann.

- EORTC QLQ-LC13

Trotz der beschriebenen potentiellen Verzerrung zu Ungunsten von Ceritinib konnte in Studie A2201 (Crizotinib-vorbehandelte Patienten) ein statistisch signifikanter Vorteil von Ceritinib gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie (bei Crizotinib-naiven Patienten) für die Symptome Brustschmerz, Hämoptyse, Dyspnoe, Wunder Mund und periphere Neuropathie gezeigt werden.

- EORTC QLQ-C30

Unter Therapie mit Ceritinib verbesserten sich bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten (A2201) signifikant der globale Gesundheitsstatus/ allgemeine Lebensqualität und die körperliche Funktion gegenüber Chemotherapie. Die Symptome Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe waren unter Therapie mit Ceritinib in Studie A2201 (Crizotinib-vorbehandelte Patienten) signifikant besser als unter Chemotherapie (Crizotinib-naive Patienten).

Die Ergebnisse der Gegenüberstellung der Ergebnisse von Studie A2203 und des Chemotherapie-Arms der PROFILE 1007 Studie bestätigen die Aussagen zur Krankheitssymptomatik und Lebensqualität für Crizotinib-vorbehandelte Patienten und verstärken die Aussagekraft, da sich gleichgerichtete Effekte in beiden Studien zeigen, deren Effektgröße bei nicht-vorbehandelten Patienten (A2203) tendenziell größer ist als bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten (A2201). Zusammenfassend zeigt sich ein beträchtlicher Vorteil für Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die „Lungenkrebs-spezifischen und behandlungsbedingten Symptome“, sowie die „gesundheitsbezogene Lebensqualität und die allgemeinen Symptome“.

Die Ergebnisse für den Endpunkt PFS bestätigen die Wirksamkeit von Ceritinib auf die Krankheitssymptomatik. Es ist bekannt, dass die Krankheitsprogression eng mit der Verschlechterung der Symptomatik assoziiert ist (33). Die Gegenüberstellung des PFS stellt den Vorteil für Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten nochmals deutlich heraus:

- 6,9 Monate (X2101) und 5,7 Monate (A2201) unter Ceritinib
- 3 Monate unter Pemetrexed (Berge 2013)

In der PROFILE 1007-Studie lag das mediane PFS unter zweckmäßiger Vergleichstherapie ebenfalls bei nur 3 Monaten.

Die Analyse des ECOG-Performance-Status im Studienverlauf zeigte, dass die Reduktion der Symptomlast durch die Behandlung mit Ceritinib zugleich mit einer Verbesserung des

allgemeinen Gesundheitszustandes der Patienten einherging: Mehr als die Hälfte der Patienten (51,4%) erreichten im Studienverlauf einen besten ECOG-PS von 0 (Anteil der Patienten mit ECOG-PS 0 zu Studienbeginn: 30,0%).

Insgesamt zeigte sich unter Therapie mit Ceritinib eine konstante Verbesserung der spezifischen Symptome für Lungenkrebs, insbesondere der schwerwiegenden Symptome Dyspnoe, Husten und Hämoptyse im Gegensatz zur Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV ist der Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber Pemetrexed oder Docetaxel damit hinsichtlich einer Verbesserung des Gesundheitszustandes als **beträchtlich** einzustufen.

Moderate Verlängerung der Lebensdauer

In Studie X2101 lag das mediane OS bei 16,72 Monaten für die Subgruppe von Patienten, die mit einem ALK-Inhibitor vorbehandelt wurden. Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts traten 63 Ereignisse (38,7%) und 100 Zensierungen (61,3%) auf. 73 Patienten (44,8%) waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben und nahmen weiterhin an der Studie teil.

Das mediane Gesamtüberleben unter Therapie mit Ceritinib betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts (26.2.2014) in Studie A2201 14 Monate. Insgesamt 101 Patienten (72,1%) wurden bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, davon 100 Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben waren. Da insgesamt 71,4% der Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch in der Studie waren, müssen die vorläufigen Ergebnisse zum Endpunkt OS derzeit noch zurückhaltend interpretiert werden.

Das Gesamtüberleben unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed lag in der Studie PROFILE 1007 bei 22,8 Monaten. Allerdings sind eine Verzerrung dieses Ergebnisses und eine Überschätzung des OS der Chemotherapie-Gruppe durch das angewandte Studiendesign anzunehmen. Daraus resultiert für den historischen Vergleich bezüglich des Endpunktes OS eine systematische Unterschätzung von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Eine retrospektive Analyse der Patienten der Studien PROFILE 1001 und PROFILE 1005 untersuchte das Gesamtüberleben bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten (8). Das mediane Gesamtüberleben für Crizotinib-vorbehandelten Patienten, die nach Progression unter Crizotinib auf eine andere Therapie wechselten, lag bei 5,4 Monaten.

Auch die Ergebnisse zum Ansprechen auf Therapie weisen darauf hin, dass unter Therapie mit Ceritinib bessere Behandlungseffekte erzielt werden können als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed. Es ist bekannt, dass das Ansprechen auf Therapie mit dem Gesamtüberleben assoziiert ist (35). Insgesamt lag die ORR unter Ceritinib bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten der Studien X2101 und A2201 bei 48,2% (146 von 303 Patienten mit CR oder PR). Daraus ergibt sich in der Zusammenschau der Ergebnisse ein dramatischer Vorteil von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed (ORR: 48,2% für Ceritinib versus 20% für Chemotherapie;

RR=2,4). Auch gegenüber weiteren gepoolten Daten aus zwei retrospektiven Studie nicht-Crizotinib-vorbehandelter Patienten zeigt sich die Überlegenheit von Ceritinib versus Pemetrexed, trotz unterschiedlicher Vorbehandlung der Vergleichsgruppen: 48,2% versus 38,3%. Ceritinib ist bei Patienten in dritter Therapielinie stärker wirksam, als Pemetrexed oder Docetaxel in der zweiten Therapielinie. Diese Einschätzung teilt auch die Europäische Arzneimittelbehörde im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR, EMA/170114/2015) zu Zykadia (S.102): „The effect of ceritinib on tumour burden is relevant in a population with limited treatment options. This ORR is not usually observed in solid tumours and especially after several lines of chemotherapy. Historical data in patients treated with chemotherapy (pemetrexed) in second line have shown ORR of 29% at best, with median of PFS of 4.2 months.“ Darüber hinaus konnten unter Ceritinib im Gegensatz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eine bedeutsame Anzahl kompletter Remissionen erreicht werden, dies weist auf einen deutlichen Vorteil von Ceritinib hin und zeigt direkt die Höhe des Therapieeffekts.

Die durchgeführte Subgruppenanalyse für Ceritinib zeigte, dass ein längeres progressionsfreies Überleben bei Patienten mit Crizotinib-Vorbehandlung signifikant mit einem reduzierten Risiko für Tod assoziiert ist (HR: 0,472; $p < 0.001$).

Unter Berücksichtigung aller Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben und der damit assoziierten Endpunkte, ist das bisher erreichte mediane Gesamtüberleben unter Ceritinib (medianes OS: 17 Monate in Studie X2101 und 14 Monaten in Studie A2201) bei dieser Zielgruppe als bedeutsame Verbesserung der palliativen Situation einzustufen.

Da in beiden Studien zum Zeitpunkt der Analyse noch ein großer Anteil von Patienten ohne Ereignis teilnahm, müssen die bisherigen Ergebnisse noch zurückhaltend interpretiert werden. Es kann jedoch in der Zusammenschau der Ergebnisse von einer mindestens moderaten Verlängerung der Lebensdauer von Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem NSCLC ausgegangen werden. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV ist der Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed daher auch hinsichtlich der Nutzendimension Verlängerung des Überlebens **beträchtlich**.

Spürbare Linderung der Erkrankung

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Hilfe standardisierter, validierter Fragebögen zeigte, dass Patienten unter Ceritinib ihre Lebensqualität aufrechterhalten oder verbessern konnten. Der globale Gesundheitsstatus/ gesundheitsbezogene Lebensqualität blieb im Studienverlauf A2201 unter Ceritinib stabil (mittlere Abweichung gegenüber Studienbeginn bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten: -0,00) während es unter Chemotherapie in PROFILE 1007 zu einer Verschlechterung kam (mittlere Abweichung gegenüber Studienbeginn bei Crizotinib-naiven Patienten: -5,43; $p = 0,022$).

Auch die objektive intrakranielle Ansprechrate (OIRR) von Ceritinib, die in Studie X2101 und A2201 bei 40% und 35% lag, sollte im Zusammenhang mit der Senkung der Morbidität und Mortalität unter Ceritinib berücksichtigt werden. NSCLC-Patienten entwickeln zu etwa

50% im Verlauf der Erkrankung eine ZNS-Metastasierung, was mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert ist. Das Gesamtüberleben ab Diagnosestellung beträgt etwa ein halbes Jahr, zudem sind Hirnmetastasen mit schwerwiegenden und spezifischen Symptomen, wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, sowie Beeinflussung der Sensorik und Motorik verbunden. (17, 18)

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Ceritinib komplette Remissionen bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten erreicht werden konnten (7 von 303 Patienten). Gemäß der Bewertungspraxis des G-BA „handelt es sich damit um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, da vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung für den Patienten eine spürbare Besserung der Erkrankung (Endpunkt „Ansprechen auf Therapie“, komplette Remission) erzielt wird“ (74).

Mit der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Verminderung von spezifischer Symptomatik und dem Erreichen einer kompletten Remission kommt es unter der Therapie mit Ceritinib somit zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung für den Patienten. Entsprechend den Kriterien der AM-NutzenV ergibt sich gegenüber der Vergleichstherapie Pemetrexed und Docetaxel somit auch hinsichtlich der Lebensqualität ein **beträchtlicher** Zusatznutzen von Ceritinib.

Vermeidung von Nebenwirkungen

Zusammenfassend zeigt sich, dass unter Therapie mit Ceritinib das typische Nebenwirkungsspektrum eines ALK-Inhibitors erwartet werden kann. Insbesondere treten gastrointestinale Beschwerden und eine laborchemische Erhöhung der Leberwerte auf. Meist war eine zusätzliche therapeutische Maßnahme, eine Dosisreduktion oder kurzzeitige Unterbrechung von Ceritinib ausreichend um die UE zu kontrollieren. Die unter zweckmäßiger Vergleichstherapie vergleichsweise häufig auftretende Neutropenie und schwerwiegende Neutropenie ist hingegen unter Ceritinib selten (22,8% versus 4,2% und 19,3% versus 1,5%). Behandlungsbedingte Therapieabbrüche sind unter Ceritinib seltener als unter zweckmäßiger Vergleichstherapie (8,9% versus 14%). Dies kann als Indikator für eine vergleichsweise gute Verträglichkeit von Ceritinib gewertet werden.

Aus der Gegenüberstellung der Ergebnisse zur Verträglichkeit von Ceritinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich keine Einschränkung des Zusatznutzens durch das Sicherheitsprofil von Ceritinib.

Der Zusatznutzen von Ceritinib begründet sich auf der Basis der in diesem Dossier dargestellten Studiendaten und dem Ergebnis des durchgeführten historischen Vergleichs. Im Folgenden wird ergänzend dargelegt, dass ein Zusatznutzen von Ceritinib auch durch die Erteilung einer bedingten Zulassung nach VO (EG) Nr. 507/2006 vorgegeben ist. Denn gemäß Art. 4 Abs. 1 lit. c) i.V.m. Abs. 2 VO (EG) Nr. 507/2006 setzt die Erteilung einer bedingten Zulassung voraus, dass „kein zufriedenstellendes Mittel zur Diagnose, Vorbeugung oder Behandlung in der Gemeinschaft zugelassen ist oder, selbst wenn dies der Fall ist, das

betreffende Arzneimittel einen bedeutenden therapeutischen Nutzen für die von dieser Erkrankung betroffenen Patienten mit sich bringt“.

Die in der Erteilung der bedingten Zulassung enthaltene Entscheidung der europäischen Zulassungsbehörde, dass gegenüber anderen zugelassenen Arzneitherapien „ein bedeutender therapeutischer Nutzen“ besteht, bindet die Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV. Nach § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV gilt: „Die Bewertung darf den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen.“

Die Regelung deckt sich mit dem im AMNOG in § 92 Abs. 2 Satz 12 SGB V niedergelegten Grundsatz des Vorrangs der Feststellungen der Zulassungsbehörden. Die Regelungsintention des § 7 Abs. 2 S. 6 AM-NutzenV spiegelt sich auch in § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV (= Kap. 5 § 18 Abs. 3 Verfo G-BA) wider, der für die erstmalige Bewertung nach § 35a SGB V zum Zeitpunkt der Markteinführung „grundsätzlich die Zulassungsstudien“ zur Grundlage erklärt. Die Bindung des G-BA an die Feststellungen der Zulassungsbehörden reicht dabei so weit, wie der Bewertungsauftrag der Zulassungsbehörden reicht (so auch der G-BA-Justitiar Roters, in: Kasseler Kommentar Sozialversicherungsrecht, § 92 SGB V Rn. 8c; vgl. auch Huster, GesR 2011, S. 76, 80). Die Bindungswirkung der Zulassungsentscheidung endet demgemäß dort, wo es um einen Nutzenvergleich von Arzneimitteln geht, der nicht Gegenstand der Zulassungsentscheidung ist. Umgekehrt gilt die Bindungswirkung für sämtliche Ausführungen zu den patientenrelevanten Wirkungen und Nebenwirkungen eines Arzneimittels, sofern sie Gegenstand der Zulassungsentscheidung sind, also auch soweit von der Zulassungsbehörde ein Nutzenvergleich durchgeführt wird. Aus diesen rechtlichen Vorgaben folgt für die frühe Nutzenbewertung unter anderem, dass die Beurteilung der (europäischen) Zulassungsbehörde über das Bestehen und das Ausfüllen einer Versorgungslücke im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu Grunde zu legen sind.

Dem stehen unterschiedliche Regelungskontexte und Zwecksetzungen von Arzneimittelzulassungsrecht und SGB V nicht entgegen. Im Gegenteil, diese Auslegung von § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV trägt den Unterschieden der Rechtsgebiete gerade Rechnung, indem die Bindungswirkung auf diejenigen Feststellungen der Zulassungsbehörde beschränkt wird, die zu Fragestellungen ergehen, die sich im Zulassungsverfahren und im Verfahren der Nutzenbewertung gleich stellen. Ist aber bei einer bedingten Zulassung – abweichend von sonstigen Zulassungsverfahren – zu prüfen, ob ein Arzneimittel im Verhältnis zu bereits zugelassenen, „zufriedenstellenden Mitteln“ einen „bedeutenden therapeutischen Nutzen“ hat, dann hat die Zulassungsbehörde über einen Nutzenvergleich entschieden, wie er ebenso vom Gemeinsamen Bundesausschuss vorzunehmen ist. Ein abweichendes Verständnis würde die dem G-BA verbindlich vorgegebene Rechtsnorm des § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV leerlaufen lassen und wäre deshalb rechtswidrig.

Den „bedeutenden therapeutischen Nutzen“ konkretisiert die Zulassungsbehörde wie folgt: “In general, major therapeutic advantage would normally be based on meaningful improvement of efficacy (or clinical safety), such as having an impact on the onset and duration of the condition, or improving the morbidity or mortality of the disease. The

advantages should be demonstrated over existing methods used in clinical practice (if any), using robust evidence, normally, from well conducted randomised controlled trials (evidence-based demonstration of benefit).” (75)

Im Hinblick auf Certinib begründet die Zulassungsbehörde den bedeutenden therapeutischen Nutzen wie folgt: “The benefits with Zykadia are its important activity on ALK-positive NSCLC in patients previously treated with crizotinib, with an objective response rate of 56.4% and 37.1% in a phase I and II study, respectively. The median duration of response was 8.3 and 9.2 months, respectively.” Ceritinib ist bei Patienten in dritter Therapielinie stärker wirksam, als Pemetrexed oder Docetaxel in der zweiten Therapielinie. Diese Einschätzung teilt auch die Europäische Arzneimittelbehörde im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR, EMA/170114/2015) zu Zykadia (S.102): „The effect of ceritinib on tumour burden is relevant in a population with limited treatment options. This ORR is not usually observed in solid tumours and especially after several lines of chemotherapy. Historical data in patients treated with chemotherapy (pemetrexed) in second line have shown ORR of 29% at best, with median of PFS of 4.2 months.” (76)

Damit steht fest, dass Ceritinib nicht nur auf Basis der verfügbaren Daten ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist, sondern seine medizinische Verwendung bereits jetzt trotz ggf. noch nicht vollständig befriedigender Datenlage zur Schließung einer Versorgungslücke erforderlich ist. Auch diese Feststellung der europäischen Zulassungsbehörde ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss wegen des Vorrangs der rechtlich unmittelbar wirkenden europäischen Verordnung vor nationalen Regelungen unmittelbar zu berücksichtigen.

Die von der Zulassungsbehörde mit diesen Feststellungen verknüpfte Bedingung weiterer Daten lässt sich im Recht der frühen Nutzenbewertung widerspruchsfrei umsetzen, denn gemäß § 5 Abs. 5 Satz 2 AM-NutzenV (inhaltsgleich Kap. 5 § 18 Abs. 4 Satz 1 VerfO G-BA) gilt: „Können zum Zeitpunkt der Bewertung valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen, erfolgt die Bewertung auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz unter Berücksichtigung der Studienqualität mit Angabe der Wahrscheinlichkeit für den Beleg eines Zusatznutzens und kann eine Frist bestimmt werden, bis wann valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt werden sollen.“(70)

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 4-46: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem, Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positivem NSCLC.	Beträchtlich.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Wie bereits in Modul 3 näher ausgeführt, handelt es sich beim fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC um eine Erkrankung mit sehr schlechter Prognose. Daten des Tumorregisters München zeigen, dass über 30% der Patienten mit in 2012 erstdiagnostiziertem NSCLC noch im gleichen Jahr verstarben (77). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate betrug 18,3% für Männer und 23,0% für Frauen (78) basierend auf Daten von 1988 – 2012. Die Wahrscheinlichkeit zu überleben nimmt zudem mit dem Tumorstadium nach UICC ab, das relative Überleben von Patienten in Stadium III und IV ist erheblich schlechter als in weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadien (78). Bei der Betrachtung der bisher verfügbaren Therapieoptionen für Patienten mit ALK-positivem NSCLC, besteht ein sehr hoher therapeutischer Bedarf, da die berichteten Zeitintervalle unter einer Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed bis zum Fortschreiten der Erkrankung meist nur wenige Monate umfassen. Eine Errungenschaft von hoher klinischer Bedeutung war daher die Zulassung der ersten Rezeptor-spezifischen Therapie mit dem ALK-Inhibitor Crizotinib. Obwohl die klinische Wirksamkeit von Crizotinib vergleichsweise überzeugend ist, währt sie oft nur kurz,

da es meist innerhalb eines Behandlungsjahres zur Resistenzentwicklung kommt. Für Patienten mit einer Crizotinib-Resistenz stand bisher keine weitere effektive, hoch spezifische anti-proliferative Therapie zur Verfügung. Diese – für Crizotinib-vorbehandelte NSCLC-Patienten – dramatische therapeutische Situation ändert sich nun mit der Zulassung von Ceritinib. Ceritinib zeigt überzeugende Wirksamkeitsdaten für Patienten mit Crizotinib-resistentem ALK-positiven NSCLC, bei vergleichsweise guter Verträglichkeit.⁽⁷⁷⁾

Ceritinib wurde zu einem Zeitpunkt von der Europäischen Arzneimittelbehörde zugelassen (Datum der Zulassungserteilung 07.05.2015), zu dem es hinreichende Erkenntnisse für ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis gab. Ceritinib erhielt eine bedingte Zulassung, damit noch vor Abschluss der vollständigen klinischen Prüfung, den betroffenen Patienten eine effektive Therapieoption zur Verfügung stehen kann. Dies bedeutet jedoch für die vorliegende Bewertung, dass zum Zeitpunkt der Ausfertigung dieses Dossiers noch keine Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten, vergleichenden Untersuchungen zur Verfügung standen. Diese Studien, die Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed untersuchen, werden derzeit durchgeführt, es liegen jedoch noch keine Interimsanalysen vor. Daher beschränken sich die in dieses Dossier eingebrachten Studienergebnisse auf die einarmigen, interventionellen Studien X2101, A2201 und A2203, für die bereits Auswertungen vorliegen.

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen

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

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

durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

X2101

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov: NCT01283516
- ICTRP Search Portal: NCT01283516

Studienberichte

- Novartis Pharma GmbH. CLDK378X2101. A phase I, multicenter, open-label, dose-escalation study of LDK378, administered orally in adult patients with tumors characterized by genetic abnormalities in anaplastic lymphoma kinase (ALK). Full Clinical Study Report. 2013 Nov 27.
- Novartis Pharma GmbH. Ceritinib (LDK378). ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. Appendix 1: D120 response statistical outputs for Clinical Aspects, Study CLDK378X2101 data. Clinical aspects appendix (final). 2014 Sep 27.
- Novartis Pharma GmbH. Ceritinib (LDK378). ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. Appendix 5: D120 response statistical outputs for Clinical Aspects. Pooled safety data - ceritinib 750 mg dose. Clinical aspects appendix (final). 2014 Sep 29.

Publikation

- Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, Camidge DR, Vansteenkiste J, Sharma S, De Pas T, Riely GJ, Solomon BJ, Wolf J, Thomas M, Schuler M, Liu G, Santoro A, Lau YY, Goldwasser M, Borjal AL, Engelman JA. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014; 370:1189-1197.

A2201

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov: NCT01685060
- ICTRP Search Portal: NCT01685060
- EU Clinical Trials Register: EudraCT Number: 2012-003432-24

Studienberichte

- Novartis Pharma GmbH. CLDK378A2201. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib. Full Clinical Study Report. 2014 Sep 22.
- Novartis Pharma GmbH. Zykadia® (ceritinib) LDK378 150 mg Hard Capsules. ALK-positive Non-small cell Lung Cancer Response to CHMP D180 List of Outstanding Issues on Clinical Aspects. CHMP response (final). 2015 Jan 14.
- Novartis Clinical Development. Ceritinib/LDK378/Zykadia® Study CLDK378A2201 - Addendum 1 to Clinical Study Report. 2014 Dec 12.
- Novartis Pharma GmbH. Ceritinib (LDK378). ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. Appendix 5: D120 response statistical outputs for Clinical Aspects. Pooled safety data - ceritinib 750 mg dose. Clinical aspects appendix (final). 2014 Sep 29.
- Novartis. CLDK378A2201 Additional Analysis of PRO. Datenschnitt:13.08.2014
- Novartis. CLDK378A2201 - Additional analyses LCSS – Table 1. Datenschnitt 13.08.2014

A2203

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov: NCT01685138
- ICTRP Search Portal: NCT01685138
- EU Clinical Trials Register: EudraCT Number: 2012-003474-36
- PharmNet.Bund: EudraCT Nr. 2012-003474-36

Studienberichte

- Novartis Pharma GmbH. CLDK378A2203. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer. Full Clinical Study Report. 2014 Sep 27.
- Novartis. CLDK378A2203 Additional Analysis of PRO. Datenschnitt: 27.06.2014
- Novartis. CLDK378A2203 - Additional analyses LCSS – Table 2_1. Datenschnitt 27.06.2014

- Novartis Pharma GmbH. Ceritinib (LDK378). ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. Appendix 5: D120 response statistical outputs for Clinical Aspects. Pooled safety data - ceritinib 750 mg dose. Clinical aspects appendix (final). 2014 Sep 29.

Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

PROFILE 1007

Registereinträge

- Clinicaltrials.gov: NCT00932893
- EU Clinical Trials Register: EudraCT Number: 2009-012595-27
- PharmNet.Bund: EudraCT Number: 2009-012595-27
- ICTRP Search Portal: NCT00932893

Weitere Unterlagen:

- Pfizer. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Crizotinib (XALKORI®). Modul 4 A: Behandlung des vorbehandelten Anaplastische Lym-phom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 2012 [updated 07.11.2012]. Available from: www.g-ba.de.
- IQWiG. IQWiG-Berichte - Nr. 162. Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib). Stand 15.04.2013. Available from: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13-13-addendum-zum-auftrag-a12-15-crizotinib.3641.html>

Publikationen

- Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. The New England journal of medicine. 2013;368(25):2385-94.
- Blackhall FH, Peters S, Bubendorf L, Dafni U, Kerr KM, Hager H, et al. Prevalence and clinical outcomes for patients with ALK-positive resected stage I to III adenocarcinoma: results from the European Thoracic Oncology Platform Lungscape Project. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(25):2780-7.
- Kazandjian D, Blumenthal GM, Chen HY, He K, Patel M, Justice R, et al. FDA approval summary: crizotinib for the treatment of metastatic non-small cell lung

cancer with anaplastic lymphoma kinase rearrangements. *The oncologist*. 2014;19(10):e5-11.

PROFILE 1001 und 1005-Follow-up-Studie

- Ou SH, Janne PA, Bartlett CH, Tang Y, Kim DW, Otterson GA, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(2):415-22.

Weitere Studien

- Berge EM, Lu X, Maxson D, Baron AE, Gadgeel SM, Solomon BJ, et al. Clinical benefit from pemetrexed before and after crizotinib exposure and from crizotinib before and after pemetrexed exposure in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. *Clinical lung cancer*. 2013;14(6):636-43.
- Lee HY, Ahn HK, Jeong JY, Kwon MJ, Han JH, Sun JM, et al. Favorable clinical outcomes of pemetrexed treatment in anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer. *Lung cancer*. 2013;79(1):40-5.
- Lee JO, Kim TM, Lee SH, Kim DW, Kim S, Jeon YK, et al. Anaplastic lymphoma kinase translocation: a predictive biomarker of pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2011;6(9):1474-80.
- Shaw AT, Varghese AM, Solomon BJ, Costa DB, Novello S, Mino-Kenudson M, et al. Pemetrexed-based chemotherapy in patients with advanced, ALK-positive non-small cell lung cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(1):59-66.

4.7 Referenzliste

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

1. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *Journal of*

- clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(10):2095-103.
2. Fossella FV. Docetaxel in second-line treatment of non-small-cell lung cancer. *Clinical lung cancer*. 2002;3 Suppl 2:S23-8.
 3. Rapp E, Pater JL, Willan A, Cormier Y, Murray N, Evans WK, et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer--report of a Canadian multicenter randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1988;6(4):633-41.
 4. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2013;368(25):2385-94.
 5. Blackhall FH, Peters S, Bubendorf L, Dafni U, Kerr KM, Hager H, et al. Prevalence and clinical outcomes for patients with ALK-positive resected stage I to III adenocarcinoma: results from the European Thoracic Oncology Platform Lungscape Project. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(25):2780-7.
 6. Kazandjian D, Blumenthal GM, Chen HY, He K, Patel M, Justice R, et al. FDA approval summary: crizotinib for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with anaplastic lymphoma kinase rearrangements. *The oncologist*. 2014;19(10):e5-11.
 7. Berge EM, Lu X, Maxson D, Baron AE, Gadgeel SM, Solomon BJ, et al. Clinical benefit from pemetrexed before and after crizotinib exposure and from crizotinib before and after pemetrexed exposure in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. *Clinical lung cancer*. 2013;14(6):636-43.
 8. Ou SH, Janne PA, Bartlett CH, Tang Y, Kim DW, Otterson GA, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(2):415-22.
 9. Lee JO, Kim TM, Lee SH, Kim DW, Kim S, Jeon YK, et al. Anaplastic lymphoma kinase translocation: a predictive biomarker of pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2011;6(9):1474-80.
 10. Lee HY, Ahn HK, Jeong JY, Kwon MJ, Han JH, Sun JM, et al. Favorable clinical outcomes of pemetrexed treatment in anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer. *Lung cancer*. 2013;79(1):40-5.
 11. Shaw AT, Varghese AM, Solomon BJ, Costa DB, Novello S, Mino-Kenudson M, et al. Pemetrexed-based chemotherapy in patients with advanced, ALK-positive non-small cell lung cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(1):59-66.
 12. Pfizer. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Crizotinib (XALKORI®). Modul 4 A: Behandlung des vorbehandelten Anaplastische Lym-phom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 2012 [updated 07.11.2012]. Available from: www.g-ba.de.
 13. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1986;4(5):702-9.

14. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1991;9(9):1618-26.
15. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(5):1221-30.
16. Hoang T, Xu R, Schiller JH, Bonomi P, Johnson DH. Clinical model to predict survival in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on eastern cooperative oncology group data. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(1):175-83.
17. Schwab B, Rudolph A, Jost E, Klinge U. Collaborative network of predictive markers complicates formation of prognostic groups in patients with advanced lung cancer. *Anticancer research*. 2014;34(6):2745-54.
18. Dai H, Chen Y, Elmquist WF. Distribution of the novel antifolate pemetrexed to the brain. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2005;315(1):222-9.
19. Li L, Agarwal S, Elmquist WF. Brain efflux index to investigate the influence of active efflux on brain distribution of pemetrexed and methotrexate. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2013;41(3):659-67.
20. ten Tije AJ, Loos WJ, Zhao M, Baker SD, Enting RH, van der Meulen H, et al. Limited cerebrospinal fluid penetration of docetaxel. *Anti-cancer drugs*. 2004;15(7):715-8.
21. Barlesi F, Gervais R, Lena H, Hureaux J, Berard H, Paillot D, et al. Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(11):2466-70.
22. Zhu W, Roe OD, Wu C, Li W, Guo R, Gu Y, et al. Activity of pemetrexed-based regimen as first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer with asymptomatic inoperable brain metastasis: a retrospective study. *Journal of chemotherapy*. 2015:1973947815Y0000000005.
23. Bailon O, Chouahnia K, Augier A, Bouillet T, Billot S, Coman I, et al. Upfront association of carboplatin plus pemetrexed in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma. *Neuro-oncology*. 2012;14(4):491-5.
24. Bearz A, Garassino I, Tiseo M, Caffo O, Soto-Parra H, Boccalon M, et al. Activity of Pemetrexed on brain metastases from Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung cancer*. 2010;68(2):264-8.
25. Novartis. Fachinformation Zykadia. 2015.
26. Bundesausschuss G. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gem. § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-061, Ceritinib zur Behandlung des Bronchialkarzinoms. . 2014.
27. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25 Suppl 3:iii27-39.

28. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
29. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*. 2009;45(2):228-47.
30. Carbone P.P. FJK, Feinstein A.R., Higgins G.A., Salawry O.S. Lung cancer: perspectives and prospects. *Annals of internal medicine*. 1970;73(6):1003-24.
31. Goeckjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. *Pneumologie*. 2010;64 Suppl 2:e1-164.
32. Griebisch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. *BMJ open*. 2014;4(10):e005762.
33. De Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2008;3(1):30-6.
34. Kappauf H, Gallmeier WM, Wunsch PH, Mittelmeier HO, Birkmann J, Buschel G, et al. Complete spontaneous remission in a patient with metastatic non-small-cell lung cancer. Case report, review of the literature, and discussion of possible biological pathways involved. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1997;8(10):1031-9.
35. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, et al. Response to chemotherapy has predictive value for further survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: 10 years experience of the European Lung Cancer Working Party. *European journal of cancer*. 1997;33(14):2326-32.
36. Tanvetyanon T, Eikman EA, Sommers E, Robinson L, Boulware D, Bepler G. Computed tomography response, but not positron emission tomography scan response, predicts survival after neoadjuvant chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(28):4610-6.
37. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(4):419-25.
38. Gril B, Evans L, Palmieri D, Steeg PS. Translational research in brain metastasis is identifying molecular pathways that may lead to the development of new therapeutic strategies. *European journal of cancer*. 2010;46(7):1204-10.
39. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1982;5(6):649-55.
40. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5):365-76.

41. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(1):139-44.
42. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Potanovich LM. Quality of life assessment in individuals with lung cancer: testing the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). *European journal of cancer*. 1993;29A Suppl 1:S51-8.
43. Ediebah DE, Coens C, Zikos E, Quinten C, Ringash J, King MT, et al. Does change in health-related quality of life score predict survival? Analysis of EORTC 08975 lung cancer trial. *British journal of cancer*. 2014;110(10):2427-33.
44. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008;24(2):170-7.
45. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):753-67.
46. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ*. 2009;338:b1147.
47. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(8):857-64.
48. Shaw AT, Engelman JA. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2014;370(26):2537-9.
49. ClinicalTrials.gov. A Dose Escalation/Expansion Study of LDK378 in Patients With Tumors Characterized by Genetic Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase 2015. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01283516>.
50. ICTRP. A Dose Escalation/Expansion Study of LDK378 in Patients With Tumors Characterized by Genetic Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase 2015 [04.05.2015]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01283516>.
51. ClinicalTrials.gov. LDK378 in Adult Patients With ALK-activated NSCLC Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib 2014 [04.05.2015]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01685060>.
52. ICTRP. LDK378 in Adult Patients With ALK-activated NSCLC Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib 2015 [04.05.2015]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685060>.
53. Clinicaltrialsregister.eu. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib 2015 [04.05.2015]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=NCT01685060>.
54. PharmNet.Bund. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer - 2012-003474-36 - 4038801 2015 [04.05.2015]. Available from: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Search#_DEFANCHOR.
55. ClinicalTrials.gov. LDK378 in Crizotinib naïve Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer 2014 [04.05.2015]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01685138>.
56. ICTRP. LDK378 in Crizotinib naïve Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer 2015 [04.05.2015]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685138>.
57. Clinicaltrialsregister.eu. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer 2015

[04.05.2015]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=LDK378>.

58. ClinicalTrials.gov. An Investigational Drug, PF-02341066 Is Being Studied Versus Standard Of Care In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With A Specific Gene Profile Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Clinicaltrials.gov2015 [updated 05.05.2015; cited 04.05.2015]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00932893?term=crizotinib&rank=40>.

59. PharmNet.Bund. An Investigational Drug, PF-02341066 Is Being Studied Versus Standard Of Care In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With A Specific Gene Profile Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene 2015 [updated 05.05.2015; cited 04.05.2015]. Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

60. Clinicaltrialsregister.eu. An Investigational Drug, PF-02341066 Is Being Studied Versus Standard Of Care In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With A Specific Gene Profile Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene 2015 [updated 05.05.2015; cited 04.05.2015]. Available from: www.clinicaltrialsregister.eu.

61. ICTRP. An Investigational Drug, PF-02341066 Is Being Studied Versus Standard Of Care In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With A Specific Gene Profile Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene 2015 [updated 05.05.2015; cited 04.05.2015]. Available from: <http://www.who.int/trialsearch>.

62. Novartis. CLDK378X2101. A phase I, multicenter, open-label, dose-escalation study of LDK378, administered orally in adult patients with tumors characterized by genetic abnormalities in anaplastic lymphoma kinase (ALK). Full Clinical Study Report. . 27.11.2013. Report No.

63. Novartis. CLDK378A2201. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib. Full Clinical Study Report. . 22.09.2014. Report No.

64. Novartis. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer. Full Clinical Study Report. . 27.09.2014. Report No.

65. Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, Barani IJ, Baumert BG, Brown PD, et al. Challenges relating to solid tumour brain metastases in clinical trials, part 1: patient population, response, and progression. A report from the RANO group. *The Lancet Oncology*. 2013;14(10):e396-406.

66. Lin NU, Wefel JS, Lee EQ, Schiff D, van den Bent MJ, Soffiotti R, et al. Challenges relating to solid tumour brain metastases in clinical trials, part 2: neurocognitive, neurological, and quality-of-life outcomes. A report from the RANO group. *The Lancet Oncology*. 2013;14(10):e407-16.

67. Sorensen JB. Pharmacokinetic evaluation of pemetrexed. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2011;7(7):919-28.

68. Jones B, Lewis JA. The case for cross-over trials in phase III. *Statistics in medicine*. 1995;14(9-10):1025-38.

69. Kim DW MR, Tan D, Felip E, Szczudlo T, Sutradhar S, Yovine A, Shaw AT. Ceritinib Treatment of Patients (Pts) With ALK-Rearranged (ALK+) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Brain Metastases: ASCEND-1 Trial Experience. *European Lung Cancer Conference (ELCC)*; 15.-18.04.2015; Genf, Schweiz 2015.

70. Gemeinsamer_Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2015 [updated 16. April 2015]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
71. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba, II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *Jama*. 2014;311(19):1998-2006.
72. Nguyen KS, Neal JW, Wakelee H. Review of the current targeted therapies for non-small-cell lung cancer. *World journal of clinical oncology*. 2014;5(4):576-87.
73. Deutsches_Krebsforschungszentrum. Lungenkrebs: Behandlung von belastenden Symptomen 2015 [cited 2015 20.02.2015]. Available from: <http://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/lungenkrebs/therapie-besondere-probleme.php#inhalt2>.
74. Bundesausschuss. G. 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 - Vismodegib. 6. Februar 2014.
75. EMA E. GUIDELINE ON THE SCIENTIFIC APPLICATION AND THE PRACTICAL ARRANGEMENTS NECESSARY TO IMPLEMENT COMMISSION REGULATION (EC) No 507/2006 ON THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION FOR MEDICINAL PRODUCTS OR HUMAN USE FALLING WITHIN THE SCOPE OF REGULATION (EC) No 726/2004 2006 [17.05.2015]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC50004908.pdf.
76. EMA EMA. Summary of opinion (initial authorisation) Zykadia - ceritinib 2015 [17.05.2015]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003819/WC500183311.pdf.
77. Tumorstatistik: Basisstatistiken C33, C34: Nicht-kleinzell. BC [Internet]. 2014 [cited 02.10.2014]. Available from: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C34n_G.pdf.
78. Tumorstatistik: Überleben C33, C34: Nicht-kleinzell. BC. [Internet]. 2014 [cited 02.10.2014]. Available from: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C34n_G.pdf.

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 ¹⁷] – 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

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

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

Tabelle 4 OO Suchstrategie nach RCT für Ceritinib - bibliographische Recherche MEDLINE (Anhang 4-A1)

Datenbank	MEDLINE /MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations /MEDLINE Daily Update	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.05.2015	
Zeitsegment	1946 to April Week 4 2015/ May 01, 2015/ May 01,2015	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ceritinib*.mp.	55
2	zykadia*.mp.	3
3	ldk378*.mp.	19
4	ldk-378*.mp.	3
5	"ldk 378".mp.	3
6	1032900-25-6.rn.	0
7	or/1-6	63
8	exp "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"/	34170
9	(nslc or nslcs).mp.	22435
10	("Lung non Small Cell" or "Lungs non Small Cell" or "non small cell lung" or "non small cell lungs" or "nonsmall cell lung" or "nonsmall cell lungs").mp.	44625
11	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*).mp.	1037820
12	(cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or adenocarc* or sarcom*).mp.	3140514
13	and/10,12	44625
14	and/11,12	303833
15	or/8,9,13,14	304084
16	and/7,15	54
17	"anaplastic lymphoma kinase"/	0
18	anaplastic lymphoma kinase.ti,ab.	1584
19	ALK.ti,ab.	4486
20	or/17-19	4730
21	randomized controlled trial.pt.	392802
22	randomized.mp.	600959
23	placebo.mp.	166838
24	or/21-23	652118
25	and/16,20,24	6
26	remove duplicates from 25	6

Tabelle 4 PP Suchstrategie nach RCT für Ceritinib - bibliographische Recherche EMBASE (Anhang 4-A1)

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.05.2015	
Zeitsegment	1974 to 2015 May 01	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp ceritinib/	145
2	ceritinib*.mp.	154

3	zykadia*.mp.	18
4	ldk378*.mp.	52
5	ldk-378*.mp.	93
6	"ldk 378".mp.	93
7	1032900-25-6.rn.	125
8	or/1-7	232
9	exp "lung non small cell cancer"/	23274
10	exp "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"/	23274
11	(nscld or nsclds).mp.	38870
12	("Lung non Small Cell" or "Lungs non Small Cell" or "non small cell lung" or "non small cell lungs" or "nonsmall cell lung" or "nonsmall cell lungs").mp.	73421
13	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*).mp.	1432171
14	(cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or adenocarc* or sarcom*).mp.	3924054
15	and/12,14	73416
16	and/13,14	451863
17	or/9,10,11,15,16	453257
18	and/8,17	207
19	"anaplastic lymphoma kinase"/	2979
20	anaplastic lymphoma kinase.ti,ab.	2146
21	ALK.ti,ab.	7877
22	or/19-21	8791
23	random:.tw.	976814
24	placebo:.mp.	350091
25	double-blind:.tw.	156400
26	or/23-25	1197366
27	and/18,22,26	15

Tabelle 4 QQ Suchstrategie nach RCT für Ceritinib - bibliographische Recherche COCHRANE Database of Systematic Reviews (Anhang 4-A1)

Datenbank	COCHRANE Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.05.2015	
Zeitsegment	2005 to March 2015	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ceritinib*.mp.	0
2	zykadia*.mp.	0
3	ldk378*.mp.	0
4	ldk-378*.mp.	0
5	"ldk 378".mp.	0
6	1032900-25-6.rn.	0
7	or/1-6	0

Tabelle 4 RR Suchstrategie nach RCT für Ceritinib - bibliographische Recherche COCHRANE Central Register of Controlled Trials (Anhang 4-A1)

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.05.2015	
Zeitsegment	March 2015	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	<u>ceritinib*.mp.</u>	0
2	<u>zykadia*.mp.</u>	0
3	<u>ldk378*.mp.</u>	0
4	<u>ldk-378*.mp.</u>	0
5	<u>"ldk 378".mp.</u>	0
6	<u>1032900-25-6.rn.</u>	0
7	or/1-6	0

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 UntersuchungenRecherchestrategien für weitere Untersuchungen zu Ceritinib

Tabelle 4 SS Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen für Ceritinib - bibliographische Recherche MEDLINE (Anhang 4-A4)

Datenbank	MEDLINE /MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations /MEDLINE Daily Update	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.04.2015	
Zeitsegment	1946 to April Week 3 2015/ April 28, 2015/ April 28, 2015	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	<u>ceritinib*.mp.</u>	56
2	<u>zykadia*.mp.</u>	3
3	<u>ldk378*.mp.</u>	19
4	<u>ldk-378*.mp.</u>	3
5	<u>"ldk 378".mp.</u>	3
6	<u>1032900-25-6.rn.</u>	0

7	or/1-6	64
8	exp "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"/	34148
9	(nslc or nslcs).mp.	22400
10	("Lung non Small Cell" or "Lungs non Small Cell" or "non small cell lung" or "non small cell lungs" or "nonsmall cell lung" or "nonsmall cell lungs").mp.	44584
11	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*).mp.	1037501
12	(cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or adenocarc* or sarcom*).mp.	3139783
13	and/10,12	44584
14	and/11,12	303753
15	or/8,9,13,14	304003
16	and/7,15	55
17	"anaplastic lymphoma kinase"/	0
18	anaplastic lymphoma kinase.ti,ab.	1582
19	ALK.ti,ab.	4486
20	or/17-19	4729
21	and/16,20	50
22	remove duplicates from 22	46

Tabelle 4 TT Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen für Ceritinib - bibliographische Recherche EMBASE (Anhang 4-A4)

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.04.2015	
Zeitsegment	1974 to 2015 April 28	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp ceritinib/	145
2	<u>ceritinib*.mp.</u>	154
3	<u>zykadia*.mp.</u>	18
4	<u>ldk378*.mp.</u>	52
5	<u>ldk-378*.mp.</u>	93
6	<u>"ldk 378".mp.</u>	93
7	<u>1032900-25-6.rn.</u>	125
8	or/1-7	232
9	exp "lung non small cell cancer"/	23219
10	exp "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"/	23219
11	(nslc or nslcs).mp.	38835
12	("Lung non Small Cell" or "Lungs non Small Cell" or "non small cell lung" or "non small cell lungs" or "nonsmall cell lung" or "nonsmall cell lungs").mp.	73349
13	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*).mp.	1431012
14	(cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or adenocarc* or sarcom*).mp.	3919178
15	and/12,14	73344
16	and/13,14	451362
17	or/9,10,11,15,16	452756

18	and/8,17	207
19	"anaplastic lymphoma kinase"/	2972
20	anaplastic lymphoma kinase.ti,ab.	2142
21	ALK.ti,ab.	7865
22	or/19-21	8777
23	and/18,22	157

Tabelle 4 UU Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen für Ceritinib - bibliographische Recherche COCHRANE Database of Systematic Reviews (Anhang 4-A4)

Datenbank	COCHRANE Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.04.2015	
Zeitsegment	2005 to March 2015	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	<u>ceritinib*.mp.</u>	0
2	<u>zykadia*.mp.</u>	0
3	<u>ldk378*.mp.</u>	0
4	<u>ldk-378*.mp.</u>	0
5	<u>"ldk 378".mp.</u>	0
6	<u>1032900-25-6.rn.</u>	0
7	or/1-6	0

Tabelle 4 VV Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen für Ceritinib - bibliographische Recherche COCHRANE Central Register of Controlled Trials (Anhang 4-A4)

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.04.2015	
Zeitsegment	March 2015	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	<u>ceritinib*.mp.</u>	0
2	<u>zykadia*.mp.</u>	0
3	<u>ldk378*.mp.</u>	0
4	<u>ldk-378*.mp.</u>	0
5	<u>"ldk 378".mp.</u>	0
6	<u>1032900-25-6.rn.</u>	0
7	or/1-6	0

Recherchestrategien für zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel

Tabelle 4 WW Suchstrategie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel - bibliographische Recherche MEDLINE (Anhang 4-A4)

Datenbank	MEDLINE /MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations /MEDLINE Daily Update	
Suchoberfläche	Ovid	

Datum der Suche	29.04.2015	
Zeitsegment	1946 to April Week 3 2015/ April 28, 2015/ April 28, 2015	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	docetaxel*.mp.	10912
2	docetaxol*.mp.	19
3	daxotel*.mp.	0
4	dexotel*.mp.	0
5	docefrez*.mp.	0
6	oncodoce*.mp.	0
7	taxoter*.mp.	1057
8	textot*.mp.	0
9	Taxolter*.mp.	1
10	"lit 976".mp.	0
11	lit-976*.mp.	0
12	lit976*.mp.	0
13	"nsc 628503".mp.	9
14	nsc628503*.mp.	0
15	nsc-628503*.mp.	9
16	"rp 56976".mp.	17
17	rp56976*.mp.	14
18	rp-56976*.mp.	17
19	114977-28-5.rn.	0
20	or/1-19	11066
21	exp "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/"	34148
22	(nslc or nslcs).mp.	22400
23	("Lung non Small Cell" or "Lungs non Small Cell" or "non small cell lung" or "non small cell lungs" or "nonsmall cell lung" or "nonsmall cell lungs").mp.	44584
24	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*).mp.	1037501
25	(cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or adenocarc* or sarcom*).mp.	3139783
26	and/23,25	44584
27	and/24,25	303753
28	or/21,22,26,27	304003
29	and/20,28	2584
30	"anaplastic lymphoma kinase/"	0
31	anaplastic lymphoma kinase.ti,ab.	1582
32	ALK.ti,ab.	4486
33	or/30-32	4729
34	and/29,33	24
35	remove duplicates from 34	23

Tabelle 4 XX Suchstrategie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel - bibliographische Recherche EMBASE (Anhang 4-A4)

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.04.2015	
Zeitsegment	1974 to 2015 April 28	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp docetaxel/	37800
2	docetaxel*.mp.	38821
3	docetaxol*.mp.	49

4	daxotel*.mp.	1
5	dexotel*.mp.	0
6	docefrez*.mp.	6
7	oncodozel*.mp.	1
8	taxoter*.mp.	3958
9	texot*.mp.	5
10	Taxolter*.mp.	2
11	"lit 976".mp.	2
12	lit-976*.mp.	2
13	lit976*.mp.	0
14	"nsc 628503".mp.	27
15	nsc628503*.mp.	0
16	nsc-628503*.mp.	27
17	"rp 56976".mp.	79
18	rp56976*.mp.	13
19	rp-56976*.mp.	79
20	114977-28-5.rn.	32415
21	or/1-20	38903
22	exp "lung non small cell cancer"/	23219
23	exp "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"/	23219
24	(nsc or nscs).mp.	38835
25	("Lung non Small Cell" or "Lungs non Small Cell" or "non small cell lung" or "non small cell lungs" or "nonsmall cell lung" or "nonsmall cell lungs").mp.	73349
26	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*).mp.	1431012
27	(cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or adenocarc* or sarcom*).mp.	3919178
28	and/25,27	73344
29	and/26,27	451362
30	or/22,23,24,28,29	452756
31	and/21,30	12258
32	"anaplastic lymphoma kinase"/	2972
33	anaplastic lymphoma kinase.ti,ab.	2142
34	ALK.ti,ab.	7865
35	or/32-34	8777
36	and/31,35	337

Tabelle 4 YY Suchstrategie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel - bibliographische Recherche COCHRANE Database of Systematic Reviews (Anhang 4-A4)

Datenbank	COCHRANE Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.04.2015	
Zeitsegment	2005 to March 2015	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	docetaxel*.mp.	45
2	docetaxol*.mp.	0
3	daxotel*.mp.	1
4	dexotel*.mp.	0
5	docefrez*.mp.	0
6	oncodozel*.mp.	0
7	taxoter*.mp.	4
8	texot*.mp.	0

9	Taxolter*.mp.	0
10	"lit 976".mp.	0
11	lit-976*.mp.	0
12	lit976*.mp.	0
13	"nsc 628503".mp.	0
14	nsc628503*.mp.	0
15	nsc-628503*.mp.	0
16	"rp 56976".mp.	0
17	rp56976*.mp.	1
18	rp-56976*.mp.	0
19	114977-28-5.rn.	0
20	or/1-19	46
21	(nsc or nscs).mp.	42
22	("Lung non Small Cell" or "Lungs non Small Cell" or "non small cell lung" or "non small cell lungs" or "nonsmall cell lung" or "nonsmall cell lungs").mp.	62
23	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*).mp.	2381
24	(cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or adenocarc* or sarcom*).mp.	2920
25	and/22,24	62
26	and/23,24	883
27	or/21,25,26	884
28	and/20,27	27

Tabelle 4 ZZ Suchstrategie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel - bibliographische Recherche COCHRANE Central Register of Controlled Trials (Anhang 4-A4)

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.04.2015	
Zeitsegment	March 2015	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	docetaxel*.mp.	2185
2	docetaxol*.mp.	7
3	daxotel*.mp.	0
4	dexotel*.mp.	0
5	docefrez*.mp.	0
6	oncodoce*.mp.	0
7	taxoter*.mp.	175
8	texot*.mp.	0
9	Taxolter*.mp.	0
10	"lit 976".mp.	0
11	lit-976*.mp.	0
12	lit976*.mp.	0
13	"nsc 628503".mp.	1
14	nsc628503*.mp.	0
15	nsc-628503*.mp.	1
16	"rp 56976".mp.	3
17	rp56976*.mp.	0
18	rp-56976*.mp.	3
19	114977-28-5.rn.	0
20	or/1-19	2262

21	(nslc or nslcs).mp.	2841
22	("Lung non Small Cell" or "Lungs non Small Cell" or "non small cell lung" or "non small cell lungs" or "nonsmall cell lung" or "nonsmall cell lungs").mp.	4235
23	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*).mp.	45586
24	(cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or adenocarc* or sarcom*).mp.	83650
25	and/22,24	4232
26	and/23,24	10531
27	or/21,25,26	10704
28	and/20,27	599
29	"anaplastic lymphoma kinase"/	0
30	anaplastic lymphoma kinase.ti,ab.	6
31	ALK.ti,ab.	134
32	or/29-31	134
33	and/28,32	2

Recherchestrategien für zweckmäßige Vergleichstherapie Pemetrexed

Tabelle 4 AAA Suchstrategie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Pemetrexed - bibliographische Recherche MEDLINE

Datenbank	MEDLINE /MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations /MEDLINE Daily Update	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.04.2015	
Zeitsegment	1946 to April Week 3 2015/ April 28, 2015/ April 28, 2015	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	pemetrexed*.mp.	2034
2	alimta*.mp.	155
3	elimta*.mp.	0
4	"LY 231514".mp.	10
5	LY231514*.mp.	111
6	LY-231514*.mp.	10
7	137281-23-3.rn.	0
8	or/1-7	2072
9	exp "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"/	34148
10	(nslc or nslcs).mp.	22400
11	("Lung non Small Cell" or "Lungs non Small Cell" or "non small cell lung" or "non small cell lungs" or "nonsmall cell lung" or "nonsmall cell lungs").mp.	44584
12	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*).mp.	1037501
13	(cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or adenocarc* or sarcom*).mp.	3139783
14	and/11,13	44584
15	and/12,13	303753
16	or/9,10,14,15	304003
17	and/8,16	1242
18	"anaplastic lymphoma kinase"/	0
19	anaplastic lymphoma kinase.ti,ab.	1582
20	ALK.ti,ab.	4486

21	or/18-20	4729
22	and/17,21	55
23	remove duplicates from 22	53

Tabelle 4 BBB Suchstrategie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Pemetrexed - bibliographische Recherche EMBASE

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.04.2015	
Zeitsegment	1974 to 2015 April 28	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp pemetrexed/	7571
2	pemetrexed*.mp.	7852
3	alimta*.mp.	890
4	elimta*.mp.	0
5	"LY 231514".mp.	295
6	LY231514*.mp.	131
7	LY-231514*.mp.	295
8	137281-23-3.rn.	6100
9	or/1-8	7863
10	exp "lung non small cell cancer"/	23219
11	exp "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"/	23219
12	(nslc or nsclcs).mp.	38835
13	("Lung non Small Cell" or "Lungs non Small Cell" or "non small cell lung" or "non small cell lungs" or "nonsmall cell lung" or "nonsmall cell lungs").mp.	73349
14	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*).mp.	1431012
15	(cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or adenocarc* or sarcom*).mp.	3919178
16	and/13,15	73344
17	and/14,15	451362
18	or/10,11,12,16,17	452756
19	and/9,18	5742
20	"anaplastic lymphoma kinase"/	2972
21	anaplastic lymphoma kinase.ti,ab.	2142
22	ALK.ti,ab.	7865
23	or/20-22	8777
24	and/19,23	450

Tabelle 4 CCC Suchstrategie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Pemetrexed - bibliographische Recherche COCHRANE Database of Systematic Reviews

Datenbank	COCHRANE Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.04.2015	
Zeitsegment	2005 to March 2015	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	pemetrexed*.mp.	12
2	alimta*.mp.	1
3	elimta*.mp.	0
4	"LY 231514".mp.	0

5	LY231514*.mp.	1
6	LY-231514*.mp.	0
7	137281-23-3.rn.	0
8	or/1-7	12
9	(nslc or nslcs).mp.	42
10	("Lung non Small Cell" or "Lungs non Small Cell" or "non small cell lung" or "non small cell lungs" or "nonsmall cell lung" or "nonsmall cell lungs").mp.	62
11	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*).mp.	2381
12	(cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or adenocarc* or sarcom*).mp.	2920
13	and/10,12	62
14	and/11,12	883
15	or/9,13,14	884
16	and/8,15	10

Tabelle 4 DDD Suchstrategie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Pemetrexed - bibliographische Recherche COCHRANE Central Register of Controlled Trials

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.04.2015	
Zeitsegment	March 2015	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	pemetrexed*.mp.	345
2	alimta*.mp.	10
3	elimta*.mp.	0
4	"LY 231514".mp.	0
5	LY231514*.mp.	5
6	LY-231514*.mp.	0
7	137281-23-3.rn.	0
8	or/1-7	347
9	(nslc or nslcs).mp.	2841
10	("Lung non Small Cell" or "Lungs non Small Cell" or "non small cell lung" or "non small cell lungs" or "nonsmall cell lung" or "nonsmall cell lungs").mp.	4235
11	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*).mp.	45586
12	(cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or adenocarc* or sarcom*).mp.	83650
13	and/10,12	4232
14	and/11,12	10531
15	or/9,13,14	10704
16	and/8,15	282
17	"anaplastic lymphoma kinase"/	0
18	anaplastic lymphoma kinase.ti,ab.	6
19	ALK.ti,ab.	134
20	or/17-19	134
21	and/16,20	3

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

Tabelle 4 EEE Suche nach Ceritinib im Studienregister ClinicalTrials.gov (Anhang 4-B1)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.05.2015
Suchstrategie	Search Terms = (ceritinib OR zykadia OR ldk378 OR ldk-378 OR ldk 378) AND (ALK OR anaplastic lymphoma kinase)
Treffer	23

Tabelle 4 FFF Suche nach Ceritinib im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (Anhang 4-B1)

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	04.05.2015
Suchstrategie	Suche nach: LKD378 Im Feld: Active substance und ALK Im Feld Principal inclusion criteria
Treffer	4

Tabelle 4 GGG Suche nach Ceritinib im Studienregister EU Clinical Trials Register (Anhang 4-B1)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	04.05.2015
Suchstrategie	Search Terms= ((ceritinib OR zykadia OR ldk 378 OR ldk378 OR ldk-378) AND (“anaplastic lymphoma kinase”)) OR ((ceritinib OR zykadia OR ldk 378 OR ldk378 OR ldk-378) AND ALK)
Treffer	7

Tabelle 4 HHH Suche nach Ceritinib im ICTRP Search Portal (Anhang 4-B1)

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://www.who.int/trialsearch
Datum der Suche	04.05.2015
Suchstrategie	Search Terms= ceritinib AND alk OR zykadia AND alk OR ldk378 AND alk OR ldk-378 AND alk OR ldk 378 AND alk OR ceritinib AND anaplastic lymphoma kinase OR zykadia AND anaplastic lymphoma kinase OR ldk378 AND anaplastic lymphoma kinase OR ldk-378 AND anaplastic lymphoma kinase OR ldk 378 AND anaplastic lymphoma kinase
Treffer	61 records for 22 trials found

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

Da für die Suche in Studienregistern nach RCT mit Ceritinib kein spezieller Filter oder Suchterm für RCT verwendet wurde, wurde diese auch für die Suche nach weiteren Untersuchungen verwandt. Zusätzlich wurde nach Studien mit Docetaxel oder Pemetrexed gesucht.

Tabelle 4 III Suche nach Ceritinib im Studienregister ClinicalTrials.gov (Anhang 4-B4)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.05.2015
Suchstrategie	Search Terms = (ceritinib OR zykadia OR ldk378 OR ldk-378 OR ldk 378) AND (ALK OR anaplastic lymphoma kinase)
Treffer	23

Tabelle 4 JJJ Suche nach Docetaxel im Studienregister ClinicalTrials.gov (Anhang 4-B4)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.05.2015
Suchstrategie	Search Terms = (docetaxel OR docetaxol OR daxotel OR dexotel OR docefrez OR oncodocel OR taxotere OR taxoter OR textot OR Taxolter OR lit-976 OR lit976 OR nsc628503 OR nsc-628503 OR rp56976 OR rp-56976) AND (ALK OR anaplastic lymphoma kinase)
Treffer	2

Tabelle 4 KKK Suche nach Pemetrexed im Studienregister ClinicalTrials.gov (Anhang 4-B4)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.05.2015
Suchstrategie	Search Terms = (pemetrexed OR alimta OR elimta OR LY 231514 OR LY231514 OR LY-231514 OR LY 231,514 OR LY-231,514) AND (ALK OR anaplastic lymphoma kinase)
Treffer	9

Tabelle 4 LLL Suche nach Ceritinib im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (Anhang 4-B4)

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	04.05.2015
Suchstrategie	Suche nach: LKD378 Im Feld: Active substance und ALK Im Feld Principal inclusion criteria
Treffer	4

Tabelle 4 MMM Suche nach Docetaxel im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (Anhang 4-B4)

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	04.05.2015
Suchstrategie	Suche nach: DOCETAXEL Im Feld: Active substance und ALK Im Feld Principal inclusion criteria
Treffer	30

Tabelle 4 NNN Suche nach Pemetrexed im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (Anhang 4-B4)

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	04.05.2015
Suchstrategie	Suche nach: Pemetrexed Im Feld: Active substance und ALK Im Feld Principal inclusion criteria
Treffer	25

Tabelle 4 OOO Suche nach Ceritinib im Studienregister EU Clinical Trials Register (Anhang 4-B4)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	04.05.2015
Suchstrategie	Search Terms= ((ceritinib OR zykadia OR ldk 378 OR ldk378 OR ldk-378) AND (“anaplastic lymphoma kinase”)) OR ((ceritinib OR zykadia OR ldk 378 OR ldk378 OR ldk-378) AND ALK)
Treffer	7

Tabelle 4 PPP Suche nach Docetaxel im Studienregister EU Clinical Trials Register (Anhang 4-B4)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	04.05.2015
Suchstrategie	Search Terms= ((docetaxel OR docetaxol OR daxotel OR dexotel OR docefrez OR oncodocel OR taxotere OR taxoter OR textot OR Taxolter OR lit-976 OR lit976 OR nsc628503 OR nsc-628503 OR rp56976 OR rp-56976) AND (“anaplastic lymphoma kinase”)) OR ((docetaxel OR docetaxol OR daxotel OR dexotel OR docefrez OR oncodocel OR taxotere OR taxoter OR textot OR Taxolter OR lit-976 OR lit976 OR nsc628503 OR nsc-628503 OR rp56976 OR rp-56976) AND ALK)
Treffer	16

Tabelle 4 QQQ Suche nach Pemetrexed im Studienregister EU Clinical Trials Register (Anhang 4-B4)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	04.05.2015
Suchstrategie	Search Terms= ((pemetrexed OR alimta OR elimta OR LY 231514 OR LY231514 OR LY-231514 OR LY 231,514 OR LY-231,514) AND (“anaplastic lymphoma kinase”)) OR ((pemetrexed OR alimta OR elimta OR LY 231514 OR LY231514 OR LY-231514 OR LY 231,514 OR LY-231,514) AND ALK)
Treffer	15

Tabelle 4 RRR Suche nach Ceritinib im ICTRP Search Portal (Anhang 4-B4)

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://www.who.int/trialsearch
Datum der Suche	04.05.2015
Suchstrategie	Search Terms= ceritinib AND alk OR zykadia AND alk OR ldk378 AND alk OR ldk-378 AND alk OR ldk 378 AND alk OR ceritinib AND anaplastic lymphoma kinase OR zykadia AND anaplastic lymphoma kinase OR ldk378 AND anaplastic lymphoma kinase OR ldk-378 AND anaplastic lymphoma kinase OR ldk 378 AND anaplastic lymphoma kinase
Treffer	61 records for 22 trials found

Tabelle 4 SSS Suche nach Docetaxel im ICTRP Search Portal (Anhang 4-B4)

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://www.who.int/trialsearch
Datum der Suche	04.05.2015
Suchstrategie	Search Terms= docetaxel AND alk OR docetaxol AND alk OR daxotel AND alk OR dexotel AND alk OR docefrez AND alk OR oncodocel AND alk OR taxotere AND alk OR taxoter AND alk OR textot AND alk OR Taxolter AND alk OR lit-976 AND alk OR lit976 AND alk OR nsc628503 AND alk OR nsc-628503 AND alk OR rp56976 AND alk OR rp-56976 AND alk OR docetaxel AND anaplastic lymphoma kinase OR docetaxol AND anaplastic lymphoma kinase OR daxotel AND anaplastic lymphoma kinase OR dexotel AND anaplastic lymphoma kinase OR docefrez AND anaplastic lymphoma kinase OR oncodocel AND anaplastic lymphoma kinase OR taxotere AND anaplastic lymphoma kinase OR taxoter AND anaplastic lymphoma kinase OR textot AND anaplastic lymphoma kinase OR Taxolter AND anaplastic lymphoma kinase OR lit-976 AND anaplastic lymphoma kinase OR lit976 AND anaplastic lymphoma kinase OR nsc628503 AND anaplastic lymphoma kinase OR nsc-628503 AND anaplastic lymphoma kinase OR rp56976 AND anaplastic lymphoma kinase OR rp-56976 AND anaplastic lymphoma kinase
Treffer	24 records for 6 trials found

Tabelle 4 TTT Suche nach Pemetrexed im ICTRP Search Portal (Anhang 4-B4)

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://www.who.int/trialsearch
Datum der Suche	04.05.2015
Suchstrategie	Search Terms= pemetrexed AND alk OR alimta AND alk OR elimta AND alk OR LY 231514 AND alk OR LY231514 AND alk OR LY-231514 AND alk OR LY 231,514 AND alk OR LY-231,514 AND alk OR pemetrexed AND anaplastic lymphoma kinase OR alimta AND anaplastic lymphoma kinase OR elimta AND anaplastic lymphoma kinase OR LY 231514 AND anaplastic lymphoma kinase OR LY231514 AND anaplastic lymphoma kinase OR LY-231514 AND anaplastic lymphoma kinase OR LY 231,514 AND anaplastic lymphoma kinase OR LY-231,514 AND anaplastic lymphoma kinase
Treffer	53 records for 7 trials found

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

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

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Publikationen im Volltext gesichtet.

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

Recherche für Ceritinib

Tabelle 4 UUU Liste der ausgeschlossenen Studien - bibliographische Literaturrecherche für Ceritinib (Anhang 4-C4)

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
1	Mirshahidi H.R., Mirshahidi S. Efficacy of crizotinib inhibiting specific molecular pathways in non-small-cell lung carcinoma. Expert Review of Anticancer Therapy. 15 (4) (pp 375-385), 2015.	A2
2	Ceritinib is effective in ALK-rearranged NSCLC. Cancer Discovery. 4 (6) (pp 632), 2014.	A2
3	Landi L., Cappuzzo F. Management of NSCLC: Focus on crizotinib. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 15 (17) (pp 2587-2597), 2014.	A2
4	Cecon M. Ceritinib as a promising therapy for ALK related diseases. Translational Lung Cancer Research. 3(6):376-8, 2014 Dec.	A2
5	Rothschild SI. Ceritinib-a second-generation ALK inhibitor overcoming resistance in ALK-rearranged non-small cell lung cancer. Translational Lung Cancer Research. 3(6):379-81, 2014 Dec.	A2
6	Dhillon S., Clark M. Ceritinib: First global approval. Drugs. (2014)	A2

	74(11):1285-1291.	
7	Katayama R. et al. Two Novel ALK Mutations Mediate Acquired Resistance to the Next-Generation ALK Inhibitor Alectinib. <i>Cancer Res</i> ; 20(22); 5686–96.	A1
8	Solomon B., Wilner K.D., Shaw A.T. Current status of targeted therapy for anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small cell lung cancer. <i>Clinical Pharmacology and Therapeutics</i> . (2014) 95(1):15-23.	A2
9	Stinchcombe T.E. Recent advances in the treatment of non-small cell and small cell lung cancer. <i>F1000Prime Reports</i> . (2014) 6:117. doi:10.12703/P6-117.	A2
10	Vansteenkiste J.F. Ceritinib for treatment of ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer. <i>Future Oncol</i> . (2014) 10(12): 1925–1939.	A2

Recherche für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Docetaxel und Pemetrexed

Tabelle 4 VVV Liste der ausgeschlossenen Studien -bibliographische Literaturrecherche für Ceritinib (Anhang 4-C4)

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
1	Camidge R.D. et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Gene Rearrangements in Nonsmall Cell Lung Cancer are Associated with Prolonged Progression-Free Survival on Pemetrexed. <i>J Thorac Oncol</i> . (2011) 6(4): 774–780.	Nicht E1 (ca. 50% Erstlinientherapie)
2	Park J., Yamaura H., Yatabe Y., Hosoda W., Kondo C., Shimizu J., Horio Y., Yoshida K., Tanaka K., Oguri T., Kobayashi Y., Hida T. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer: CT characteristics and response to chemotherapy. <i>Cancer Medicine</i> . 3 (1) (pp 118-123), 2014.	A1
3	Socinski M.A. The significant impact of chemotherapy in lung cancer. <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> . 12 (11) (pp 763, 767-768), 2014.	A2
4	Chen Z., Akbay E., Mikse O., Tupper T., Cheng K., Wang Y., Tan X., Altabel A., Woo S.-A., Chen L., Reibel J.B., Janne P.A., Sharpless N.E., Engelman J.A., Shapiro G.I., Kung A.L., Wong K.-K. Co-clinical trials demonstrate superiority of crizotinib to chemotherapy in ALK-rearranged non-small cell lung cancer and predict strategies to overcome resistance. <i>Clinical Cancer Research</i> . 20 (5) (pp 1204-1211), 2014.	A1
5	De Marinis F., Ardizzoni A., Fontanini G., Grossi F., Cappuzzo F., Novello S., Santo A., Lorusso V., Cortinovis D., Iurlaro M., Galetta D., Gridelli C. Management of italian patients with advanced non-small-cell lung cancer after second-line treatment: Results of the	Nicht E1, nicht E3 (nicht-ALK-positive, nicht zweckmäßige Vergleichstherapie)

	longitudinal phase of the life observational study. <i>Clinical Lung Cancer</i> . 15 (5) (pp 338-345.e1), 2014.	
6	Crizotinib. <i>Prescrire international</i> (2013) 22 (143):264.	A2
7	Weiss J.M., Stinchcombe T.E. Second-line therapy for advanced NSCLC. <i>Oncologist</i> (2013) 18 (8):947-953.	A2
8	Ji, Guanghui, Qian, Yanfang, Zhou, Rui Zhi, Tan, Wenlong, Ye, Xiaofei. Chemotherapy for newly diagnosed inoperable brain metastases from non-small cell lung cancer [Protocol]. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2014;(6)	A2
9	Imai H., Mori K., Ono A., Akamatsu H., Taira T., Kenmotsu H., Naito T., Kaira K., Murakami H., Endo M., Nakajima T., Takahashi T. Individual-level data on the relationships of progression-free survival and post-progression survival with overall survival in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer patients who received second-line chemotherapy. <i>Medical Oncology</i> . 31 (8) , 2014. Article Number: 88.	Nicht E1 (nicht ALK-positiv)
10	Asami K., Kawahara M., Hirashima T., Suzuki H., Okishio K., Omachi N., Tamiya M., Tamiya A., Hirooka A., Nakao K., Tsuji T., Atagi S. Prospective phase II study of cisplatin plus pemetrexed with maintenance of pemetrexed for advanced non-squamous cell non-small cell lung cancer in Japan. <i>Thoracic Cancer</i> . 5 (4) (pp 289-296), 2014.	Nicht E1 (nicht ALK-positiv)
11	Gandhi L., Drappatz J., Ramaiya N.H., Otterson G.A. High-dose pemetrexed in combination with high-dose crizotinib for the treatment of refractory CNS metastases in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 8 (1) (pp e3-e5), 2013.	A1
12	Takeda M., Okamoto I., Sakai K., Tanaka K., Terashima M., Nishio K., Nakagawa K. Successful long-term treatment with pemetrexed of NSCLC associated with EML4-ALK and low thymidylate synthase expression. <i>Clinical Lung Cancer</i> . 13 (2) (pp 157-159), 2012.	A1
13	Leighl NB. Treatment paradigms for patients with metastatic non-small-cell lung cancer: first-, second-, and third-line. <i>Current Oncology</i> . 19(Suppl 1):S52-8, 2012 Jun.	A2
14	Zhuo M.-L., Bai H., Wang Z.-J., Duan J.-C., An T.-T., Wu M.-N., Zhao J., Wang Y.-Y., Wang S.-H., Wang J. Rechallenge with pemetrexed-based chemotherapy improves the survival of patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer.	Nicht E1 (nicht ALK-positiv)

	Molecular and Clinical Oncology. 2 (6) (pp 953-959), 2014.	
--	--	--

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

Für die Suche nach RCT und weiteren Studien zu Ceritinib wurde nur eine Suche durchgeführt. Die identifizierten Studien wurden dann händisch nach RCT durchsucht.

Tabelle 4 WWW Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister ClinicalTrials.gov (Anhang 4-D1)

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
Ceritinib-Suche			
1	NCT02321501	Phase I/Ib Dose Escalation & Biomarker Study of Ceritinib (LDK378) + Everolimus for Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors With an Expansion in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Characterized by Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Expression. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02321501 Abgerufen am 04.05.2015	E2, A2 keine RCT
2	NCT02227940	Ceritinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer https://clinicaltrials.gov/show/NCT02227940 Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, A2, keine RCT
3	NCT02186821	Ceritinib (LDK378) for Patients Whose Tumors Have Aberrations in ALK or ROS1 (SIGNATURE) https://clinicaltrials.gov/show/NCT02186821 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2, keine RCT
4	NCT02343679	Novartis PhII Ceritinib (LDK378) in R/R ALK+ Hem Malignancies https://clinicaltrials.gov/show/NCT02343679 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2, keine RCT
5	NCT02336451	A Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Ceritinib in Patients With ALK-	A2, keine RCT

		positive NSCLC Metastatic to the Brain and/or to Leptomeninges https://clinicaltrials.gov/show/NCT02336451 Abgerufen am 04.05.2015	
6	NCT02299505	Pharmacokinetic and Safety Study of Lower Doses of Ceritinib Taken With a Low-fat Meal Versus 750 mg of Ceritinib in the Fasted State in Adult Patients With (ALK-positive) Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) https://clinicaltrials.gov/show/NCT02299505 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2, keine RCT
7	NCT02040870	LDK378 in Adult Chinese Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib https://clinicaltrials.gov/show/NCT02040870 Abgerufen am 04.05.2015	A2, keine RCT
8	NCT02292550	Study of Safety and Efficacy of LEE011 and Ceritinib in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02292550 Abgerufen am 04.05.2015	E2, A2, keine RCT
9	NCT02374489	A Phase II Trial of LDK378 in ROS1 and /or ALK Over-expressed Advanced Intrahepatic or Hilar Cholangiocarcinoma http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374489 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2, keine RCT
10	NCT01634763	Study of Safety and Preliminary Efficacy for LDK378 in Japanese Patients With Genetic Alterations in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) https://clinicaltrials.gov/show/NCT01634763 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2, keine RCT
11	NCT01772797	Phase Ib Study of LDK378 and AUY922 in ALK-rearranged Non-small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/show/NCT01772797 Abgerufen am 04.05.2015	E2, A2, keine RCT
12	NCT01828099	LDK378 Versus Chemotherapy in Previously Untreated Patients With ALK Rearranged Non-small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/show/NCT01828099 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2
13	NCT01828112	LDK378 Versus Chemotherapy in ALK Rearranged (ALK Positive) Patients Previously Treated With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib https://clinicaltrials.gov/show/NCT01828112	A2

		Abgerufen am 04.05.2015	
14	NCT02276027	A Phase II, Open Label, Multiple Arm Study of AUY922, BYL719, INC280, LDK378 and MEK162 in Chinese Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/show/NCT02276027 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2, keine RCT
15	NCT01742286	Phase I Study of LDK378 in Pediatric, Malignancies With a Genetic Alteration in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) https://clinicaltrials.gov/show/NCT01742286 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2, keine RCT
16	NCT02289144	Ceritinib (LDK378) in Mutation and Oncogene Directed Therapy in Metastatic or Locally Advanced Anaplastic/Undifferentiated Thyroid Cancer https://clinicaltrials.gov/show/NCT02289144 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2, keine RCT
17	NCT01947608	Expanded Treatment Protocol With LDK378 in ALK(+) NSCLC https://clinicaltrials.gov/show/NCT01947608 Abgerufen am 04.05.2015	A2, keine RCT
18	NCT01964157	An Open-label, Multicenter, Phase II Study of LDK378 in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement https://clinicaltrials.gov/show/NCT01964157 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2, keine RCT
19	NCT02393625	Study of Safety and Efficacy of Ceritinib in Combination With Nivolumab in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393625 Abgerufen am 04.05.2015	E2, A2, keine RCT
20	NCT02422589	A Phase I, Multi-center, Open Label, Drug-drug Interaction Study to Assess the Effect of Ceritinib on the Pharmacokinetics of Warfarin and Midazolam in Patients With ALK-positive Advanced Tumors http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422589 Abgerufen am 04.05.2015	A2, keine RCT

Tabelle 4 XXX Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister PharmNet.Bund (Anhang 4-D1)

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
Ceritinib-Suche			

1	EudraCT 2012-002074-31	A Phase I, open-label, dose escalation study of LDK378 in pediatric patients with malignancies that have a genetic alteration in anaplastic lymphoma kinase (ALK). http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2, keine RCT
2	EudraCT 2012-005637-36	A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	A2
3	EudraCT 2013-000319-26	A phase III multicenter, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, nonsquamous non-small cell lung cancer. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	A2

Tabelle 4 YYY Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) (Anhang 4-D1)

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
Ceritinib			
1	EudraCT Number: 2012-002074-31	A Phase I, open-label, dose escalation study of LDK378 in pediatric patients with malignancies that have a genetic alteration in anaplastic lymphoma kinase (ALK). https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2, keine RCT
2	EudraCT Number: 2012-005637-36	A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum	A2

		doublet) and crizotinib https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	
3	EudraCT Number: 2013-000319-26	A phase III multicenter, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, non-squamous non-small cell lung cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2
4	EudraCT Number: 2014-003032-39	A phase Ib/II study of the ALK inhibitor ceritinib in combination with the CDK4/6 inhibitor LEE011 in patients with ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E2, A2, keine RCT
5	EudraCT Number: 2006-001657-94	Randomized adjuvant phase III trial of six cycles of docetaxel+hormonal treatment versus hormonal treatment in patients with intermediate or high-risk prostate cancer treated with radical radiotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3, A2

Tabelle 4 ZZZ Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem ICTRP Search Portal (Anhang 4-D1)

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
Ceritinib			
1	NCT02422589	A Phase I, Multi-center, Open Label, Drug-drug Interaction Study to Assess the Effect of Ceritinib on the Pharmacokinetics of Warfarin and Midazolam in Patients With ALK-positive Advanced Tumors http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422589 Abgerufen am 04.05.2015	A2, keine RCT
2	NCT02374489	A Phase II Trial of LDK378 in ROS1 and /or ALK Over-expressed Advanced Intrahepatic or Hilar Cholangiocarcinoma http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02374489 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2, keine RCT
3	NCT02393625	Study of Safety and Efficacy of Ceritinib in Combination With Nivolumab in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393625	E2, A2, keine RCT

		D= NCT02393625 Abgerufen am 04.05.2015	
4	NCT02336451	A Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Ceritinib in Patients With ALK-positive NSCLC Metastatic to the Brain and/or to Leptomeninges http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02336451 Abgerufen am 04.05.2015	A2, keine RCT
5	NCT02321501	Phase I/Ib Dose Escalation & Biomarker Study of Ceritinib (LDK378) + Everolimus for Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors With an Expansion in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Characterized by Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Expression http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02321501 Abgerufen am 04.05.2015	E2, A2 keine RCT
6	CTRI/2014/12/005250	Expanded treatment protocol to find out if the drug LDK378 is safe in people who have a particular type of lung cancer called "ALK positive" non-small cell lung cancer http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/12/005250 Abgerufen am 04.05.2015	A2, keine RCT
7	NCT02343679	Novartis PhII Ceritinib (LDK378) in R/R ALK+ Hem Malignancies http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343679 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2, keine RCT
8	NCT02299505	Pharmacokinetic and Safety Study of Lower Doses of Ceritinib Taken With a Low-fat Meal Versus 750 mg of Ceritinib in the Fasted State in Adult Patients With (ALK-positive) Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02299505 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2, keine RCT
9	NCT02292550	Study of Safety and Efficacy of LEE011 and Ceritinib in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292550 Abgerufen am 04.05.2015	E2, A2, keine RCT
10	EUCTR2014-003032-39-ES	Phase Ib/II study of certinib in combination with LEE011 in patients with ALK-positive Non-	E1, E2, keine RCT

		Small Cell Lung Cancer Study of Safety and Efficacy of LEE011 and Ceritinib in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=2014-003032-39-ES Abgerufen am 04.05.2015	
11	NCT02227940	Ceritinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227940 Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, A2, keine RCT
12	NCT02186821	Ceritinib (LDK378) for Patients Whose Tumors Have Aberrations in ALK or ROS1 (SIGNATURE) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02186821 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2, keine RCT
13	NCT02040870	LDK378 in Adult Chinese Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02040870 Abgerufen am 04.05.2015	A2, keine RCT
14	NCT01947608	Expanded Treatment Protocol With LDK378 in ALK(+) NSCLC http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01947608 Abgerufen am 04.05.2015	A2, keine RCT
15	NCT01828099	LDK378 Versus Chemotherapy in Previously Untreated Patients With ALK Rearranged Non-small Cell Lung Cancer http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828099 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2
16	NCT01828112	LDK378 Versus Chemotherapy in ALK Rearranged (ALK Positive) Patients Previously Treated With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828112 Abgerufen am 04.05.2015	A2
17	NCT01772797	Phase Ib Study of LDK378 and AUY922 in ALK-rearranged Non-small Cell Lung Cancer	E2, A2, keine RCT

		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01772797 Abgerufen am 04.05.2015	
18	NCT01742286	Phase I Study of LDK378 in Pediatric, Malignancies With a Genetic Alteration in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01742286 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2, keine RCT
19	NCT01634763	Study of Safety and Preliminary Efficacy for LDK378 in Japanese Patients With Genetic Alterations in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01634763 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2, keine RCT

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

Es wurde bei der Registersuche keine Studie identifiziert, die in Anhang 4-D1 nur aufgrund des fehlenden Einschlusskriteriums „kein RCT“ ausgeschlossen wurde. Daraus ergibt sich, dass die identifizierten und ausgeschlossenen Studien für Ceritinib „weitere Untersuchungen“ identisch sind mit den Studien, die in Anhang 4-D1 angegeben wurden.

Tabelle 4 AAAA Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister ClinicalTrials.gov (Anhang 4-D4)

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
Ceritinib-Suche			
1	NCT02321501	Phase I/Ib Dose Escalation & Biomarker Study of Ceritinib (LDK378) + Everolimus for Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors With an Expansion in Non-Small Cell Lung Cancer	E2, A2

		(NSCLC) Characterized by Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Expression. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02321501 Abgerufen am 04.05.2015	
2	NCT02227940	Ceritinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer https://clinicaltrials.gov/show/NCT02227940 Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, A2
3	NCT02186821	Ceritinib (LDK378) for Patients Whose Tumors Have Aberrations in ALK or ROS1 (SIGNATURE) https://clinicaltrials.gov/show/NCT02186821 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2
4	NCT02343679	Novartis PhII Ceritinib (LDK378) in R/R ALK+ Hem Malignancies https://clinicaltrials.gov/show/NCT02343679 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2
5	NCT02336451	A Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Ceritinib in Patients With ALK-positive NSCLC Metastatic to the Brain and/or to Leptomeninges https://clinicaltrials.gov/show/NCT02336451 Abgerufen am 04.05.2015	A2
6	NCT02299505	Pharmacokinetic and Safety Study of Lower Doses of Ceritinib Taken With a Low-fat Meal Versus 750 mg of Ceritinib in the Fasted State in Adult Patients With (ALK-positive) Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) https://clinicaltrials.gov/show/NCT02299505 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2
7	NCT02040870	LDK378 in Adult Chinese Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib https://clinicaltrials.gov/show/NCT02040870 Abgerufen am 04.05.2015	A2
8	NCT02292550	Study of Safety and Efficacy of LEE011 and Ceritinib in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02292550 Abgerufen am 04.05.2015	E2, A2
9	NCT02374489	A Phase II Trial of LDK378 in ROS1 and /or ALK Over-expressed Advanced Intrahepatic or Hilar Cholangiocarcinoma	E1, A2

		http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374489 Abgerufen am 04.05.2015	
10	NCT01634763	Study of Safety and Preliminary Efficacy for LDK378 in Japanese Patients With Genetic Alterations in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) https://clinicaltrials.gov/show/NCT01634763 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2
11	NCT01772797	Phase Ib Study of LDK378 and AUY922 in ALK-rearranged Non-small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/show/NCT01772797 Abgerufen am 04.05.2015	E2, A2
12	NCT01828099	LDK378 Versus Chemotherapy in Previously Untreated Patients With ALK Rearranged Non-small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/show/NCT01828099 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2
13	NCT01828112	LDK378 Versus Chemotherapy in ALK Rearranged (ALK Positive) Patients Previously Treated With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib https://clinicaltrials.gov/show/NCT01828112 Abgerufen am 04.05.2015	A2
14	NCT02276027	A Phase II, Open Label, Multiple Arm Study of AUY922, BYL719, INC280, LDK378 and MEK162 in Chinese Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/show/NCT02276027 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2
15	NCT01742286	Phase I Study of LDK378 in Pediatric, Malignancies With a Genetic Alteration in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) https://clinicaltrials.gov/show/NCT01742286 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2
16	NCT02289144	Ceritinib (LDK378) in Mutation and Oncogene Directed Therapy in Metastatic or Locally Advanced Anaplastic/Undifferentiated Thyroid Cancer https://clinicaltrials.gov/show/NCT02289144 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2
17	NCT01947608	Expanded Treatment Protocol With LDK378 in ALK(+) NSCLC https://clinicaltrials.gov/show/NCT01947608 Abgerufen am 04.05.2015	A2
18	NCT01964157	An Open-label, Multicenter, Phase II Study of LDK378 in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement	E1, A2

		https://clinicaltrials.gov/show/NCT01964157 Abgerufen am 04.05.2015	
19	NCT02393625	Study of Safety and Efficacy of Ceritinib in Combination With Nivolumab in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393625 Abgerufen am 04.05.2015	E2, A2
20	NCT02422589	A Phase I, Multi-center, Open Label, Drug-drug Interaction Study to Assess the Effect of Ceritinib on the Pharmacokinetics of Warfarin and Midazolam in Patients With ALK-positive Advanced Tumors http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422589 Abgerufen am 04.05.2015	A2
Docetaxel-Suche			
1	NCT01828112	LDK378 Versus Chemotherapy in ALK Rearranged (ALK Positive) Patients Previously Treated With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932893 Abgerufen am 04.05.2015	A2
Pemetrexed-Suche			
1	NCT01639001	A Study Of Crizotinib Versus Chemotherapy In Previously Untreated ALK Positive East Asian Non-Small Cell Lung Cancer Patients http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639001 Abgerufen am 04.05.2015	A2
2	NCT01154140	A Clinical Trial Testing The Efficacy Of Crizotinib Versus Standard Chemotherapy Pemetrexed Plus Cisplatin Or Carboplatin In Patients With ALK Positive Non Squamous Cancer Of The Lung http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154140 Abgerufen am 04.05.2015	E3
3	NCT01828099	LDK378 Versus Chemotherapy in Previously Untreated Patients With ALK Rearranged Non-small Cell Lung Cancer http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828099 Abgerufen am 04.05.2015	E1, E3, A2
4	NCT01828112	LDK378 Versus Chemotherapy in ALK Rearranged (ALK Positive) Patients Previously Treated With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828112 Abgerufen am 04.05.2015	A2
5	NCT02134912	S1300: Pemetrexed Disodium With or Without Crizotinib in Treating Patients With Stage IV	A2

		Non-Small Cell Lung Cancer That Has Progressed After Crizotinib http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02134912 Abgerufen am 04.05.2015	
6	NCT01548144	Pazopanib or Pemetrexed and Crizotinib in Advanced Cancer http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01548144 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2
7	NCT01313663	A Study to Evaluate Pazopanib in Comparison to Pemetrexed in Maintenance Setting in Non-progressing Subjects With Metastatic Stage IVA and IVB Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Population http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313663 Abgerufen am 04.05.2015	E1
8	NCT01725165	Oligometastatic Disease http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01725165 Abgerufen am 04.05.2015	A2

Tabelle 4 BBBB Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister PharmNet.Bund (Anhang 4-D4)

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
Ceritinib-Suche			
1	EudraCT 2012-002074-31	A Phase I, open-label, dose escalation study of LDK378 in pediatric patients with malignancies that have a genetic alteration in anaplastic lymphoma kinase (ALK). http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2
2	EudraCT 2012-005637-36	A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	A2
3	EudraCT 2013-	A phase III multicenter, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in	A2

	000319-26	previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, nonsquamous non-small cell lung cancer. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	
Docetaxel			
1	EudraCT 2012-005637-36	A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	A2
2	EudraCT 2012-004391-19	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK- 3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, A2
3	EudraCT 2012-004349-34	A RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY OF GANETESPIB IN COMBINATION WITH DOCETAXEL VERSUS DOCETAXEL ALONE IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG ADENOCARCINOMA http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, A2
4	EudraCT 2012-000966-40	A Randomized, Open-Label Phase 2 Study of EC145 Single-agent and the Combination of EC145 plus Docetaxel Versus Docetaxel Alone in Participants with Folate-Receptor Positive [FR(++)] Second Line NSCLC http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, A2

5	EudraCT 2011-005214-11	Adjuvant phase III trial to compare intense dosedense therapy with EnPC to tailored dose-dense therapy with dtEC-dtD for patients with high-risk early breast cancer (GAIN-2). http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, A2
6	EudraCT 2011-001965-42	A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PARALLEL-GROUP, PHASE III STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF HERCULES PLUS TAXANE VERSUS HERCEPTIN® PLUS TAXANE AS FIRST LINE THERAPY IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3, A2
7	EudraCT 2008-005433-30	Taxotere-Enoxaparin-(ENOXA)-Studie: 1st-Line Docetaxel-Platin Chemotherapie alleine oder in Kombination mit Enoxaparin bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Bronchial-Karzinom; eine Phase III Studie http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3
8	EudraCT 2008-002309-38	A phase III, randomized, double-blind, placebocontrolled multi-center study of ASA404 in combination with docetaxel in second-line treatment of patients with advanced or metastatic (stage IIIb/IV) non-small cell lung cancer (NSCLC) http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, A2
9	EudraCT 2007-002331-89	Randomisierte Phase II Studie zur Therapieoptimierung der Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms mit Docetaxel + Prednison versus Docetaxel + Prednison + low dose Cyclophosphamid http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1, E2, E3

		pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	
10	EudraCT 2005-003220-19	A multicentre, open-label, randomized, phase III study to evaluate the efficacy of Tarceva(TM) or comparator Alimta® (pemetrexed) or Taxotere® (docetaxel) in patients with histologically documented, advanced or recurrent (stage IIIB and not amenable for combined modality treatment) or metastatic (Stage IV) non-small cell lung cancer who have experienced disease progression during platinum-based chemotherapy. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2
11	EudraCT 2005-001602-76	Phase III clinical trial comparing treatments of hormone-refractory prostate cancer (HRPC) with Docetaxel: continuous treatment vs. intermittent repetition of treatment after progression. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2
12	EudraCT 2006-004693-27	A RANDOMISED, PHASE 3 STUDY OF DOCETAXEL IN COMBINATION WITH SUNITINIB VERSUS DOCETAXEL IN THE FIRSTLINE TREATMENT OF ADVANCED BREAST CANCER PATIENTS http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, A2
13	EudraCT 2004-001496-20	Breakthrough Breast Cancer & Cancer Research UK Genetic Breast Cancer Trial: A randomised phase II pilot trial of docetaxel compared to carboplatin for patients with metastatic genetic breast cancer. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, A2
14	EudraCT 2006-004504-39	Multizentrische Phase II-Studie mit Docetaxel, Oxaliplatin und Capecitabin (TEX) bei Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Magenkarzinom http://www.pharmnet-	E1, E2

		bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	
15	EudraCT 2006-001552-12	Taxotere-Mono Studie: 1st-Line Docetaxel versus Gemcitabin Monotherapie mit festgelegter platinhaltiger 2nd-Line bei PD bei Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Bronchial-Karzinom; eine randomisierte, Phase II Studie http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, A2
16	EudraCT 2004-002203-32	A Multicenter, Open-Label, Randomized, Phase III Trial Comparing Immediate Adjuvant Hormonal Therapy (ELIGARD®-leuprolide acetate) in Combination with TAXOTERE® (docetaxel) Administered Every Three Weeks Versus Hormonal Therapy Alone Versus Deferred Therapy Followed by the Same Therapeutic Options in Patients with Prostate Cancer at High Risk of Relapse After Radical Prostatectomy http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3
17	EudraCT 2005-005464-92	A randomized phase II study of docetaxel in combination with oxaliplatin with or without 5-FU or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer previously untreated with chemotherapy for advanced disease. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3
18	EudraCT 2008-003997-17	A randomized phase III study to determine the efficacy of a taxane and bevacizumab with or without capecitabine as first line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3

19	EudraCT 2007-001094-29	Simultaneous Study of Gemcitabine-Docetaxel Combination adjuvant treatment, as well as Biological Targeted Treatment SUCCESS B-Trial http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3, A2
20	EudraCT 2007-000323-17	A Randomized, Open Label, Multicenter, Phase III, 2-Arm Study of Androgen Deprivation with Leuprolide, +/- Docetaxel for Clinically Asymptomatic Prostate Cancer Subjects with a Rising PSA Following Definitive Local Therapy http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3
21	EudraCT 2005-002625-31	MINDACT (Microarray In Node-negative and 1 to 3 positive lymph node Disease may Avoid ChemoTherapy): A prospective, randomized study comparing the 70-gene signature with the common clinical-pathological criteria in selecting patients for adjuvant chemotherapy in breast cancer with 0 to 3 positive nodes. (EORTC 10041 BIG 3-04) http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3, A2
22	EudraCT 2010-019752-50	A multicenter, multinational phase II study to assess the clinical safety and feasibility of T-DM1 sequentially with anthracycline-based chemotherapy, as adjuvant or neoadjuvant therapy for patients with early stage HER2-positive breast cancer. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3, A2
23	EudraCT 2009-	GALADON - Molecular Imaging Response Assessment of Bevacizumab+Docetaxel as	E1, E3, A2

	013331-37	Neoadjuvant Chemotherapy in Primary Breast Cancer http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	
24	EudraCT 2008-002819-40	A randomized, multicenter, Phase II study of the efficacy and safety of trastuzumab-MCC-DM1 vs. trastuzumab (Herceptin®) and docetaxel (Taxotere®) in patients with metastatic HER2-positive breast cancer who have not received prior chemotherapy for metastatic disease http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3, A2
25	EudraCT 2007-005182-35	A Multicenter Phase III Randomized Trial of Adjuvant Therapy for Patients with HER2-Positive Node-Positive or High Risk Node-Negative Breast Cancer Comparing Chemotherapy Plus Trastuzumab with Chemotherapy Plus Trastuzumab Plus Bevacizumab http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3, A2
26	EudraCT 2006-004189-14	Randomized phase II feasibility study of Cetuximab combined with 4 cycles of TPF followed by platinum based chemoradiation Strategies http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3, A2
27	EudraCT 2005-004677-20	Randomised Phase II/III Study on Sectional Single Agent Gemcitabine and Docetaxel Versus Carboplatine / Gemcitabine Doublet Therapy, both combined Cetuximab in the Treatment of Advanced NSCLC (Stage IIIB/IV) http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1, E2, E3, A2

		Abgerufen am 04.05.2015	
28	EudraCT 2005-003275-20	A Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Docetaxel in Combination with CG1940 and CG8711 versus Docetaxel and Prednisone in Taxane-Naïve Patients with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer With Pain http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3, A2
29	EudraCT 2005-002738-36	A Phase III Randomized, Open-Label Study of CG1940 and CG8711 Versus Docetaxel and Prednisone in Patients with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer who are Chemotherapy-Naïve http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, A2
Pemetrexed			
1	EudraCT 2014-000323-25	A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3, A2
2	EudraCT 2013-004698-29	A Randomized Phase 2, Double-blind, Placebocontrolled, Multi-center Study Comparing Pemetrexed in Combination with TH-302 vs. Pemetrexed in Combination with Placebo as Secondline Chemotherapy for Advanced Non-Squamous, Non-Small Cell Lung Cancer http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E2, A2
3	EudraCT 2013-	A phase III multicenter, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in	A2

	000319-26	previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, nonsquamous non-small cell lung cancer http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	
4	EudraCT 2012-005637-36	A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	A2
5	EudraCT 2011-001963-37	Randomized Phase II Trial of Three-weekly Cisplatin and Pemetrexed versus Split-dose d1 and d8 Cisplatin and Pemetrexed In Advanced and Inoperable Non-squamous Nonsmall-cell lung cancer (NSCLC) http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3, A2
6	EudraCT 2009-016047-19	An Open-Label, Multicenter, Randomized Phase Ib/II Study of Eribulin Mesylate Administered in Combination with Pemetrexed Versus Pemetrexed Alone as Second Line Therapy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E3, A2
7	EudraCT 2008-006732-35	A Single-Arm, Phase 2 Trial of Pemetrexed, Cisplatin, and Bevacizumab as Induction, Followed by Pemetrexed and Bevacizumab as Maintenance, in First-Line Treatment of Nonsquamous Advanced NSCLC http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1, E2, E3, A2

		Abgerufen am 04.05.2015	
8	EudraCT 2010-020408-31	A Phase 1/Randomized Phase 2 Study to Evaluate LY2603618 in Combination with Pemetrexed and Cisplatin in Patients with Stage IV Non-small Cell Lung Cancer http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3, A2
9	EudraCT 2008-002155-24	A Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Maintenance Pemetrexed plus Best Supportive Care versus Best Supportive Care Immediately Following Induction Treatment with Pemetrexed + Cisplatin for Advanced Non-Squamous Non Small Cell Lung Cancer http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, A2
10	EudraCT 2006-005118-11	A Phase 2 Study of Pemetrexed versus Pemetrexed + Erlotinib in Second-Line Treatment in Patients with Nonsquamous NSCLC http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2
11	EudraCT 2006-003158-12	A Randomized Phase 3 Study of Pemetrexed in Combination with Cisplatin Versus Cisplatin Monotherapy in Patients with Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3
12	EudraCT 2005-003220-19	A multicentre, open-label, randomized, phase III study to evaluate the efficacy of Tarceva(TM) or comparator Alimta® (pemetrexed) or Taxotere® (docetaxel) in patients with histologically documented, advanced or recurrent (stage IIIB and not amenable for combined modality treatment) or metastatic (Stage IV) non-small cell lung cancer who have experienced disease	E1, E2

		progression during platinum-based chemotherapy. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	
13	EudraCT 2008-004330-24	A Phase 2 Study of Pemetrexed and Cisplatin plus Cetuximab followed by Pemetrexed and Cetuximab Maintenance Therapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB or IV) other than Predominantly Squamous Cell Histology http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3, A2
14	EudraCT 2006-002818-35	A Randomized Phase 2 Study of Pemetrexed in Combination with Cisplatin or Carboplatin in the First Line Therapy of Advanced NSCLC http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3
15	EudraCT 2005-005535-10	A Phase 2 study of ALIMTA in solid tumor patients with stable third-space fluid http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, A2
16	EudraCT 2007-000912-97	Phase II Trial of Pemetrexed in Second Line Advanced/Metastatic Osteosarcomas http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2
17	EudraCT 2006-006698-25	A Phase 2 Double-Blind Randomized Study of Oral Enzastaurin HCl versus Placebo Concurrently with Pemetrexed (Alimta®) as Second Line Therapy in Patients with Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3, A2
18	EudraCT 2006-005306-31	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of Pemetrexed and Cisplatin plus	E1, E2, E3, A2

		Enzastaurin versus Pemetrexed and Cisplatin plus Placebo in Chemo-naive Patients with Advanced, Unresectable, or Metastatic (Stage IIIB or IV) Non-Small Cell Lung Cancer http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	
19	EudraCT 2006-001173-14	A Randomised Phase 3 Trial of Alimta (pemetrexed) and Carboplatin versus Etoposide and Carboplatin in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3
20	EudraCT 2006-000441-19	A randomised Phase II study of two chemotherapy regimens, Pemetrexed-Carboplatin, and Gemcitabine-vinorelbine, in Anthracycline and Taxane pretreated Advanced Breast cancer patients. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3
21	EudraCT 2005-002911-26	A Randomized Phase 2 Study of Pemetrexed in Combination with Cisplatin or Carboplatin as Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Stage Ib or II Non-Small Cell Lung Cancer http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3, A2
22	EudraCT 2009-012001-19	Prospective randomised phase II trial of oral vinorelbine and cisplatin or pemetrexed and cisplatin in first line Metastatic or Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer patients with non-squamous histological type. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3, A2
23	EudraCT 2009-011611-21	Phase 2 Study of Pemetrexed in Combination with Cisplatin and Cetuximab in Recurrent or	E1, E3, A2

		Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	
24	EudraCT 2009-016784-11	An Open-label, Multicenter, Randomized, Phase 2 Study of a Recombinant Human Anti-VEGFR-2 Monoclonal Antibody, IMC-1121B in Combination with Platinum-based Chemotherapy versus Platinum-based Chemotherapy Alone as First-line Treatment of Patients with Recurrent or Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3, A2

Tabelle 4 CCCC Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) (Anhang 4-D4)

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
Ceritinib			
1	EudraCT Number: 2012-002074-31	A Phase I, open-label, dose escalation study of LDK378 in pediatric patients with malignancies that have a genetic alteration in anaplastic lymphoma kinase (ALK). https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2
2	EudraCT Number: 2012-005637-36	A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	A2
3	EudraCT Number: 2013-000319-26	A phase III multicenter, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, non-squamous non-small cell lung cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2

4	EudraCT Number: 2014-003032-39	A phase Ib/II study of the ALK inhibitor ceritinib in combination with the CDK4/6 inhibitor LEE011 in patients with ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E2, A2
5	EudraCT Number: 2006-001657-94	Randomized adjuvant phase III trial of six cycles of docetaxel+hormonal treatment versus hormonal treatment in patients with intermediate or high-risk prostate cancer treated with radical radiotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3, A2
Docetaxel			
1	EudraCT Number: 2009-012504-13	PHASE 2, OPEN-LABEL SINGLE ARM STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E2
2	EudraCT Number: 2012-005637-36	A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	A2
3	EudraCT Number: 2004-004295-37	A phase III trial comparing docetaxel every third week to biweekly docetaxel monotherapy in metastatic hormone refractory prostate cancer patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, A2
4	EudraCT Number: 2004-001496-20	Breakthrough Breast Cancer & Cancer Research UK Genetic Breast Cancer Trial: A randomised phase II pilot trial of carboplatin compared to docetaxel for patients with metastatic genetic breast cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, A2
5	EudraCT	A PHASE II TRIAL ON NON-SMALL-CELL	E1, E2, A2, A3

	Number: 2012-001440-22	LUNG CANCER STEM CELLS SENSITIVITY ASSAY (LUCAS) https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	
6	EudraCT Number: 2012-004391-19	Full Title: A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Squamous Histology Non-Small Cell Lung Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, A2
7	EudraCT Number: 2006-001657-94	Randomized adjuvant phase III trial of six cycles of docetaxel+hormonal treatment versus hormonal treatment in patients with intermediate or high-risk prostate cancer treated with radical radiotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3, A2
8	EudraCT Number: 2012-004524-38	Phase III study comparing the efficacy of paclitaxel-bevacizumab with docetaxel in 2nd or 3rd line of treatment of non squamous Non Small Cells Lung Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E2, A2
9	EudraCT Number: 2007-005722-79	A Randomized, Open-Label, Controlled, Phase II Trial of Combination Chemotherapy with or without Panitumumab as First-line Treatment of Subjects with Metastatic or Recurrent Head and Neck Cancer, and Cross-over Second-line Panitumumab Monotherapy of Subjects who Fail the Combination Chemotherapy Only Arm. https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3, A2
10	EudraCT Number: 2010-020966-34	A phase II neoadjuvant study assessing TCH (Docetaxel, Carboplatin and Trastuzumab and TCHL (Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab and Lapatinib) in Erb B2 positive breast cancer patients https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3, A2
11	EudraCT Number: 2013-003953-13	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial of Baviximab Plus Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients with Previously Treated Stage IIIb/IV Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu	E1, E2, A2

		Abgerufen am 04.05.2015	
12	EudraCT Number: 2012-004349-34	A RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY OF GANETESPIB IN COMBINATION WITH DOCETAXEL VERSUS DOCETAXEL ALONE IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG ADENOCARCINOMA https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, A2
13	EudraCT Number: 2013-004812-24	A Randomized, Phase 2 Study of INCB039110 or Placebo in Combination With Docetaxel in Subjects With Previously Treated Stage IIIb, IV, or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E2, A2
14	EudraCT Number: 2006-004470-26	Triple Negative breast cancer Trial. A randomised phase III trial of carboplatin compared to docetaxel for patients with metastatic or recurrent locally advanced ER-, PR- and HER2- breast cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, A2
15	EudraCT Number: 2010-022229-13	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de la seguridad y la eficacia de farletuzumab en combinación con carboplatino y paclitaxel o docetaxel seguidos de pemetrexed en sujetos con adenocarcinoma de pulmón en estadio IV y EGFR de tipo salvaje que nunca han recibido quimioterapia https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	A3
Pemetrexed			
1	EudraCT Number: 2012-005637-36	A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	A2
2	EudraCT Number: 2009-012504-13	PHASE 2, OPEN-LABEL SINGLE ARM STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION	A2, E2, E3

		INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	
3	EudraCT Number: 2013-000319-26	A phase III multicenter, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, non-squamous non-small cell lung cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2
4	EudraCT Number: 2014-001473-14	A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042) https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3, A2
5	EudraCT Number: 2013-001237-41	A Randomized Phase III Study Comparing Maintenance Pemetrexed Therapy After Induction Chemotherapy Versus Pemetrexed at Progression in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2
6	EudraCT Number: 2014-000323-25	A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3, A2
7	EudraCT Number: 2012-001440-22	A PHASE II TRIAL ON NON-SMALL-CELL LUNG CANCER STEM CELLS SENSITIVITY ASSAY (LUCAS) https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, A2;A3
8	EudraCT Number: 2013-004698-29	A Randomized Phase 2, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study Comparing Pemetrexed in Combination with TH-302 vs. Pemetrexed in Combination with Placebo as Second-line Chemotherapy for Advanced Non-Squamous, Non-Small Cell Lung Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E2, E3, A2
9	EudraCT Number: 2014-	A Randomized, Double-Blind Phase 2 Study of Ruxolitinib or Placebo in Combination With	E1, E2, E3, A2

	001436-10	Pemetrexed/Cisplatin and Pemetrexed Maintenance for Initial Treatment of Subjects With Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer That Is Stage IIIB, Stage IV, or Recurrent https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	
10	EudraCT Number: 2012-004391-19	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Squamous Histology Non-Small Cell Lung Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, A2
11	EudraCT Number: 2008-005448-18	An Open-Label Clinical Trial of MORAb-009 in Combination With Pemetrexed and Cisplatin in Subjects With Mesothelioma https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, A2
12	EudraCT Number: 2012-004349-34	A RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY OF GANETESPIB IN COMBINATION WITH DOCETAXEL VERSUS DOCETAXEL ALONE IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG ADENOCARCINOMA https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, A2,
13	EudraCT Number: 2010-022229-13	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de la seguridad y la eficacia de farletuzumab en combinación con carboplatino y paclitaxel o docetaxel seguidos de pemetrexed en sujetos con adenocarcinoma de pulmón en estadio IV y EGFR de tipo salvaje que nunca han recibido quimioterapia https://www.clinicaltrialsregister.eu Abgerufen am 04.05.2015	A3

Tabelle 4 DDDD Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem ICTRP Search Portal (Anhang 4-D4)

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
Ceritinib			
1	NCT02422589	A Phase I, Multi-center, Open Label, Drug-drug Interaction Study to Assess the Effect of Ceritinib on the Pharmacokinetics of Warfarin and Midazolam in Patients With ALK-positive Advanced Tumors http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialI	A2

		D= NCT02422589 Abgerufen am 04.05.2015	
2	NCT02374489	A Phase II Trial of LDK378 in ROS1 and /or ALK Over-expressed Advanced Intrahepatic or Hilar Cholangiocarcinoma http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02374489 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2
3	NCT02393625	Study of Safety and Efficacy of Ceritinib in Combination With Nivolumab in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393625 Abgerufen am 04.05.2015	E2, A2
4	NCT02336451	A Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Ceritinib in Patients With ALK-positive NSCLC Metastatic to the Brain and/or to Leptomeninges http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02336451 Abgerufen am 04.05.2015	A2
5	NCT02321501	Phase I/Ib Dose Escalation & Biomarker Study of Ceritinib (LDK378) + Everolimus for Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors With an Expansion in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Characterized by Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Expression http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02321501 Abgerufen am 04.05.2015	E2, A2
6	CTRI/2014/12/005250	Expanded treatment protocol to find out if the drug LDK378 is safe in people who have a particular type of lung cancer called "ALK positive" non-small cell lung cancer http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/12/005250 Abgerufen am 04.05.2015	A2
7	NCT02343679	Novartis PhII Ceritinib (LDK378) in R/R ALK+ Hem Malignancies http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343679 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2
8	NCT02299505	Pharmacokinetic and Safety Study of Lower Doses of Ceritinib Taken With a Low-fat Meal Versus 750 mg of Ceritinib in the Fasted State in Adult Patients With (ALK-positive) Metastatic	E1, A2

		Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID= NCT02299505 Abgerufen am 04.05.2015	
9	NCT02292550	Study of Safety and Efficacy of LEE011 and Ceritinib in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID= NCT02292550 Abgerufen am 04.05.2015	E2, A2
10	EUCTR2014-003032-39-ES	Phase Ib/II study of certinib in combination with LEE011 in patients with ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer Study of Safety and Efficacy of LEE011 and Ceritinib in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID= 2014-003032-39-ES Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2
11	NCT02227940	Ceritinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID= NCT02227940 Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, A2
12	NCT02186821	Ceritinib (LDK378) for Patients Whose Tumors Have Aberrations in ALK or ROS1 (SIGNATURE) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID= NCT02186821 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2
13	NCT02040870	LDK378 in Adult Chinese Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID= NCT02040870 Abgerufen am 04.05.2015	A2
14	NCT01947608	Expanded Treatment Protocol With LDK378 in ALK(+) NSCLC http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID= NCT01947608 Abgerufen am 04.05.2015	A2
15	NCT01828099	LDK378 Versus Chemotherapy in Previously Untreated Patients With ALK Rearranged Non-small Cell Lung Cancer	E1, A2

		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828099 Abgerufen am 04.05.2015	
16	NCT01828112	LDK378 Versus Chemotherapy in ALK Rearranged (ALK Positive) Patients Previously Treated With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828112 Abgerufen am 04.05.2015	A2
17	NCT01772797	Phase Ib Study of LDK378 and AUY922 in ALK-rearranged Non-small Cell Lung Cancer http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01772797 Abgerufen am 04.05.2015	E2, A2
18	NCT01742286	Phase I Study of LDK378 in Pediatric, Malignancies With a Genetic Alteration in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01742286 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2
19	NCT01634763	Study of Safety and Preliminary Efficacy for LDK378 in Japanese Patients With Genetic Alterations in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01634763 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2
Docetaxel			
1	JPRN-UMIN000016173	A phase 2 trial of weekly nab-paclitaxel for advanced non-small cell lung cancer without EGFR mutation nor ALK fusion gene in salvage setting http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016173 Abgerufen am 04.05.2015	E1, E3
2	NCT02227940	Ceritinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227940 Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, A2
3	NCT01828112	LDK378 Versus Chemotherapy in ALK Rearranged (ALK Positive) Patients Previously Treated With Chemotherapy (Platinum Doublet)	A2

		and Crizotinib http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828112 Abgerufen am 04.05.2015	
4	JPRN-UMIN000009870	Second line of Avastin and Docetaxel beyond PD by CDDP/PEM/Ava+Ava/PEM for wild and unknown of EGFR/ ALK Non-SQ NSCLC http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009870 Abgerufen am 04.05.2015	E1, E3
5	JPRN-UMIN000007074	Ki67 index guided selection of preoperative chemotherapy for HER2 positive breast cancer - a randomized phase 2 trial http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007074 Abgerufen am 04.05.2015	E1, E3
Pemetrexed			
1	NCT02134912	S1300: Pemetrexed Disodium With or Without Crizotinib in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer That Has Progressed After Crizotinib http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02134912 Abgerufen am 04.05.2015	A2
2	NCT01828099	LDK378 Versus Chemotherapy in Previously Untreated Patients With ALK Rearranged Non-small Cell Lung Cancer http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828099 Abgerufen am 04.05.2015	E1, A2
3	NCT01828112	LDK378 Versus Chemotherapy in ALK Rearranged (ALK Positive) Patients Previously Treated With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828112 Abgerufen am 04.05.2015	A2
4	JPRN-UMIN000009256	A phase 1 study of cisplatin/pemetrexed/crizotinib followed by maintenance crizotinib in patients with stage 3B or 4 EML4-ALK positive non-small-cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009256 Abgerufen am 04.05.2015	E3, A2
5	NCT01154140	A Clinical Trial Testing The Efficacy Of Crizotinib Versus Standard Chemotherapy	E1, E3, A2

		Pemetrexed Plus Cisplatin Or Carboplatin In Patients With ALK Positive Non Squamous Cancer Of The Lung PROFILE 1014 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01154140 Abgerufen am 04.05.2015	
6	NCT01639001	A Study Of Crizotinib Versus Chemotherapy In Previously Untreated ALK Positive East Asian Non-Small Cell Lung Cancer Patients http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01639001 Abgerufen am 04.05.2015	E1, E2, E3

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-47 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-47 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-47 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
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	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

Nicht zutreffend.

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 4-48 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie X2101

Studie: X2101 – ASCEND-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Novartis Pharma GmbH. CLDK378X2101. A phase I, multicenter, open-label, dose-escalation study of LDK378, administered orally in adult patients with tumors characterized by genetic abnormalities in anaplastic lymphoma kinase (ALK). Full Clinical Study Report. 2013 Nov 27.	A
Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, Camidge DR, Vansteenkiste J, Sharma S, De Pas T, Riely GJ, Solomon BJ, Wolf J, Thomas M, Schuler M, Liu G, Santoro A, Lau YY, Goldwasser M, Boral AL, Engelman JA. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014; 370:1189-1197.	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht vergleichende Phase-I-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:

Es gibt keine verschiedenen Behandlungsgruppen, sondern nur die Interventionsgruppe Ceritinib 750mg.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In einem einarmigen Design ist die Verblindung des Patienten hinsichtlich der Intervention nicht möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In einem einarmigen Design ist die Verblindung des Behandlers hinsichtlich der Intervention nicht möglich. Die Endpunkt-Erhebung wurde teilweise verblindet. Die Beurteilung des Ansprechens auf Therapie erfolgte jeweils durch den Prüfarzt und durch einen unabhängigen, verblindete Reviewer.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Ansprechen auf Therapie****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Erhebung wurde teilweise verblindet. Die Beurteilung des Ansprechens auf Therapie erfolgte jeweils durch den Prüfarzt und durch einen unabhängigen, verblindeten Reviewer.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine randomisierten Behandlungsgruppen vor. Daher ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Objektive intrakranielle Ansprechrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Erhebung wurde teilweise verblindet. Die Beurteilung des Ansprechens auf Therapie erfolgte jeweils durch den Prüfarzt und durch einen unabhängigen, verblindeten Reviewer.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine randomisierten Behandlungsgruppen vor. Daher ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Erhebung wurde teilweise verblindet. Die Beurteilung des Ansprechens auf Therapie erfolgte jeweils durch den Prüfarzt und durch einen unabhängigen, verblindeten Reviewer.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine randomisierten Behandlungsgruppen vor. Daher ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

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:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Gesamtüberleben ist unabhängig von einer subjektiven Beurteilung durch den Behandler.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine randomisierten Behandlungsgruppen vor. Daher ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

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:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine randomisierten Behandlungsgruppen vor. Daher ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

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:

Tabelle 4-49 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie A2201

Studie: A2201 – ASCEND-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Novartis Pharma GmbH. CLDK378A2201. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib. Full Clinical Study Report. 2014 Sep 22.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht vergleichende Phase-I-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:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung des Patienten hinsichtlich der Intervention ist in einem einarmigen Design nicht möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In einem einarmigen Design ist die Verblindung des Behandlers hinsichtlich der Intervention nicht möglich. Die Endpunkt-Erhebung wurde teilweise verblindet. Die Beurteilung des Ansprechens auf Therapie erfolgte jeweils durch den Prüfarzt und durch einen unabhängigen, verblindeten Reviewer.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

Endpunkt: Ansprechen auf Therapie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Erhebung wurde teilweise verblindet. Die Beurteilung des Ansprechens auf Therapie erfolgte jeweils durch den Prüfarzt und durch einen unabhängigen, verblindeten Reviewer.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine randomisierten Behandlungsgruppen vor. Daher ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

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:

Endpunkt: Objektive intrakranielle Ansprechrate (OIRR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Erhebung wurde teilweise verblindet. Die Beurteilung des Ansprechens auf Therapie erfolgte jeweils durch den Prüfarzt und durch einen unabhängigen, verblindeten Reviewer.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine randomisierten Behandlungsgruppen vor. Daher ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

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:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Erhebung wurde teilweise verblindet. Die Beurteilung des Ansprechens auf Therapie erfolgte jeweils durch den Prüfarzt und durch einen unabhängigen, verblindeten Reviewer.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine randomisierten Behandlungsgruppen vor. Daher ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Gesamtüberleben ist unabhängig von einer subjektiven Beurteilung durch den Behandler.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine randomisierten Behandlungsgruppen vor. Daher ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Lungenkrebs-spezifische und behandlungsbedingte Symptome mittels EORTC-QLQ-LC13 und LCSS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Erhebung wurde durch den Prüfarzt durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine randomisierten Behandlungsgruppen vor. Daher ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

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:

Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeine Symptome mittels EORTC-QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Erhebung wurde durch den Prüfarzt durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine randomisierten Behandlungsgruppen vor. Daher ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ECOG-Performance-Status**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine randomisierten Behandlungsgruppen vor. Daher ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine randomisierten Behandlungsgruppen vor. Daher ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

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:

Tabelle 4-50 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie A2203

Studie: A2203 – ASCEND-3

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Novartis Pharma GmbH. CLDK378A2203. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer. Full Clinical Study Report. 2014 Sep 27.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht vergleichende Phase-I-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:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung des Patienten hinsichtlich der Intervention ist in einem einarmigen Design nicht möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In einem einarmigen Design ist die Verblindung des Behandlers hinsichtlich der Intervention nicht möglich. Die Endpunkt-Erhebung wurde teilweise verblindet. Die Beurteilung des Ansprechens auf Therapie erfolgte durch den Prüfarzt und durch unabhängige, verblindete Reviewer.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Ansprechen auf Therapie**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Erhebung wurde teilweise verblindet. Die Beurteilung des Ansprechens auf Therapie erfolgte jeweils durch den Prüfarzt und durch einen unabhängigen, verblindeten Reviewer.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine randomisierten Behandlungsgruppen vor. Daher ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Endpunkt: Objektive intrakranielle Ansprechrate (OIRR)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Erhebung wurde teilweise verblindet. Die Beurteilung des Ansprechens auf Therapie erfolgte jeweils durch den Prüfarzt und durch einen unabhängigen, verblindeten Reviewer.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine randomisierten Behandlungsgruppen vor. Daher ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

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:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Erhebung wurde teilweise verblindet. Die Beurteilung des Ansprechens auf Therapie erfolgte jeweils durch den Prüfarzt und durch einen unabhängigen, verblindeten Reviewer.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine randomisierten Behandlungsgruppen vor. Daher ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Gesamtüberleben ist unabhängig von einer subjektiven Beurteilung durch den Behandler.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine randomisierten Behandlungsgruppen vor. Daher ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Lungenkrebs-spezifische und behandlungsbedingte Symptome mittels EORTC-QLQ-LC13 und LCSS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Erhebung wurde durch den Prüfarzt durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine randomisierten Behandlungsgruppen vor. Daher ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

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:

Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeine Symptome mittels EORTC-QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Erhebung wurde durch den Prüfarzt durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine randomisierten Behandlungsgruppen vor. Daher ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ECOG-Performance-Status**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine randomisierten Behandlungsgruppen vor. Daher ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine randomisierten Behandlungsgruppen vor. Daher ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

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:

Tabelle 4-51 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für den Chemotherapie-Arm der Studie PROFILE 1007

Studie: PROFILE 1007**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Pfizer. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Crizotinib (XALKORI®). Modul 4 A: Behandlung des vorbehandelten Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 2012 [updated 07.11.2012]. Available from: www.g-ba.de .	A
Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. The New England journal of medicine. 2013;368(25):2385-94.	B
Blackhall FH, Peters S, Bubendorf L, Dafni U, Kerr KM, Hager H, et al. Prevalence and clinical outcomes for patients with ALK-positive resected stage I to III adenocarcinoma: results from the European Thoracic Oncology Platform Lungscape Project. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(25):2780-7.	C
Kazandjian D, Blumenthal GM, Chen HY, He K, Patel M, Justice R, et al. FDA approval summary: crizotinib for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with anaplastic lymphoma kinase rearrangements. The oncologist. 2014;19(10):e5-11.	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es erfolgte eine randomisierte Zuteilung der Patienten in die Behandlungsarme Crizotinib versus Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel).

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:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Die Endpunkt-Erhebung erfolgte jedoch für die meisten Endpunkte verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: 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:

Es handelt sich um eine randomisierte, vergleichende Studie. Es wurden keine Hinweise auf potentielle Verzerrungsaspekte auf Studienebene gefunden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Ansprechen auf Therapie

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde sowohl durch den Prüfarzt als auch durch eine unabhängige radiologische Beurteilung verblindet erhoben (Independent Radiology Review, IRR). Der Umgang mit Diskrepanzen in der Beurteilung ist methodisch festgelegt.

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):

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:

Es handelt sich um eine randomisierte, vergleichende Studie. Es wurden keine Hinweise auf potentielle Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene gefunden.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde sowohl durch den Prüfarzt als auch durch eine unabhängige radiologische Beurteilung verblindet erhoben (Independent Radiology Review, IRR). Der Umgang mit Diskrepanzen in der Beurteilung ist methodisch festgelegt.

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):

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:

Es handelt sich um eine randomisierte, vergleichende Studie. Es wurden keine Hinweise auf potentielle Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene gefunden.

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die folgenden Angabe wurden dem Dossier Modul 4A zur Nutzenbewertung für Crizotinib entnommen und weisen auf eine potentielle Verzerrung für den Endpunkt OS hin:
 „a) Im Studienbericht dargestellte Ergebnisse basieren auf Daten einer laufenden Studie. Hierdurch besteht ein grundsätzliches Verzerrungspotential durch eine unbalancierte Zensurierung von Patienten, welche gut auf die jeweilige Studientherapie ansprechen bzw. zu Studienbeginn eine gute Prognose besitzen.
 b) Die OS-Interimsanalyse der TLS enthält OS-Daten, die nur einen Teil der gesamten Todesfälle ausmachen, die für die finale OS Analyse benötigt werden. Hierdurch kann der Vorteil von Crizotinib in Bezug auf OS unterschätzt werden.
 c) Patienten im Vergleichsarm können nach einer Progression der Erkrankung mit Crizotinib weiterbehandelt werden. Durch dieses Crossover kann der Zusatznutzen von Crizotinib bezogen auf den Endpunkt OS möglicherweise unterschätzt werden.“ (12)

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:

„a) Im Studienbericht dargestellte Ergebnisse basieren auf Daten einer laufenden Studie. Hierdurch besteht ein grundsätzliches Verzerrungspotential durch eine unbalancierte Zensurierung von Patienten, welche gut auf die jeweilige Studientherapie ansprechen bzw. zu Studienbeginn eine gute Prognose besitzen.
 b) Die OS-Interimsanalyse der TLS enthält OS-Daten, die nur einen Teil der gesamten Todesfälle ausmachen, die für die finale OS Analyse benötigt werden. Hierdurch kann der Vorteil von Crizotinib in Bezug auf OS unterschätzt werden.
 c) Patienten im Vergleichsarm können nach einer Progression der Erkrankung mit Crizotinib weiterbehandelt werden. Durch dieses Crossover kann der Zusatznutzen von Crizotinib bezogen auf

den Endpunkt OS möglicherweise unter-schätzt werden.“ (12)

Endpunkt: Lungenkrebs-spezifische und behandlungsbedingte Symptome mittels EORTC-QLQ_LC13 und LCSS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Die Endpunkt-Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt.

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):

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:

Gegeben durch die nicht-verblindete Endpunkt-Erhebung kann eine Verzerrung der Ergebnisse für den Endpunkt nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeine Symptome mittels EORTC-QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Die Endpunkt-Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt.

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):

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:

Gegeben durch die nicht-verblindete Endpunkt-Erhebung kann eine Verzerrung der Ergebnisse für den Endpunkt nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

„Relevante Gründe für die Einstufung sind: a) Durchschnittlich 4,7 Monate längere Behandlungszeit mit Crizotinib (7,7 Monate) als mit Pemetrexed oder Docetaxel (3 Monate). Daher besteht für die Patienten in der Crizotinib-Behandlungsgruppe ein längerer Beobachtungszeitraum. b) Das Studienprotokoll sieht vor, dass Patienten auch nach Erreichen des Endpunkts PFS (basierend auf IRR anhand der RECIST-Kriterien) weiter im Rahmen der Studie behandelt werden konnten. Die in diesem Zeitraum beobachteten UE werden im Rahmen der Studie PROFILE 1007 berichtet. c) Für Patienten im Chemotherapiearm sieht das Studienprotokoll vor, dass sie nach Erreichen des Endpunkts PFS in die Studie PROFILE 1005 aufgenommen werden können, um mit Crizotinib behandelt zu werden. Die bei diesen Patienten nach dem PFS aufgetretenen UE werden jedoch im Rahmen der Studie PROFILE 1005 und nicht im Rahmen der Studie PROFILE 1007 berichtet.“ (12)

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:

„Relevante Gründe für das hohe Verzerrungspotenzial sind: a) Durchschnittlich 4,7 Monate längere Behandlungszeit mit Crizotinib (7,7 Monate) als mit Pemetrexed oder Docetaxel (3 Monate). Daher besteht für die Patienten in der Crizotinib-Behandlungsgruppe ein längerer Beobachtungszeitraum. b) Das Studienprotokoll sieht vor, dass Patienten auch nach Erreichen des Endpunkts PFS (basierend auf IRR anhand der RECIST-Kriterien) weiter im Rahmen der Studie behandelt werden konnten. Die in diesem Zeitraum beobachteten UE werden im Rahmen der Studie PROFILE 1007 berichtet. c) Für Patienten im Chemotherapiearm sieht das Studienprotokoll vor, dass sie nach Erreichen des Endpunkts PFS in die Studie PROFILE 1005 aufgenommen werden können, um mit Crizotinib behandelt zu werden. Die bei diesen Patienten nach dem PFS auftreteten UE werden jedoch im Rahmen der Studie PROFILE 1005 und nicht im Rahmen der Studie PROFILE 1007 berichtet.“ (12)

Tabelle 4-52 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Ou 2014

Studie: Ou 2014

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Ou SH, Janne PA, Bartlett CH, Tang Y, Kim DW, Otterson GA, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.</i> 2014;25(2):415-22.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine retrospektive Untersuchung des Follow-ups von Patienten der Studien PROFILE 1001 und 1005.

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:

Die Patienten wurden nach Progression unter Crizotinib beobachtet. Eine exakte Angabe zu den Beobachtungszeiten fehlt in der Publikation.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Vergleichbarkeit der Gruppen ist nicht gegeben, da diese sich im ECOG-PS zu Studienbeginn (prognostischer Faktor) unterscheiden.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine RCT, randomisierte Behandlungsgruppen existieren nicht.
Daher ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

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:

Dargestellt für den Vergleichsarm wird das mediane Gesamtüberleben „unter weiterer systemischer Therapie“ und die 12-Monats-Überlebensrate für Crizotinib-vorbehandelte Patienten „ohne Crizotinib-Behandlung“. Es fehlen detaillierte Angaben zur Art der Vergleichstherapie, daher ist eine potentielle Verzerrung des Ergebnisses hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, definiert als Pemetrexed oder Docetaxel, gegeben.

Tabelle 4-53 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für der Studie Berge 2013

Studie: Berge 2013

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Berge EM, Lu X, Maxson D, Baron AE, Gadgeel SM, Solomon BJ, et al. Clinical benefit from pemetrexed before and after crizotinib exposure and from crizotinib before and after pemetrexed exposure in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. Clinical lung cancer. 2013;14(6):636-43.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse.

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:

Die Patienten wurden nach Progression unter Crizotinib versus Pemetrexed beobachtet. Eine Angabe zur zeitlichen Parallelität der Gruppen existiert nicht.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Ansprechen auf Therapie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine RCT, es existieren keine randomisierten Behandlungsgruppen.
Daher ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

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:

Endpunkt: PFS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine RCT.

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:

Tabelle 4-54 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Shaw 2013

Studie: Shaw 2013

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Shaw AT, Varghese AM, Solomon BJ, Costa DB, Novello S, Mino-Kenudson M, et al. Pemetrexed-based chemotherapy in patients with advanced, ALK-positive non-small cell lung cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2013;24(1):59-66.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse.

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:

Die Patienten wurden hinsichtlich ihres molekularbiologischen Status eingeteilt. Es gibt keine detaillierten Angaben zur zeitlichen Parallelität der Gruppen.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Basischarakteristika zeigt Unterschiede in folgenden Parametern: Alter, Geschlecht, Ethnie und Raucherstatus. Diese Differenzen sind aber für den historischen Vergleich versus Ceritinib nicht relevant, da nur der Studienarm der ALK-positiven Patienten eingeht. Die Basischarakteristika der ALK-positiven Gruppe weist darauf hin, dass dieser Studienarm potentiell repräsentativ für die Grundgesamtheit der Patienten mit ALK-positivem NSCLC ist.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, retrospektive Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, retrospektive Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: PFS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, retrospektive Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine RCT. Da keine randomisierten Behandlungsarme existieren ist dieses Kriterium als nicht relevant zu bewerten.

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:

Tabelle 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Lee 2013

Studie: Lee 2013

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Lee HY, Ahn HK, Jeong JY, Kwon MJ, Han JH, Sun JM, et al. Favorable clinical outcomes of pemetrexed treatment in anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer. Lung cancer. 2013;79(1):40-5.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine offene, retrospektive Analyse.

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:

Die Patienten wurden hinsichtlich ihres molekularbiologischen Status und / oder nach Therapie im klinischen Verlauf eingeteilt. Es gibt keine detaillierten Angaben zur Parallelität der Gruppen.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Basischarakteristika der Studiengruppen zeigen die typischen und erwarteten Unterschied hinsichtlich der Variablen Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Histologie. In den historischen Vergleich ging nur der Studienarm der ALK-positiven Patienten ein, die in zweiter oder weiterer Therapielinie Pemetrexed erhalten hatten. Für diese Subgruppe, werden keine Basischarakteristika dargestellt.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, retrospektive Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, retrospektive Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Ansprechen auf Therapie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine RCT. Da keine randomisierten Behandlungsarme vorliegen. Ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

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:

Endpunkt: PFS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, retrospektive Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine RCT. Da keine randomisierten Behandlungsarme vorliegen. Ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

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:

Tabelle 4-56 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Lee 2011

Studie: Lee 2011

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Lee JO, Kim TM, Lee SH, Kim DW, Kim S, Jeon YK, et al. Anaplastic lymphoma kinase translocation: a predictive biomarker of pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2011;6(9):1474-80.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine offene, retrospektive Analyse.

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:

Die Patienten wurden hinsichtlich ihres molekularbiologischen Status eingeteilt. Hinsichtlich der zeitlichen Parallelität der Gruppen gibt es keine Angaben in der Publikation.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Basischarakteristika wiesen Unterschiede der Studienarme hinsichtlich des Alters und der Therapie aus. Für den historischen Vergleich versus Ceritinib sind diese Differenzen jedoch nicht relevant. Es geht nur der Studienarm, der ALK-positiven Patienten ein.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, retrospektive Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, retrospektive Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Ansprechen auf Therapie****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, retrospektive Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine RCT. Da keine randomisierten Behandlungsarme vorliegen, ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

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:

Endpunkt: PFS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, retrospektive Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine RCT. Da keine randomisierten Behandlungsarme vorliegen, ist dieses Kriterium als nicht zutreffend zu bewerten.

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:

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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
